Arch Argent Pediatr. 2026;e202611152

Linfohistiocitosis hemofagocítica como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda

Agustina Zwirner[1], *Lucía Colombini*[1], *Bianca Aprigliano*[1], *Denise Farrán*[1]

RESUMEN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome hiperinflamatorio grave y potencialmente fatal, caracterizado por una activación inmune descontrolada y liberación masiva de citocinas. En pediatría, puede manifestarse como una forma inusual de debut oncohematológico; plantea un desafío diagnóstico por la superposición con cuadros infecciosos y manifestaciones propias de la enfermedad oncológica. Su reconocimiento precoz es crucial, dado el rápido deterioro clínico y la necesidad de instaurar tratamiento específico oportuno.

Se presenta el caso de un niño de 8 años, previamente sano, que consultó por síndrome febril prolongado y pancitopenia, al que se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda tipo T (LLA-T). Durante la inducción de la remisión, se observaron en forma asociada aspectos clínicos y de laboratorio (ferritina elevada, fibrinógeno disminuido y triglicéridos elevados) que orientaron al diagnóstico de LHH. Se administró tratamiento inmunomodulador, con evolución favorable.

Este caso demuestra la importancia de considerar la LHH como forma de presentación en pacientes pediátricos con debut oncohematológico.

Palabras clave: *linfohistiocitosis hemofagocítica; leucemia linfoblástica aguda; hiperferritinemia; deficiencia de fibrinógeno; pediatría.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11152
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11152.eng

Cómo citar: Zwirner A, Colombini L, Aprigliano B, Farrán D. Linfohistiocitosis hemofagocítica como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611152. Primero en Internet 19-NOV-2026.

[1] *Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Agustina Zwirner: aguszwirner@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 14-5-2026*
Aceptado*: 26-8-2026*

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 hiperinflamatorio potencialmente mortal, caracterizado por una activación inmune desregulada, producción excesiva de citocinas, daño tisular y falla multiorgánica.[1]

Se clasifica en formas primarias —de origen genético— y secundarias, asociadas a infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias, particularmente hematológicas.[2] Dentro de este último grupo, las leucemias y los linfomas pueden asociarse al desarrollo de LHH secundaria, ya sea como enfermedad subyacente o como desencadenante del síndrome hiperinflamatorio.

La LHH representa un desafío diagnóstico por su presentación inespecífica, con fiebre persistente, citopenias, ferritina elevada, fibrinógeno disminuido y triglicéridos elevados, lo que puede confundir con infecciones o complicaciones del tratamiento oncológico.[3]

En pediatría, la asociación entre LHH y enfermedades oncohematológicas está descrita, aunque su presentación como forma inicial de una leucemia linfoblástica aguda (LLA) es infrecuente, por lo que puede retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento específico.[4] Presentamos el caso de un paciente pediátrico en quien la LHH constituyó la manifestación inicial de una LLA tipo T, destacando los desafíos diagnósticos y terapéuticos asociados.

CASO CLÍNICO

Un niño de 8 años de edad sin antecedentes personales de relevancia consultó en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) por un síndrome febril de 8 días de evolución asociado a vómitos aislados. Concurrió previamente a otro centro, donde indicaron tratamiento sintomático, sin respuesta y con posterior decaimiento.

Al examen físico, se encontraba en buen estado general, taquicárdico y eupneico. Presentaba petequias cervicales y un hematoma abdominal de 1 cm. A la palpación, no se evidenciaron adenopatías ni visceromegalias. No presentaba fiebre.

Ante dichos hallazgos, se realizó un laboratorio que evidenció pancitopenia (glóbulos blancos de 700/mm^3, hemoglobina de 9,6 g/dl y plaquetas de 38 000/mm^3), lactato deshidrogenasa aumentada (1280 U/L) y coagulograma dentro de límites normales. Con dichas alteraciones, se internó para estudio y eventual tratamiento.

Se realizó una punción aspiración de médula ósea (PAMO) donde se identificaron células blásticas con inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda T (con expresión de marcadores CD45, CD34, CD7, CD3, CD99, CD44 y TdT), sin evidencia de eventos hemofagocíticos. Con este resultado, comenzó quimioterapia según el protocolo GATLA ALLIC BFM 2022 y se instauraron medidas de prevención del síndrome de lisis tumoral.

