

Revisión de tema

Linfocitosis hemofagocítica secundaria asociada a microorganismos patógenos en pediatría, fisiopatología y diagnóstico: Revisión de tema.

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis linked to pathogenic microorganisms in pediatrics, pathophysiology and diagnosis: A review.

Camila Bermeo-Botero^{1,a}, Jenniffer Dussán-Rodríguez^{1,a}

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Camila Bermeo-Botero
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9575-411X>
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: camilabermeo@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras 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: 23 de mayo de 2022.

ACEPTADO: 06 de septiembre de 2022.

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (s-HLH) es un trastorno inflamatorio sistémico agudo dado por activación descontrolada del sistema inmune produciendo, a su vez, una tormenta de citoquinas. Este trastorno es causado por infecciones, enfermedades autoinmunes o malignidad y es más prevalente en población adulta, por lo que cuenta con pocos estudios en pacientes pediátricos. El objetivo de esta revisión es describir la relación fisiopatológica de la s-HLH en pacientes pediátricos según los microorganismos infecciosos y su asociación diagnóstica. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Embase, SCOPUS y LILACS hasta mayo de 2022. Se identificó una relación entre la s-HLH en pacientes pediátricos y la infección por diferentes patógenos intracelulares, cuya fisiopatología se relacionó con manifestaciones clínicas similares como fiebre, pancitopenia y hepatosplenomegalia, hallazgos que deben ser considerados para incluir dentro del diagnóstico diferencial a la s-HLH.

Palabras clave: Linfocitosis hemofagocítica secundaria, infección, fisiopatología, respuesta inmunológica, diagnóstico, pediatría.

ABSTRACT

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (s-HLH) is an acute systemic inflammatory disorder caused by uncontrolled activation of the immune system which produces a cytokine storm. This disorder is caused by infections, autoimmune diseases or malignancy and is more prevalent in adults, therefore it has few studies in pediatric patients. The aim of this review is to describe the pathophysiological relationship of s-HLH in pediatric patients according to infectious microorganisms and their diagnostic association. PubMed, Embase, SCOPUS and LILACS databases were used until May 2022. It was identified an association between s-HLH in pediatric patients and infection by different intracellular pathogens, whose pathophysiology produced similar clinical manifestations such as fever, pancytopenia and hepatosplenomegaly. Therefore, the presence of such findings should be considered to include s-HLH in the differential diagnosis.

Key words: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, infection, physiopathology, immunologic response, diagnosis, pediatrics.

Bermeo-Botero C, Dussán-Rodríguez J. Linfocitosis hemofagocítica secundaria asociada a microorganismos patógenos en pediatría, fisiopatología y diagnóstico: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):64-76.



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) es un trastorno inflamatorio sistémico agudo y de rápida progresión originado por una activación del sistema inmune no controlada, desencadenada principalmente por una activación persistente de los linfocitos T citotóxicos (TCD8+) y de las células natural killer (NK).¹ La activación y proliferación desregulada de macrófagos y linfocitos lleva a una tormenta de citoquinas culminando en infiltración tisular y falla sistémica multiorgánica.² La HLH puede ocurrir por un desorden genético (HLH primaria o familiar) o de forma esporádica (HLH secundaria). Independientemente de su clasificación, la HLH se caracteriza clínicamente por la presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, actividad macrofagocítica en órganos hematopoyéticos lo que puede llevar a falla sistémica multiorgánica o incluso la muerte.³

La HLH secundaria (s-HLH) puede ser desencadenada por infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes, exposición a fármacos, embarazo, trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas.¹ El proceso de infección puede generar dificultades en el diagnóstico y por consiguiente complicar el plan de tratamiento, debido a la ausencia de un marcador de la enfermedad específico y manifestaciones clínicas inespecíficas que se asemejan a condiciones malignas o enfermedades reumatológicas.⁴ Además los estudios iniciales como conteo completo de células sanguíneas y pruebas de la coagulación se realizan en procesos febriles, concentrándose en el diagnóstico infeccioso y se omiten marcadores adicionales como ferritina sérica, triglicéridos o tamizaje inmunológico, dejando por fuera la consideración de sospecha de una s-HLH.⁴

