

Reporte de caso

Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) en paciente pediátrico con Dengue Grave. Reporte de caso.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in a pediatric patient with severe dengue. Case report.

Sergio Monares-Ortiz^{1,a,b}, Karol González-Jaramillo^{2,c}, Jairo Alarcón^{3,d}

1. Médico, Postdoctoral Fellow.
 2. Médica.
 3. Médico, Especialista en Pediatría, Especialista en Cuidado Intensivo Pediátrico, Profesor del Departamento de Pediatría de la Facultad de Salud.
- a. Universidad del Quindío (Colombia).
b. Massachusetts General Hospital (Estados Unidos)
c. Universidad Libre Cali (Colombia).
d. Universidad del Valle (Colombia)

CORRESPONDENCIA

Sergio Monares Ortiz
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-3093-2530>
Massachusetts General Hospital (Estados Unidos)
E-mail: sergiomonares@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de agosto de 2024.

ACEPTADO: 30 de noviembre de 2024.

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una patología de disfunción inmunitaria con alta tasa de mortalidad, sin una epidemiología clara establecida en Latinoamérica. Por su variabilidad clínica, complejidad fisiopatológica y respuesta inmune exagerada, presenta una alta proporción de falla diagnóstica y poco tiempo para toma de decisiones médicas. De ahí, la importancia de reconocer el dengue como una etiología fundamental y directamente asociada con la epidemiología colombiana y particularmente vallecaucana como una causa potencialmente desencadenante de LHH. Presentamos a continuación un caso de una paciente de 14 años con dengue grave en quien se realiza diagnóstico temprano de LHH y se inicia tratamiento oportuno desencadenando una rápida mejoría de su condición hemodinámica y una recuperación completa del cuadro.

Palabras clave: Linfocitosis hemofagocítica (LHH), virus del dengue, dengue, dengue grave

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a pathology of immune dysfunction with a high mortality rate, without a clear epidemiology established in Latin America. Due to its clinical variability, pathophysiological complexity and exaggerated immune response, it presents a high proportion of diagnostic failure and little time for medical decision-making. Hence, the importance of recognizing dengue as a fundamental etiology and directly associated with Colombian and particularly Valle del Cauca epidemiology as a potentially triggering cause of HLH. Below we present a case of an 14-year-old patient with severe dengue in whom an early diagnosis of HLH was made and timely treatment was initiated, triggering a rapid improvement in her hemodynamic condition and a complete recovery.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (LHL), dengue virus, dengue, severe dengue.

Monares-Ortiz S, González-Jaramillo K, Alarcón J. Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) en paciente pediátrico con Dengue Grave. Reporte de caso. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(4):85-92.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico grave y potencialmente mortal, caracterizado por una activación inmunitaria descontrolada y una inflamación sistémica exacerbada.¹ Se manifiesta a través de signos y síntomas característicos como fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias y disfunción multiorgánica.^{1,2} La HLH se clasifica en primaria (genética) y secundaria, esta última asociada a infecciones, enfermedades autoinmunes, malignidades y otros procesos inflamatorios.^{1,2}

La HLH primaria, también conocida como HLH familiar, es una entidad autosómica recesiva que suele presentarse en la infancia temprana y está relacionada con mutaciones en genes que regulan la función citotóxica de linfocitos T y células asesinas naturales (*natural killer*, NK).^{1,3} Por otro lado, la HLH secundaria puede desarrollarse a cualquier edad y se asocia con infecciones virales, especialmente el virus de Epstein-Barr (EBV), así como con agentes infecciosos adicionales, enfermedades autoinmunes o neoplasias malignas.^{1,3}

En el desarrollo de la HLH, la activación excesiva de macrófagos y linfocitos T citotóxicos induce la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, fenómeno conocido como “tormenta de citoquinas”.^{1,3} Esta respuesta inflamatoria sistémica severa conlleva múltiples complicaciones clínicas que pueden comprometer rápidamente la vida del paciente si no se diagnostican y tratan oportunamente.^{1,3}

En Colombia, la HLH presenta desafíos adicionales debido a la elevada incidencia de enfermedades infecciosas y transmitidas por vectores, como el dengue, que constituyen factores desencadenantes comunes de HLH secundaria.⁴ Factores ambientales, que facilitan la transmisión de infecciones tropicales, y barreras socioeconómicas, que limitan el acceso a atención médica oportuna y especializada, complican aún más el diagnóstico y manejo de esta condición en el contexto local.

