

<sup>a</sup> Grupo Investigación en Perinatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Newborn Care Unit, Oxford University Hospitals NHS, Oxford, UK

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aguar\\_mar@gva.es](mailto:aguar_mar@gva.es) (M. Aguar).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.07.003>  
1695-4033/ © 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Linfocitosis familiar, la importancia de reconocer lo infrecuente



### Familial lymphohistiocytosis, the importance of recognizing the infrequent

Sra. Editora,

Varón, dos años, fiebre (40°C) de seis días (octubre 2020), sin cuadro catarral o vómitos. Orinas oscuras y deposiciones normales. No contacto con SARS-CoV-2, no convive con animales, no asiste a guardería, no hay antecedente de viajes recientes (originarios de Pakistán, en España desde marzo de 2020). Hijo único de pareja sana consanguínea, sin otros antecedentes. Embarazo, parto y perinatal sin incidencias. Correctamente vacunado según calendario de país de origen, este era su primer proceso febril.

Triángulo de evaluación pediátrica estable. Temperatura 39,7°C. Palidez de piel, mucosas secas, ictericia conjuntival, soplo I/VI en mesocardio, pulsos normales, hepatomegalia no dolorosa y polo de bazo palpable. Exudado amigdalar escaso y adenopatías cervicales de pequeño tamaño.

Se solicitó además de prueba de detección de antígenos (Ag) COVID-19, hemograma y bioquímica destacando afectación de serie roja con anemia (8 g/dL) microcítica e hipocrómica, neutropenia leve con leucocitos normales y trombopenia (75.000/mm<sup>3</sup>) sin alteraciones morfológicas. Test de Coombs negativo. Bilirrubina de 10 mg/dL, aumento de GPT (413 UI/L; n = 1-55) y LDH (1.176 UI/L; n = 125-243) y Na bajo (128 mEq/l; n = 136-145). Orina normal. Se cursó estudio para virus de Epstein-Barr (VEB)/citomegalovirus (CMV); estudio para *Leishmania* (por endemicidad) y de gota gruesa. La prueba de Mantoux resultó de 0 mm y las pruebas de imagen mostraron hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones.

Tras exploraciones complementarias y dada la clínica de anorexia, esplenomegalia, citopenias e hipoalbuminemia en zona endémica de *Leishmania*, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal. El estudio de médula ósea (MO) resultó normal sin fenómenos de hemofagocitosis ni formas sugestivas de *Leishmania*. Se informó resultado positivo para VEB mediante técnica PCR con resultados serológicos para *Leishmania* negativos, diagnosticándose de primoinfección por VEB. Quedó apirético en las primeras 24 h y descartada leishmaniasis se suspendió anfotericina B. A nivel hematológico, signos de regeneración en MO

y estabilización de hemoglobina a partir de las 48 h, sin precisar transfusión.

Además de las citopenias y afectación hepática, los estudios arrojaron hiperferritinemia (7.251 ng/mL; n = 15-120) y aumento de receptor soluble de IL-2 (> 7.500 UI/L).

Por afectación hepática e hipertrigliceridemia, se descartó deficiencia de lipasa ácida lisosomal y el estudio de apolipoproteínas fue normal.

La asociación de fiebre con citopenias, aumento de ferritina, LDH, receptor soluble de IL-2, hipofibrinogemia junto a hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia, a pesar de una MO normal, sugirió el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a infección aguda por VEB.

Por la edad y lo excepcional de estos casos y ante consanguinidad de los padres se decidió realizar un estudio genético de síndromes hemofagocíticos primarios, confirmando dos variantes patogénicas en heterocigosis (c.1284G>A p.(Trp428Ter) tipo *nosense* y c.1349C>T p.(Thr450Met) tipo *missense*) en el gen *PRF1* (gen que codifica la perforina, proteína involucrada en la citotoxicidad de las células NK y LT citotóxicas y está relacionado con la linfocitosis familiar tipo 2), y una mutación en heterocigosis de significado incierto en el gen *UNC13D* (c.3220C>T p.(Arg1074Trp) (gen que afecta la degranulación y produce la deficiencia de Munc 13-4 correlacionándose con el inicio de la enfermedad a los dos años o más). La citometría de flujo confirmó una expresión de perforina de 3%, citotoxicidad disminuida y degranulación normal. Se confirmó en ambos padres la presencia de una variante patogénica, aportando cada uno de ellos una mutación a su hijo. (c.1349C>T p. (Thr450Met) la madre, c.1284G>A p.(Trp428Ter) el padre).

