



# LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

COMO COMPLICACIÓN DE INFECCIÓN POR HEPATITIS A: REPORTE DE CASO

## *Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of Hepatitis A infection: case report*

Alejandra Sabillón,<sup>1</sup> Eduardo Muñoz,<sup>1</sup> Javier Shafick Asfura-Caballero,<sup>2</sup> Loriley Lagos,<sup>3</sup> Marco Luque.<sup>4</sup>

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), también conocida como síndrome hemofagocítico (SHF), es un síndrome hiperinflamatorio grave inducido por células T citotóxicas y macrófagos activados de forma descontrolada, considerado una emergencia inmunológica. La infección por hepatitis A continúa siendo un problema de salud en toda Latinoamérica; sus complicaciones hematológicas son anemia aplásica, púrpura trombocitopénica y actualmente se suman más casos de LHH.

**CASO CLÍNICO:** paciente de 4 años 3 y meses previamente sano, quien se presenta con fiebre, ictericia, hiporexia, acolia y coluria; al examen físico presentó hepatoesplenomegalia. Al cabo de 3 días presentó deterioro hemodinámico y neurológico, continuó con hepatoesplenomegalia, persiste febril desde su ingreso y sus estudios de laboratorio mostraron pancitopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia y el examen de la médula ósea reveló una hemofagocitosis extensa. La hepatitis aguda se documentó por la presencia de inmunoglobulina M anti-VHA. Se administró inmunoglobulina humana tras el diagnóstico. Sus síntomas y análisis de laboratorio mejoraron sustancialmente.

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HHL), also known as hemophagocytic syndrome (HHS), is a severe hyperinflammatory syndrome induced by uncontrolled activated cytotoxic T cells and macrophages, considered an immune emergency. Hepatitis A infection continues to be a health problem throughout Latin America; its hematological complications are aplastic anemia, thrombocytopenic purpura, and more cases of HHL are currently being added.

**CASE REPORT:** a 4 year and 3 month old patient, who was previously healthy, presents with fever, jaundice, hyporexia, acholia and coluria; on physical examination, he presented hepatosplenomegaly. At the 3<sup>rd</sup> intrahospitalary day, he showed deterioration in hemodynamics and neurological status, hepatosplenomegaly was still present, fever persisted since admission and his laboratory studies showed pancytopenia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, and the bone marrow examination showed hemophagocytosis. Acute hepatitis was documented by the presence of anti-HAV immunoglobulin M. Human immunoglobulin was administered after diagnosis. His symptoms and lab tests improved substantially.

<sup>1</sup> Residente del Posgrado de Pediatría, Hospital Escuela Universitario, Honduras

<sup>2</sup> Médico Interno de Pregrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

<sup>3</sup> Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Escuela Universitario, Honduras.

<sup>4</sup> Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Escuela Universitario, Honduras.

\* Correspondencia: Javier Shafick Asfura Caballero. Correo electrónico: jshafick97@gmail.com

**CONCLUSIÓN:** el síndrome hemofagocítico es un trastorno grave y fatal sin tratamiento. Muchos son los virus responsables de desencadenarlo y recientemente se ha reportado que puede ser desencadenado por una infección aguda por el virus de Hepatitis A. Si bien esta infección es autolimitada en la infancia, en muchas ocasiones puede presentar complicaciones hematológicas graves, como ser la linfohistiocitosis que debe ser sospechada en el paciente febril de más de 7 días, con hepatoesplenomegalia, deterioro del estado hemodinámico y se deben identificar criterios laboratoriales para establecer el tratamiento oportuno.

### PALABRAS CLAVE

Linfohistiocitosis Hemofagocítica, Síndromes Hemofagocíticos, Hepatitis A, Pediatría.

**CONCLUSION:** Hemophagocytic syndrome is a serious and fatal disorder without treatment. Many viruses are responsible for triggering it, and it has recently been reported that it can be triggered by an acute infection by the Hepatitis A virus. Although this infection is self-limited in childhood, on many occasions it can present serious hematological complications, including hemophagocytic lymphohistiocytosis that should be suspected in febrile patients of more than 7 days with jaundice, hepatosplenomegaly, and deterioration of hemodynamic status. Laboratory criteria should be identified in early stages to establish timely treatment.

