

ACTUALIZACIÓN

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A INFECCIÓN CRÓNICA ACTIVA POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO EN MÉXICO. SERIES DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Yadira Janet González Paredes, Mara Núñez Toscano, Gabriela Tavera Rodríguez, Lourdes González Pedroza, Angélica Monsiváis Orozco, Norma López Santiago, Rogelio Paredes Aguilera
Departamento de Hematología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Resumen

Introducción: La linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria está asociada a enfermedades malignas, genéticas o autoinmunes, pero también a infecciones principalmente EBV hasta en un 70%, sin embargo hay poca información. Esta entidad se caracteriza por un curso variable y recurrente que conlleva a una alta morbilidad con complicaciones potencialmente mortales.

Objetivo: Describir las características clínicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de HLH secundario a CAEBV.

Resultados: Se incluyeron 7 pacientes, edad media al diagnóstico fue 52 meses con predilección al sexo masculino. Todos los pacientes fueron tratados con un régimen quimioterapéutico multiagente, que incluye corticosteroide, etoposido y Ciclosporina. Después del tratamiento 6 pacientes presentaron remisión y uno de ellos reactivación. La media de seguimiento fue 19 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 16 meses.

Conclusión: Podemos observar que el curso clínico es variable en ocasiones fulminantes y con pobre respuesta al tratamiento. Un diagnóstico temprano, así como detectar los factores pronóstico podría ayudar a adaptar estrategias de tratamiento que cambiaría la evolución clínica.

Palabras clave: infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr, linfocitosis hemofagocítica, niños

Abstract

Introduction: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is associated with malignant, genetic or autoimmune diseases but also with infections mainly EBV in up to 70%, however there is little information. This entity is characterized by a variable and recurrent course that leads to high morbidity and mortality with life-threatening complications.

Objective: To describe the clinical characteristics and evolution of pediatric patients with a diagnosis of HLH secondary to CAEBV. **Results:** 7 patients were included, mean age at diagnosis was 52 months with a predilection for males. All patients were treated with a multiagent chemotherapeutic regimen, including corticosteroid, etoposide, and cyclosporine. After treatment, 6 patients presented remission and one of them had reactivation. The mean follow-up was 19 months and disease-free survival (DFS) 16 months.

Conclusion: We can observe that the clinical course is variable, sometimes fulminant and with poor response to treatment. An early diagnosis as well as detecting prognostic factors could help to adapt treatment strategies that would change the clinical course.

Key words: chronic active Epstein-Barr virus infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis, children

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) representa un grupo de enfermedades caracterizado por una proliferación reactiva o neoplásica de las células mononucleares fagocíticas y del sistema de células dendríticas.¹ Puede clasificarse en primario y secundario, las formas primarias son atribuidas a defectos genéticos, las secundarias ocurren por infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias y medicamentos. Alrededor del 17%² se asocian a infecciones virales la principal el Virus de Epstein-Barr (EBV) hasta un 70%.³ Los criterios diagnósticos para formas secundarias se establece por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad del Histiocito 2004.⁴ (Tabla 1)

La infección crónica activa por EBV (CAEBV) es un desorden linfoproliferativo policlonal, oligoclonal o frecuentemente monoclonal, caracterizada por fiebre, hepatitis, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía con grados variables de severidad dependiendo de la respuesta inmune del huésped a la carga viral.^{5,6} El diagnóstico de CAEBV se realiza con los criterios modificados por Okano et al. en el 2002⁷ que a las características clínica agrega alteraciones de laboratorio: citopenias y gammapatía policlonal, además de anticuerpos contra el EBV: IgG e IgA contra la cápside, el antígeno temprano, o bien demostrando la presencia de EBV en tejidos afectados (Tabla 2).

No se conoce una incidencia a nivel mundial de HLH secundario a CAEBV sólo hay reportes de casos principalmente en Japón y países Asiáticos, estimando 51.7 casos de HLH pediátrico cada año⁸ y una incidencia anual de 1 en 800.000 por año, de los cuales el 40% se presenta como HLH secundario a CAEBV.⁹ En la infección aguda el EBV infecta al linfocito B, en la CAEBV el EBV infecta las células Natural Killer (NK), linfocitos T y en menor frecuencia linfocitos B. El virus induce defectos en la capacidad para eliminar otras células infectadas con EBV y las hace sobreproducir citoquinas proinflamatorias (el factor de necrosis tumoral α , interferón γ , interleucina 1 beta, interleucina 18 y CXCL9)¹⁰ que estimulan el desarrollo y la actividad de histiocitos y macrófagos, la activación, proliferación y producción de citoquinas generando una inflamación sistémica.¹¹ Actualmente se recomienda un

