

Anzures Gutiérrez, Socorro A.¹ Reyes Hernández, Katy L.
 Alatoma Medina, Norma E.¹ López Cruz, Gerardo²
 Reyes Gómez, Ulises² Pérez Pacheco, Ofelia²
 Soria Saavedra, Francisco³ Juárez Velasco, Rodrigo²
 Quero Hernández, Armando²

Síndrome hemofagocítico secundario a virus Epstein-Barr

Hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection

Fecha de aceptación: octubre 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. El síndrome hemofagocítico es una entidad nosológica heterogénea. Se caracteriza por proliferación histiocítica benigna, histológicamente la hemofagocitosis se presenta en órganos del sistema hemofagocítico nuclear. Se han notificado casos asociados a virus, bacterias y parásitos.

CASO CLÍNICO. Se trata de una niña de cinco años, con fiebre intermitente de un año de evolución, presentó hepatoesplenomegalia, anemia y pancitopenia. Dentro de su enfoque de estudio, la serología mostró anticuerpos para Epstein-Barr: EBC IGM 10 EBNA IGG 47.8 EA IGG 150 VCA IGG 750, así como hipertrigliceridemia >2 g/l, hipofibrinogenemia (<150 mg/dl) e hiperferritinemia (>500 ng/mL). En la médula ósea se observó hemofagocitosis, por lo que se concluyó síndrome hemofagocítico. El manejo de la paciente fue multidisciplinario.

CONCLUSIÓN. El diagnóstico del síndrome hemofagocítico es complicado y muchas veces tardío, ya que al principio puede simular la presencia de otras enfermedades infecciosas, se requiere realizar estudios complementarios que permitan hacer un diagnóstico diferencial correcto.

Palabras clave: *síndrome hemofagocítico, virus Epstein-Barr, niños.*

Abstract

INTRODUCTION. Hemophagocytic syndrome is a heterogeneous nosological entity. It is characterized by benign histiocytic proliferation, histologically hemophagocytosis occurs in organs of the nuclear hemophagocytic system. Cases associated with viruses, bacteria and parasites have been reported.

CASE REPORT. 5-year-old female preschool, with intermittent fever of one year evolution, she had hepatosplenomegaly, anemia, pancytopenia. Within his study approach, serology showed antibodies for Epstein-Barr: EBC IGM 10 EBNA IGG 47.8 EA IGG 150 VCA IGG 750, as well as hypertriglyceridemia >2 g/l, hypofibrinogenemia (<150 mg/dl) and hyperferritinemia (>500ng/mL). Hemophagocytosis in the bone marrow was documented and hemophagocytic syndrome was diagnosed. His management was multidisciplinary.

CONCLUSIÓN. Hemophagocytic syndrome diagnosis is complex and often late, and can simulate the presence of other infectious diseases. It is important to carry out complementary studies that allow a correct differential diagnosis.

Keywords: *hemophagocytic syndrome, Epstein-Barr virus, children.*

Introducción

En 1939 se describió por primera ocasión la linfocitosis hemofagocítica (LH), o síndrome hemofagocítico (SH). Inicialmente Scott y Robb Smith la denominaron reticulosis

histiocítica medular, una condición que se caracteriza por la presencia de fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea.¹⁻³ Para el año de 1952 ya se le identificaba como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica.¹ La LH, que también

¹ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital de Ginecopediatría Núm. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social de León, Guanajuato

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca; Academia Mexicana de Pediatría

³ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General, Secretaría de Salud, Tepic, Nayarit

⁴ Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Correspondencia: Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez
 Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Regional de Guanajuato
Dirección electrónica: azarell77@hotmail.com y/o reyes_gu@yahoo.com

era conocida como síndrome hemofagocítico familiar (SHF), se asociaba a causas infecciosas, neoplásicas, enfermedades autoinmunes (síndrome de activación de macrófagos), así como algunas enfermedades metabólicas, dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada.^{1,4}