### KEY WORDS

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic Syndromes, Hepatitis A, Pediatrics.

## Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), también conocida como síndrome hemofagocítico (SHF), es un síndrome hiperinflamatorio grave inducido por células T citotóxicas y macrófagos activados de forma descontrolada, considerado una emergencia inmunológica.<sup>1</sup> Se ha clasificado en primario y secundario; su forma primaria responde a una base genética, causada por mutaciones que afectan el correcto funcionamiento de los linfocitos citotóxicos y NK, a pesar del término genético; los antecedentes familiares

suelen ser negativos y este trastorno es muy raro en los adultos. Su desenlace es frecuentemente fatal, y su tratamiento definitivo es el trasplante de precursores hematopoyéticos.<sup>2</sup> La forma secundaria o adquirida es producida por neoplasias, infecciones, trastornos autoinmunes (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Kawasaki).

Cuando está asociado a enfermedades reumáticas, se denomina síndrome de activación macrofágica.<sup>3</sup> Esta respuesta inmune causa una liberación exagerada de citocinas, responsable del cuadro clínico, caracterizado por fiebre alta prolongada, que asocia de forma progresiva pancitopenia y hepatoesplenomegalia junto con otros datos de fallo multiorgánico como afectación hepática, pulmonar, de sistema nervioso central, etc. Su mortalidad es elevada, dependiendo de la causa desencadenante.<sup>4</sup>

Reportes multicéntricos informan una incidencia estimada de 0.12 a 1 casos por cada 100 000 niños por año, aunque solo 1 de 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por lo que la incidencia real sería mayor.<sup>5</sup> A continuación presentamos un caso raro de LHH que se asocia al virus de Hepatitis A, habiendo menos de 20 casos reportados en la literatura a nivel mundial, la mayoría en India, Japón y solamente uno en las Américas (Brasil).<sup>6</sup> En

Criterios diagnósticos	Ingreso	Evolución 3 <sup>er</sup> día	2 semanas
Fiebre	Sí	Sí	No
Esplenomegalia	No	Sí	No
Hepatomegalia	Sí	Sí	2 cm bajo el reborde
Hemoglobina (g/dL)	9 g/dL	6 g/dL	10g/dL
Glóbulos blancos	6500	5500	7400
Plaquetas	147 000	97 000	127 000
Bilirrubina total/directa	25mg/dl/19mg/dl	65mg/dl/57mg/dL	14mg/dL/10mg/dL
Proteínas totales/Albúmina	6.5 g/dL/ 3.8 g/dL	6 g/dL/ 3 g/dL	6.2g/dL /3.2 g/dL
ALT	224 U/L	187 U/L	120U/L
AST	377 U/L	777 U/L	225U/L
Triglicéridos	---	358mg/dL	350mg/dL
Ferritina	---	> 1500 ng/mL.	336 ng/mL
Fibrinógeno	300 mg/dL.	200mg/dL	350mg/dL
Tp/Ttp/INR	13.4/38.2/1.1	16.3/68.2/1.3	12.1/35/1.0
Hemofagocitos en médula ósea	----	+	----

**Tabla 1.** Características clínicas y de laboratorio de paciente con HLH inducida por hepatitis A.

niños es aún menos frecuente, y al parecer solo hay dos casos reportados en la literatura que se asociaron con el virus de la Hepatitis A.<sup>7</sup>

