

Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr

Hemophagocytic syndrome associated to infection due to the Epstein-Barr virus.

Ramsés Leija-Walle,¹ Karen Lorena Osorno-Rodríguez,¹ Luis Alberto Pérez-Arredondo,² Andrés Gómez-De León¹

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome hemofagocítico implica alto riesgo de morbilidad y mortalidad, causadas principalmente por alteración en la función de los linfocitos T citotóxicos y las células NK, que conduce a una respuesta inmunitaria incontrolada con hiperactivación y proliferación excesiva de macrófagos. Todos estos cambios producen los síntomas típicos de este síndrome que incluyen citopenias, inflamación de los órganos reticuloendoteliales (ganglios linfáticos, bazo e hígado), fiebre, erupción cutánea y malestar general. Puede diagnosticarse en asociación con enfermedades malignas, genéticas, autoinmunitarias e infecciosas, entre ellas el virus de Epstein-Barr. El diagnóstico se establece con la existencia de criterios clínicos y analíticos o diagnóstico genético. Parte fundamental del manejo de estos pacientes es retirar o mejorar la condición desencadenante. El protocolo de tratamiento más prescrito consiste en dexametasona, rituximab y etopósido; según sea el caso, se agregan otros agentes, como la ciclosporina o, en el caso muy particular de síndrome hemofagocítico inducido por virus de Epstein-Barr, nivolumab. Estos pacientes tienen mal pronóstico, con supervivencia global a 6 años de 50 a 60%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 34 años con síndrome hemofagocítico secundario o reactivo asociado con una infección por el virus de Epstein-Barr.

CONCLUSIONES: El diagnóstico del síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y analíticos, entre los que destacan fiebre, esplenomegalia, ictericia y el hallazgo de hemofagocitosis en la médula ósea y otros tejidos en combinación con la confirmación de la infección.

PALABRAS CLAVE: Síndrome hemofagocítico; hemofagocitosis; virus de Epstein-Barr.

Abstract

BACKGROUND: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is an entity with high morbidity and mortality, mainly caused by an impairment in the T-lymphocytes and NK-cells function which leads to an uncontrolled immune response with hyperactivation and excessive proliferation of macrophages. All these changes cause the typical clinical features of the syndrome including cytopenias, inflammation of the reticuloendothelial organs (lymph nodes, spleen and liver), fever, rash and malaise. It can be diagnosed in association with malignant, genetic, autoimmune or infectious entities, such as Epstein-Barr virus. Diagnosis is established by clinical and analytical criteria or by genetics. The backbone of treatment is eradicating or controlling the causal factor. The most common treatment protocol is based on dexamethasone, rituximab and etoposide, adding in some cases other agents such as cyclosporine and in the particular case of Epstein-Barr virus, nivolumab. These patients have poor prognosis with an overall survival probability at 6 years of 50-60%.

CLINICAL CASE: A 34-year-old female patient diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis associated to Epstein-Barr virus.

CONCLUSIONS: The diagnosis of hemophagocytic syndrome associated with the Epstein-Barr virus is based on the fulfillment of clinical and laboratory criteria, among

¹ Servicio de Hematología.

² Departamento de Medicina Interna. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Andrés Gómez De León
andres.gomez@uanl.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Leija-Walle R, Osorno-Rodríguez KL, Pérez-Arredondo LA, Gómez-De León A. Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr. Hematol Mex. 2020; 21 (4): 236-246. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4245

which are fever, splenomegaly, jaundice and the finding of hemophagocytosis in the bone marrow and other tissues in combination with the confirmation of infection.

KEYWORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; hemophagocytic syndrome; hemophagocytosis; Epstein-Barr virus.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años, previamente sana, quien comenzó dos semanas antes de su ingreso hospitalario con ataque al estado general, fiebre intermitente no cuantificada, faringodinia y tos no productiva. Recibió antibióticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) de manera ambulatoria sin mejoría; se agregaron ictericia, pérdida de peso y cambios de personalidad, desarrollando una conducta agresiva, además de insomnio y desorientación en espacio, tiempo y persona. A su ingreso al servicio de urgencias, la paciente se encontraba taquicárdica, ictericia y febril, además de mostrar cambios conductuales con tendencia a la agresividad. A la exploración física se evidenció un exantema cutáneo morbiliforme compuesto por lesiones máculo-papulares rosadas, cuya extensión se limitaba al tronco posterior, las extremidades inferiores y superiores (**Figuras 1 y 2**), abdomen distendido, no doloroso, con hepatomegalia (3 cm debajo del reborde costal) y esplenomegalia grado 1. No se encontraron adenopatías, datos sugerentes de focalización neurológica u otros hallazgos relevantes.