El SH es la proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas, que se caracterizan por una activación y proliferación no maligna e incontrolada de macrófagos y linfocitos T, causante de los principales signos de este síndrome, que se clasifican en dos grupos: primario o genético y secundario.⁵⁻⁷ El SH es un síndrome clínico que se asocia a una gran variedad de causas; los virus son los agentes etiológicos más comunes de infecciones desencadenantes de SH, y es el virus Epstein-Barr (EBV) el que desencadena 74% de los casos en niños.^{4,8,9}

Otros desencadenantes virales incluyen citomegalovirus (CMV), adenovirus, influenza A, dengue y ébola; enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Kawasaki; en algunos países también la leishmaniasis, las neoplasias, en particular las leucemias (la leucemia linfoblástica B aguda es la neoplasia que más se relaciona con malignidad).^{4,9} El SH es una complicación que puede presentarse después de un trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de una artritis idiopática juvenil.⁹

La linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser primaria o secundaria. La primaria se diagnostica en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células *natural killer* (NK), células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos, que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos y hemofagocitosis, es más común en menores de un año, el 90% de estos casos no sobrepasan los dos años de edad. La linfohistiocitosis secundaria, también llamada reactiva, habitualmente se manifiesta en adultos con una media al diagnóstico de 50 años, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, puede estar condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico asociado con infección o IAHS).^{2,10}

La linfohistiocitosis hemofagocítica es parte de la familia de histiocitosis y neoplasias de células dendríticas y macrófagos, e incluye los siguientes grupos:

- Grupo L (relacionado con las células de Langerhans)
- Grupo V (histiocitosis cutánea y mucocutánea)
- Grupo M (histiocitosis malignas)
- Grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman)
- Grupo H (linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos)

En relación con su fisiopatología, las células NK y los linfocitos T eliminan a las células infectadas por virus mediante varios mecanismos, que dependen de la muerte mediada por gránulos citotóxicos. Las células presentadoras de antígenos se acumulan y continúan estimulando a las células T, lo que aumenta aún más la activación y proliferación de células T. Se produce un círculo vicioso de proliferación linfohistiocítica continua e hipercitocinemia, que ocasiona daño tisular generalizado y síndrome hiperinflamatorio de linfohistiocitosis hemofagocítica pediátrica, que ponen en peligro la vida.^{7,11}

El virus Epstein-Barr es un virus que se puede detectar en más de 95% de la población humana, causante en la edad pediátrica y adulta de linfohistiocitosis. La mayoría de las personas son asintomáticas y permanecen toda su vida en un estado de infección crónica (IgG positivo).^{3,12}

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico compatible con hemofagocitosis por el virus Epstein-Barr. Se revisan conceptos actuales del diagnóstico y tratamiento.