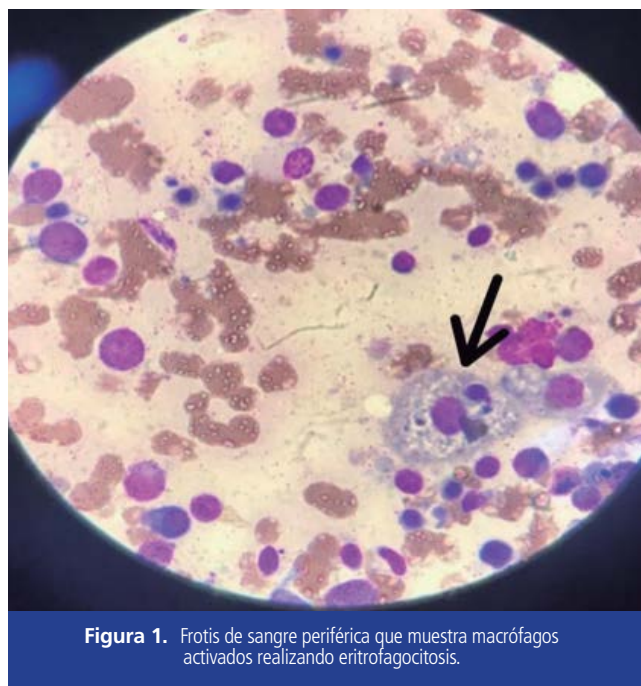
## Caso clínico

Paciente masculino de 4 años 3 meses de edad, de procedencia rural, previamente sano. Se presentó con historia de fiebre de 8 días de evolución, dolor abdominal en hipocondrio derecho, hiporexia, vómitos, acolia,

coluria y al examen físico se encontró icterico, hígado palpable 5 cm debajo del reborde costal, y bazo 2 cm. La historia clínica fue negativa para la ingesta de tóxicos, medicamentos y nexos epidemiológicos infecciosos. Se ingresó con diagnóstico presuntivo de hepatitis aguda por intolerancia a la vía oral. A su ingreso tenía un peso de 14.4 kg (Z-1.13) Talla: 98.5cm (Z-1.26). Se confirmó la infección por virus de Hepatitis A por la presencia de inmunoglobulina M anti-VHA.

Tres días después progresó al estupor, sus exámenes laboratoriales reportaron bicitopenia, hemoglobina: 6.0 g/dL, plaquetas: 96,000 y leucocitos totales: 5.200; las pruebas de función hepática sugirieron ictericia colestásica con aumento de las enzimas hepáticas (**Tabla 1**). Serología para el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (VHB): el HbsAg fue negativo. Los cultivos fueron estériles.

Tres días presentó deterioro hemodinámico y ventilatorio, sus niveles de bilirrubinas continuaban en ascenso y la fiebre no cedió a pesar del tratamiento antipirético y antimicrobiano, por lo que se investigaron criterios de síndrome hemofagocítico y, dado que se corroboró un evento asociado a infección por virus Hepatitis A, se suspendió el antibiótico y se realizó aspirado de médula ósea (**Figura 1**), donde se observaron macrófagos activados fagocitando, reuniendo criterios de LHH.



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica que muestra macrófagos activados realizando eritrofagocitosis.

Se inició terapia con esteroides (metilprednisolona a 1 mg/kg/día) e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a dosis de 2 gramos por kilo de peso. Evolucionó satisfactoriamente, al segundo día del tratamiento la fiebre disminuyó y sus marcadores de respuesta inflamatoria también, con recuperación en el número de plaquetas, glóbulos blancos y aumento de los niveles de hemoglobina. Egresó del centro asistencial sin complicaciones o secuelas.

## Discusión

La infección por Hepatitis A continúa siendo un problema en Latinoamérica a pesar de la introducción de la vacuna en 1968. Es una infección autolimitada durante la infancia; puede presentarse asintomática o con manifestaciones leves inespecíficas, en forma colestásica o bifásica. Las complicaciones hematológicas secundarias reportadas

en la literatura son anemia aplásica grave, púrpura trombocitopénica y linfocitosis hemofagocítica, esta última solamente en reportes en niños es grave y fatal sin intervención temprana.<sup>9</sup>

