

## Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a linfoma de Hodgkin en un paciente con virus de inmunodeficiencia humana

Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Hodgkin's lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus

Daniel Duque Restrepo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5890-8968>

Melissa Pacheco Anillo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9548-8923>

Paula Andrea Fonseca Zuluaga<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1630-9219>

Juan Guillermo Rifaldo Ceballos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4926-1119>

Willian Almir Castellanos Olarte<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5571-480X>

<sup>1</sup> Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Hospital La María, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia.

\* Autor para correspondencia ([danielduque960207@gmail.com](mailto:danielduque960207@gmail.com))

### RESUMEN

**Introducción:** La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio grave debido a una activación anómala de los macrófagos y linfocitos T citotóxicos. Puede ser primario o secundario a infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias.

**Objetivo:** Considerar la linfohistiocitosis hemofagocítica, como diagnóstico diferencial en pacientes con sepsis para instaurar un manejo temprano y disminuir la morbimortalidad.

**Presentación de caso:** Paciente masculino de 31 años de edad, con diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana, que acude a consulta por fiebre mantenida, diaforesis nocturna, hepatoesplenomegalia, bicitopenia (anemia y

trombocitopenia), adenopatías mediastinales, retroperitoneales y axilar izquierda. En estudios paraclínicos se confirmó linfoma de Hodgkin variante esclerosis nodular y tras una evolución tórpida se confirma linfocitosis hemofagocítica secundaria a neoplasia, por lo que recibió tratamiento con brentuximab vedotin y glucocorticoides, con lo que logra remisión.

**Conclusiones:** En personas viviendo con diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana, la linfocitosis hemofagocítica es secundaria a infecciones y en menor proporción malignidades predominantemente hematológicas.

**Palabras clave:** linfocitosis hemofagocítica; linfoma de Hodgkin; VIH; brentuximab vedotin

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a severe hyperinflammatory syndrome due to abnormal activation of macrophages and cytotoxic T lymphocytes. It can be primary or secondary to infections, tumors, autoimmune or autoinflammatory diseases.

**Objective:** To consider hemophagocytic lymphohistiocytosis as a differential diagnosis in patients with sepsis to establish early management, reducing morbidity and mortality.

**Case report:** A 31-year-old male patient with diagnosis of human immunodeficiency virus, consulted for continuous fever, nocturnal diaphoresis, hepatosplenomegaly, bicytopenia (anemia and thrombocytopenia), and mediastinal, retroperitoneal and left axillary lymphadenopathies. In paraclinic studies Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis variant was confirmed and after a torpid evolution, hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to neoplasia was confirmed. He received treatment with brentuximab vedotin and glucocorticoids, achieving remission.

**Discussion:** In people living with diagnosis of human immunodeficiency virus, hemophagocytic lymphohistiocytosis is secondary to infections and, to a lesser extent, malignancies predominantly hematological.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hodgkin's lymphoma; HIV; brentuximab vedotin

Recibido: 01/06/2024

Aceptado: 18/08/2024

## Introducción

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome hiperinflamatorio grave debido a la activación anómala de los macrófagos, células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) y linfocitos T citotóxicos.<sup>(1)</sup> Según su etiología, se clasifica en primaria (generalmente en niños y adolescentes, exacerbada por infecciones virales) y secundaria o reactiva a infecciones, tumores (principalmente: linfomas de células T y NK, linfoma de células B, leucemias, linfoma Hodgkin, neoplasias sólidas), enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (denominado síndrome de activación de macrófago) y otras causas (trasplante, vacunación, traumáticas).<sup>(2)</sup>

Su diagnóstico se basa en la presencia de 5 de los 8 criterios derivados del protocolo de manejo en población pediátrica HLH-2004 (tabla 1). Asimismo se han descrito otros hallazgos como hepatomegalia, *rash* en piel, nódulos subcutáneos, compromiso multisistémico, alteración del perfil hepático, aumento de lactato deshidrogenasa e hiponatremia.<sup>(2)</sup>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de linfocitosis hemofagocítica