tratamiento secuencial intensivo de 3 pasos: 1) inmunoterapia (prednisolona, ciclosporina A y etopósido; 2) citorreducción (vincristina, ciclofosfamida, pirarubicina y prednisolona); y 3) reconstrucción: trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con acondicionamiento de intensidad reducida. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es la única terapia curativa, son candidatos los niños menores de 2 años, alteración en las NK, alteraciones en el cariotipo y enfermedad refractaria o recurrente.¹² Se reporta una tasa de remisión del 57% ~ 63%,¹³ una supervivencia libre de evento a 3 años y supervivencia global del 87%.¹⁴ Los nuevos enfoques en casos de enfermedad refractaria o recurrente, incluyen la globulina antitumor, el régimen de DEP (doxorubicina liposomal, etopósido, metilprednisolona), anti-interferón gamma y rituximab.¹⁵

La finalidad de esta revisión es conocer las características clínicas y evolución de los pacientes con HLH secundario a CAEBV ya que la comprensión de la enfermedad puede permitir un diagnóstico adecuado y estrategias de tratamiento que pueden mejorar el pronóstico potencialmente fatal.

Material y método

Se incluyeron pacientes atendidos en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2015 a Diciembre 2018 con diagnóstico de HLH según los criterios de la Sociedad del Histiocito. A todos los pacientes se les buscaron posibles causas desencadenantes como infecciones virales (EBV, citomegalovirus, virus de hepatitis A, B y C), bacterianas (gram + y -, brucella, salmonella) parásitos y hongos. A los pacientes con serología para EBV positiva se les realizó carga viral al diagnóstico y durante la evolución para establecer el diagnóstico de infección activa. Para el diagnóstico de CAEBV se consideraron los criterios modificados por Okano et al. en el 2002

A todos los pacientes se les administró etopósido, dexametasona, ciclosporina de acuerdo a HLH-2004, a los pacientes con mala respuesta se les agregaron diferentes opciones terapéuticas descritas en la tabla 3 Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos clínicos y de laboratorio, obteniendo medidas de tendencia central para las variables numéricas. A pesar de

que son pocos pacientes, se decidió realizar análisis de supervivencia utilizando (SPSS versión 22).

Resultados

Se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de HLH secundario a CAEBV. La media de edad al diagnóstico fue 52 meses y el 86% de ellos eran mayores de 2 años. Se encontró predilección por el género masculino con una relación 1.35:1. Cuatro pacientes tenían algún tipo de inmunodeficiencia. Dentro de los hallazgos clínicos se encontraron hepatomegalia 100%, esplenomegalia 71.4%, linfadenopatías 71.4% y un paciente hipersensibilidad a picadura de insecto. La media de laboratorios: hemoglobina 8.6 gr/dL, plaquetas 96,428 UI/dL, DHL 1,438 UI/dL, triglicéridos 468 gr/dL, fibrinógeno 171 UI/dL, carga viral mínimo 6,322 UI/mL y máxima 230,106 UI/mL. Todos pacientes recibieron tratamiento en base al protocolo HLH 2004, sin embargo, dos recibieron más de un esquema de tratamiento por reactivación y uno de ellos trasplante de médula ósea por recidivas y otro durante la vigilancia.

En base a la respuesta el 86% tuvieron remisión, se presentó reactivación en dos pacientes a los 23 y 203 días del inicio del tratamiento. El 71.4% de los pacientes presentaron infecciones (neumonía) como complicaciones. Actualmente cinco pacientes están vivos y dos fallecieron (uno por complicaciones del TCPH y otro por infección). La mediana de tiempo de seguimiento para los pacientes fue 19 meses. La supervivencia libre de enfermedad para aquellos que recibieron un esquema de tratamiento fue 12.6 meses (IC 95%: 6-18) mientras que aquello que recibieron más de uno fue 35.5 meses (IC 95%: 7-63) con una SLE global de 16 meses (IC 95%: 8-30). Se observó que el tipo de tratamiento sí influye en la supervivencia ($p < 0.038$). ANEXO

Discusión

HLH secundario a CAEBV es un síndrome clínico-patológico que abarca una disregulación de la respuesta inmune e hipercitocinemia. La incidencia estimada en niños japoneses es de 25 casos por año, en México no se ha establecido una incidencia ni reportes de casos, en este estudio se encontraron 7 casos en 3 años. El 28.6% de los pacientes fueron menores de 2 años teniendo una remisión completa

diferiendo a lo reportado en la literatura ya que se ha descrito como un factor adverso.

Está asociado a inmunodeficiencias adquiridas o inmunosupresión, aunque también hay reportes en paciente inmunocompetentes,¹⁶ en este estudio 4 pacientes presentaron algún tipo de inmunodeficiencia lo que hace difícil establecer si la evolución y complicaciones que se presentaron se deben a una inmunodeficiencia primaria o al desarrollo de una inmunodeficiencia secundaria a la infección.