En sus estudios de laboratorio iniciales se encontró pancitopenia, pruebas de función hepática con patrón sugerente de colestasis, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (**Cuadro 1**). En el frotis de sangre periférica se observaron linfocitos atípicos (7%) y plaquetas disminuidas

en cantidad. El fibrinógeno, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular se encontraron elevadas. La serología para VIH, VHC y AgSHB, VDRL, anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso, reacciones febriles y rosa de Bengala fueron negativos. Anticuerpos antinucleares 1:80 (patrón centriolar), considerado negativo. El perfil tiroideo y el análisis de líquido cefalorraquídeo se encontraron dentro de los valores de referencia. El ultrasonido de abdomen y la tomografía axial computada abdominal (TAC) confirmaron la hepatomegalia y esplenomegalia sin otros hallazgos relevantes.

La paciente recibió antibióticos de amplio espectro, lactulosa por vía oral y rectal, además de rifaximina con alivio en cuadro encefalopático; sin embargo, la paciente persistía febril, con transaminitis, colestasis y pancitopenia. Ante la sospecha del síndrome hemofagocítico se documentó hipertrigliceridemia de 686 (35-150 mg/dL) e hiperferritinemia de 2094 (15-150 ng/mL) marcadas. El aspirado de médula ósea mostró hiperplasia eritroide; sin embargo, no se observaron datos sugerentes de hemofagocitosis. En el día 11 de hospitalización se agregó una dermatosis diseminada al tronco, la región lumbar y los glúteos, caracterizada por ser vesículas de fondo eritematoso, dolorosas, múltiples y en racimos que afectaban los dermatomas (**Figura 3**); la tinción de Tzanck fue positiva para células gigantes multinucleadas; se agregaron medidas locales y aciclovir terapéutico. Tuvo como complicación adicional fiebre y neutropenia sin foco documen-



Figura 1. Exantema cutáneo morbiliforme en el tronco posterior.



Figura 2. Lesiones cutáneas en las extremidades inferiores.

tado, que se alivió con antibióticos de amplio espectro. La PCR cuantitativa para virus de Epstein-Barr en sangre periférica mostró 38,100 copias/mL; la PCR para virus de herpes simple tipos 1 y 2 fue negativa. La biopsia hepática confirmó la sospecha de síndrome hemofagocítico, encontrándose el virus de Epstein-Barr en el tejido hepático. Recibió tratamiento de primera línea con dexametasona 16 mg IV cada 24 horas y rituximab 375 mg/m² semanal con mejoría clínica progresiva, desaparición de la fiebre, mejoría en el estado cognitivo y desaparición de las lesiones cutáneas. Asimismo, se observó recuperación hematológica progresiva, normalización de las pruebas de función hepática y disminución de la deshidrogenasa láctica, egresando después de 44 días de hospitalización. Recibió dosis adicionales de rituximab 100 mg/m² y dexametasona de manera ambulatoria. La paciente reingresó a hospitalización cinco días posterior a su egreso por colitis por *Clostridium difficile* considerada grave y complicada, que culminó en su fallecimiento a causa de sepsis y coagulación intravascular diseminada.

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico o la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome inducido por la activación aberrante y prolongada de macrófagos o células T citotóxicas¹ y se distingue por signos y síntomas derivados de un estado de inflamación severo.² Este síndrome fue descrito por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith y posteriormente en 1952 por Farquhar y Claireaux cuando realizaron el reporte de un par de casos sobre unos hermanos que padecieron progresivamente citopenias severas, hepatoesplenomegalia y fiebre en los que se evidenció hemofagocitosis en la autopsia.^{1,3} Su nombre describe el hallazgo característico (pero no exclusivo) de macrófagos envolviendo todo tipo de células sanguíneas en la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Aunque se