El diagnóstico de la HLH es complejo y se establece mediante la integración de criterios clínicos y de laboratorio.¹ Entre estos se incluyen fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias en al menos dos líneas celulares, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, así como niveles elevados de ferritina y CD25 soluble.¹ La identificación precoz y el inicio rápido del tratamiento son determinantes para mejorar el pronóstico y reducir la alta mortalidad asociada a esta enfermedad.^{1,2}

En resumen, la HLH es una condición médica compleja que, en el contexto colombiano, requiere especial atención debido a la creciente incidencia de dengue grave.⁴ La comprensión de esta

entidad, junto con su detección temprana y tratamiento adecuado, exige un enfoque multidisciplinario y recursos especializados. A continuación, se reporta el caso de una paciente pediátrica con dengue grave, cuya evolución natural se complicó con el desarrollo de HLH secundaria, lo que demandó un redireccionamiento terapéutico y una intervención oportuna.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome que afecta al sistema inmunitario a través de una activación descontrolada de macrófagos, alteraciones en la función de los linfocitos T citotóxicos y células *natural killer* (NK).^{1,3} Este trastorno puede presentarse en cualquier grupo etario; sin embargo, la mayoría de las guías clínicas, estudios prospectivos y ensayos de tratamiento se centran en pacientes pediátricos.⁵

La incidencia anual de la LHH se estima en una por cada 800.000 personas y alcanza 10 por cada 1.000.000 en países como Italia, Suecia y Estados Unidos.⁶ Tradicionalmente, la LHH se clasifica según su etiología, dividiéndose en primaria (genética) y secundaria (reactiva), esta última con subclasificaciones virales, autoinmunes o relacionadas con neoplasias.^{1,7} En los pacientes pediátricos más jóvenes, predominan los defectos genéticos subyacentes sobre otras etiologías.⁵

Entre los factores de riesgo se encuentran las enfermedades hematológicas que afectan las células B, T o NK y diversos tipos de cáncer, donde la incidencia de LHH puede aumentar hasta un 20%.⁵ Asimismo, un antecedente de infecciones por virus de Epstein-Barr, VIH, herpes, citomegalovirus, hepatitis o parvovirus debe considerarse un factor relevante.¹

En el espectro de hallazgos clínicos de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) se incluyen: fiebre persistente ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), agrandamiento de los órganos hematopoyéticos linfáticos como adenopatías y hepatoesplenomegalia, y manifestaciones cutáneas inespecíficas (erupciones eritematosas, edema, exantema, petequias o púrpura). Otros hallazgos incluyen ascitis, enfermedad veno-oclusiva, ruptura esplénica no traumática y pruebas hepáticas alteradas en hasta 60% de los pacientes. Asimismo, son frecuentes citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y coagulopatía (60% de los casos), junto con insuficiencia hepática y afección del sistema nervioso central (25%), manifestada como coma, convulsiones, meningitis, encefalomiелitis, síndrome del seno cavernoso o hemorragia cerebral.

La afección pulmonar es también frecuente, observada en 42% de los casos, y puede asociarse a síntomas respiratorios como tos, disnea e insuficiencia respiratoria. Los síntomas gastrointestinales afectan al 18% de los pacientes, mientras que la falla renal se presenta en hasta el 88% de los casos. Finalmente, la progresión hacia insuficiencia multiorgánica puede ocurrir, con un desenlace fatal en muchos casos.¹⁻⁴

Linfocitosis hemofagocítica y dengue grave

La Sociedad del Histiocito establece criterios moleculares y clínicos para el diagnóstico de LHH.¹ Los criterios moleculares incluyen la tipificación genética de mutaciones en PRF1, UNC13D, STX11, STXB2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, HPS y WAS.⁴

Por otro lado, los criterios clínicos comprenden:

- Fiebre persistente.
- Esplenomegalia.
- Citopenias, con afectación de al menos dos líneas celulares: hemoglobina <9 g/dL (<10 g/dL en menores de cuatro semanas), plaquetas <100.000/ μ L, neutrófilos <1.000/ μ L.
- Hipertrigliceridemia (\geq 265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia (\leq 150 mg/dL).
- Hemofagocitosis en médula ósea, hígado o ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad.
- Disminución o ausencia de actividad de las células NK.
- Ferritina sérica \geq 500 μ g/L.
- Concentración de CD25 soluble \geq 2400 U/mL.