La s-HLH se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, típicamente es reportada en población adulta, con una edad promedio de diagnóstico entre 48 a 50 años, mientras que en población pediátrica es más frecuente la presentación familiar o adquirida asociada a malignidades.⁴ Por esta razón, hay pocos reportes y estudios de s-HLH asociado a infecciones en el área pediátrica.^{3,4} Por lo tanto, nuestro objetivo con esta revisión es describir la relación fisiopatológica de la HLH secundaria en pacientes pediátricos con el tipo de microorganismo desencadenante y su asociación con el diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura del tema en las bases de datos de PubMed, Embase SCOPUS, y LILACS utilizando palabras clave en inglés como “*hemophagocytic AND lymphohistiocytosis*”, “*hemophagocytic*”, “*lymphohistiocytosis*”, “*pediatric AND hemophagocytic AND lymphohistiocytosis*”, “*hemophagocytic syndrome*”, “*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*” y en español “linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria”.

Se tomaron en cuenta los artículos publicados hasta mayo del 2022.

Los criterios de inclusión para la búsqueda y selección de artículos fueron los siguientes: literatura en lenguaje inglés y en español, y se consideraron artículos originales, metanálisis, reportes de caso y pósters publicados en revistas científicas. Se incluyeron solo reportes con acceso de texto completo y trabajos con poblaciones humanas. Se excluyeron estudios experimentales en animales o células, artículos en HLH familiar o primaria y estudios referentes a la presentación HLH asociada a comorbilidades (malignidades, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes).

Cada autora realizó la búsqueda en las bases de datos mencionadas, en el proceso de selección se realizó una lista de chequeo para verificar que los artículos encontrados cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En condiciones fisiológicas, cuando se presenta una infección se desencadena una respuesta inmune mediada por células y citoquinas proinflamatorias. Una vez ha ingresado un microorganismo intracelular, su antígeno es presentado a los linfocitos TCD8+ citotóxicos y a las células NK. A partir de esto, inicia un proceso de apoptosis inducida por la activación de estas células, mediada por la liberación de perforinas, las cuales crean un poro en la célula infectada, que alteran la permeabilidad de la membrana celular permitiendo la entrada de gránulos que inducen la apoptosis de la célula.⁵

Los defectos en la citotoxicidad mediada por gránulos de las células NK y linfocitos TCD8+ dan lugar a una eliminación ineficaz de la infección intracelular y a una supresión defectuosa de la presentación del antígeno, causando una exposición persistente a antígenos del patógeno, ocasionando una activación prolongada de macrófagos, linfocitos TCD8+ e hipersecreción de citoquinas proinflamatorias.^{5,6} Debido a este fenómeno, se da lugar a una “tormenta de citoquinas”, caracterizada por una marcada elevación de IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GMS-FC).^{6,7}

Como resultado de dicha tormenta, se produce hemofagocitosis en la médula ósea y el sistema reticuloendotelial, que conduce a daño tisular, falla multiorgánica y síntomas inflamatorios.^{5,6} En los casos de s-HLH, se ha estudiado que su desarrollo puede surgir a partir de estados de inmunodeficiencia adquiridos temporalmente que producen un funcionamiento anómalo de las células NK. En la HLH, la función de eliminación mediada por perforinas se bloquea, lo que conduce a una acumulación de linfocitos TCD8+ e histiocitos activados que estimulan cada vez más la producción y secreción de citoquinas.⁸

Criterios diagnósticos de la HLH (HLH-2004 y HScore)

Para el diagnóstico oportuno de la HLH se han determinado dos escalas que contienen los criterios necesarios para la detección de la enfermedad, el HLH-2004 y HScore. Estos se formularon a partir de las diferentes manifestaciones clínicas, paraclínicas e histológicas que han sido detectadas en pacientes con un diagnóstico confirmado.

