

Síndrome hematófagocítico como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin clásico

Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of Hodgkin lymphoma

Teo Feuerhake¹, José R. Valbuena¹, Mauricio Sarmiento²

Resumen

Introducción: las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades; una de ellas es el síndrome hematófagocítico (SHF). Sus causas pueden ser infecciosas, neoplásicas, autoinmunes o relacionadas a inmunodeficiencias adquiridas; el linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una causa poco frecuente. Se reporta el caso de un hombre inmunodeprimido de 35 años que ingresa al hospital febril y con insuficiencia respiratoria grave.

Métodos: se recopiló información clínica pertinente y se revisó material de biopsia estudiado con tinción de hematoxilina – eosina, técnica inmunohistoquímica e hibridación *in situ* cromogénica. **Resultados:** estudios de laboratorio muestran pancitopenia, alteración de pruebas hepáticas, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e hiperferritinemia. El estudio de médula ósea hematopoyética con mielograma y biopsia muestran hallazgos compatibles con LHc, signos de hemofagocitosis e infección por virus Epstein-Barr (VEB). Se diagnostica SHF como primera manifestación de LHc e infección por VEB. **Conclusiones:** a la fecha, se describen 74 pacientes reportados con SHF como manifestación de LHc; en el 84% fue su primera manifestación. Si bien la presentación clínica presentada es infrecuente, se ha propuesto una asociación en hombres con inmunodeficiencia, SHF, LHc e infección por VEB; por lo que se sugiere una sospecha diagnóstica alta.

Palabras clave: linfoma de Hodgkin; hematófagocitosis; virus de Epstein-Barr; inmunodeficiencia

Abstract

Introduction: histiocytosis are a heterogeneous group of diseases; one of them is the hemophagocytic syndrome (HS). Its causes can be infectious, neoplastic, autoimmune or related to acquired immunodeficiencies; classic Hodgkin lymphoma (cHL) is a rare cause. We present the case of an immunosuppressed 35-year-old male who was admitted with fever and acute respiratory failure. **Methods:** pertinent clinical reports and biopsy material were reviewed; including hematoxylin-eosin stained slides from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks and immunohistochemical and chromogenic *in situ* hybridisation studies. **Results:** laboratory studies revealed pancytopenia, abnormal liver functions, hypertriglyceridemia, hypoalbuminemia e hyperferritinemia. Bone marrow aspiration smear and biopsy showed a malignant lymphoid neoplasm consistent with cHL, signs of hemophagocytosis, and Epstein-Barr virus (EBV) infection. HS, as an initial manifestation of cHL, was diagnosed. **Conclusions:** to our best knowledge, there are 74 reported cases of cHL with HS; in 84% it was the initial clinical manifestation. Though this is an unusual presentation, an association between immunodeficiency, HS, cHL, and EBV infection has been proposed; so a high diagnostic suspicion is suggested.

Keywords: Hodgkin lymphoma; hemophagocytosis; Epstein-Barr virus; immunodeficiency

Fecha de envío: 2020-10-12 - Fecha de aceptación: 2020-12-09

Introducción

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de células derivadas del sistema fagocítico mononuclear. Este sistema incluye células dendríticas, monocitos

y macrófagos; la palabra *histiocito* es un término morfológico referido a células de este linaje y establecidas en un tejido (Emile *et al.*, 2016). Las presentaciones clínicas de estas enfermedades son variadas: de leves y localizadas a diseminadas y letales. Se han

(1) Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

(2) Departamento de Hematología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Autor de correspondencia: jvalbuen@med.puc.cl



clasificado en cinco grupos: enfermedades relacionadas a células de Langerhans; cutáneas y mucocutáneas; malignas; relacionadas a la enfermedad de Rosai-Dorfman; y el grupo del SHF (Emile *et al.*, 2016; Frater, 2016).

El SHF, también denominado linfocitosis hematofagocítica, es un síndrome de baja frecuencia, de múltiples causas y usualmente fatal (Janka, 2012). Independiente de la causa, existe una hiperestimulación de células T y NK con aumento de la secreción de citoquinas, lo que lleva a inflamación sistémica y acumulación de macrófagos activados en los tejidos (Verbsky & Grossman, 2006; Janka, 2012). La proliferación y la activación de macrófagos se asocia a fagocitosis de elementos hematopoyéticos en el sistema retículo-endotelial y esta cascada de eventos lleva a falla multiorgánica (Buyse *et al.*, 2016). Clínicamente, se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hiperferritinemia. El aumento de la ferritina es producto de la hematofagocitosis; la sobreexpresión de proteínas como grupo de diferenciación (*cluster of differentiation*, CD) 163 en macrófagos favorece este proceso. Otras manifestaciones frecuentes son alteración de pruebas hepáticas, hipertrigliceridemia y coagulopatía de consumo con hipofibrinogenemia (Ménard *et al.*, 2008; Hayden *et al.*, 2016).

