

# Síndrome hemofagocítico en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con ibrutinib. A propósito de dos casos

FERNÁNDEZ-BRAVO RODRIGO J, FLOR GARCÍA A, MARTIN NIÑO I, BARREDA HERNÁNDEZ D

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

Fecha de recepción: 23/01/2022 - Fecha de aceptación: 25/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400018>

## RESUMEN

Se presentan dos casos de sospecha de síndrome hemofagocítico secundario en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tratados con ibrutinib, síndrome que puede ser letal y que tiene lugar por una activación inmune excesiva. En el presente artículo se describe el desarrollo del síndrome, su diagnóstico, el tratamiento y su desenlace, acorde a las

guías y protocolos de diagnóstico, actuación y tratamiento. Es destacable por el hecho de ser una reacción adversa rara de la que no se conoce muy bien la causa, multifactorial, de diferente inicio y evolución, como ocurre en los dos casos que se presentan, no recogida en ficha técnica. Se sitúan los casos junto a un pequeño número de casos también publicados.

Palabras clave: **Ibrutinib, síndrome hemofagocítico, leucemia linfocítica crónica, farmacovigilancia, reacción adversa.**

## *Haemophagocytic syndrome in patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib. Two cases report*

### SUMMARY

We presented two cases of suspected secondary haemophagocytic syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib, syndrome that

could be letal and that occurs due to excessive immune activation. This article describes the evolution, diagnosis, treatment,

and denouement, according to protocols and guidelines for diagnosis and therapeutic decision-making. It is noteworthy, because is a rare adverse event, not present in product monograph, whose cause is not well known, multifactorial, with different onset and evolution, as in the two cases presented. The cases are placed next to a small number of published cases.

Key words: **Ibrutinib, haemophagocytic syndrome, chronic lymphocytic leukaemia, pharmacovigilance, adverse reaction.**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF), condición que pone en peligro la vida, se origina a partir de una descontrolada activación inmune resultando en inflamación excesiva, con tasas de mortalidad elevadas debido al retraso en el diagnóstico e incluso después de proporcionar tratamiento. El SHF secundario o adquirido, puede ocurrir a cualquier edad, pudiendo ser desencadenado por varios factores, desórdenes autoinmunes, reumatológicos, neoplasias, factores idiópatos o infecciones, siendo la infección viral el factor global más habitual<sup>1,2</sup>.

Ibrutinib, incluye entre sus indicaciones, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC), tratados o no previamente.

Se han descrito varios casos de SHF en pacientes tratados con ibrutinib<sup>3-5</sup>.

Los principales criterios de diagnóstico son el HLH y Hscore, ambos consolidados para diagnóstico de precisión (ver tabla 1)<sup>6</sup>.

El tratamiento en adultos, basado en el protocolo HLH-94, con consenso de uso, según las últimas recomendaciones, consiste: etopósido 150 mg/m<sup>2</sup>, 2 administraciones/semana las dos primeras, y 1 administración/semana hasta la octava. Los ajustes posológicos se realizan en base a función renal. Se suele emplear junto a dexametasona (corticoide de elección), 2-10mg/m<sup>2</sup>/día las dos primeras semanas y luego en pauta decreciente hasta la octava semana. También se puede emplear ciclosporina 6mg/kg/día en varias dosis, empezando en semana 9, en pacientes muy graves<sup>2,7,8</sup>.

**Tabla 1. Principales criterios de diagnóstico, HLH y Hscore, consolidados para diagnóstico de precisión**

<b>HLH-2004 criterios: 5 deben darse en ausencia de diagnóstico molecular</b>	<b>HScore: calculado por puntaje según cada parámetro</b>  <a href="https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome">https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome</a>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre (&gt;38,3°C)</li> <li>2. Esplenomegalia</li> <li>3. Citopenias en sangre periférica que afecten al menos a 2 de los 3 linajes: hemoglobina &lt;9 g/dl plaquetas &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L neutrófilos &lt;1 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>4. Hipertrigliceridemia (&gt;265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno &lt;150 mg/dl)</li> <li>5. Hemofagocitosis en médula ósea, ganglio o bazo</li> <li>6. Disminución o ausencia de actividad citotóxica de las células <i>natural killer</i></li> <li>7. Hiperferritinemia (&gt;500 ng/ml)</li> <li>8. Elevación del receptor soluble de la interleucina 2 (sIL-2R) &gt;2.400 U/ml</li> </ol>	Conocida inmunosupresión <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO [0]</li> <li>• SI [18]</li> </ul> Temperatura <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;38,4°C [0]</li> <li>• 38,4-39,4°C [33]</li> <li>• &gt;39,4°C [49]</li> </ul> Organomegalia <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO [0]</li> <li>• Hepatomegalia o esplenomegalia [23]</li> <li>• Hepatomegalia y esplenomegalia [38]</li> </ul> Citopenias ( hb ≤9,2 g/dL, leucocitos ≤5.000/μL, plaquetas ≤110.000/μL) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 línea [0]</li> <li>• 2 líneas [24]</li> <li>• 3 líneas [34]</li> </ul> Ferritina (ng/mL) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2.000 [0]</li> <li>• 2.000-6.000 [35]</li> <li>• &gt;6.000 [50]</li> </ul> Triglicéridos (mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;132,7 [0]</li> <li>• 132,7-354 [44]</li> <li>• &gt;354 [64]</li> </ul> Fibrinógeno (mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;250 [0]</li> <li>• &lt;250 [30]</li> </ul> GOT (U/L) <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;30 [0]</li> <li>• &gt;30 [19]</li> </ul> Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea <ul style="list-style-type: none"> <li>• No [0]</li> <li>• Si [35]</li> </ul>

**DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS**

Las evoluciones analíticas pueden observarse en tabla 2.

**Caso 1**

Varón, 66 años, diagnosticado de LLC-B estadio 4-Rai y C-Binet en 2016 que recibió tratamiento 1ª línea con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

A inicios de 2020 presentó progresión, comenzándose con ibrutinib, 420 mg/día, con mejora de síntomas B, pero, a los 3 meses, se evidencia progresión patológica con fiebre intermitente, requiriendo ingreso. Se suspendió ibrutinib, iniciándose tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP). Habiendo transcurrido 3 meses del inicio de ibrutinib, y 1 ciclo R-CVP se analizó médula ósea observándose hemofagocitosis, con analítica y clínica compatible con SHF (véase tablas 1 y 2). Se inició tratamiento según protocolo HLH-94: etopósido (105 mg/m<sup>2</sup> ajustado a función renal), dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 semanas.

Tras un mes, presentó varios ingresos por encefalopatía hepática, pancitopenias, neutropenia febril y mal estado general, muy posiblemente secundarias al SHF. Posteriormente, ingresó de nuevo por fiebre, y mal estado general con múltiples complicaciones. Se inició ciclosporina 100 mg/12horas, recibiendo 16ª dosis de etopósido, y manteniendo dexametasona. Las dosis se fueron aumentando

progresivamente, alcanzándose: 20 mg/día dexametasona 112,5 mg/m<sup>2</sup> etopósido, 150 mg/12h ciclosporina. En este estadio, anatomía patológica en biopsia de hígado avala diagnóstico de SHF.

Durante este ingreso el paciente entró en fase irreversible, tras 5 años desde diagnóstico, causó exitus.

**Caso 2**

Varón, 45 años, diagnosticado en 2013 de LLC-B, estadio 2-Rai (no mutada). Recibió 6 ciclos FCR en 2017.

Dos años después, tras progresión, inicia ibrutinib, 420 mg/día. Tras 18 meses ingresa por neutropenia febril de 39°, sin claro foco, tiritona y sudoración profusa de 4 días de evolución, esplenomegalia y analítica compatibles con SHF (véase tablas 1 y 2). Se suspende ibrutinib e inicia tratamiento con dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día, observándose clara mejora clínica y analítica, por lo que se decide no iniciar tratamiento con etopósido. Tras 6 días, recibe alta con seguimiento estrecho. En posteriores revisiones el paciente refiere insomnio y astenia principalmente.

Meses después, presenta continua mejora del estado general, aunque con persistencia de insomnio, suspendiéndose dexametasona definitivamente.

Actualmente continua estable con vigilancia estrecha.

Ambos casos se han notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Tabla 2. Datos de analítica y clínica compatibles con síndrome hemofagocítico (SHF)

CASO 1					
	Diagnóstico LLC	Pre-ibrutinib	Final ibrutinib	Después ibrutinib	Fase irreversible
Neutrófilos	0,8	2,3	1,4	2,6	1,9
Leucocitos	2	5,4	2,1	3,1	2,1
Hb	13,5	11,8	9,3	9,8	9,4
Plaquetas	176	153	136	79	14
GOT	20	20	12	43	13
GPT	20	21	19	67	22
GGT	51	88	120	179	731
Bilirrubina	0,45	0,82	1,08	2,1	11,5
Ferritina	N/A	227,3	432,7	2376	22072
FG (mL/min)	>60	70	83	96	58
IgG	646	1026	432	305	186
IgM	8	48	8	6	<4
IgA	91	136	67	51	18
TG	N/A	136	130	241	379
Fibrinógeno	N/A	N/A	687	992	575
Fiebre	N/A	N/A	38,1	39,5	N/A
HS-SCORE			47, <1%	229 ,96-98%	
HLH 2004				SI	SI
CASO 2					
	Diagnóstico LLC	Pre-ibrutinib	Fin ibrutinib	1° control	2° control
Neutrófilos	2,9	2,5	3,7	1,6	1,5
Leucocitos	25,7	11,2	5,7	5,4	4,4
Hb	15,3	14,6	11,5	11,7	11,1
Plaquetas	115	70	19	90	98
GOT	17	24	197	19	19
GPT	33	22	201	40	37
GGT	57	29	386	52	40
Bilirrubina	0,58	0,62	1,9	0,94	0,86
Ferritina	N/A	N/A	8385,3	265,7	246,7
FG (mL/min)	>60	70	86	92	42
IgG	N/A	336	236	219	N/A
IgM	N/A	100	296	371	N/A
IgA	N/A	29	27	16	N/A
TG	N/A	N/A	254	150	160
Fibrinógeno	N/A	N/A	301	378	N/A
Fiebre	N/A	N/A	39	N/A	N/A
HS-SCORE			221 (96-98%)		
HLH 2004			NO		

## DISCUSIÓN

Es importante tener en cuenta que pacientes con ibrutinib podrían desarrollar un SHF secundario.