Cuadro 1. Estudios de laboratorio iniciales del paciente

	Ingreso	Unidad	Valores de referencia
Hemoglobina	9.65	g/dL	12-18.1
Conteo de reticulocitos	1.2	%	0.5-1.5
Conteo de células blancas	1.45	k/ μ L	4-11
Conteo de células polimorfonucleares	0.7	k/ μ L	2-6.9
Plaquetas	58.5	k/ μ L	142-424
Sodio sérico	131.2	mmol/L	135-145
Potasio sérico	3.1	mmol/L	3.6-5.1
Creatinina sérica	0.8	mg/dL	0.6-1.4
Nitrógeno ureico en sangre	12	mg/dL	7-20
Aspartato aminotransferasa	1528	UI/L	10-42
Alanina aminotransferasa	529	UI/L	10-42
Fosfatasa alcalina	379	UI/L	38-126
Gamma-glutamil transferasa	643	UI/L	7-64
Bilirrubinas totales	7.8	mg/dL	0.2-1
Deshidrogenasa láctica	2137	UI/L	91-180
Lactato	1.2	mmol/L	0.5-2
Ácido úrico	-	mg/dL	2.6-8
Ferritina sérica	2094	ng/mL	15-150
Triglicéridos	686	mg/dL	35-150
Velocidad de sedimentación globular	27	mm/h	0-20
Proteína C reactiva	24	mg/dL	0-1
Tiempo de protrombina	12.5	Seg	9.9-12.3
Índice internacional normalizado	1.12		0.9-1.3
Tiempo de tromboplastina parcial	75.5	Seg	25.2-36

desconoce la incidencia de este síndrome en adultos, el número de casos reportados en la bibliografía ha ido francamente en aumento en los últimos 10 años mientras que en niños es de 1/50,000 recién nacidos vivos y varía según la región geográfica.⁴

Origen y fisiopatología

Como parte del síndrome hemofagocítico se han descrito defectos en la función de las células *natural killer* (NK) y de las células T citotóxicas. Esto resulta en la activación inapropiada de las

células T y de los macrófagos que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas 6, 10 y 12 y el receptor soluble de interleucina 2 alfa (sCD25). Esta producción excesiva de citocinas y activación patológica de células T y macrófagos resultan en insuficiencia orgánica múltiple que puede conducir rápidamente a la muerte.⁵

Este síndrome tiene dos formas de manifestación, una es la forma primaria (o genética) causada por mutaciones que afectan la regulación in-



Figura 3. Dermatitis diseminada a la región lumbar y área glútea.

munitaria que predomina en niños⁶ y otra es la secundaria (o adquirida) que suele prevalecer en adultos.⁴ La hemofagocitosis primaria, también conocida como hemofagocitosis familiar, tiene cinco tipos, cada uno asociado con un tipo distinto de mutación, todos con un patrón de herencia autosómico recesivo.^{7,8} No se conoce la causa del tipo 1; sin embargo, se ha descrito que el tipo 2 se vincula con trastornos de la perforina por mutaciones del PRF1, el tipo 3 relacionado con el gen UNC13D, el tipo 4 con el gen STX11, mientras que el tipo 5 se asocia con el gen STXBP2.⁹ Entre las inmunodeficiencias genéticas que pueden desencadenar un síndrome hemofagocítico se incluyen el síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griselli, enferme-

dad linfoproliferativa ligada al cromosoma X,¹⁰ síndrome de Hermanski-Pudlak, intolerancia a proteína lisinúrica y la deficiencia de cinasa de células T inducible por interleucina 2.^{5,9} La forma secundaria o adquirida es más frecuente en la etapa adulta. Esta última es causada principalmente por infecciones o neoplasias malignas; sin embargo, también puede ser inducida por trastornos autoinflamatorios o autoinmunitarios, en cuyo caso se denomina síndrome de activación de macrófagos (SAM-LHH).¹ Un gran número de condiciones se han asociado con el síndrome hemofagocítico secundario. Por prevalencia, éstos incluyen infecciones virales (29%), malignidades (27%),^{11,12} trastornos reumatológicos (7%) y síndromes de inmunodeficiencia (6%).¹³ En un estudio retrospectivo realizado entre 2001 y 2017 por Yoon y su grupo se describió la relación entre el síndrome hemofagocítico y las infecciones virales, encontrando mayor relación con el virus de Epstein-Barr, seguido de otras infecciones, como el virus de hepatitis A (VHA), citomegalovirus (CMV), *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma*, parvovirus B19 (PB19), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), *Mycobacterium*, *Plasmodium*, amebiasis, anaplasmosis, hantavirus, influenza y enterococos, entre otros.¹⁴