A las 48 horas de su ingreso, presentó síndrome febril y *shock* distributivo con respuesta a fluidos, con hemocultivos y urocultivo negativos, y detección de enterovirus/rinovirus en el aspirado de secreciones nasofaríngeas. Recibió antibioticoterapia empírica con piperacilina-tazobactam y vancomicina, que se suspendió a los 4 días tras obtener hemocultivos negativos y ante la identificación viral.

Durante 20 días, persistió febril con múltiples hemocultivos negativos y aumento progresivo de marcadores inflamatorios: ferritina de 8976 ng/ml, hipofibrinogenemia grave (<40 mg/dl), hipertrigliceridemia (755 mg/dl) y pancitopenia (glóbulos blancos de 980/mm^3, hemoglobina de 7,9 g/dl, plaquetas 109 000/mm^3). El cuadro se interpretó retrospectivamente como una LHH en contexto de debut oncohematológico.

Se administró gammaglobulina 1 g/kg con respuesta parcial, persistiendo con requerimiento de fibrinógeno sustitutivo en múltiples ocasiones, elevación de la ferritina, hipertrigliceridemia y pancitopenia. Recibió tratamiento con dexametasona 0,6 mg/kg/día durante 15 días con descenso progresivo hasta completar 28 días, evidenciando una lenta pero sostenida mejoría de los parámetros inmunohematológicos: fibrinógeno 260 mg/dl, tiempo de protrombina 13,8 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activada 33 segundos y ferritina de 2033 ng/ml.

Al inicio, como parte del estudio del síndrome febril persistente, se realizaron múltiples hemocultivos, todos negativos, búsqueda mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus, herpes simple 6 y 7, poliomavirus JC y BK negativas, descartando causa infectológica.

Por haber presentado LHH en contexto de debut oncohematológico de rápida progresión, se realizó determinación de inmunoglobulinas: IgG 833 mg/dl, IgA 105 mg/dl, IgM 62 mg/dl. Con valores de IgG e IgM por debajo del límite inferior, se indicó profilaxis antibiótica con amoxicilina. También se realizó estudio del complemento

y poblaciones linfocitarias normales, así como determinación de anticuerpos factores antinúcleo citoplasmático, antimúsculo liso, anticuerpos antimicrosomales hepatorrenales tipo 1 negativos, perfil celíaco (anticuerpos antitransglutaminasa IgA) normal, perforinas y CD25 normales.

Durante la evolución, presentó sobrecarga hídrica con edemas, derrame pleural bilateral, ascitis y derrame pericárdico con dilatación de cavidades izquierdas, que resolvió con diuréticos. Presentó, además, hiponatremia asintomática interpretada como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundaria a inflamación sistémica.

Si bien inicialmente con el tratamiento instaurado evidenció una mejoría sostenida de los parámetros inmunohematológicos, a los 6 meses, ante una nueva infusión de quimioterapia, presentó valores de laboratorio alterados (plaquetopenia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia y elevación de la ferritina) pese a encontrarse asintomático. Ante el antecedente de LHH, se interpretó como una nueva reactivación y recibió gammaglobulina, con normalización de los parámetros.

A un año del diagnóstico, el paciente se encuentra en mantenimiento y en remisión de su leucemia. Como secundarias a la enfermedad de base, presenta tubulopatía secundaria a quimioterapia que requiere suplementación de potasio y calcio, e hipertensión arterial secundaria en tratamiento con enalapril.

DISCUSIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico provocado por una respuesta inmune desregulada a desencadenantes infecciosos, neoplásicos, autoinmunitarios o metabólicos.[5] Se caracteriza por la hiperproducción de citocinas proinflamatorias capaz de generar daño tisular multiorgánico irreversible. Se reconocen dos formas: la primaria, o genética, y la secundaria, asociada a infecciones, neoplasias, enfermedades reumatológicas o autoinmunitarias.[6] En este último contexto, suele denominarse síndrome de activación macrofágica (SAM).