Para establecer el diagnóstico de LHH, se requiere el cumplimiento de al menos un criterio molecular o cinco de los ocho criterios clínicos (o ambos).¹

Recientemente, se han evaluado parámetros alternativos para definir una nueva puntuación diagnóstica aplicable a la población pediátrica: el *H-Score*.⁸ Este sistema corresponde a un conjunto de criterios ponderados que permiten estimar, de manera eficaz, el riesgo individual de desarrollar LHH. Aunque ha sido validado principalmente en formas reactivas de LHH en adultos,⁹ diversos estudios en población pediátrica han demostrado su superioridad en sensibilidad y especificidad respecto a las guías diagnósticas HLH-2004.

En el estudio de Debaugny *et al*, se reportó una sensibilidad y especificidad del 100% y 80% en niños, y del 90% y 79% en adultos, respectivamente.⁹ Por otro lado, Meyer *et al*, reportaron que los criterios HLH-2004 alcanzaron una sensibilidad del 65% y una especificidad del 92%, mientras que el *H-Score* obtuvo valores del 82% y 83%.¹⁰

El *H-Score* considera múltiples variables, como presencia de inmunosupresión, fiebre, hepatoesplenomegalia, número de líneas celulares con citopenias, niveles de ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, AST, y la presencia de hemofagocitosis en médula ósea. El puntaje final se interpreta en un rango que indica la probabilidad de LHH: valores \leq 90 corresponden a una probabilidad <1%, mientras que valores \geq 240 representan una probabilidad del 99%. Un valor de corte de 169 proporciona una sensibilidad del 93%, especificidad del 86% y una clasificación precisa en el 90% de los pacientes evaluados.⁸

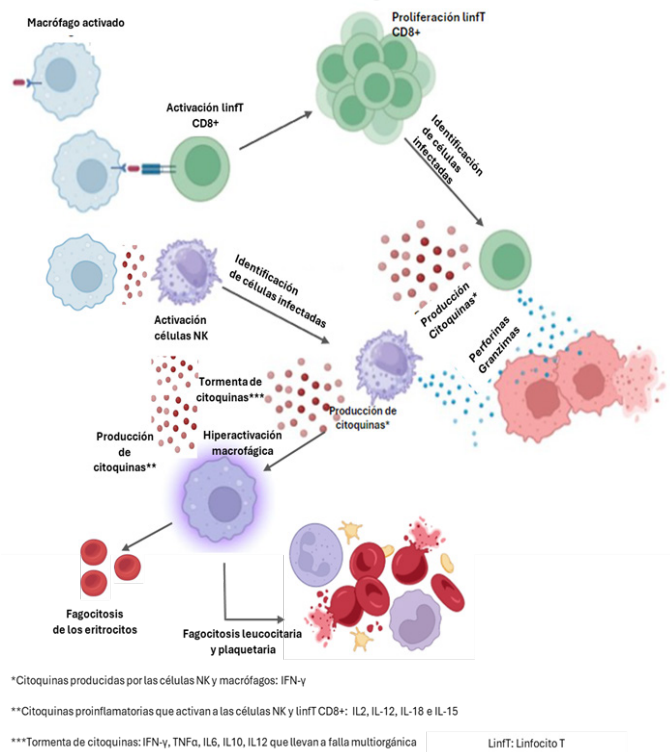


Figura 1. Inmunofisiopatología de la linfocitosis hemofagocítica. Fuente: Autores a través de *BioRender Figures*.

En cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, la LHH se asocia a un defecto en la citotoxicidad mediada por gránulos de los linfocitos CD8+ y las células NK. Este defecto altera la exocitosis de gránulos citotóxicos y proteínas citolíticas, necesarias para la lisis de las células diana.¹¹ La incapacidad para eliminar las células afectadas perpetúa la presentación antigénica y activa de manera sostenida a los linfocitos T. Esto conduce a la producción excesiva de interferón-gamma (IFN- γ), que a su vez estimula la activación macrófagica y desencadena hemofagocitosis secundaria. Se liberan entonces citoquinas inflamatorias como TNF- α , IFN- α , IL-6, IL-12 e IL-18, las cuales amplifican la activación linfocitaria y la perpetuación del proceso inflamatorio.¹¹

La función citotóxica, evaluada en formas primarias y secundarias, se encuentra generalmente disminuida o ausente. En las formas primarias, la intensidad de los síntomas varía según el defecto genético subyacente. En cambio, en las formas secundarias, la fisiopatología es menos comprendida, aunque se ha documentado que el virus de Epstein-Barr (VEB) puede interferir con la función de las células T-CD8+ mediante proteínas específicas, resultando en niveles elevados de citoquinas como IL-18 e IFN- γ .¹¹ En ambas formas, la respuesta inflamatoria también está regulada por el factor 50¹¹ (Figura 1).

El tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica (LHH) debe iniciarse de forma inmediata, con el objetivo principal de suprimir la hiperactividad inmunitaria y reducir la hipercitoquinemia.^{1,3,7} Los glucocorticoides son el pilar inicial del tratamiento, independientemente de la causa subyacente.¹ Actualmente, el manejo sigue los lineamientos establecidos en el protocolo HLH-2004, propuesto por la Sociedad del Histiocito.¹ Este protocolo incluye el uso de dexametasona, ciclosporina A y etopósido como tratamiento inmunosupresor, ya sea en combinación o individualmente, según el caso clínico. En casos familiares o resistentes al tratamiento, se recurre al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).^{1,3,7}

La duración del tratamiento varía en función de la evolución clínica y la respuesta del paciente.^{1,7} El indicador principal de respuesta al tratamiento es la resolución de la fiebre; si esta persiste más de 48 horas después de iniciar el manejo, es necesario modificar la estrategia terapéutica.^{1,7} En casos asociados a infecciones, se administran dosis altas de inmunoglobulinas. Para la eliminación de citocinas y el manejo de la coagulopatía, pueden utilizarse exanguinotransfusión o plasmáferesis.^{1,7} Sin tratamiento, el pronóstico de la enfermedad es sumamente desfavorable, en especial en las formas primarias.^{1,3,7}

Por otro lado, el dengue es una infección viral transmitida por mosquitos del género *Aedes*.¹² La enfermedad presenta un carácter endémico en regiones de África, las Américas y el suroeste de Asia.¹³ Desde 2019, se ha observado un aumento significativo en los casos de dengue, con cifras que permiten estimar hasta 5.200 casos anuales y un aproximado de 390 millones de casos reportados globalmente cada año.¹⁴

En Colombia, el dengue es considerado una prioridad en salud pública debido a su carácter hiperendémico. Se han reportado incidencias de 313 casos por cada 100.000 habitantes, generando alertas epidemiológicas en 143 municipios hasta mayo de 2023.¹⁵

El dengue puede presentarse en un espectro clínico variable, desde una infección asintomática o leve hasta formas graves de la enfermedad.^{12,16} Se estima que uno de cada cuatro casos es sintomático, manifestándose generalmente como una enfermedad febril aguda inespecífica de leve a moderada, mientras que uno de cada 20 casos progresa a una presentación grave.^{12,16}

La clasificación clínica del dengue incluye:

- Dengue sin signos de alarma: Caracterizado por náuseas, vómitos, sarpullido, dolores musculares y articulares, prueba de torniquete positiva y leucopenia.
- Dengue con signos de alarma: Se presenta con dolor abdominal o sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquido, sangrado de mucosas, letargo, inquietud

y hepatomegalia.

- Dengue grave: Incluye fuga aguda de plasma que puede conducir a shock, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, hemorragias graves o compromiso orgánico severo como transaminasas elevadas ≥ 1000 UI/L, alteración del estado de conciencia o insuficiencia cardíaca.^{12,16}

Luego de un período de incubación de cinco a siete días, los síntomas inician de forma abrupta.^{12,16} La enfermedad progresa a través de tres fases:

