

Linfocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas

Romina Potanski^a , Lucía Barsante^a , María C. Garreta^a , Camila Lisanti^a , Sonia Rojas^a , Arturo de Mena^a

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una entidad rara que se caracteriza por un estado hiperinflamatorio secundario a la activación desregulada del sistema inmune con compromiso multisistémico. Puede ser primaria o hereditaria, o estar desencadenada por diversas enfermedades. La mortalidad sin tratamiento oportuno es del 50 % de los casos.

Se presenta el caso de una paciente de 1 año y 8 meses con diagnóstico reciente de infección por virus de inmunodeficiencia humana en estadio sida. Cursó internación para estudio e inicio de tratamiento antirretroviral durante la cual presentó múltiples intercorrientes infectológicas e inmunológicas. Se destacan dos episodios de linfocitosis hemofagocítica en contexto de inmunodeficiencia adquirida no controlada y coinfecciones oportunistas.

El objetivo de este reporte es destacar la importancia de la sospecha de LHH para un diagnóstico y tratamiento pertinente.

Palabras clave: linfocitosis hemofagocítica; VIH; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10293>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10293.eng>

Cómo citar: Potanski R, Barsante L, Garreta MC, Lisanti C, et al. Linfocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310293.

^a Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Romina Potanski: romipotanski@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2023

Aceptado: 16-1-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome de desregulación inmunitaria, agresivo y potencialmente mortal que fue descrito por primera vez en 1939.¹ Desde entonces, el conocimiento sobre esta entidad aumentó considerablemente. Existen dos subtipos: el primario, relacionado a mutaciones genéticas del sistema inmune, y el secundario, asociado a distintos factores desencadenantes (infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes, etc.).² En la mayoría de los casos, el cuadro está gatillado por un agente infeccioso; es más frecuente la asociación con infecciones virales (virus de Epstein Barr [VEB], citomegalovirus [CMV], virus herpes simple [HSV], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), bacterias (micobacterias), hongos (*Candida*) y parásitos (*Leishmania*).

El diagnóstico de LHH es problemático por su presentación variable y las características clínicas inespecíficas que comparte con otros procesos patológicos.² La presentación clínica clásica consiste en síndrome febril, hepatoesplenomegalia que asocia alteraciones analíticas como pancitopenia, transaminasas elevadas, hiperbilirrubinemia, hipofibrinogenemia, coagulopatía, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.² Para facilitar su reconocimiento, la Sociedad Internacional de Histiocitosis estableció criterios diagnósticos basados en características clínicas y hallazgos de laboratorio (*Tabla 1*).^{2,3}

Se estima que la mortalidad por LHH secundaria no tratada es del 50 %, pero en pacientes con enfermedades de base como

inmunodeficiencias, infección por VIH no controlada o cáncer puede ser superior aun con tratamiento.⁴ Sin embargo, con las terapias actuales se reportan tasas de supervivencia que oscilan entre el 50 % y el 70 %.²

El objetivo de este trabajo es alertar sobre esta entidad de baja frecuencia, pero potencialmente mortal, que puede confundirse con otras entidades, como sepsis o infecciones graves, por falta de sospecha clínica o desconocimiento de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 1 año y 8 meses, previamente sana, que consultó en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por síndrome febril prolongado y *muguet* extenso. Al examen físico, se encontraba en regular estado general, clínica y hemodinámicamente compensada, eutrófica, con palidez cutáneo-mucosa. Presentaba otitis media aguda bilateral; no presentaba adenopatías, visceromegalias u otro dato positivo. En este contexto, se realizó laboratorio, que evidenció aumento de transaminasas (aspartato-aminotransferasa [GOT] 2737, alanina-aminotransferasa [GPT] 752) con hemograma, función renal y coagulograma dentro de límites normales. Por sospecha de hepatitis de etiología desconocida, se internó para estudio.