Se clasifica en SHF primario, causado por mutaciones genéticas y que se suele presentar en la niñez, y SHF secundario, independiente de mutaciones genéticas y que se da principalmente en adolescentes y adultos. El SHF secundario puede tener causas infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y relacionadas a inmunodeficiencias adquiridas (Ramos-Casals *et al.*, 2014). Al SHF de causa autoinmune también se le denomina síndrome de activación macrofágica y se incluye dentro del mismo grupo de histiocitosis (Stéphan *et al.*, 1993; Emile *et al.*, 2016).

En cuanto a causas infecciosas, lo más frecuente son las infecciones virales, particularmente la infección por VEB (Rouphael *et al.*, 2007). Dentro de las causas neoplásicas, las más frecuentes son los linfomas T y NK (Janka, 2012). El LHc, es menos frecuente: suele dar cuenta del 10% de estos casos (Tamamyán *et al.*, 2013; Rivière *et al.*, 2014; Karlsson, 2015). A continuación, se presenta el caso de un paciente inmunodeprimido con SHF como primera manifestación de LHc, con compromiso medular e infección por VEB. Con esto, se busca analizar el enfrentamiento diagnóstico del SHF y, mediante una revisión de la literatura, destacar la necesidad de una sospecha diagnóstica alta para LHc con infección por VEB en pacientes inmunodeprimidos con SHF.

Métodos

Se recopiló información clínica pertinente y se revisó material de biopsia estudiado con tinción de hematoxilina – eosina, técnica

inmunohistoquímica e hibridación *in situ* cromogénica (CISH). Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Estudio con técnica inmunohistoquímica e hibridación *in situ* cromogénica

El estudio inmunohistoquímico se realizó en cortes histológicos de tejido fijado en formalina e incluido en parafina de 4 µm de grosor y recuperación antigénica inducida por calor con kit de detección Dako EnVision Flex (Dako, Glostrup, Denmark), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las tinciones se realizaron mediante inmunoteñidor automatizado (Dako). El panel de anticuerpos incluyó CD30 (1:50, Dako) y PAX-5 (1:50, Bioscience, Franklin Lakes, NJ). El estudio de hibridación *in situ* cromogénica para RNAs pequeños asociados a virus Epstein-Barr (EBER) se realizó en cortes histológicos de tejido fijado en formalina e incluido en parafina. Se utilizó una sonda de ácido nucleico peptídico marcada con fluoresceína y específica para EBER-1 mediante el kit de hibridación DAKO, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Presentación del caso

Hallazgos clínicos

Paciente masculino de 35 años portador del virus de inmunodeficiencia humana (VIH); con terapia antiretroviral desde hace tres años, antecedentes de viremia de muy bajo nivel, pero no indetectable, y un recuento persistente de linfocitos CD4⁺ < 100 células/mm³. Ingresó al hospital febril y con insuficiencia respiratoria aguda y grave, que rápidamente requirió conexión a ventilación mecánica invasiva. Al examen físico, se constató ausencia de visceromegalias o adenomegalias.

Se realizaron los primeros estudios de laboratorio y se encontró pancitopenia severa con parámetros inflamatorios elevados y falla renal. Luego, se realizaron estudios dirigidos; destacó alteración de pruebas hepáticas, hipertrigliceridemia de 545 mg/dL (intervalo de referencia (IR), 0 - 150 mg/dL), hipoalbuminemia de 2,4 g/dL (IR, 3,5 - 5 g/dL) e hiperferritinemia de 10 756 ng/dL (RN, 30 - 400 ng/mL) (**Tabla 1**). Estudios con imágenes no mostraron esplenomegalia ni lesiones sospechosas de malignidad. Se solicitó estudio de médula ósea hematopoyética (MOH) con mielograma y biopsia, que mostraron hallazgos compatibles con LHc, signos de fagocitosis compatibles con SHF e infección por VEB mediante CISH.

Se realizó etapificación clínica y se estableció LHc en etapa IVB en paciente inmunodeprimido, con SHF e infección por VEB. Se inició tratamiento con medidas de soporte, antibióticos de espectro amplio, terapia esteroideal con dexametasona y quimioterapia con esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). Inicialmente cursó con falla multiorgánica y complicaciones

infecciosas que se trataron, con buena respuesta. Con dos ciclos de quimioterapia presentó tolerancia regular al tratamiento, por lo que se continuó con nuevos ciclos sin bleomicina y se logró mejor tolerancia. Evolucionó favorablemente; con desconexión exitosa de ventilación mecánica, respuesta a la quimioterapia (Deauville 2) y ferritina a la baja, por lo que fue dado de alta para continuar tratamiento de forma ambulatoria.