- Fase febril: Se caracteriza por fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias y dolor óseo (“fiebre quebrantahuesos”), acompañado de erupción macular o maculopapular y manifestaciones hemorrágicas menores (petequias, equimosis, púrpura, epistaxis, sangrado gingival o hematuria). Durante esta fase pueden surgir signos de alarma que indiquen progresión a dengue grave.^{12,16}
- Fase crítica: Inicia entre los días cuatro y cinco de la enfermedad, con la defervescencia (descenso de la fiebre) que dura entre 24 y 48 horas. Aunque la mayoría de los pacientes muestran mejoría clínica, algunos pueden desarrollar dengue grave debido a un aumento marcado de la permeabilidad vascular. La pérdida severa de plasma (síndrome de fuga de plasma) puede ocasionar signos tempranos de shock. Si la hipotensión se instala, la presión arterial sistólica cae rápidamente, pudiendo llevar a un shock irreversible y muerte a pesar de la reanimación. Durante esta fase, también pueden presentarse hemorragias severas (hematemesis, melenas o menorragia) y complicaciones poco comunes como hepatitis, miocarditis, pancreatitis y encefalitis.^{12,16}
- Fase de recuperación: En los casos no complicados, los pacientes muestran resolución progresiva de los síntomas con mejoría clínica.
- Finalmente, el paciente entra en la fase de convalecencia, que inicia aproximadamente 48 horas después de la defervescencia. Durante esta etapa, se observa una mejoría gradual de la mayoría de los síntomas. Ocurre la reabsorción de líquidos extravasados a nivel intravascular, incluyendo derrames pleurales y abdominales, se estabiliza el estado hemodinámico y se restablece la diuresis. Además, la erupción cutánea puede descamarse y presentarse con prurito.^{12,16}

En los casos graves de dengue, una característica clave es la liberación excesiva de citocinas, que conduce a una desregulación inmunológica.¹⁷ Aunque la inflamación es un proceso esencial en la respuesta del hospedero frente a infecciones, en el dengue grave ocurre una hiperactivación inmune, causando daño tisular significativo. Si bien los mecanismos específicos no han sido completamente dilucidados, este proceso puede considerarse bajo el marco diagnóstico y terapéutico de la linfocitosis hemofagocítica secundaria.¹

En infecciones secundarias por dengue, se observan fenómenos inmunopatológicos clave que predisponen a la progresión hacia formas graves y condiciones como la LHH secundaria:

- Hiperactivación del perfil Th1: En infecciones secundarias, tanto linfocitos T *naïve* como de memoria se activan de manera descontrolada, lo que genera una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-6 y TNF- α .¹⁷ Esta respuesta exagera la inflamación tisular y el daño vascular.
- Replicación viral mediada por anticuerpos (*antibody-dependent enhancement*, ADE): Los anticuerpos preexistentes no neutralizantes facilitan la entrada del virus en monocitos y macrófagos, lo que aumenta la replicación viral y perpetúa la activación macrofágica.^{12,17}
- Presentación antigénica masiva: Las células dendríticas infectadas por el virus del dengue amplifican la presentación de antígenos virales, activando de manera excesiva a linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que potencia la tormenta de citoquinas y la inflamación sistémica.^{12,17}

Este fenómeno de hiperactivación inmunitaria, sumado a la liberación excesiva de citoquinas, puede desencadenar una tormenta inflamatoria que comparte similitudes patogénicas con la LHH secundaria.^{1,17} Tal desbalance secundario o concomitante a la liberación desmedida de citoquinas lleva por nombre síndrome de liberación citoquímica. Esta entidad no es exclusiva del dengue y ha sido descrita en contextos como la enfermedad injerto contra huésped, shock séptico y reacciones anafilácticas.¹⁸

Las reacciones hiperinflamatorias resultan de una interacción compleja entre factores del hospedero y patógenos que, al actuar con rapidez, comprometen gravemente la hemodinamia del paciente. La amplitud del proceso inflamatorio y la baja frecuencia de presentación de este síndrome suponen un desafío diagnóstico y terapéutico para el equipo médico. En regiones hiperendémicas como Colombia, la consideración temprana de este síndrome es prioritaria en pacientes con dengue grave debido a su potencial desenlace fatal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se identificó una paciente femenina de 14 años, previamente sana y sin antecedentes médicos relevantes, proveniente de Cali (Colombia), cuyo cuadro clínico inició con tres días de mialgias, náuseas, intolerancia a la vía oral, dolor abdominal y fiebre (38 °C). Al ingreso los signos vitales mostraron presión arterial de 120/68 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 lpm, saturación de oxígeno 97%, temperatura de 36,5 grados centígrados, peso 42 kg, altura de 152 cm e IMC de 18,1.