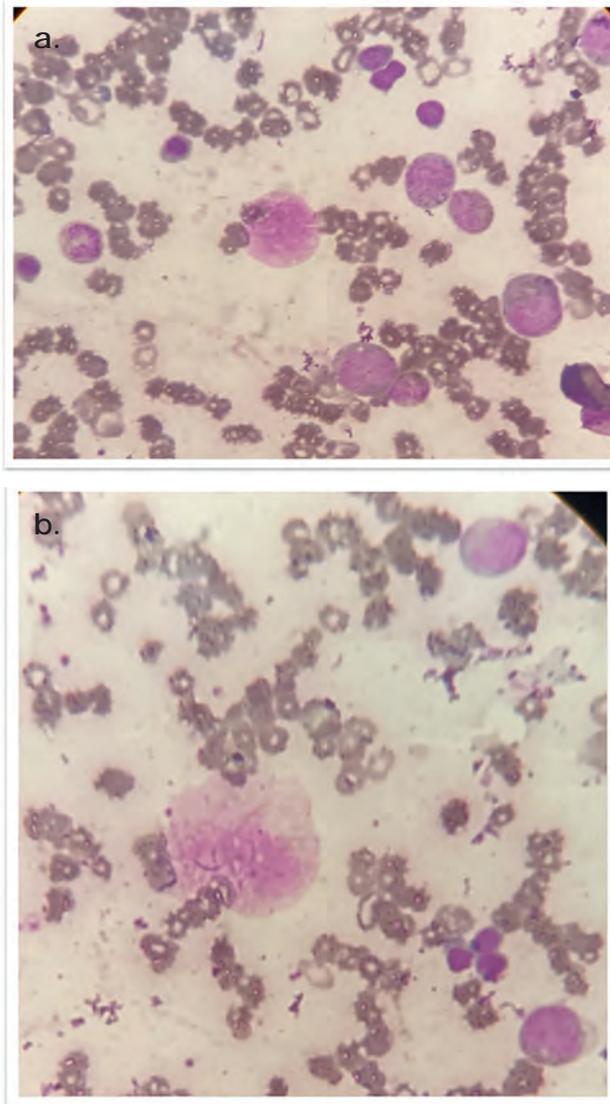
Caso clínico

Exponemos el caso de una niña de cinco años, con un año de evolución con fiebre intermitente, sin predominio de horario, multitratada como cuadros infecciosos respiratorios, un mes antes de su ingreso con astenia, adinamia, hiporexia, ataque al estado general, palidez de tegumentos, distensión abdominal, epistaxis y persistencia de fiebre. Durante el ingreso, con palidez de tegumentos, ++++ adenomegalias cervicales de 1 cm e inguinales de 0.5 cm bilaterales, móviles, no dolorosas y no adheridas a planos profundos. Soplo holosistólico plurifocal grado IV/VI. Hepatomegalia de 8 × 7 × 7 cm, consistencia firme y esplenomegalia a nivel de la cicatriz umbilical, con equimosis en los sitios de venopunción (figuras 1 y 2).

Figura 1.
Paciente postrada, con distensión abdominal a expensas de hepatoesplenomegalia



Figura 2.



a. Frotis del aspirado de médula ósea (100x), con celularidad disminuida, población mielóide de tipo reactiva y un histiocito con eritrofagocitosis. b. Acercamiento a un macrófago eritrofagocitando

Biometría hemática: leucocitos de $2\ 300/\text{mm}^3$, linfocitos 84%, segmentados 10%, monocitos 6%, plaquetas $62\ 000/\text{mm}^3$, reticulocitos 6%, Hb 6.6g/dl, Hto 20%, HCM: 30 pgr, TP 20 seg. Proteínas 5.6 g/dl, albúmina 2.9g/dl, globulina 2.7g/dl, ALT 28 UI/L, AST 60 UI/L, FA 155U/L, Ca 7.9 mg/dl, fósforo 4mg/dl, DHL 2325 UI/L. Hemocultivo: negativo. Serología para VIH negativa, perfil TORCH negativo, anticuerpos para Epstein-Barr EBC IGM 10 U, EBNA IGG 47.8 U, EA IGG 150 U, VCA IGG 750 UI. Lo cual indica enfermedad crónica con reactivación. Factor reumatoide negativo. Proteína c reactiva 55.7 mg/dl, triglicéridos 249 mg/dl, fibrinógeno 280 mg/dl, ferritina 812 mcg/ml, reacción de Huddleson: negativo, mielocultivo: negativo, cultivo de heces y urocultivo: negativo, biopsia de hueso: con síndrome de hemofagocitosis (figuras 1 y 2). La paciente fue enviada al Servicio de Hematología para su manejo multidisciplinario. Como tratamiento base se indicaron esteroides

(dexametasona), ciclosporina, ganciclovir, inmunoglobulina, paquete globular compatible y el protocolo HLH-2004 (ver más adelante el tratamiento). Seis semanas después se observó evolución a la mejoría. Actualmente está en control externo en los servicios de Hematología e Infectología.