1. Fiebre.
2. Esplenomegalia.

3. Citopenias hematológicas: dos o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"><li>- Hemoglobina &lt; 9 g/dL</li><li>- Neutrófilos &lt; 1000 células/<math>\mu</math>L</li><li>- Plaquetas &lt; 100 000 células/<math>\mu</math>L</li></ul>
4. Hipertrigliciridemia (>3.0 mmol/L) o hipofibrinogenemia (< 1.5 g/L).
5. Hemofagocitosis (en médula ósea, bazo, hígado o nódulos linfáticos).
6. Actividad baja o ausente de células NK.
7. Hiperferritinemia (> 500 $\mu$ g/L)
8. Aumento en concentración de CD25 soluble (marcador de actividad de macrófagos, > 2400 U/mL).

Pese a que existen dificultades en el diagnóstico por la similitud con la sepsis y el choque séptico, entre otras, se han formulado escalas de probabilidad en adultos como el *H Score*, con un área bajo la curva de 0.97 y 0.95 para la cohorte de desarrollo y validación, respectivamente, con probabilidad de tener LHH <1 % con puntaje < 90 y probabilidad >90 % con una escala > 250 puntos, <sup>(4)</sup> dada la alta morbilidad y mortalidad que presenta en caso de un diagnóstico y tratamiento tardío.

El objetivo de esta presentación es considerar la linfocitosis hemofagocítica, como diagnóstico diferencial en pacientes con sepsis para instaurar un manejo temprano y disminuir la morbimortalidad

## Presentación del caso

Paciente masculino de 31 años de edad, con antecedente de infección por VIH en diciembre de 2021, con carga viral de 35 copias/mL y linfocitos T CD4 de 337 células/mL, sin adherencia al tratamiento.

Fue hospitalizado en marzo de 2022 por cuadro febril de 2 meses de duración, de predominio nocturno, sin pérdida de peso significativa y presencia de adenopatía axilar izquierda. Se indicaron nuevos estudios en los que se describe una carga viral de VIH de 66.097 copias/mL y linfocitos T CD4 109 células/mL, múltiples adenopatías mediastinales, retroperitoneales, hepatoesplenomegalia (fig. 1) y bicitopenia (anemia normocítica y trombocitopenia moderada), por lo que se

descartaron causas infecciosas (prueba treponémica, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, antígeno urinario de histoplasma y reacción en cadena de polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis* en esputo y ganglio linfático) los cuales fueron negativos. Se confirmó por biopsia escisional linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular sin compromiso infiltrativo en médula ósea.



**Fig.1.** Tomografía computarizada abdominopélvica en plano coronal.

Se visualiza hepatoesplenomegalia y múltiples adenopatías retroperitoneales.

Un mes después, el paciente persiste febril, con requerimiento de oxígeno suplementario, manejo con transfusiones continuas, con evidencia de bicitopenia con hemoglobina 9.7 g/dL (12-16.5 g/dL), volumen corpuscular medio 83 fL (80-100 fL), leucocitos 4020 células/ $\mu$ L (4000-10500 células/ $\mu$ L), neutrófilos 3390 células/ $\mu$ L (1800-8500 células/ $\mu$ L), linfocitos 290 células/ $\mu$ L (1000-6500 células/ $\mu$ L) y plaquetas 73500 células/ $\mu$ L (150000-450.000 células/ $\mu$ L), ferritina > 2000 ng/mL (16.4-293 ng/mL), albúmina 2.1 g/dL (3.5-5 g/dL), perfil hepático y renal estable con aspartato aminotransferasa 46 U/L (0-40 U/L), alanino aminotransferasa 40 U/L (0-35 U/L), bilirrubina total 1.25 mg/dL (0.6-1.2 mg/dL),

bilirrubina directa 1.2 mg/dL (0-0.4 mg/dL), lactato deshidrogenasa 425 U/L (135-225 U/L), fosfatasa alcalina 341 mg/dL (40-130 mg/dL), creatinina 0.7 mg/dL (0.6-1.2 mg/dL), nitrógeno ureico 19 mg/dL (8-22 mg/dL).