Los hallazgos clínicos encontrados fueron linfadenopatía (5/7), esplenomegalia (5/7), fiebre (6/7), bicitopenia (6/7), hipersensibilidad a picadura de mosquito (1/7) y hematófagocitosis (5/7) similares a los reportados en el estudio de Cohen¹⁷ no así hipogammaglobulinemia y neumonitis intersticial (26%) Sin embargo ninguna característica clínica o de laboratorio por sí sola es diagnóstica por lo que es importante que se considere la presentación clínica completa al realizar el diagnóstico.

La alta tasa de mortalidad de los pacientes con HLH secundario a CAEBV se debe principalmente a retrasos en el diagnóstico¹⁸ por la superposición de los criterios.¹⁹ Los parámetros asociados a mortalidad encontrados fueron fiebre por más de dos semanas, esplenomegalia, hipersensibilidad a picadura de mosquitos y trombocitopenia persistente, pero difirió de la edad y alteración de la función hepática.

HLH secundario a CAEBV inicialmente puede tener un curso indolente con exacerbaciones y remisiones, en nuestros pacientes la remisión completa se logró en el 86% de los pacientes mientras que la reactivación se presentó en dos pacientes, uno durante el tratamiento y otro en la vigilancia. La primera línea de tratamiento que se recomienda en la del HLH 2004 observando una buena respuesta entre la cero a tres dosis de Etopósido durante las primeras 4 semanas lo que sugiere que la pronta administración de etopósido (B / 4 semanas a partir de diagnóstico)^{20,21} mejora la respuesta al tratamiento.

Hay un pronóstico sombrío en un corto período de tiempo, lo que refleja una rápida progresión de la enfermedad cuando el diagnóstico no se sospecha oportunamente con una mortalidad del 50% a los dos meses, el tiempo medio encontrado en nuestros pacientes entre el inicio

de síntomas, búsqueda de atención médica y diagnóstico fue en promedio 1-2 meses.

Aunque se ha establecido que el trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser la única cura para EBV secundario a CAEBV refractario y recurrente con un SG de 85%,²² en este estudio sólo una paciente se sometió a trasplante sin embargo falleció por complicaciones asociadas al mismo, se debe tener precaución con estos resultados ya que son pocos pacientes por lo que se tendría que incluir más pacientes.

Conclusión

HLH secundario a CAEBV tiene una presentación variable con síntomas recurrentes y enfermedad progresiva que puede amenazar la vida. El diagnóstico difícil debido a los diversos factores que lo acompañan, como su rareza, la variación clínica de presentación, la complejidad y especificidad de los criterios diagnósticos. La tasa de supervivencia ha mejorado desde la introducción de la terapia nuevas inmunosupresora y el trasplante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses de ninguna naturaleza.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

1. Porras O. Linfocitosis hemofagocítica, el espectro de la enfermedad genética al síndrome de activación macrófaga. *Acta Med Costarric.* 2011;53:71--8
2. Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr.* 1993;82:369-72.
3. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol.* 2010;20(2):93-105
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48: 124-131
5. Okano M, Matsumoto S, Osato T, Sakiyama Y, Thiele GM, Purtilo DT. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:129-135
6. Toriihara A¹, Arai A^{2,3}, Nakadate M¹, Yamamoto K⁴ FDG-PET/CT findings of chronic active Epstein-Barr virus infection *Leuk Lymphoma.* 2017 Oct 12:1-4
7. Okano M. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Crit Rev in Oncol Hematol* 2002; 44: 273-82
8. Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, et al. Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan; epidemiological studies. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1994;1:241 /6
9. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65
10. Marsh RA (2017). "Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis". *Frontiers in Immunology.* 8: 1902
11. Zhao X, Weiss LM (June 2018). "Epstein-Barr virus-associated lymphoid proliferations, a 2018 update". *Human Pathology.* 79: 18-41
12. Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, et al. Treatment strategies for Epstein/Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). *Leuk Lymphoma* 2000;39:37-49
13. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein/Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;19:2665/73.
14. Sawada A, Inoue M, Kawa K (April 2017). "How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection". *International Journal of Hematology.* 105 (4): 406-418
15. Wang Y, Wang Z (January 2017). "Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Current Opinion in Hematology.* 24 (1): 54-58.

16. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):814-822
17. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*, 2011, 117(22): 5835-49
18. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-183.
19. Zhang Q, Zhang HY, Zhang WL, et al. Clinical features and laboratory findings of adult Epstein-Barr virus associated T/NK lymphoproliferative disease. *J Exp Hematol*, 2013, 21(4):953-7
20. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein/ Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93:1869/74.
21. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma* 2000;37:577/84.
22. Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1):77-83