Al examen físico de ingreso presenta signos de deshidratación, dificultad respiratoria leve y dolor en hipocondrio derecho (inten-

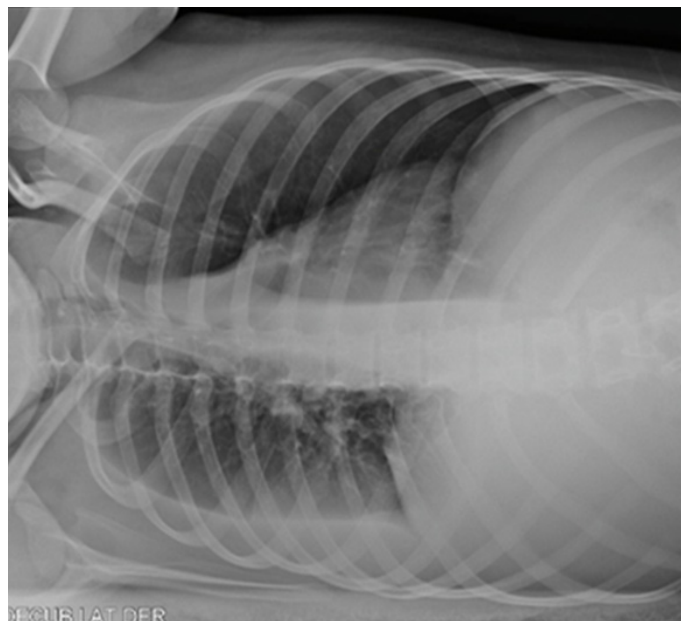


Figura 2. Radiografía de tórax en decúbito lateral derecho. Derrame pleural derecho 30%.

sidad 6/10 en escala análoga del dolor). Se indica rehidratación inmediata y se solicitan paraclínicos que revelan infección por el virus del dengue (NS1 e IgM para dengue positivos), hepatitis reactiva en valores críticos (AST 2.096 U/L, ALT 1.293 U/L), trombocitopenia severa (22.000 /mcL) y radiografía de tórax con derrame pleural del 30% por lo cual se clasifica como dengue grave y se solicita traslado inmediato a UCI Pediátrica (UCIP) por riesgo de hemorragia, insuficiencia hepática, falla ventilatoria y/o muerte.

Se establece tratamiento de inicial de sostén para dengue con fluidoterapia, manejo de dolor, pero la paciente presenta evolución tórpida con pobre respuesta a cánula nasal de alto flujo (CNAF) y requerimiento de ventilación mecánica invasiva y manejo vasopresor.

Al quinto día de enfermedad y al cuarto día de estancia en UCIP, la incidencia de derrame pleural izquierdo superó el 30% en el hemitórax izquierdo según el informe radiológico. Adicionalmente, las transaminasas alcanzaron valores críticos para insuficiencia hepática en sólo 18 horas (AST: 15,325 U/L/ALT: 4,624 U/L), y la ecografía reveló la presencia de líquido libre en cavidad abdominal (Figura 2).

En las horas siguientes, se intensifica manejo diurético para derrame pleural, se mantiene manejo inotrópico y vasopresor. Paciente con deterioro clínico y falla orgánica múltiple, en

estado persistentemente febril a pesar de cursar el noveno día de enfermedad con hemocultivos persistentemente negativos y tratamiento antibiótico de amplio espectro (ceftaroline, meropenem, caspofungina).

Debido a ello se extienden los estudios en aras de indagar por otras etiologías encontrando hiperferritinemia en ascenso e hipocomplementemia por lo cual se sospecha la posibilidad de estar frente a un síndrome de linfocitosis hemofagocítica (LHH) que explicaría el estado persistentemente hiperinflamatorio de la paciente mediante tormenta de citoquinas asociado a una respuesta desmedida a los antígenos del virus del dengue. Se complementan paraclínicos restantes para confirmar la sospecha diagnóstica mediante *H-Score* con 224 puntos (*cut-off*: 169 puntos) lo cual es compatible con probabilidad del 96-98% de probabilidad de LHH en paciente pediátrico. Adicionalmente considerando criterios diagnósticos de HLH-2004, se encuentra que cumple con los cinco parámetros requeridos para su diagnóstico (fiebre, hepatoesplenomegalia, bicitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia). Posterior a ello se descarta diagnóstico diferencial para MIS-C con prueba de antígeno e IGM para COVID negati-jorvarvas. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se instauro protocolo de manejo para LHH iniciando corticoides tipo Dexametasona (10 mg/m²/24h).