El mecanismo por el que el virus de Epstein-Barr se asocia con el síndrome hemofagocítico se ha descrito recientemente y supone que las células B infectadas con el virus de Epstein-Barr estimulan los linfocitos T citotóxicos con la consecuente producción excesiva de citocinas y estimulación de células histolíticas.^{15,16} La infección por el virus de Epstein-Barr produce estimulación y secreción incontrolada de células T y NK, así como la generación de citocinas proinflamatorias, lo que es responsable de la linfocitosis hemofagocítica.¹⁷ Esta patogénesis aún no está del todo clara; sin embargo, se ha descrito que en estos pacientes durante la primoinfección y reactivación del virus de Epstein-Barr,¹⁸ la aso-

ciación de un déficit inmunológico secundario aumenta la mortalidad.¹⁹

Entre las causas oncológicas conocidas como desencadenantes de síndrome hemofagocítico las más predominantes son las neoplasias hematológicas. En pacientes pediátricos, la causa más común es la leucemia linfoblástica aguda, mientras que en los adultos son los linfomas de estirpe T seguidos de linfomas de estirpe B.^{11,20} También se han descrito casos de síndrome hemofagocítico en las cuatro semanas posteriores al trasplante de médula ósea en pacientes con malignidades hematológicas.¹³ El término síndrome de activación de macrófagos (SAM-LHH) se refiere al síndrome hemofagocítico en el contexto de los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria sistémica y se relaciona con la enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, entre otros.^{21,22} Es más común en niños con artritis reumatoide sistémica juvenil idiopática poco después de iniciar la terapia con AINEs.⁹

Hallazgos clínicos y de laboratorio

La manifestación típica incluye el conjunto clásico de fiebre de origen desconocido, citopenias, esplenomegalia y hemofagocitosis en la médula ósea u otros tejidos, aunque estos signos y síntomas no son específicos de la enfermedad. También puede haber hepatomegalia, erupción cutánea, coagulopatía y signos neurológicos. En la población pediátrica si la fiebre, las citopenias y el sangrado son los síntomas iniciales, debe sospecharse leucemia como diagnóstico diferencial.^{2,23} Una de las complicaciones graves es la invasión al sistema nervioso central, con infiltrado hemofagocítico en el plexo coroideo, pérdida neuronal extensa y gliosis del cerebro, cerebelo y tronco encefálico.²⁴ También se han informado complicaciones cardíacas, como miocarditis, aneurisma de arterias coronarias e incluso paro cardiopulmonar.²⁵ Entre las anorma-

lidades de laboratorio que pueden encontrarse en estos pacientes destacan las citopenias, la elevación de los triglicéridos y la ferritina, disminución del fibrinógeno, así como aumento de transaminasas, DHL y de las concentraciones de dímero D.¹

Diagnóstico

La mayor parte de la información de diagnóstico y tratamiento del síndrome hemofagocítico proviene de la bibliografía pediátrica y, aunque es útil en muchos de los casos en adultos, esto conlleva varios retos, por ejemplo, los criterios diagnósticos de HLH-2004 se desarrollaron para la población pediátrica, pero actualmente no están validados en adultos, al igual que los protocolos principales de tratamiento. Otro reto en el diagnóstico de estos pacientes es que pueden manifestar datos clínicos indistinguibles de sepsis o de insuficiencia orgánica múltiple.¹⁴ En 1991, la Sociedad del Histiocito propuso un conjunto estandarizado de cinco criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico que se usaron de manera prospectiva para el ensayo clínico del HLH-94. Estos criterios fueron revisados posteriormente para el HLH-2004, en donde los pacientes deberían cumplir al menos cinco de los ocho criterios diagnósticos.⁴ La escala de probabilidad de síndrome hemofagocítico (*H-score*) es una herramienta web desarrollada retrospectivamente en pacientes adultos que puede ser útil también como herramienta diagnóstica. Entre los parámetros a evaluar dentro de esta escala están la existencia de una enfermedad condicionante de inmunosupresión, hepatomegalia o esplenomegalia, número de líneas celulares afectadas, concentraciones de ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, AST y datos sugerentes de hemofagocitosis en médula ósea.¹ En la actualidad el diagnóstico oficial de síndrome hemofagocítico establecido por la Sociedad del Histiocito se basa en cumplir uno o ambos de los siguientes criterios: 1) un diagnóstico

molecular consistente con LLH; 2) cumplir con 5 de los 9 criterios diagnósticos de HLH-2004: fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, esplenomegalia, citopenias que afectan al menos dos líneas celulares, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas, hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos, el hígado u otros tejidos, actividad disminuida o ausente de las células NK, hiperferritinemia o elevación de sIL2R > 2400 U/mL o elevación según los intervalos normales de laboratorio, como se muestra en el **Cuadro 2**.^{4,14,23}