Tabla 1: Estudios de laboratorio. VCM, volumen corpuscular medio; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; VHS, velocidad de hemossedimentación; PCR, proteína C reactiva; INR, coeficiente internacional normalizado (international normalized ratio); LDH, lactato deshidrogenasa; SGOT, aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico-oxalacética); SGPT, alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica); GGT, (gamma glutamil transpeptidasa).

Variable	Intervalo de referencia	Valor
Hematocrito (%)	41 - 53	14,4 ↓↓
Hemoglobina (g/dL)	13,5 - 17,5	4,8 ↓↓
VCM (fL)	80 - 100	72,6 ↓
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	4,5 - 11	2,5 ↓
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	140 - 400	67 ↓
RAN (x 10 ³ /μL)		1,98
VHS (mm/hr)	1 - 14	113 ↑
PCR (mg/dL)	0 - 0,5	22,98 ↑
Tiempo de protrombina (%)	70 - 120	47 ↓
INR		1,6
Fibrinógeno (mg/dL)	238 - 498	442
Sodio (mEq/L)	135 - 145	135
Potasio (mEq/L)	3,5 - 5	4,1
Cloro (mEq/L)	100 - 108	102
Calcio (mg/dL)	8,5 - 10,5	7,8 ↓
Fósforo (mg/dL)	2,6 - 4,5	3,5
Magnesio (mg/dL)	1,6 - 2,6	2,1
Glucosa (mg/dL)	70 - 99	138 ↑
Proteínas totales (g/dL)	6 - 8	5,4 ↓
Albumina (g/dL)	3,5 - 5	2,4 ↓
LDH (U/L)	135 - 225	139
Ácido láctico (mmol/L)	0,9 - 1,7	1,6
Nitrógeno ureico (mg/dL)	8 - 25	44 ↑
Creatinina (mg/dL)	0,7 - 1,2	1,78 ↑
SGOT (U/L)	10 - 40	24
SGPT (U/L)	10 - 55	31
GGT (U/L)	0 - 60	97 ↑
Fosfatasa alcalinas (U/L)	45 - 115	184 ↑
Bilirrubina total (mg/dL)	0 - 1	0,7
Bilirrubina directa (mg/dL)	0 - 0,3	0,5 ↑
Procalcitonina (ng/mL)	0 - 0,09	5,84 ↑
Ferritina (ng/dL)	30 - 400	10.756 ↑
Triglicéridos (mg/dL)	0 - 150	545 ↑
Lipasa (U/L)	0 - 60	13

Hallazgos morfológicos

El mielograma informa imágenes sugerentes de hematofagocitosis y células de tipo Reed-Sternberg. La biopsia es de calidad adecuada. Se observa MOH con aumento parcial de la celularidad, infiltrado linfoide atípico, polimórfico y multifocal, y abundantes células histiocíticas con signos sugerentes de fagocitosis. Se identifican también células de tipo Reed-Sternberg y variantes mononucleares (**Figura 1; A-B**) con reacción positiva para CD30 y PAX5 (**Figura 1; C-D**). No se observan microorganismos patógenos con tinción de Ziehl-Neelsen. Se complementa con CISH en tejido fijado en formalina para EBER, que muestra reacción positiva en los núcleos de las células neoplásicas (**Figura 2**).

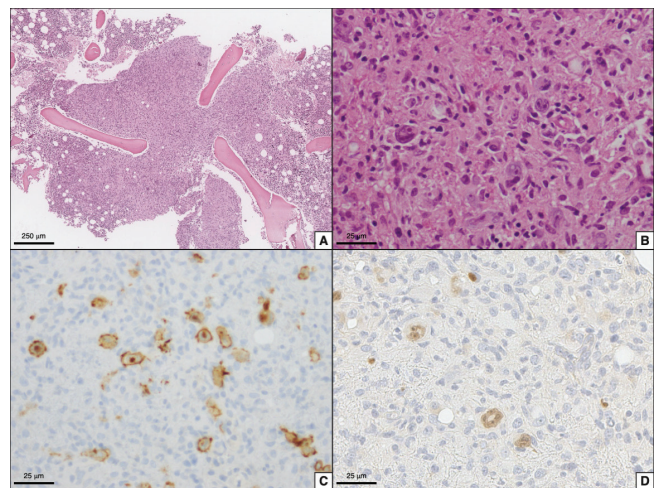


Figura 1: Microscopía óptica de biopsia de médula ósea hematopoyética. Se observa: **a)** aumento de la celularidad y foco de infiltrado linfoide atípico e histiocitario (tinción de hematoxilina – eosina, 40x); **b), c) y d)** células de tipo Reed-Sternberg y variantes mononucleares (tinción de hematoxilina – eosina y estudio inmunohistoquímico contra CD30 y PAX5, respectivamente, 400x).