En la linfocitosis hemofagocítica secundaria hay microorganismos conocidos que desencadenan dicha respuesta desenfrenada, que van desde bacterias como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Brucella abortus*, *Mycoplasma pneumoniae*, hongos como *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Rickettsias*, micobacterias, parásitos y virus; en especial se ha asociado Epstein Barr, Citomegalovirus, Herpes simple, Herpes tipo 6 y tipo 8, Varicela zoster, Adenovirus, Parvovirus B19, Virus de hepatitis A [VHA].<sup>10</sup> En cuanto a este último, hay menos de 20 casos reportados a nivel mundial, ya sea por un infradiagnóstico como por su rareza.<sup>6,10,11,12</sup>

Su diagnóstico y manejo en muchas ocasiones se retrasa; estos pacientes son manejados como sepsis u otras patologías con manifestaciones sistémicas como leucemias.<sup>13</sup> Sus criterios diagnósticos se basan en la guía internacional HLH-2004 creada por la Sociedad Internacional del Histiocito, donde es necesario que 5 de 8 criterios clínicos se cumplan, a menos que exista historia familiar o diagnóstico molecular consistente con la enfermedad.<sup>14</sup> Es importante destacar que nuevos estudios indican que, aunque el involucro del sistema nervioso central no se incluyó en los criterios, ocurre en un 30-73% de los pacientes y puede incluir convulsiones, déficits focales, meningismo y niveles alterados de conciencia, y su pronóstico es peor.<sup>14</sup>

Todos estos criterios son el resultado del carácter sistémico de esta entidad, por lo

que el objetivo del abordaje clínico es poder diagnosticar antes de que el paciente llegue a síndrome de disfunción multiorgánica.<sup>3</sup> En el caso presentado, lo primero a notar es la fiebre de más de 7 días de evolución que no cedía a pesar de las medidas antipiréticas y fármacos antimicrobianos, así como la hepatoesplenomegalia creciente durante su internamiento. Al desviarse de la historia natural de una hepatitis aguda viral, se debe realizar estudios laboratoriales, incluyendo ferritina, fibrinógeno y perfil lipídico. La persistencia de la fiebre, el aumento de la ictericia, el deterioro hemodinámico y neurológico de un paciente sin falla hepática evidente nos debe orientar a completar criterios y buscar hemofagocitos en tejidos, sobre todo médula ósea,

**Esta sintomatología es compartida con otros síndromes y condiciones especiales y, por ende, se debe tener cuidado al comenzar una terapia farmacológica en particular.**