Durante la hospitalización el paciente recibió tratamiento con tenofovir fumarato, emtricitabina y dolutegravir como antirretrovirales. Posteriormente presentó fiebre prolongada con choque séptico con aislamiento de *K. pneumoniae*, con deterioro respiratorio, insuficiencia cardíaca (ecocardiografía transtorácica con hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeVI) de 25 % e inestabilidad hemodinámica. La sepsis se controló con antimicrobianos y posteriormente se inició tratamiento con brentuximab, para el linfoma de Hodgkin.

Dos días después del inicio de la quimioterapia y debido a la persistencia de fiebre, hepatoesplenomegalia y anemia con requerimiento transfusional e hiperferritinemia se sospechó una LHH secundaria a neoplasia, por lo que se indicaron estudios como: triglicéridos 331 mg/dL (50-150 mg/dL), fibrinógeno 6.66 g/L (2-4 g/L) y aspirado de médula ósea con presencia de fenómeno de hemofagocitosis (fig. 2).

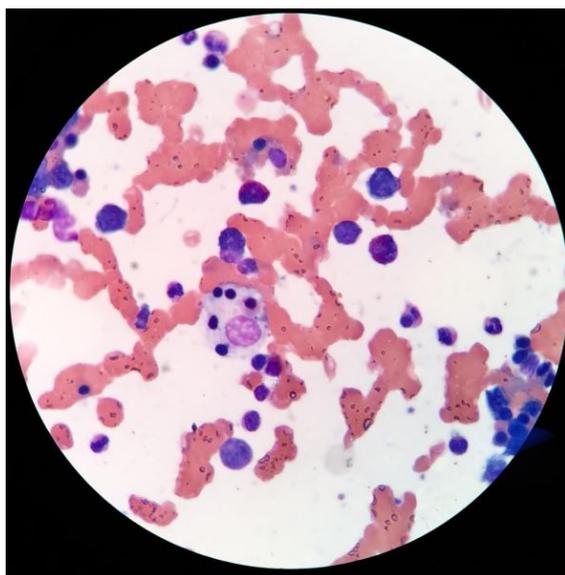


Fig. 2. Hemofagocitos en médula ósea.

Con un *H Score* de 246 puntos, con > 99% de probabilidad de LHH con antecedentes de inmunosupresión conocida por VIH, fiebre 38.4-39.4°C, hepatoesplenomegalia, bicitopenia, ferritina 2000-6000 ng/mL, triglicéridos 132-354 mg/dL, fibrinógeno > 2.5 g/L, AST > 30 U/L y hemofagocitos en médula ósea, se consideró la presencia de 6 de los 8 criterios diagnósticos y se inició tratamiento con metilprednisolona 100 mg/día por 5 días, con disminución gradual de corticosteroides. Luego de dos semanas, se evidenció mejoría de su estado general, normalización FeVI en 55 %, y aumento progresivo de hemoglobina y plaquetas.

A partir del segundo ciclo se continuó tratamiento con brentuximab + doxorubicina, vinblastina y dacarbacina. Completó su cuarto ciclo de quimioterapia, con tomografía por emisión de positrones de revaloración intermedia en remisión completa puntaje Lugano 1. Actualmente está en seguimiento ambulatorio.

## Discusión

En personas que viven con VIH, la LHH se ha descrito por lo general en pacientes con linfocitos T CD4 < 200 células/mL, aunque se presenta con cualquier conteo.