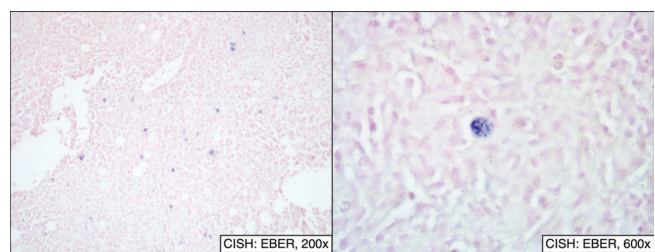


Figura 2: Microscopía óptica de hibridación in situ cromogénica de biopsia de médula ósea hematopoyética. Se observa: **a) y b)** reacción nuclear positiva para RNAs pequeños asociados a virus Epstein-Barr (EBER) en núcleos de células neoplásicas de tipo Reed-Sternberg, variantes mononucleares (200x y 400x, respectivamente).

Discusión

Se presenta el caso de un adulto inmunodeprimido con SHF como primera manifestación de LHc e infección por VEB. En adultos, el SHF tiene una mortalidad de 20,4 a 88%; sin embargo, los estudios en adultos son escasos, los resultados son heterogéneos y las series de pacientes se superponen (Hayden *et al.*, 2016). Pese a ello, es claro que la mortalidad más alta se da en pacientes con neoplasia hematolinfóide, particularmente linfomas (Takahashi *et al.*, 2001; Otrrock & Eby, 2015). Otros factores asociados a mal pronóstico son: sexo masculino, edad > 30 años, hiperferritinemia, trombocitopenia acentuada e hipoalbuminemia (Hayden *et al.*, 2016).

Dada su letalidad, el primer desafío del SHF es un diagnóstico oportuno. Varios criterios han sido utilizados (Hayden *et al.*, 2016), pero no existen específicos para población adulta. Los más utilizados son los *HLH-2004* para población pediátrica de la *Histiocyte Society* (Henter *et al.*, 2004) (**Tabla 2**). El paciente presentado en este trabajo cumple con cinco de los ocho criterios *HLH-2004*, compatible con el diagnóstico. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios no han sido probadas en adultos y suponen algunos problemas: p. ej. limitaciones propias de la técnica molecular; poca disponibilidad de indicadores de actividad NK (Hayden *et al.*, 2016); la hipertrigliceridemia es común en niños, pero rara en adultos (Emmenegger *et al.*, 2005); y algunos hallazgos específicamente frecuentes en adultos no se encuentran representados (como alteración de pruebas hepáticas, coagulopatía, elevación de lactato deshidrogenasa, elevación de proteína C reactiva, hiponatremia y manifestaciones neurológicas y dermatológicas (Ramos-Casals *et al.*, 2014)).

Entre los criterios diagnósticos comúnmente disponibles se ha destacado la utilidad de la ferritina, principalmente porque puede servir como herramienta de tamizaje, seguimiento y pronóstico (Lin *et al.*, 2011; Otrrock & Eby, 2015). Niveles de ferritina > 10 000 ng/L son considerados patognomónicos de: (1) SHF, (2) enfermedades histiocíticas malignas y/o (3) artritis idiopática juvenil del adulto (Emmenegger *et al.*, 2005). De manera que, en contexto de pacientes graves, febriles, con parámetros inflamatorios elevados y signos de falla multiorgánica, este hallazgo permite la sospecha de SHF. Otro marcador de interés es el receptor soluble de interleuquina-2 (sinónimos: sIL-2r, sCD25, cadena alfa del complejo del receptor de IL-2). Este biomarcador es un subproducto de la activación de células T, pero que también es secretado por células dendríticas, células B activadas, monocitos y

algunas células neoplásicas. Si bien es menos disponible que la ferritina, se encuentra cada vez más disponible y se eleva tempranamente en SHF; la cuantía de su elevación tiene valor pronóstico y su declive se correlaciona bien con la remisión (Lin *et al.*, 2017). Otros hallazgos de laboratorio, como alteración de pruebas hepáticas, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia y particularmente pancitopenia (Zoller *et al.*, 2011), apoyan la sospecha de SHF.