Se realizó diagnóstico de infección por VIH de transmisión perinatal, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, carga viral mayor a 1 000 000 de copias/ml y recuento total de linfocitos T CD4+ 456/mm³ (14 %). Se solicitaron múltiples estudios complementarios

TABLA 1. Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica^{2,3}

Deben cumplirse al menos 5 de los 8 criterios	
1.	Fiebre >38 °C
2.	Esplenomegalia
3.	Citopenias (que afecten al menos 2 linajes en sangre periférica):
a.	Hemoglobina < 9 mg/dl
b.	Plaquetas < 100 000/mm ³
c.	Neutrófilos < 1000/mm ³
4.	Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
a.	Triglicéridos ≥ 265 mg/dl
b.	Fibrinogeno ≤ 1,5 g/l
5.	Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios o líquido cefalorraquídeo (LCR)
6.	Actividad de las células <i>natural killer</i> baja o ausente
7.	Ferritina > 500 µg/l
8.	CD25 soluble (receptor de interleucina-2 soluble) por encima de los límites normales para la edad

para descartar las principales infecciones oportunistas (tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosis, criptococosis, encefalitis, CMV, VEB), así como otras infecciones de transmisión sexual (hepatitis B, sífilis), y se inició la terapia antirretroviral (TARV) con raltegravir, lamivudina y zidovudina.

Luego de 10 días de internación, y tras 24 horas del inicio de la TARV, presentó empeoramiento del estado general, taquicardia y taquipnea, sin evidencia de visceromegalias, asociado a reaparición de síndrome febril y alteraciones analíticas (tricitopenias, persistencia de aumento de transaminasas, hipertrigliceridemia y aumento de ferritina y dímero D con proteína C reactiva normal) (Tabla 2). Se solicitaron cultivos microbiológicos (dos hemocultivos y urocultivo), que resultaron negativos, e inició antibioterapia empírica con cefotaxima y amikacina sin respuesta. Frente a este escenario, se consideró probable cuadro

de LHH secundario a infección no controlada por VIH. Se realizó búsqueda de infecciones virales concomitantes, resultando PCR VEB positivo con 2454 copias (presentaba previa PCR negativa) y PCR CMV negativa. Por cumplir con 4 criterios diagnósticos, no pudiéndose realizar determinación de CD25 soluble ni actividad de células NK por falta de disponibilidad de dichos estudios, y debido al pronóstico ominoso de esta entidad, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/dosis 3 días consecutivos y gammaglobulina humana hiperinmune 1 g/kg/dosis. Posteriormente, se evidenció resolución del síndrome febril, mejoría del estado general y de parámetros de laboratorio (descenso de transaminasas, ferritina y triglicéridos), lo que se interpretó como con buena respuesta a la terapéutica. Permaneció con corticoterapia de mantenimiento (dexametasona 10 mg/m²/día).

Luego de 22 días de instaurado el tratamiento

TABLA 2. Evolución de la paciente

Parámetros	Al ingreso	Ante primer LHH, día 12	Ante segundo LHH, día 40	
1. Fiebre >38 °C	Síndrome febril prolongado	Reinicia síndrome febril	Reinicia síndrome febril	
2. Esplenomegalia	No presentó	No presentó	No presentó	
3. Citopenias	Hemoglobina VN: 10,5-12 g/dl	9,9	9,2	
	Neutrófilos < 1000/mm ³	5110	2410	
	Plaquetas < 100 000/mm ³	182 000	151 000	
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia	Triglicéridos VN <75 mg/dl	217	377	
	Fibrinógeno VN: 150-450 mg/dl	359	199	
5. Hemofagocitosis en MO, bazo, ganglios o LCR	No se realizó	No se realizó	PAMO con hemofagocitos	
6. Actividad de células NK baja o ausente	No se realizó	No se realizó	No se realizó	
7. Ferritina	VN: 4,6-204 ng/dl	3706	9423	
8. CD25 soluble (receptor de IL 2 soluble) aumentado	No se realizó	No se realizó	No se realizó	
Otros	Alanina-aminotransferasa VN < 33 UI/l	961	1512	
	Aspartato-aminotransferasa VN < 32 UI/l	3309	8104	
	VEB	No detectable	2454 copias	No detectable
	CMV	No detectable	No detectable	6 645 000 copias
	HIV	1 000 000 copias/ml (>7 log)	No se repitió	338 copias/ml (2,53 log)
	Linfocitos CD4+	456/mm ³ (14 %)	No se repitió	506/mm ³ (13 %)

LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica, VN: valor normal, MO: médula ósea, LCR: líquido cefalorraquídeo, PAMO: punción aspiración de médula ósea, VEB: virus de Epstein-Barr, CMV: citomegalovirus, HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

con dexametasona, en contexto de descenso progresivo de esta, presentó desmejoría clínica junto con reaparición del síndrome inflamatorio (Tabla 2). Se repitieron estudios y se constató la persistencia de linfopenia CD4+ 506/mm³ (13 %) y PCR CMV 6 645 000 copias; se sospechó nuevamente LHH. Se realizó punción aspiración de médula ósea (PAMO) en la que se observó hiperplasia megacariocítica y hemofagocitosis (Figura 1), lo que confirmó la presunción diagnóstica. Recibió el mismo tratamiento antedicho asociado, además, a terapia antiviral con ganciclovir intravenoso durante 33 días hasta negativización de carga viral y habiendo descartado compromiso de órgano blanco.

Tras 94 días de internación, con el tratamiento adecuado de infección oportunista, VIH y LHH, la paciente alcanzó estabilidad clínica e inmunológica, y pudo continuar seguimiento ambulatorio.

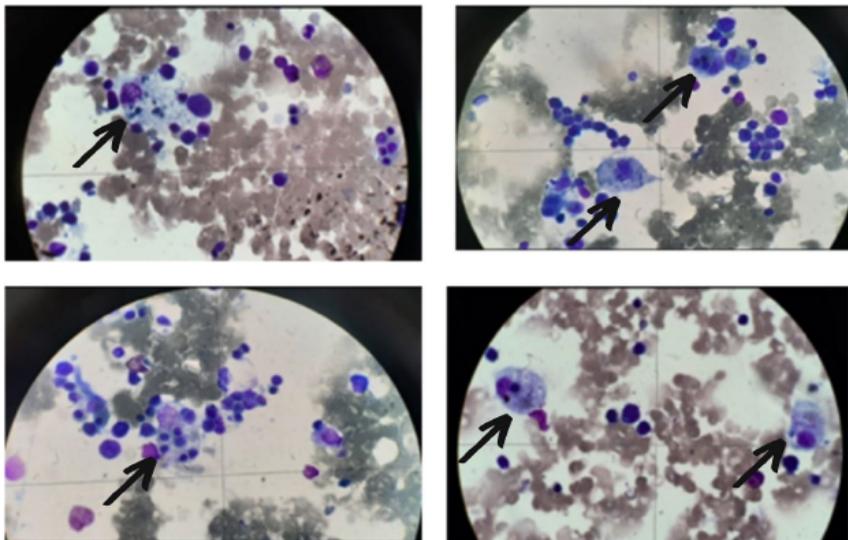
DISCUSIÓN

La LHH es un síndrome clinicopatológico de evolución potencialmente fatal caracterizado por una respuesta inmune no controlada e ineficaz que conduce a un estado de inflamación prolongada e intensa con compromiso multisistémico.⁵ Se clasifica en primaria y secundaria, y dentro de esta última se encuentra el síndrome de activación macrófaga.²

La primaria se produce por alteración de la función de linfocitos T y células *natural killer* por mutaciones en diversos genes, o asociadas a inmunodeficiencias primarias.^{2,5} En nuestra paciente, la LHH primaria fue desestimada por no contar con antecedentes familiares ni personales, y por encontrarse cursando infección aguda concomitante fue asumida como secundaria.

En cambio, la secundaria se asocia a distintos interruptores de la homeostasis inmunitaria en ausencia de mutaciones genéticas y antecedentes familiares. La forma más frecuente es la asociada a infecciones virales (VEB, CMV, virus herpes simple, VIH), bacterias (micobacterias), hongos (*Candida*) y parásitos (*Leishmania*).² Dentro de estos, el VEB está descrito como el principal agente infeccioso capaz de desarrollar LHH secundaria,² ya que tiene tropismo por las células B, genera la proliferación de células T citotóxicas y la activación de macrófagos.² Por lo tanto, ante la sospecha de LHH secundaria, es imprescindible realizar la búsqueda por medio de PCR de este virus.⁶ En nuestro caso, el VEB fue negativo al ingreso, luego presentó una carga viral demasiado baja como para asumirlo como responsable, y el chequeo posterior fue negativo. Por este motivo, el primer episodio fue asumido secundario a la infección no controlada por VIH, situación ya descrita previamente en la bibliografía.^{4,7}

FIGURA 1. Hemofagocitosis en médula ósea



Se observan macrófagos en fagocitosis activa, morfológica y fenotípicamente normales.