<sup>(5)</sup> La etiología de la LHH en pacientes con VIH es infecciosa en primer lugar, seguida por tumores, basado en estudios hechos tanto en Latinoamérica (según una cohorte retrospectivo de 46 pacientes realizado en un hospital de San Pablo, Brasil) como en países desarrollados.<sup>(5,6,7)</sup>

Las infecciones más relacionadas son por el virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano tipo 8, citomegalovirus, *Hystoplasma capsulatum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*; mientras que las neoplasias más frecuentemente asociadas son el linfoma de Hodgkin, linfoma de células T y NK y sarcoma de Kaposi.<sup>(5,6,7)</sup>

Hay varios mecanismos definidos de plausibilidad biológica en la LHH secundaria a neoplasias: la estimulación antigénica persistente e hipersecreción de citocinas

proinflamatorias por células cancerosas; defectos inmunes innatos y el uso de tratamientos específicos que llevan a mayor disfunción de células T y homeostasis inmune.<sup>(1)</sup>

El tratamiento de la LHH consiste en el manejo de la causa precipitante y del uso de medicamentos para la entidad. En la LHH asociada a malignidad, se utiliza el etopósido, glucocorticoides y ciclosporina A, además de metotrexate intratecal en pacientes seleccionados, aunque se pueden usar otras opciones como inmunoglobulina, rituximab, ruxolitinib, entre otros.<sup>(7)</sup> Por otro lado, el manejo del linfoma de Hodgkin incluye la terapia A+AVD (brentuximab + doxorubicina, vinblastina y dacarbacina) y ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), con la primera se ha logrado una mayor supervivencia libre de progresión a 2 años y mayor supervivencia a los 5 años luego del estudio ECHELON-1.<sup>(8)</sup>

Según lo revisado en la literatura médica, este es el tercer paciente tratado exitosamente con A+AVD en contexto de la LHH secundario a linfoma de Hodgkin; sin embargo, el paciente descrito por Knox *et al*, fue tratado con dexametasona y etopósido, seguido de terapia A+AVD (sin daño miocárdico ni deterioro respiratorio concomitante), con remisión de la enfermedad al finalizar el sexto ciclo y el segundo caso publicado por Lin *et al* enuncia tratamiento con dexametasona y etopósido, seguido de 2 dosis de brentuximab, luego AVD (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina) por 6 ciclos y finalmente 4 ciclos de consolidación con brentuximab en un paciente con linfoma Hodgkin clásico asociado a VEB.<sup>(9,10)</sup>

Cabe resaltar que no se debe retrasar el uso de antirretrovirales, salvo en caso de infección concomitante con tuberculosis y CD4 mayores a 200 células/mL o infección por esta micobacteria en sistema nervioso central, el cual no fue el caso del paciente descrito.<sup>(7)</sup>

La mortalidad de la LHH en personas con VIH, es del 31 % al 40 % de los pacientes y es peor en los que presentan una enfermedad tumoral,<sup>(5,7)</sup> de ahí la necesidad de

un gran índice de sospecha clínica para iniciar el tratamiento que prevenga la muerte. En nuestro paciente, a pesar del retraso diagnóstico de la LHH de un mes, tuvo un desenlace favorable con remisión completa del linfoma.

## Referencias bibliográficas

1. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet Haematol.* 2022;9(3):e217-27. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00366-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00366-5).
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503-16. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X).
3. 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(2):124-31. Doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>.
4. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the H Score, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20. Doi: <https://doi.org/10.1002/art.38690>.
5. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, Chehab O, Mahmood M. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac071. Doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac071>.
6. Telles JP, de Andrade Perez M, Marcusso R, Correa K, Teixeira RFA, Tobias WM. Hemophagocytic syndrome in patients living with HIV: a retrospective study. *Ann Hematol.* 2019;98(1):67-72. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3500-9>.

7. Fazal F, Gupta N, Mittal A, Ray A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus: a systematic review of literature. *Drug Discov Ther.* 2020;14(5):226-31. Doi: <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03069>.
8. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(4):310-20. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206125>.
9. Knox B, Singh D, Mai H, Mirza K. Hodgkin's lymphoma with HLH and complete remission with brentuximab-based therapy. *BMJ Case Rep.* 2019;12(12):e231629. Doi: <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231629>.
10. Lin J, George B. Primary Bone Marrow HIV-Associated Hodgkin Lymphoma Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Genes.* 2022;13(9):1608. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390/genes13091608>

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.