A las 24 y 48 horas de tratamiento inmunomodulador con dexametasona e inmunoglobulina, la paciente mostró una mejoría contundente. Se observó una disminución significativa del requerimiento de soporte vasopresor, lo que indicó una estabilización hemodinámica. Además, los parámetros clínicos y de laboratorio se normalizaron progresivamente: Las transaminasas (AST y ALT) presentaron normalización progresiva, la trombocitopenia se resolvió con un aumento sostenido del recuento plaquetario, se presentó corrección progresiva de hipertrigliceridemia, corrección de valores de ferritina, disminución del consumo de fibrinógeno, resolución de derrame pleural con mejoría de saturación de oxígeno y disminución del requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Finalmente, destaca entre todos los factores que el estado febril cedió, señalando una reducción del estado hiperinflamatorio.

Finalmente, tras la recuperación óptima de la paciente permite su traslado a hospitalización para monitorización básica y posterior egreso con control por consulta externa consecutivo a la normalización de estado hiperinflamatorio.

DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome clínico raro, pero con un alto potencial de mortalidad,^{4,13} que plantea desafíos significativos en su diagnóstico y manejo, especialmente en regiones con alta prevalencia de enfermedades infecciosas tropicales, como el dengue.⁴ En esta ocasión, se reporta el caso de una paciente pediátrica inicialmente diagnosticada con dengue

grave, quien posteriormente desarrolló LHH, complicando de manera considerable su cuadro clínico.

La asociación entre LHH y dengue es particularmente relevante en regiones hiperendémicas, como el Valle del Cauca,^{4,15} donde las infecciones virales por agentes tropicales son frecuentes. El dengue, reconocido por su capacidad de inducir una respuesta hiperinflamatoria, puede actuar como desencadenante de LHH secundaria.^{2,6} Esto concuerda con la literatura, que resalta el papel de las infecciones virales, especialmente el virus de Epstein-Barr (EBV), en la patogénesis de la LHH secundaria.^{1,3} Sin embargo, el dengue como etiología desencadenante de LHH no está completamente caracterizado y requiere de investigaciones adicionales.

El diagnóstico de LHH en esta paciente se estableció con base en la presencia de fiebre persistente, esplenomegalia, organomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hepatitis reactiva y consumo de fibrinógeno, cumpliendo los criterios establecidos por el *H-Score*⁸ y las guías HLH-2004.¹ La rápida identificación de estos signos, junto con la confirmación mediante pruebas de laboratorio, permitió el inicio temprano del tratamiento, un factor crucial para mejorar el pronóstico en estos casos.

En este caso, no se pudo determinar si la paciente presentaba una infección primaria o secundaria por dengue, lo cual resulta relevante debido a las diferencias inmunopatológicas asociadas a cada tipo de infección. Las infecciones secundarias por dengue son bien reconocidas por su mayor riesgo de desencadenar complicaciones graves, como la LHH secundaria, debido a fenómenos como la replicación viral mediada por anticuerpos y la hiperactivación del perfil Th1. Si bien se realizaron pruebas serológicas para dengue, el resultado negativo para IgG plantea la posibilidad de un falso negativo, especialmente considerando que la paciente es originaria del Valle del Cauca, una región hiperendémica para dengue.

Además, los niveles bajos de IgG sérica total (581 mg/dL) observados en esta paciente podrían ser una consecuencia directa del estado hiperinflamatorio asociado a la LHH, donde la activación descontrolada del sistema inmunitario y la disregulación de linfocitos B conducen a un consumo acelerado o una disminución en la síntesis de inmunoglobulinas. Esta hipogammaglobulinemia podría, a su vez, explicar el resultado negativo para IgG específica de dengue, sugiriendo un falso negativo en el contexto de una paciente originaria de una zona hiperendémica. Esto resalta la complejidad del diagnóstico serológico en pacientes con LHH secundaria y la necesidad de considerar este estado inflamatorio como un factor que puede interferir con la interpretación de pruebas inmunológicas. El tratamiento de la LHH se enfoca en la inmunosupresión y la reducción de la hipercitoquinemia (estado hiperinflamatorio), utilizando glucocorticoides, inmunoglobulinas y, en algunos casos, agentes quimioterapéuticos.¹ En este caso, se administraron dexametasona e inmunoglobulina como parte del

manejo de la LHH, además del tratamiento de sostén para el dengue, logrando una mejora significativa del estado hemodinámico de la paciente, normalización de los parámetros paraclínicos y resolución del derrame pleural. Este resultado subraya la eficacia de un tratamiento temprano y agresivo en el abordaje de la LHH secundaria.