El diagnóstico genético del síndrome hemofagocítico incluye la valoración funcional de citotoxicidad mediada por linfocitos y prueba genética guiada, que son útiles para detectar la predisposición genética de cierta población a padecer la enfermedad, pero generalmente toma semanas para dar resultados, además de que no se recomienda el uso de éstos en la población adulta porque rara vez se detecta alguna normalidad. La citometría de flujo puede

detectar rápidamente deficiencias de perforina, proteínas asociadas con la molécula de activación de linfocitos y proteínas inhibitoras de la apoptosis;^{14,23,26} sin embargo, son estudios que no están al alcance de la mayor parte de los centros.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de dexametasona y etopósido, tratamiento prescrito en la mayor parte de Norteamérica y Europa. Durante los ensayos clínicos controlados por la Sociedad Internacional del Histiocito, se incorporó la administración temprana de ciclosporina; sin embargo, este medicamento se ha asociado con complicaciones graves, como el síndrome de encefalopatía reversible y tiene estrecha relación con la toxicidad renal. Según la experiencia en estos ensayos, esperaríamos encontrar que la mitad de los pacientes lograra una respuesta completa después de dos meses de tratamiento. Ante el escenario de infiltración al sistema nervioso central, se aplica quimioterapia intratecal consistente en esteroides y metotrexato.¹⁴ Debido a la asociación que existe con el linfoma y la leucemia, esta terapia no debe iniciarse hasta que se obtenga la evaluación completa del riesgo de tener o padecer una de estas enfermedades.²⁶ El objetivo primario del tratamiento de síndrome hemofagocítico es suprimir la tormenta de citocinas que constituye la fisiopatología principal. Sin embargo, en caso de síndrome hemofagocítico asociado con infección, el segundo objetivo del tratamiento es eliminar las células infectadas por virus.²⁷ El tratamiento en caso de asociación con el virus de Epstein-Barr incluye terapia inmunosupresora con metilprednisona para contrarrestar la infección subyacente. Las lesiones cutáneas pueden tratarse con esteroides sistémicos en dosis altas, asociadas con agentes, como ciclosporina, anakinra u otros esteroides. La administración de ganciclovir ha demostrado gran eficacia en cuanto a detención de la pro-

Cuadro 2. HLH-2004. Guía de diagnóstico y tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica⁴

1. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia
3. Citopenias que afectan al menos 2 de las siguientes: - Hemoglobina < 9 g/dL (en niños < 10 g/dL) - Plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$ - Neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{L}$
4. Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas (< 150 mg/dL)
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado u otros tejidos
6. Actividad disminuida o ausente de las células NK
7. Ferritina > 500 ng/mL
8. Elevación de sIL2r > 2400 U/mL o elevación basada en rangos normales del laboratorio

El diagnóstico se establece con la presencia de cinco de los ocho criterios clínicos y analíticos o mediante el diagnóstico genético de la linfohistiocitosis hemofagocítica.

gresión del síndrome hemofagocítico asociado con infección con citomegalovirus. Si el paciente tiene una afección muy grave, debe ser admitido en una unidad de cuidados intensivos, así como en el cuidado y seguimiento de las complicaciones de los tratamientos administrados, como infecciones y toxicidades.^{14,27}

En pacientes con síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr, la adición de rituximab puede ser útil para depletar las células B que albergan al virus y reducir significativamente la carga del virus de Epstein-Barr, además de las concentraciones de ferritina y así evitar la progresión del síndrome hemofagocítico, según Chellapandian y su grupo.²⁸ Hay algunos estudios recientes que han valorado la utilidad del nivolumab (inhibidor del check-point inmune [puntos de control inmunitarios]) para casos de síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr resistente a terapia convencional bajo la premisa de que reconstituye la respuesta inmunitaria montada por las células T CD8+ contra el virus, además de disminuir las concentraciones de interferón gamma y granzima B.²⁹