Discusión

El síndrome hemofagocítico (SHF) reactivo, o síndrome de activación macrófaga, es una entidad nosológica heterogénea que clínicamente se manifiesta con fiebre, anemia, pancitopenia, falla orgánica múltiple; se caracteriza por una proliferación histiocítica benigna generalizada, histológicamente presenta hemofagocitosis en los órganos del sistema fagocítico mononuclear (bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado).^{12,13} La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria, en el pasado también llamada síndrome hemofagocítico asociado a virus (VAHS) y/o síndrome hemofagocítico asociado a malignidad (MAHS), generalmente se desencadena por una infección, un trastorno autoinmune o una neoplasia maligna en pacientes sin anomalías genéticas conocidas, es una activación mortal y no regulada de macrófagos y linfocitos que da lugar a una tormenta de citoquina. Se desconoce su prevalencia por su etiología heterogénea, y el diagnóstico se realiza en forma tardía debido a que su cuadro clínico es muy inespecífico.¹³⁻¹⁵

En Estados Unidos se reporta una prevalencia de 1 por 100 mil nacidos vivos, y de 1 por 50 mil nacidos vivos en Suecia. En México se desconoce la cifra exacta. La mayor incidencia se encuentra en niños y adolescentes, con mayor frecuencia entre los asiáticos y los nativos americanos.¹⁶ Uribe Franco y colaboradores²⁶ mencionan que el virus de Epstein-Barr es uno de los principales agentes etiológicos causantes de linfohistiocitosis, también señalan que el cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, además de exantema cutáneo, linfadenopatía y manifestaciones neurológicas. En los estudios de laboratorio se observa que los pacientes presentan trombocitopenia, anemia, neutropenia, alteraciones de la función hepática y se comprueba la serología positiva del virus de Epstein-Barr. De acuerdo con los síntomas y signos clínicos presentados por nuestra paciente, coincide en cuanto al cuadro clínico, así como con los datos arrojados en los estudios de laboratorio. Algunas investigaciones reportan una mayor incidencia de primoinfección por VEB en niños de dos a siete años, con mayor incidencia en el sexo femenino, y se menciona que la primoinfección por virus Epstein-Barr clínicamente se manifiesta con fiebre, adenopatías cervicales, faringoamigdalitis exudativa, hepatoesplenomegalia y exantema.

El diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) asociada al virus Epstein-Barr se debe confirmar con estudios de laboratorio con: un nivel sérico alto de ferritina, lactato deshidrogenasa, cd25 soluble y cápside viral elevada. La linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a VEB representa el 40% de las linfohistiocitosis. Histológicamente, las células τ positivas y los histiocitos hemofagocitosis están dispersos en las sinusoides de la médula ósea y el hígado. Las células τ expresan cd8 y granzima B, puede haber infiltración de células NK. La linfohistiocitosis hemofagocítica se

puede controlar de manera efectiva en más de 90% de los pacientes, y el restante 10% a menudo muere por enfermedad fulminante.¹⁷⁻²⁰

Se debe realizar diagnóstico diferencial con: fiebre de origen desconocido, hepatitis con coagulopatía, sepsis con falla orgánica múltiple y encefalitis linfocítica.

Las pautas de diagnóstico para la linfohistiocitosis hemofagocítica las publicó la Histiocyte Society en 1991, incluyendo criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos. Se modificaron en 2004.²¹⁻²³

El diagnóstico se basó en los siguientes criterios:

Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica
Fiebre mayor a 38.5 °C durante siete días o más
Esplenomegalia mayor a 3 cm
+
Dos de las siguientes anormalidades hematológicas:
a) Anemia con Hb menor a 9 gr.%
b) Trombocitopenia menor a 100 000
c) Neutropenia menor a 1 000
+
Una de las siguientes anormalidades:
a) Hipertrigliceridemia >2 g/l
b) Hipofibrinogenemia <150 mg/dl
c) Hiperferritinemia (>500 ng/mL)
+
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios, sin evidencia de hiperplasia o neoplasia maligna

En cuanto al tratamiento, es prioritario iniciar terapia inmunosupresora con dexametasona basada en su efecto citotóxico sobre los linfocitos, la inhibición de la producción de citocinas y las células dendríticas. Se puede combinar ciclosporina A, la cual interfiere con la activación de la función de linfocitos y macrófagos. El etopósido se usa porque destruye las células presentadoras de antígeno.^{21,23}