La LHH asociada a enfermedades oncohematológicas representa una de las formas de mayor gravedad con una elevada mortalidad, especialmente cuando el diagnóstico se retrasa.[3] Si bien está descrita, su presentación como forma inicial de una LLA es infrecuente y puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento específico.[4] Una serie reciente de Lehmberg *et al*. estimó que aproximadamente el 8 % de los casos pediátricos de LHH se asociaban a malignidad, predominantemente linfomas de células T.[7] Asimismo, tanto la quimioterapia como algunas inmunoterapias han sido relacionadas con el desarrollo de LHH.[8]

En el caso presentado, la fiebre persistente, citopenias y elevación de marcadores inflamatorios plantearon el principal desafío clínico: diferenciar entre infección, actividad tumoral y activación macrofágica. Esta superposición clínica ha sido ampliamente descrita en la literatura y explica la frecuente demora diagnóstica.[3]

En este contexto, la elevación marcada de la ferritina, la hipofibrinogenemia y la hipertrigliceridemia constituyen hallazgos orientadores hacia LHH. Particularmente, niveles de ferritina superiores a 5000-10 000 ng/ml se asocian fuertemente con este diagnóstico.[1]

La fisiopatología de la LHH en pacientes con LLA se relaciona con una activación aberrante de linfocitos T y macrófagos, acompañada de liberación masiva de citocinas proinflamatorias, como IFN-γ, IL-1, IL-6 y TNF-α, que perpetúan el estado hiperinflamatorio.[1,5,6] Este fenómeno podría tener especial relevancia en las LLA de estirpe T, dado el rol central de estos linfocitos en la regulación de la respuesta inmune.

Otro aspecto relevante es el papel de los desencadenantes infecciosos. En este paciente, la detección de enterovirus/rinovirus podría haber actuado como gatillo inflamatorio sobre un huésped con enfermedad oncohematológica subyacente, mecanismo previamente descripto en formas secundarias de LHH.[1,2,6]

En cuanto al tratamiento, el abordaje de esta patología implica tratar simultáneamente la inflamación y la causa subyacente.[5,6,8] En el caso presentado, se utilizaron corticoides e inmunoglobulina con respuesta parcial, en línea con estrategias terapéuticas utilizadas en formas secundarias. La evolución con recaída bioquímica tras nuevas fases de quimioterapia refuerza el concepto de que la LHH puede reactivarse frente a estímulos inflamatorios adicionales, incluso en pacientes clínicamente estables.[1]

En los últimos años, se han incorporado terapias dirigidas, como emapalumab (anti-IFN-γ), aprobado para LHH primaria refractaria o recurrente,[9] y ruxolitinib (inhibidor JAK1/JAK2), con resultados promisorios en población

pediátrica.[10] Anakinra (antagonista de IL-1) constituye una alternativa especialmente en LHH secundaria y SAM.[11] Estas estrategias reflejan un abordaje cada vez más individualizado de la inflamación exacerbada.

Finalmente, este caso resalta varios aspectos relevantes: la LHH puede constituir la forma de presentación inicial de una neoplasia hematológica, la sospecha precoz resulta fundamental para evitar retrasos diagnósticos y el abordaje requiere un enfoque multidisciplinario. La identificación temprana y el tratamiento oportuno pueden modificar el pronóstico. Cabe destacar que la presentación inicial de LHH en una LLA-T, como en el caso descrito, constituye un escenario particularmente infrecuente, ya que la mayoría de los casos reportados corresponden a LHH desarrollada durante el tratamiento quimioterapéutico y no como debut de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2025;392(6):584-98. doi:10.1056/NEJMra2314005.
2. Deana A, Sanchez Tovar E, Sossi M, Segovia Gira C, Morici M, Merhar C, et al. Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos. Experiencia de una institución. *Hematología*. 2022;26(3):89-95. doi:10.48057/hematologa.v26i3.498.
3. Hernández-Jiménez P, Díaz-Pedroche C, Laureiro J, Madrid O, Martín E, Lumbreras C. Linfohistiocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(11):495-8. doi:10.1016/j.medcli.2016.07.031.
4. Casares Diaz SA, Milanesio M, Amelia EM, Saad EJ, Guanchiale L, Alomar JM. Linfohistiocitosis hemofagocítica como presentación de Linfoma de células-T. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021;78(3):317-21. doi:10.31053/1853.0605.v78.n3.30373.
5. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr* (*Engl Ed*). 2018;89(2):124.e1-8. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.003.
6. Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia Rubio C, Bastida Vila P, Llort Sales A, Elorza Álvarez I, Olivé Oliveras T, et al. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(2):110-6. doi:10.1016/j.anpedi.2009.04.008.
7. Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttorp M, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol*. 2015;170(4):539-49. doi:10.1111/bjh.13462.
8. 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. doi:10.1007/s40272-019-00367-1.
9. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1811-22. doi:10.1056/NEJMoa1911326.
10. Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2022;139(24):3493-504. doi:10.1182/blood.2021014860.
11. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):326-34. doi:10.1002/art.41103.