Luego, las causas de SHF son variadas (Emile *et al.*, 2016). Para población pediátrica existen algoritmos diagnósticos que se basan en distinguir causas primarias y se sustentan en una frecuencia alta de estas formas en dicha población (Arico *et al.*, 2002). Además, la pesquisa de estas formas es prioridad: son fatales y requieren de trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, e incluso en niños, la distinción entre formas secundarias sigue siendo un desafío diagnóstico. Este tipo de algoritmos no existe para población adulta y la extrapolación de criterios pediátricos no parece ser una alternativa adecuada; las formas primarias son poco frecuentes en adultos y las manifestaciones en ambas poblaciones suele diferir.

Tabla 2: Criterios diagnósticos para SHF de la *Histiocyte Society* (adaptado de Henter *et al.*, 2007). SHF, síndrome hematofagocítico.

El diagnóstico de SHF requiere de (1) o (2)

(1) Diagnóstico molecular compatible con SHF primario.

(2) Criterios diagnósticos compatibles con SHF (requiere 5/8):

A. Criterios diagnósticos iniciales:

- A 1. Fiebre
- A 2. Esplenomegalia
- A 3. Citopenia en ≥ 2 de 3 linajes en sangre periférica:
 - Hemoglobina < 90 g/L (en niños < 4 semanas: < 100 g/L)
 - Plaquetas < 100 × 10⁹ /L
 - Neutrófilos < 1,0 × 10⁹ /L
- A 4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
 - Triglicéridos en ayunas ≥ 3,0 mmol/L (i.e. ≥ 265 mg/dL)
 - Fibrinógeno ≤ 1,5 g/L
- A 5. Hematofagocitosis en MOH, bazo o linfonodos

B. Criterios diagnósticos nuevos:

- B 1. Actividad de células NK baja o ausente
- B 2. Ferritina ≥ 500 µg/L
- B 3. CD25 soluble (i.e. receptor de IL-2 soluble) ≥ 2.400 U/mL

En pacientes adultos parece necesario destinar esfuerzos en consideración de las causas posibles y las características propias de cada paciente. Pacientes previamente sanos suelen tener infecciones virales o el debut de una enfermedad autoinmune o neoplasia maligna. En pacientes con enfermedades previas, ya sean infecciosas, autoinmunes o neoplásicas, suele haber reactivación o progresión de la enfermedad (Ramos-Casals *et al.*, 2014). En cuanto a causas infecciosas, es recomendable descartar infección por miembros de la familia herpesvirus (*Herpesviridae*), dado a que se encuentran presentes en dos tercios de los casos (Ramos-Casals *et al.*, 2014). Otros agentes infecciosos frecuentes, como micobacterias, parásitos y hongos, deben ser evaluados según las características particulares de cada paciente y sus factores de riesgo. Enfermedades autoinmunes frecuentes son lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil del adulto. Las neoplasias malignas más frecuentes son linfomas, especialmente no-Hodgkin T y NK (Janka, 2012).

Las series de pacientes con SHF publicadas incluyen de 10 a 162 pacientes (Takahashi *et al.*, 2001; Parikh *et al.*, 2014; Rivière *et al.*, 2014; Karlsson, 2015; Otrrock & Eby, 2015; Tamamyan *et al.*, 2016). En estas, el LHc da cuenta del 1,6 - 10,5% de los casos de SHF y del 3 - 20% de los casos de SHF por causa neoplásica maligna. En la serie de Tamamyan *et al.* (2016), el LHc de cuenta del 10% de casos con hematófagocitosis demostrada, sin necesariamente cumplir con criterios diagnósticos para SHF. En la serie de Takahashi *et al.* (2001), se analizan causas de SHF, pero los linfomas solo se clasifican según linaje B, T o desconocido.

Las causas de SHF pueden superponerse y asimismo ser gatillantes o estados de predisposición entre sí (Emmenegger *et al.*, 2005). En ese sentido, una serie de interés particular es la de Ménard *et al.* (2008), de 34 pacientes con SHF y LHc. Se describe una relación entre pacientes de sexo masculino, estados de inmunodeficiencia (principalmente VIH), LHc e infección por VEB. Se postula que el desarrollo de SHF en estos pacientes estaría dado por una sobreproducción de TNFa en las células tumorales (Lay *et al.*, 2003), estimulada a su vez por la proteína de membrana latente 1 (LMP-1) del VEB. También se postula la posibilidad de que estos casos correspondan en realidad a SHF primario por síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Este síndrome se caracteriza por depleción severa de células T y NK e hipogamaglobulinemia con desarrollo de linfomas y SHF, usualmente asociados a VEB (Rigaud *et al.*, 2006).