El objetivo terapéutico primordial es suprimir la inflamación e inducir apoptosis de CTL, NK, macrófagos y APC. Por ello, fundamentalmente se deben utilizar esteroides como dexametasona por su capacidad de penetrar en el SNC, así

como VP-16, un quimioterápico potente que induce apoptosis. El esquema terapéutico que recomienda el protocolo HLH-2004 consta de una fase de inducción a la remisión de ocho semanas con etopósido, dexametasona, con o sin hidrocortisona/metotrexato intratecal semanal, seguida de una fase de mantenimiento de hasta 40 semanas con pulsos de dexametasona, VP-16 y ciclosporina (en ausencia de nefropatía, hipertensión arterial, hepatopatía y alteraciones neurológicas). La terapia intratecal se indica para los pacientes que no mejoren los síntomas neurológicos.^{21,22}

La HLH secundaria por VEB puede tratarse con rituximab (anti-CD20) e inmunoglobulinas, junto con la terapia convencional. El VP-16 se debe reservar para los pacientes refractarios y recurrentes. Alrededor de 15% de los pacientes con HLH secundario a VEB requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos. El alemtuzumab puede ser útil como fármaco de rescate.^{21,24} Estos pacientes deben recibir profilaxis para infecciones oportunistas con cotrimoxazol, fluconazol e inmunoglobulinas. Además, deben recibir los cuidados habituales de los pacientes neutropénicos.^{21,24} Huang y colaboradores²⁵ reportan la utilización de plasmaféresis y la terapia continua de reemplazo renal con quimioterapia, después de los procedimientos, los niveles de citocinas se redujeron a valores normales, esto podría disminuir las tasas de mortalidad temprana.

Todos los pacientes deberán recibir ganciclovir e inmunoglobulina intravenosa en forma conjunta con otros tratamientos de apoyo, por ejemplo: asistencia respiratoria, transfusiones sanguíneas, glucosa, ajuste de la concentración de iones de acuerdo con el nivel de electrolitos del paciente y los volúmenes de ultrafiltración idealizado con la función renal, el edema y el volumen de sangre circulante. Los resultados reportaron disminución de las copias de ADN del virus Epstein-Barr de estos pacientes en el pretratamiento y después de dos a cuatro semanas de tratamiento mostraron cambios significativos.²⁵ La tasa de supervivencia a largo plazo recientemente informada de la linfohistiocitosis asociada al virus de Epstein en niños oscila entre 43.3 y 91.2%, y el control de la muerte prematura sigue siendo un problema desafiante; más de la mitad de todas las muertes ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico por falla multiorgánica inducida por hiperglucemia, esta última es una de las principales razones de muerte prematura.¹⁸ En las HLH inducidas por VEB, una elevada carga viral en el diagnóstico y la persistencia de ésta tras el tratamiento se consideran de mal pronóstico. Los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares presentan un pronóstico muy desfavorable.^{22,25}