La evolución clínica de la paciente, desde el diagnóstico inicial de dengue grave hasta el desarrollo y tratamiento exitoso de la LHH, pone de relieve la importancia de considerar diagnósticos diferenciales en pacientes con infecciones virales graves que experimentan un deterioro clínico rápido y progresivo. Además, este caso enfatiza la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la LHH, involucrando a pediatras, infectólogos, reumatólogos y otros especialistas, con el objetivo de garantizar una atención integral y adecuada

CONCLUSIÓN

El presente reporte de caso destaca la complejidad en el manejo de la linfocitosis hemofagocítica (LHH) en el contexto de una infección por dengue grave. La identificación temprana de los signos de LHH y el inicio oportuno del tratamiento son fundamentales para mejorar los resultados clínicos en pacientes con LHH secundaria.^{1,3} En regiones endémicas como Colombia, donde el dengue representa un problema prioritario de salud pública,⁴ es crucial que los médicos reconozcan esta posible complicación y se mantengan actualizados en las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

La evolución favorable de la paciente tras la implementación temprana de un tratamiento inmunosupresor subraya la importancia de una intervención precoz y de un enfoque interdisciplinario que involucre a especialistas en pediatría, infectología y reumatología. Este caso proporciona evidencia adicional sobre la asociación entre dengue y LHH secundaria, resaltando la necesidad de realizar más estudios que exploren a fondo esta relación. Estos estudios son esenciales para optimizar las estrategias de manejo en entornos con una alta carga de enfermedades infecciosas y, por lo tanto, mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al comité organizador del concurso Legado Académico 2024 de la Pontificia Universidad Javeriana Cali por ser impulsores del desarrollo científico en la región. La gestión de su evento nos permitió participar y ganar el primer lugar en la categoría póster científico bajo la temática de Enfermedades Prevalentes en el Valle del Cauca y exponer un tema de alta relevancia para la región.

REFERENCIAS

1. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, *et al.* Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022; 50(5):860-72. DOI: 10.1097/CCM.00000000000005361
2. Chamba Cruz VE, Borja A. Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) en pediatría; nuevas opciones terapéuticas. *The Ecuador Journal of Medicine.* 2022; 2(Esp):56-67.
3. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018; 89(2):124.e1-124.e8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003
4. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal Semana Epidemiológica. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/2024-boletin-epidemiologico-semana-13.pdf>
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet.* 2014; 383(9927):1503-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
6. Valero NJ, Polanco Peláez LG, Sacan Arriola MJ. Linfocitosis Hemofagocítica asociada al dengue grave. *Enfermería Investiga.* 2021; 6(4):65-75. DOI: 10.31243/ei.uta.v6i4.1207.2021
7. Octavio Martínez-Villegas MJCAJALBSJMGOTEJHVBVG. Tratamiento de linfocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México. *Revista de Hematología.* 2022; 23(1).
8. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, *et al.* Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology.* 2014; 66(9):2613-20. DOI: 10.1002/art.38690
9. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, *et al.* Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol.* 2016; 145(6):862-70. DOI: 10.1093/ajcp/aqw076
10. Meyer LK, Steen EA, Keenan C, Olshen AB, Nichols KE, Zinter MS. A Real-World Analysis of the Diagnostic Evaluation for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Pediatric Population. *Blood.* 2023; 142(Supplement 1):3919-3919. DOI: 10.1182/blood-2023-180086
11. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010; 16(1):S82-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.014
12. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res.* 2023; 324:199018. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.199018
13. Areas with Risk of Dengue. Dengue. CDC. Disponible en: https://www.cdc.gov/dengue/areas-with-risk/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html
14. WHO. Dengue- Global situatio. Disponible en: <https://www.who>

- int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498
15. Alerta epidemiológica por dengue en Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Alerta-epidemiologica-por-dengue-en-Colombia.aspx>
 16. World Health Organization. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2009.
 17. Adikari TN, Gomes L, Wickramasinghe N, Salimi M, Wijesiriwardana N, Kamaladasa A *et al.* Dengue NS1 antigen contributes to disease severity by inducing interleukin (IL)-10 by monocytes. *Clin Exp Immunol.* 2016; 184(1):90-100. DOI: 10.1111/cei.12747
 18. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc.* 1993; 25(1 Pt 2):1216-7.