Finalmente, se presenta una revisión de los reportes de casos de pacientes con LHc y SHF (**Tabla 3**). Corresponden a 74 pacientes,

de los cuales el 72% son hombres (n = 53). En el 84% el SHF fue la primera manifestación de LHc (n = 62). El 39% de los pacientes presenta al menos una causa de inmunodepresión identificada (n = 29); la infección por VIH es la más frecuente (48%; n = 14). Solo cuatro pacientes presentaron una causa de inmunodeficiencia primaria: tres niños con inmunodeficiencias comúnmente asociadas a SHF y un adulto con inmunodeficiencia común variable. De los pacientes reportados, 77% presenta alguna evidencia de infección por VEB (n = 57). Los hallazgos presentados son similares a los obtenidos en la serie de Ménard *et al.* (2008). Resúmenes como este han sido presentados con anterioridad (Hagihara *et al.*, 2012); en estos, se incluyen dos casos de pacientes que solo cumplen con cuatro de los ocho criterios *HLH-2004* (Korman *et al.*, 1979; Chim & Hui, 1997). Estos pacientes no fueron incluidos en este resumen. Este reporte corresponde al segundo caso de SHF asociado a LHc hecho en Chile; el primero fue presentado por Peña *et al.* (2018).

Pese a contar con la mayoría de los factores de riesgo identificados, el paciente aquí reportado se mantiene con vida y en remisión de LHc luego de dos años desde el diagnóstico del SHF. Su presentación clínica es similar la mayoría de los casos de SHF como manifestación de LHc y se puede considerar como un caso más de evidencia para apoyar la asociación entre inmunodepresión, LHc, SHF e infección VEB.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente inmunodeprimido con SHF como primera manifestación de LHc e infección por VEB. Se destaca la utilidad de la ferritina y el sIL-2r para la sospecha de SHF en pacientes graves, febriles, con parámetros inflamatorios elevados y signos de falla multiorgánica. Se contrastó este caso con una revisión de la literatura: si bien el LHc infrecuentemente se presenta con SHF, la mayoría de las veces lo hace como primera manifestación y asociado a infección por VEB. Los afectados suelen ser hombres que viven con VIH o presentan alguna otra causa de inmunodepresión. Esta conjunción de factores ha sido propuesta con anterioridad y se recomienda una sospecha diagnóstica alta.

Contribuciones, conflictos de interés y financiamiento

El Dr. José R. Valbuena ha diseñado y supervisado el trabajo. El Dr. Teo Feuerhake ha recopilado la información necesaria y elaborado el manuscrito. El Dr. Mauricio Sarmiento ha revisado el trabajo y contribuido con ideas emergentes para su desarrollo. Los autores declaran no tener conflictos de interés. No se requirieron fuentes de financiamiento.

Tabla 3: Características clínico-patológicas de la asociación entre LHC y SHF. LHC, linfoma de Hodgkin clásico; SHF, síndrome hematofagocítico; ID, inmunodepresión; VEB, virus Epstein-Barr; F, femenino; M, masculino; INE, información no especificada; ITKD, déficit de kinasa de células T inducida por IL2 (*ITK; IL2-inducible T-cell kinase*); Qt, en tratamiento quimioterapéutico previo; TC, tratamiento crónico con corticoesteroides; G6PDD, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD; glucose-6-phosphate dehydrogenase*); MM, mieloma múltiple; VIH, paciente que vive con virus de inmunodeficiencia humana; XLP, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (*X-linked lymphoproliferative syndrome*); DP, déficit de perforinas (*perforin deficiency*); IDCV, inmunodeficiencia común variable; LLC, leucemia linfocítica crónica; VCA, antígeno de la cápsula viral (Epstein-Barr viral capsid antigen); EA, antígeno temprano (*Epstein-Barr early antigen*); EBNA, antígeno nuclear de VEB (*Epstein-Barr nuclear antigen*); CV, carga viral (RN: < 200 cps/mL); cps, copias; GB, glóbulos blancos; EBER, RNAs pequeños asociados al VEB (*Epstein-Barr virus-encoded small RNAs*); LMP1, proteína latente de la membrana 1 (*Epstein-Barr latent membrane protein 1*); VAS, vivo al alta sin enfermedad (LHC), VAC, vivo al alta con enfermedad (LHC).

* seguimiento considerado desde el diagnóstico del SHF;