El diagnóstico final fue de linfocitosis hemofagocítica (HLH) familiar tipo 2, y tras revisión de literatura, se remitió a centro de referencia para búsqueda de donante y realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos, estando el paciente actualmente estable.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio se relacionan con la fisiopatología de la HLH<sup>1</sup>. La fiebre es resultado de niveles altos de IL-6. La esplenomegalia, de la infiltración de linfocitos y macrófagos y las citopenias por concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$  e interferón (IFN) - $\gamma$ , así como por hemofagocitosis directa. La hipertrigliceridemia se atribuye a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa iniciada por el aumento de los niveles de TNF- $\alpha$  y los linfocitos activados producen altas concentraciones de receptor de IL-2 soluble<sup>2,3</sup>.

Los signos clínicos iniciales recuerdan cualquier proceso infeccioso grave. Fiebre alta prolongada, y de forma progre-

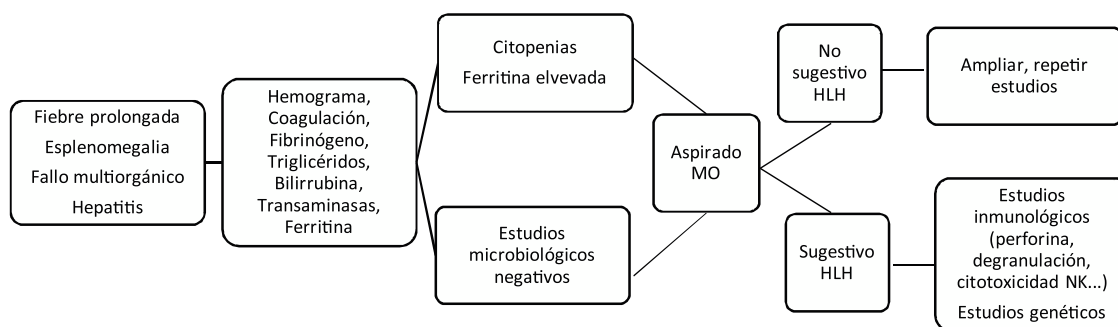


Figura 1 Propuesta de algoritmo diagnóstico de la HLH.

siva pancitopenia y hepatoesplenomegalia, junto con datos de fallo multiorgánico. En el laboratorio las citopenias, la coagulopatía con hipofibrinogenemia, la hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia e hiperferritinemia apoyan la sospecha diagnóstica (fig. 1). Estos eventos conforman los criterios clínicos y de laboratorio utilizados para el diagnóstico, establecidos en 1991 y revisados en 2004. Por esto debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido, fallo hepático agudo, hepatitis con coagulopatía o sepsis con fallo multiorgánico<sup>3,4</sup>.

Las diferentes modalidades terapéuticas incluyen corticoides, inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, fármacos biológicos o anticuerpos monoclonales, según sea el caso, pero en formas genéticas, el tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos para corregir el defecto de citotoxicidad<sup>5,6</sup>.

Hay formas clínicas muy graves de progresión fulminante que requieren terapia específica y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente, mientras que otros casos son más larvados o cursan de forma recidivante y responden a tratamientos de soporte menos agresivos hasta poder realizar el tratamiento definitivo como ocurrió en nuestro caso.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69–86, <http://dx.doi.org/10.2147/JBM.S46255>.

- Si SJ, Tasian SK, Bassiri H, Fisher BT, Atalla J, Patel R, et al. Diagnostic Challenges in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol.* 2021;41:1213–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-021-01025-3>.
- Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, clasificación, fisiopatología y clínica. *An Pediatr Contin.* 2013;11:237–44.
- Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol.* 2016;174:203–17.
- 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;382:1811–22.
- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr.* 2018;89:124.e1–8.

Sara Pons Morales<sup>a,\*</sup>, Carmen Carreras Gil de Santivañes<sup>b</sup> y Miguel Ángel Gallego Ferrer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pons.sar70@gmail.com](mailto:pons.sar70@gmail.com) (S. Pons Morales).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.07.004>  
1695-4033/ © 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).