En el caso de síndrome hemofagocítico con infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, se ha utilizado el análisis de PCR cuantitativa para valorar la progresión del tratamiento.²⁷ El análisis de la PCR cuantitativa se ha utilizado a medida que van apareciendo los síntomas en los pacientes, ante la sospecha de la reactivación viral producida por la inmunosupresión inducida por los tratamientos con glucocorticoides y ciclosporina durante los primeros días; además, es útil para calcular las dosis de fármacos administrados simultáneamente para el control de la inflamación e infección.²⁷ Puede considerarse la administración de profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*, generalmente basada en antifúngicos y antivirales, el reemplazo de inmunosupresores también puede considerarse una medida pre-

ventiva. La enfermedad reactiva asociada con otros patógenos distintos al virus de Epstein-Barr generalmente se vincula con tasas más altas de recuperación, que alcanzan 60 a 70%. Si hay un infiltrado en el sistema nervioso central que muestra síntomas neurológicos, se recomienda la terapia intratecal basada en metotrexato acompañado de dexametasona.¹⁴

Para los pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico primario, generalmente se ha recomendado el trasplante de células hematopoyéticas (TCH); sin embargo, los resultados obtenidos utilizando esquemas mieloablativos fueron malos debido a las altas tasas de toxicidad que resultaron en muertes tempranas, aunque se ha descrito supervivencia de 45 a 65%.^{30,31} La respuesta completa se define como el alivio de todos los signos y síntomas o la recuperación completa del recuento sanguíneo y la normalización de los hallazgos en los estudios de laboratorio. La enfermedad progresiva se identifica cuando se mantienen las citopenias y los hallazgos de laboratorio y la respuesta parcial es cuando los pacientes mantienen una recuperación del recuento sanguíneo sin normalización de laboratorio o mejoría relacionada con los estudios de laboratorio en ausencia de mejoría en el recuento sanguíneo.¹⁴ La terapia debe seleccionarse en función del riesgo de recaída, reservando el trasplante de células hematopoyéticas para casos con alto riesgo de recurrencia.¹⁵ Con respecto a las complicaciones del tratamiento, la reactivación viral por inmunosupresión puede encontrarse a través de los glucocorticoides administrados, causando erupción cutánea y otras reacciones.²⁷

Recientemente la Dirección de Alimentos y Fármacos aprobó la administración del emapalumab (Gamifant®, Sobi) junto con dexametasona para el tratamiento del síndrome hemofagocítico primario resistente, recurrente o con enfermedad progresiva o, bien, con

intolerancia a la terapia convencional, ya sea en niños o adultos por igual. Este anticuerpo monoclonal actúa neutralizando al INF- γ , ayudando a los pacientes como una terapia puente para alcanzar el trasplante de células hematopoyéticas. En un ensayo clínico de un estudio multicéntrico fase 2, en el que todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg cada 3 días, teniendo como antecedente la administración de dexametasona con dosis entre 5-10 mg/m²/día, se concluyó que la dosis inicial recomendada de 1 mg/kg por vía intravenosa durante una hora, dos veces por semana, y las dosis posteriores aumentan según los criterios clínicos y paraclínicos. Se observó una tasa de respuesta global al final del tratamiento de respuesta completa o parcial de 63% (IC95% 42-81; p = 0.013). Los efectos adversos más comunes fueron infecciones, hipertensión, reacciones relacionadas con la perfusión y pirexia, que ocurrieron en 20% de los pacientes.³²

Pronóstico

Entre los factores de mal pronóstico, la edad parece relacionarse con mayor riesgo de muerte, además de estar asociada con las concentraciones de albúmina y ALT, la relación del virus de Epstein-Barr con las concentraciones de triglicéridos y fibrinógeno; asimismo, la anemia se asoció con las concentraciones de albúmina, la trombocitopenia con el tiempo de protrombina y bilirrubina total y la ferritina con las concentraciones de fibrinógeno y LDH.¹⁴ El síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr puede ser mortal debido a complicaciones, como hemorragias, infecciones o insuficiencia orgánica múltiple.¹⁴ El mal pronóstico nos guía para tratar esta afección con base en un esquema combinado de quimioterapia con inmunoterapia, a pesar de no tener un antecedente que sugiera un origen hereditario.¹⁴ Se han descrito cuatro factores para determinar la estadificación

del riesgo, que incluyen: edad > 45 años (2 puntos), asociación con el virus de Epstein-Barr (un punto), trombocitopenia < 35,000/mm³ (un punto) e hiperferritinemia > 20,000 ng/mL (un punto). Usando estas variables se clasifica de la siguiente manera: bajo riesgo (0-1 puntos), riesgo intermedio (2 puntos), alto riesgo (\geq 3 puntos) con supervivencia a cinco años de 92.1, 36.8 y 18%, respectivamente, además de incidencia acumulativa de progresión de 18.5, 59.4 y 87%, respectivamente.¹⁴