Referencia	N°	Edad/sexo	Criterios SHF	ID	Evidencia de infección por VEB	Seguimiento* (tiempo)	SHF como primera manifestación
Stepensky et al. (2011)	1	4/F	6/8	ITKD	IgG EBNA+ / CV 125 850 cps/mL / LMP1 -	† (4 meses)	No
Shepshelovich et al. (2014)	1	13/F	5/8	-	-	† (2 días)	Si
Peña et al. (2018)	1	38/F	6/8	-	EBER +	VAS	Si
Abaza et al. (2015)	1	45/F	5/8	LHc/Qt	-	† (< 7 días)	No
Chan et al. (2008)	1	57/F	5/8	-	IgGVCA y EBNA +; IgMVCA - / CV 27 800 cps/mL / LMP1 -	† (3 semanas)	Si
De Mello et al. (2010)	1	69/F	6/8	TC	-	VAC	Si
Hasselblom et al. (2004)	1	70/F	5/8	TC	IgGVCA, EA y EBNA +; IgMVCA - / CV 5 600 000 cps/mL / LMP1 +	† (10 días)	Si
Morita et al. (2013)	1	71/F	6/8	-	EBER +	VAS	Si
Kojima et al. (2003)	1	72/F	5/8	-	EBER +	† (5 días)	Si
Domínguez-Muñoz et al. (2016)	1	79/F	6/8	TC	EBER +, LMP1 +	† (3 meses)	Si
Cader et al. (2019)	2	5/F	5/8	-	CV 9 192 cps/mL / EBER +	† (1 mes)	Si
		14/M	6/8	G6PDD	CV 39 265 cps/mL / EBER +	† (1 mes)	Si
Boland et al. (2017)	2	31/M	6/8	-	IgG +, IgM - / CV 448 000 cps/mL / EBER1 +	VAS	Si
		71/F	6/8	MM‡	CV 12 000 cps/mL / EBER +	VAS	Si
Cuttelod et al. (2008)	2	45/M	5/8	VIH	CV 9,01 x 10 ⁵ cps/1,6 x 10 ⁶ GB	† (1 mes)	Si
		40/M	5/8	VIH	CV 9,19 x 10 ³ cps/1,6 x 10 ⁵ GB	VAS	Si
MacHaczka et al. (2011)	2	70/F	5/8	-	IgGVCA + EA+ EBNA - / CV 5 600 000 csp/mL	† (10 días)	Si
		74/M	5/8	§	-	† (2,3 meses)	Si
Ménard et al. (2008)	34	23-84/26M ^Δ	INE	VIH: 6/26	20/26 EBER +, 25/26 LMP1 +	INE	Si
		19-78/8F	INE	VIH: 2/8	6/8 EBER +, 7/8 LMP1 +	INE	Si
Hügler et al. (2007)	1	4/M	5/8	XLP	IgMVCA +	† (50 días)	Si
Mhatre et al. (2014)	1	8/M	6/8	DP	-	† (< 7 días)	No
Preciado et al. (2001)	1	8/M	5/8	VIH	IgGVCA +; IgMVCA - / EBER +, LMP1 +	† (< 7 días)	Si
Chang et al. (2009)	1	9/M	5/8	-	IgGVCA +, EA -, EBNA -; IgMVCA - / EBER +	VAC	No
			6/8	-	CV 43 141 cps/mL	† (5 meses) [◊]	No
Singh et al. (2018)	1	9/M	8/8	LHc/Qt	-	† (INE)	No
Kluin et al. (1993)	1	26/M	5/8	LHc/Qt	IgGVCA +, EA + [¶] / EBER -, LMP1 -	† (16 días)	No
Shaikh et al. (2018)	1	33/M	6/8	VIH	CV 310 000 cps/mL / EBER +	VAS	Si
Feuerhake et al.*	1	35/M	5/8	VIH	EBER +	VAC	Si
Hagihara et al. (2012)	1	38/M	6/8	-	IgGVCA + EBNA + / CV 3,9 x 10 ¹ cps/1 x 10 ⁶ GB / EBER +, LMP1 +	VAC	Si
Tatara et al. (2014)	1	40/M	6/8	-	IgGVCA + y EBNA +; IgMVCA - / CV 1,2 x 10 ² cps/1 x 10 ⁶ GB / EBER +	VASE	Si
Malkan et al. (2015)	1	45/M	5/8	IDCV	INE [§]	† (10 meses)	No
Flew et al. (2010)	1	46/M	5/8	VIH	CV 27 000 cps/mL	VAS	Si
Harada et al. (2016)	1	53/M	6/8	-	-	VAS	Si
Ichikawa et al. (2016)	1	55/M	5/8	-	CV 2,5 x 10 ³ cps/1 x 10 ⁶ GB / EBER +	† (< 7 días)	No
Khagi et al. (2012)	1	58/M	5/8	VIH	CV 54 954 cps/mL	† (INE)	No
Mustafa et al. (2017)	1	60/M	5/8	-	IgMVCA - / CV 183 912 cps/mL	VAC	Si
Dawson et al. (2000)	1	60/M	5/8	-	EBER -, LMP1 -	VAS	Si
Karlsson et al. (2015)	1	63/M	5/8	-	-	† (22 días)	INE
Knox et al. (2019)	1	63/M	6/8	-	CV 17 168 cps/mL / EBER +	VAS	Si
Hu et al. (2016)	1	66/M	5/8	-	IgG +, IgM - / CV 55 000 cps/mL / EBER +	† (2 semanas)	Si
Papageorgiou et al. (2016)	1	66/M	6/8	LLC/Qt	IgGVCA +, EBNA +; IgMVCA - / CV > 1 000 IU/mL / EBER +, LMP1 +	† (1,5 meses)	No
Chaker et al. (2010)	1	75/M	5/8	LLC/Qt	CV 260 000 cps/mL / EBER1 +	† (INE)	No