En los pacientes con infección por VIH, el curso de la enfermedad es más fulminante; esto podría deberse a la disregulación inmune y a la inmunodeficiencia de base que presentan, lo que los hace más vulnerables a infecciones oportunistas. A su vez, han sido descritos cuadros de LHH recidivante, como ocurrió con esta paciente.⁸

Por otra parte, la LHH puede aparecer en contexto de neoplasias malignas (leucemias o linfomas), trastornos metabólicos o tratamientos prolongados con fármacos inmunosupresores.^{2,9} Una variante de las formas secundarias la constituye el síndrome de activación macrofágica, que ocurre como complicación de algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis idiopática juvenil, el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Kawasaki, patologías descartadas o no presentadas en este caso.^{10,11}

El segundo episodio presentado por esta paciente claramente parece relacionarse a la infección por citomegalovirus, al presentar carga viral alta. Como diagnóstico diferencial en una paciente con infección VIH no controlada con muy alta carga viral y bajo recuento de CD4, luego de iniciado el TARV, se debe considerar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).¹² Esta entidad fue descartada dada la persistencia de linfopenia CD4+, y por presentar PAMO compatible con LHH.

Debido a la naturaleza de este síndrome y a la existencia de terapias que modifican el curso de la enfermedad, es crucial el diagnóstico temprano.¹³ El tratamiento de la LHH comprende la eliminación de los factores desencadenantes y el sostén clínico, así como también la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora. Estos tratamientos tienen como objetivo suprimir el estado hiperinflamatorio y la disregulación inmune que conlleva un daño de órgano y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.¹¹ Para esto suele emplearse corticoterapia (dexametasona 10 mg/m² según protocolos HLH-94, HLH-2004, en formas primarias, metilprednisolona en secundarias), inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas tales como inmunoglobulinas, ciclosporina A, etopósido, anakinra, timoglobulina, alemtuzumab, rituximab.³ En el caso presentado, no se requirió utilizar estas últimas dado que se logró controlar el estado hiperinflamatorio con corticoterapia y el tratamiento etiológico con antivirales.

Debido a la evolución dinámica, al riesgo de

recaída y los efectos adversos de los fármacos utilizados, resulta complejo establecer un protocolo estricto de tratamiento que se basa en la experiencia de cada centro.^{9,14}

Como conclusión, la LHH secundaria es un síndrome poco frecuente pero grave, que debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial ante un estado de hiperinflamación. Debido a la alta mortalidad de este síndrome, destacamos la importancia de su conocimiento, ya que la identificación temprana y el tratamiento oportuno modifican el pronóstico y la mortalidad de los pacientes. ■

Agradecimientos

A la Dra. Aurelia Fallo, infectóloga pediatra. Al Dr. Federico Novas, hematólogo pediatra.

REFERENCIAS

1. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234:194-8.
2. Standage SW, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;385-93.
3. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
4. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, et al. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac071.
5. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:177-82.
6. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376-82.
7. Fane MEL, Sellam I, Lakhali, Lemkhanet Z. Hemophagocytic Syndrome in Patients Living with HIV. *J HIV AIDS Infect Dis*. 2019;5:1-5.
8. Ramon I, Libert M, Guillaume MP, Corazza F, Karmali R. Recurrent haemophagocytic syndrome in an HIV-infected patient. *Acta Clin Belg*. 2010;65(4):276-8.
9. Kaçar AG, Celkan TT. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Med J*. 2022;39(5):309-17.
10. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29-44.
11. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86.
12. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:49-64.
13. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults.

Crit Care Med. 2022;50(5):860-72.

14. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-

associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 2019;109(5):612-7.