Referencias

1. Espinosa, B.K., Garcíadiago, F.P. y León, R.E., "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gac Med Méx*, 2013, 149: 431-437.
2. Sen, E.S., Steward, C.G. y Ramanan, A.V., "Diagnosing haemophagocytic syndrome", *Arch Dis Child*, 2017, 102 (3): 279-284.
3. Bautista, E.K.A., Fossas, G.P. y Rodríguez, L.E., "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gac Med Méx*, 2013, 149: 431-437.
4. Díaz, D.J., Díaz, H.C., Bastida, V.P., Llorca, S.A., Elorza, A., Olive, O.T. y Sánchez, T.J., "Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas", *An Pediatr (Barcelona)*, 2009, 71 (2): 110-116.
5. Astigarraga, L.I., González, G.L. y Alsina, A.L., "Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces", *An Pediatr (Barcelona)*, 2018, 89 (2): 124.e1-124.e8.
6. Herrero, H.S., Ramírez, J.F., García, M.A. y Valverde, M., "Síndromes hemofagocíticos", *An Esp Pediatr*, 1998, 49: 230-236.
7. Luna, M.C., Del Águila, Á.O., Estupiñán, V.M. y Mattos, V.E., "Síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica por virus Epstein-Barr. Reporte de caso", *Rev Fac Med Hum*, 2016, 16 (2): 81-84.
8. Freeman, H.R. y Ramanan, A.V., "Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis", *Arch Dis Child*, 2011, 96 (7): 688-693.
9. Maakaroun, N.R., Moanna, A., Jacob, J.T. y Albrecht, H., "Viral infections associated with haemophagocytic syndrome", *Rev Med Virol*, 2010, 20 (2): 93-105.
10. Sandoval, R.E., Camacho, M.I., Eduardo, S.N., Plascencia, T.O. *et al.*, "Síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis", *Rev Alerg Mex*, 2016, 63 (1): 91-94.
11. Shamriz, O., Kumar, D., Shim, J., Briones, M., Quarmyne, M.O., Chonat, S. *et al.*, "La linfocitosis hemofagocítica asociada al virus de las células T-Epstein-Barr (HLH) se produce en no asiáticos y se asocia con un estado de activación de células T que es comparable a la HLH primaria", *J Clin Immunol*, 2021, 41 (7): 1582-1596.
12. Contreras, C.P., Anampa, G.A., Gaznabi, S. y Lansigan, F., "Epstein-Barr virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Cureus*, 2020, 12 (4): e7563.
13. Fałkowska, A., Prądyńska, K. y Drabko, K., "Difficult balance between EBV treatment and posttransplant immunosuppression: a successful transplant in a child with recurrent Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Transplant Proc*, 2021, 53 (6): 2035-2039.
14. Astudillo, P.P., Parejas, T.C., Wietstruck, P.M., Morales, M.P. y Abarca, V.K., "Síndrome hemofagocítico: caracterización clínica y seguimiento de una cohorte pediátrica chilena", *Rev Chilena Infectol*, 2021, 38 (3): 423-431.
15. Mărginean, M.O., Molnar, E. y Chinceșan, M.I., "Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a small child: a case report", *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (3): e18759.
16. Wass, M., Bauer, M., Pfannes, R., Lorenz, K., Odparlik, A., Müller, L.P. y Wickenhauser, C., "Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant: case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options", *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 941.
17. Canna, S.W. y Marsh, R.A., "Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Blood*, 2020, 135 (16): 1332-1343.
18. La Cruz, A.D., Povea, P.J.C., Javier, N.R., Altamirano, M.M. y Abarca, S.S., "Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein-Barr: reporte de caso", *Acta Médica Peruana*, 2019, 36 (3): 227-230.
19. García, P.M., Jiménez, C.M.I., Mañes, J.Y., Pariente, M.M., González, G.D. y Calvo, R.F., "Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos", *An Pediatr (Inglaterra)*, 2019, 90 (6): 376-385.
20. Kim, H.J., Ko, Y.H., Kim, J.E., Lee, S.S., Lee, H., Park, G. *et al.*, "Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders: review and update on 2016 WHO classification", *J Pathol Transl Med*, 2017, 51 (4): 352-358.
21. Cleves, D., Lotero, V., Medina, D., Pérez, P.M., Patiño, J.A. y Torres, C.L., "Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: a rarely diagnosed entity in a developing country", *BMC Pediatr*, 2021, 21 (1): 411.
22. Pérez, A., "Síndrome hemofagocítico", *An Pediatr Contin*, 2013, 11 (5): 245-253.
23. Reyes, H.K.L., Santos, C.L., Reyes, G.U., Quero, H.A., López, C.G., Reyes, H.D.P. *et al.*, "Síndrome linfocítico hemofagocítico secundario a infección urinaria por *Escherichia coli*, reporte de caso", *Enf Infec Microbiol*, 2019, 39 (1): 36-42.
24. Marsh, R.A., "Virus de Epstein-Barr y linfocitosis hemofagocítica", *Inmunol*, 2018, 8: 1902.
25. Huang, P., Huang, C., Xu, H., Lu, J., Tian, R., Wang, Z. y Chen, Y., "Early use of blood purification in severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome", *Pediatrics*, 2020, 145 (6): e20193197.
26. Uribe-Franco, R.C., Milán-Salvatierra, A.I. y Román-Bahena, D.A., "Síndrome hemofagocítico secundario", *Rev Hematol Mex*, 2021, 22 (3): 189-196.