† fallecido;

‡ paciente en tratamiento con autoinjerto y lenalidomida;

§ paciente sin inmunosupresión conocida, pero con infección por *Pneumocystis jirovecii* al momento del diagnóstico de SHF;

Δ serie con 26 pacientes masculinos y 8 femeninos, en el rango de edad indicado;

◊ paciente que presentó SHF dos veces durante su evolución;

¶ paciente con IgG VCA y EA inicialmente negativos, pero positivos luego de transfusiones;

☛ presente estudio;

¥ se señala diagnóstico de infección por VEB, pero no se indica la técnica empleada.

Referencias

- Arico M, Allen M, Brusa S, Clementi R, Pende D, Maccario R, et al. (2002). Haemophagocytic lymphohistiocytosis: Proposal of a diagnostic algorithm based on perforin expression. *British Journal of Haematology* **119**, 180–8.
- Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. (2010). Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Medicine* **36**, 1695–702.
- Chim CS, Hui PK. (1997). Reactive hemophagocytic syndrome and Hodgkin's disease. *American Journal of Hematology* **55**, 49–50.
- Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* **127**, 2672–81.
- Emmenegger U, Schach DJ, Larroche C, Neftel KA. (2005). Haemophagocytic syndromes in adults: Current concepts and challenges ahead. *Swiss Medical Weekly* **135**, 299–314.
- Frater JL (2016). The histiocytoses: As easy as ABC. *Blood* **127**, 2655–6.
- Hagihara M, Inoue M, Hua J, Iwaki Y. (2012). Lymphocyte-depleted Hodgkin lymphoma complicating hemophagocytic lymphohistiocytosis as an initial manifestation: A case report and review of the literature. *Internal Medicine* **51**, 3067–72.
- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. (2016). Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Reviews* **30**, 411–20.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* **48**, 124–31.
- Janka GE. (2012). Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Medicine* **63**, 233–46.
- Karlsson T. (2015). Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Experience from the Uppsala University Hospital. *Uppsala Journal of Medical Sciences* **120**, 257–62.
- Korman LY, Smith JR, Landaw SA, Davey FR. (1979). Hodgkin's disease: intramedullary phagocytosis with pancytopenia. *Annals of Internal Medicine* **91**, 60–1.
- Lay JD, Chuang SE, Rowe M, Su IJ. (2003). Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 mediates upregulation of tumor necrosis factor- α in EBV-infected T cells: Implications for the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Journal of Biomedical Science* **10**, 146–55.
- Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M, et al. (2017). Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. *Annals of Hematology* **96**, 1241–51.
- Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. (2011). Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatric Blood & Cancer* **56**, 154–5.
- Ménard F, Besson C, Rincé P, Lambotte O, Lazure T, Canioni D, et al. (2008). Hodgkin Lymphoma–Associated Hemophagocytic Syndrome: A Disorder Strongly Correlated with Epstein-Barr Virus. *Clinical Infectious Diseases* **47**, 531–4.
- Otrock ZK, Eby CS. (2015). Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology* **90**, 220–4.
- Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. (2014). Prognostic Factors and Outcomes of Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings* **89**, 484–92.
- Peña C, Voisin J, González JT, Villegas P. (2018). Necrosis epidérmica tóxica en el curso de un síndrome hemofagocítico secundario a linfoma de Hodgkin. Caso clínico. *Revista médica de Chile* **146**, 523–7.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet* **383**, 1503–16.
- Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. (2006). XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* **444**, 110–4.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. (2014). Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine* **127**, 1118–25.
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. (2007). Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet Infectious Diseases* **7**, 814–22.

Stéphan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. (1993). Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clinical and Experimental Rheumatology* **11**, 451–6.

Takahashi N, Chubachi A, Kume M, Hatano Y, Komatsuda A, Kawabata Y, et al. (2001). A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: The prognostic significance of the underlying diseases. *International Journal of Hematology* **74**, 209–13.

Tamamyian GN, Kantarjian HM, Ning J, Jain P, Sasaki K, McClain KL, et al. (2016). Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. *Cancer* **122**, 2857–66.

Verbsky JW, Grossman WJ. (2006). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Annals of Medicine* **38**, 20–31.

Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, et al. (2011). Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *Journal of Experimental Medicine* **208**, 1203–14.