Se ha demostrado que los pacientes tratados con rituximab tienen mejoría clínica en 43% de los casos con alivio de la fiebre y reducción de la hepatoesplenomegalia y de la retención de líquidos. Esto se asocia con una reducción de 500 veces en la carga de virus de Epstein-Barr e, incluso, con disminución por debajo de los límites de detección.²⁸ Los pacientes cuya carga viral del virus de Epstein-Barr se reduce a 1500 copias/mL tienen mejor expectativa de supervivencia en comparación con los que permanecen en más de 1500 copias/mL.²⁸

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr es una condición poco común y de difícil diagnóstico. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y analíticos, entre los que destacan la fiebre, esplenomegalia, ictericia y el hallazgo de hemofagocitosis en la médula ósea y otros tejidos en combinación con la confirmación de la infección. Se desconoce el mejor tratamiento, aunque la administración de corticoesteroides con o sin etopósido y rituximab son herramientas útiles en combinación con la terapia de soporte.

REFERENCIAS

1. La Rosée P, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 23: 2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618

2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-608. doi: 10.3201/eid0606.000608
3. Schram A, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015; 125 (19): 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 48 (2): 124-131. doi: 10.1002/pbc.21039
5. Lichtman M, Williams W. Williams hematology. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
6. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018; 132: 89-100. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244>
7. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957
8. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol* 2017; 49: 20-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.004>
9. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. DOI: 10.1016/B978-0-12-375154-6.00001-X
10. Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica* 2015; 100: 978-88. doi: 10.3324/haematol.2014.121608
11. Machaczka M, Vaktnas J, Klimkowska M, Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (4): 613-619. doi: 10.3109/10428194.2010.551153
12. Delavigne K, Berard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica* 2014; 99 (3): 474-480. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394
13. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 69. doi: 10.2147/JBM.S46255
14. Yoon JH. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica* 2019; 2: 269-276. doi: 10.3324/haematol.2018.198655
15. Imashuku S, et al. Effective control of Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood* 1999; 93 (6): 1869-74.
16. Lee JS, Kang JH, Lee GK, Park HJ. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 209-214. doi: 10.3346/jkms.2005.20.2.209
17. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; 100: 1969-1979. doi: 10.1172/JCI119728
18. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.01102
19. Goudarzipour K, Kajiyazdi M, Mahdaviyani A. Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7 (1): 42-45.
20. Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicenter study. *Br J Haematol* 2014; 165 (6): 786-792. doi: 10.1111/bjh.12823
21. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015 (1): 190-196. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.190
22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult hemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
23. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical presentations and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 3: 824-832. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.050>
24. Magaki S, Ostrzega N, Ho E, Yim C, Wu P, Vinters HV. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus in the central nervous system. *Human Pathology* 2017; 59: 108-112. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.033
25. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Yoshikawa T. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatrics* 2017; 16 (1). doi: 10.1186/s12887-016-0718-3
26. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8: 1902. doi: 10.3389/fimmu.2017.01902
27. Okazaki K, Imadome KI, Nakao H, Miyairi I, Ishiguro A. Quantitative PCR Assays of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (7): 593-594. doi: 10.1007/s12098-017-2596-6
28. Chellapandian D, Das R, Zellek K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapy regimens. *Br J Haematol* 2013; 162 (3): 376-82. doi: 10.1111/bjh.12386
29. El-Mallawany, Nader Kim, and Kenneth L. McClain. Checkmate for EBV-HLH. *Blood* 2020; 135 (11): 782-784. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005041>

30. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005; 29 (5): 622-30. doi: 10.1111/j. 1365-2141.2005.05501.x
31. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117 (4): e743-50. doi: 10.1542/peds.2005-1789
32. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2019 Nov 21;134(21):1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289