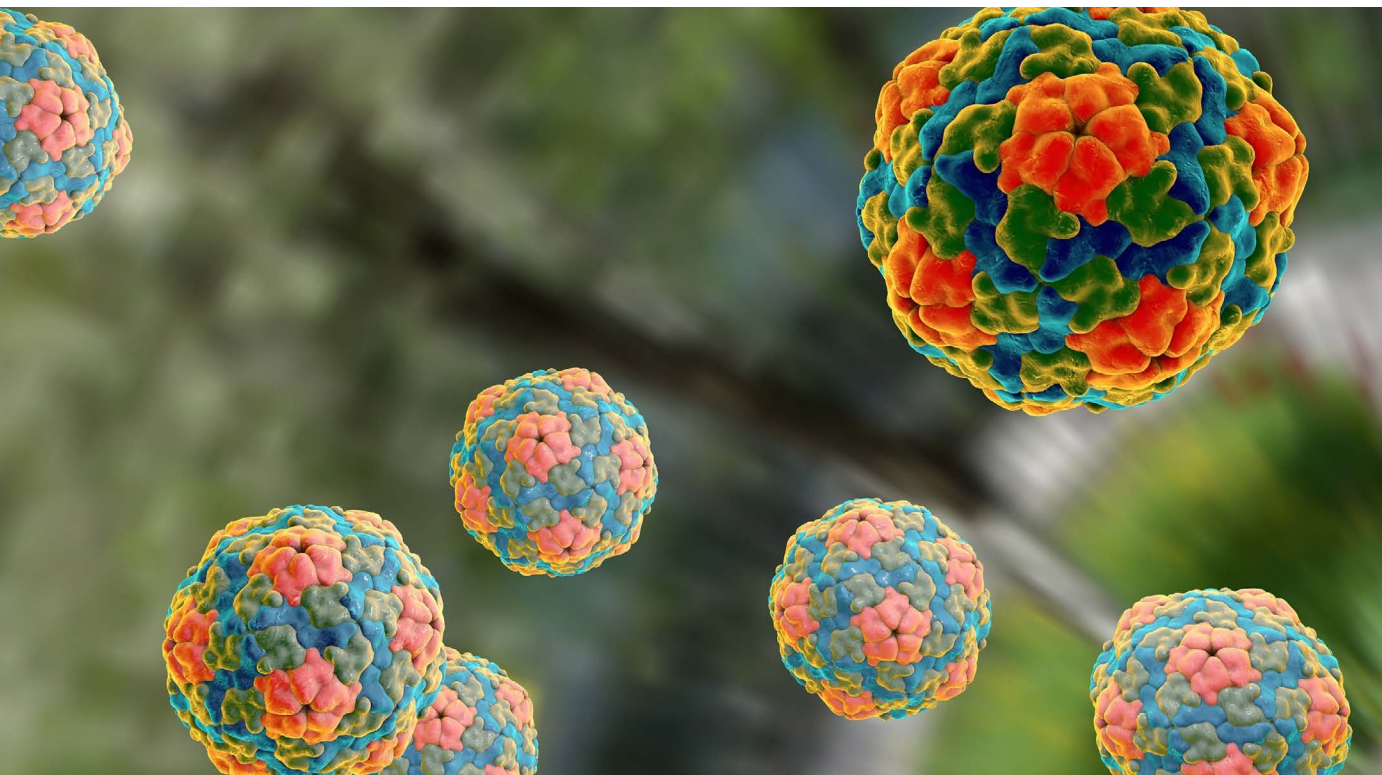


Figura. Virus del Hepatitis A.

En la  
linfocitosis  
secundaria **se**  
recomienda  
**tratar**  
la condición  
desencadenante

hígado, bazo o ganglios linfáticos, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico, ya que estos se observan solamente en el 30-40% de los casos.<sup>2</sup>

Esta sintomatología es compartida con otros síndromes y condiciones especiales y, por ende, se debe tener cuidado al comenzar una terapia farmacológica en particular. En la linfocitosis secundaria se recomienda tratar la condición desencadenante, por lo que el tratamiento consiste en la utilización de inmunomoduladores (dexametasona y ciclosporina) según el protocolo HLH 2004 de la sociedad del Histiocito,<sup>15</sup> y se ha usado con seguridad en niños la infusión de inmunoglobulina humana en la mayoría de reportes de caso,<sup>9,10,11,16,17</sup> pero no hay estudios multicéntricos

que recomienden su uso estandarizado. Se ha observado que su uso temprano tiene altas posibilidades de éxito; sin embargo, su función no se comprende claramente.<sup>18</sup>

La LLH debe estar incluida en el pensamiento médico, y ante un niño con infección confirmada por Hepatitis A, que persiste icterico, febril, con esplenomegalia y tendencia al deterioro hemodinámico y neurológico, se debe investigar un síndrome hemofagocítico e instaurar el tratamiento con inmunoglobulina humana y/o esteroide, ya que este retraso pone a los pacientes en un riesgo aumentado de mortalidad.

## Conclusiones

Aunque la linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria es debida a infecciones virales, comúnmente del grupo de herpes, donde el más común es el virus de Epstein Barr (EBV), como ya se comentó, el VHA también puede verse implicado. Al respecto, la