En el primer caso, el desarrollo del daño hepático provocado por el SHF condicionó su evolución. Un diagnóstico precoz, junto una suspensión temprana del ibrutinib, podría haber prevenido la evolución tórpida del paciente. El factor etario pudo contribuir al retraso en el diagnóstico y su desenlace.

En el segundo caso, se observó clara mejoría tras suspensión del ibrutinib e inicio de tratamiento con dexametasona. Destacar que hiperferritinemias muy elevadas se han observado con más sensibilidad en el diagnóstico de SHF, a pesar de no cumplir criterios HLH-2004, no pudiendo ser descartado un SHF, diagnóstico dificultoso, certero y único, sobre todo en ausencia de anomalías genéticas<sup>2,6,8</sup>.

Los criterios diagnósticos HS-SCORE, SA-HS, y HLH-2004, aplicados en nuestros pacientes, avalan el diagnóstico. Establecer la asociación con ibrutinib completamente es difícil, no obstante, hay indicios clínicos que apuntan a ello, y por tanto deben ser tenidos en cuenta.

A diferencia de otros casos publicados<sup>3-5</sup>, el caso 2 tardó más tiempo en desarrollar el SHF secundario desde el inicio con ibrutinib. Pudiendo ser plausible una variabilidad en el desarrollo del SHF secundario a ibrutinib debido a las características del mismo. No obstante, al ser un pequeño número de casos, no permite establecerlo con claridad.

Cavallari *et al.*<sup>5</sup> publicaron un caso de SHF secundario a los 7 días de inicio de ibrutinib en un paciente con LLC refractario y reactivación por virus de Epstein Barr (EBV) documentada. Al igual que Ambider *et al.*<sup>4</sup>, pero sin EBV. Ambos casos recibieron quimioterapia previa. Presentaron debut más rápido (7 días frente 72 del Caso 1), propiciado por el EBV<sup>5</sup> e inmunosupresión por quimioterapia previa reciente<sup>4,5</sup>, no presente en el nuestro.

Hay casos publicados presentando debut de 1-2 semanas en pacientes de 54-77 años<sup>4,5,6</sup>, un caso de 63 años tuvo lugar 6 meses después<sup>4</sup>. Tiempo muy inferior frente a los 18 meses del Caso 2. Sin embargo, nuestro paciente tenía 45 años, diagnosticado 7 años previo. El factor etario ha podido contribuir a su tardía manifestación y reversibilidad tras suspensión de ibrutinib y tratamiento del SHF.

Un posible mecanismo, que explicara la contribución del ibrutinib, es su unión irreversible a las tirosina-quinasa de Bruton, contribuyendo a la desgranulación en las células Natural Killer, defecto funcional crucial en la patogénesis del SHF<sup>2,9</sup>.

La clínica del SHF manifiesta la importancia de su detección y actuación precoz para evitar daños irreversibles.

La presencia de varios casos notificados de SHF con ibrutinib hace necesario tener en cuenta esta posibilidad, y vigilar signos y síntomas que nos puedan permitir su rápido

diagnóstico y tratamiento. Para un posicionamiento claro de la relación entre ibrutinib y el SHF es necesario un mayor tamaño muestral que lo establezca.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt NS, Oshrine B, A Talano. J.Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leuk. Lymphoma*. 2019Jan; 60(1): 9-28.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516.
3. Poole A, Girard N, Clayton F, Tantravahi SK. Rapid onset of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with refractory chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017May; 58 (5):1258-1261.
4. Ambinder AJ, Hambley B, Shanbhag S, Merrill SA. Ibrutinib-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series from Johns Hopkins. *Am J Hematol*. 2019Nov; 94(11):E296-E299.
5. Cavallari M, Ciccone M, Falzoni S, Cavazzini F, Formigaro L, Di Virgilio F, et al. "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis after EBV reactivation and ibrutinib treatment in relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia". *Leuk Res Rep*. 2017Jan; 7(C):11-13.
6. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and Hscore. *Crit Care*. 2020 May; 24(1):1-9.
7. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Kenneth L McClain . UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-HYPERLINK> "https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history\_widget" hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history\_widget Última actualización: 11 mayo 2020. Consultado en 29 septiembre 2021.
8. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477.
9. Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, Herman SE, Butchar JP, Cheney C, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1957-60.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.