Figura. La Hepatitis "A" se previene con la vacunación oportuna

Hepatitis viral A es una enfermedad autolimitada de la infancia, que puede tener ciertas complicaciones hematológicas como anemia aplásica, púrpura trombocitopénica posinfecciosa y la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a virus (VAHLH), que es el caso que nos compete, mismo que afortunadamente se diagnosticó a tiempo gracias al reporte histopatológico. Por ello se pudo iniciar la terapia esteroidea al tercer día de ingreso, con lo cual respondió satisfactoriamente, aunado al empleo igual de la IGIV. Afortunadamente hubo una buena respuesta al manejo con esteroides y la IGIV, por lo que no fue necesario ni el uso de ciclosporina ni el trasplante de precursores hematopoyéticos, que es más común en adultos. Como se ha señalado en los pocos reportes de la literatura, se debe ser cauteloso y sospechar de esta asociación si el paciente pediátrico presenta evidencia de síndrome hemofagocítico asociado a ictericia, hepato y esplenomegalia, recordando además que la HLH es un síndrome caracterizado por fiebre alta, erupción maculopapular, síntomas neurológicos, funciones hepáticas anormales y Coagulopatía. Cabe señalar que la infección-enfermedad por el virus de la hepatitis "A", puede ser prevenible por vacunación

#### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses. Los autores son los únicos responsables del contenido y redacción del artículo.

## REFERENCIAS

1. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med*. 2006;38:20-31. doi: 10.1080/07853890500465189.
2. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. 2007;21:245-253. doi: 10.1016/j.blre.2007.05.001.
3. 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):2465-77. doi: 10.1182/blood.2018894618.
4. Astigarraga I, Gonzalez-Granado I, Allende L, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(2):124.e1-124.e8 DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003
5. Nandhakumar, D., Loganatha, A., Sivasankaran, M. *et al*. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *Indian J Pediatr* 87, 526-531 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03190-6>
6. Tuon Felipe, Gomes Virginia, Amato Valdir, Graf Maria, Guilherme Henrique, Lazari Carolina, *et al* (2008). Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50(2), 123-127. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652008000200012>
7. Navamani, K., Natarajan, M. M., Lionel, A. P., & Kumar, S. (2014). Hepatitis a virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 30(Suppl 1), 239-242. <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0341-0>
8. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S164-72. doi: 10.1002/hep.21052. PMID: 16447259.
9. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Onofrio M, Scarrano F, Marotta A, *et al*, HAV replication in acute hepatitis with typical and atypical clinical course. *J Med Virol*. 2003 Sep;71(1):1-6. doi: 10.1002/jmv.10455. PMID: 12858402.
10. Bay A, Bosnak V, Leblebisatan G, Yavuz S, Yilmaz F, Hizli S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in 2 Pediatric Patients Secondary to Hepatitis A Virus Infection. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29(3), 211-214.
11. Sandoval-Ramírez E, Camacho-Meza I, Eduardo-Solís N, Plascencia-Tabares O y col. Síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis. *Rev Alerg Méx*. 2016 ene-mar;63(1):91-94.
12. Onaga M, Hayashi K, Nishimagi T, Nagata K, Uto H, Kubuki Y, Hirono S, Tsubouchi H. A case of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow. *Hepatol Res*. 2000 Jun;17(3):205-211. doi: 10.1016/s1386-6346(99)00076-5. PMID: 10794974.
13. Morimoto, A., Nakazawa, Y. and Ishii, E. (2016), Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics International*, 58: 817-825.
14. Canna S, Marsh RA. Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1332-1343.
15. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Fava BE, Filipovich AH, *et al*. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study group of the histiocyte society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28:342-347. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199705)28:5<342::AID-MPO3>3.0.CO;2-H..
16. Tai CM, Liu CJ, Yao M. Successful treatment of acute hepatitis A-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulin. *J Formos Med Assoc*. 2005 Jul;104(7):507-10. PMID: 16091828.
17. Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, Tamama S, Saigenji K. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med*. 2002 Dec;41(12):1188-92. doi: 10.2169/internalmedicine.41.1188. PMID: 12521213.
18. Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ, Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr*. 1993;123:479-481. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81761-5.
19. 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 Jul 5;132(1):89-100. doi: 10.1182/blood-2017-11-814244.

Este artículo debe citarse como:

Sabillón A, Muñoz E, Shafick Asfura-Caballero, *et al*. Linfohistiocitosis hemofagocítica como complicación de infección por Hepatitis A: reporte de caso. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2022;34(140)::2065-72