Las manifestaciones clínicas de la HLH son fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia y menos frecuente ocurren alteraciones neurológicas, linfadenopatía, rash cutáneo, ictericia y edema.⁹ También se presenta hipertrigliceridemia, coagulopatías con hipofibrinogenemia, niveles de ferritina y de transaminasas séricas aumentadas; en caso de presentar manifestaciones neurológicas, se puede observar pleocitosis y proteínas aumentadas en líquido cefalorraquídeo (LCR).^{9,10} De igual forma puede ocurrir una disminución en la actividad de las células NK, hipercitoquinemia y un aumento en suero y LCR de los niveles del receptor soluble de IL-2, especialmente de su cadena alfa sCD25.¹⁰

Por otro lado, el diagnóstico de la HLH se puede establecer por medio de diferentes hallazgos histológicos, tales como la acumulación de linfocitos y macrófagos maduros, y hemofagocitosis en bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, hígado y LCR.^{9,10} Dicha hemofagocitosis puede evidenciarse en la muestra del tejido como macrófagos de morfología normal que fagocitan las tres líneas hematopoyéticas (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) en vacuolas intracitoplasmáticas¹¹ (Figura 1).

En 1991, la *Histiocyte Society* presentó los primeros cinco criterios diagnósticos para la HLH, basándose en los criterios clínicos, paraclínicos e histopatológicos ya mencionados y en 1994 se estableció el protocolo de manejo. En el año 2004 se lanzó una nueva guía llamada HLH-2004, para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, cuyo protocolo de investigación comprendía pacientes sin evidencia o sospecha de presentar trastornos genéticos que condujeran a una HLH familiar y que fuesen menores de 18 años, es decir, población pediátrica.^{6,12} Dicha guía se utiliza en la actualidad y comprende ocho criterios. Para realizar una aproximación diagnóstica el paciente debe cumplir con al menos cinco (Tabla 1). También se puede realizar un diagnóstico molecular en donde se identifican las mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, este método es utilizado en casos en los que se sospecha una HLH familiar o primaria, más no una s-HLH.

El HScore surgió a partir de un estudio en 2014 donde se investigaron pacientes adultos con posibilidad de presentar una HLH al identificar hemofagocitosis en un aspirado de médula ósea. En dicha escala se estudian nueve variables clínicas, biológicas y citológicas que permiten predecir la probabilidad del paciente de

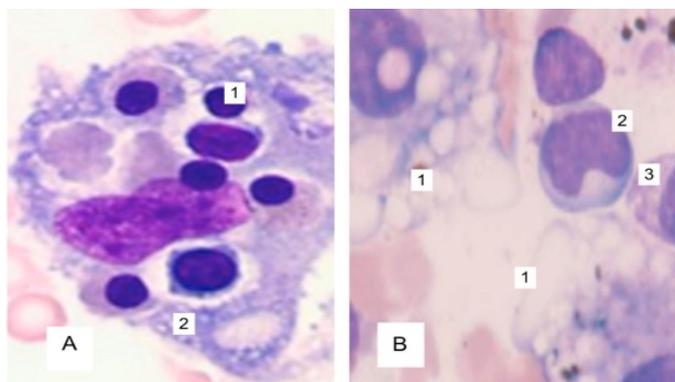


Figura 1. Frotis de médula ósea con tinción de Giemsa en un paciente con HLH diagnosticada. A. Fagocitosis de eritrocitos (1) por un macrófago (2). B. Macrófagos con vacuolas intracitoplasmáticas (1) que contienen metamielocitos (2) y mielocitos (3).¹¹

Tabla 1. Criterios diagnósticos de HLH-2004⁹

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (más de dos líneas celulares alteradas en sangre periférica):
<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina < 90 gr/L (en menores de cuatro semanas una Hb < 100 gr/L) Plaquetas < 100 x 10⁹/L Neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
<ul style="list-style-type: none"> Triglicéridos en ayunas ≥ 3.0 mmol/L Fibrinógeno ≤ 1,5 gr/L
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos
Actividad disminuida o ausente de células NK
Hiperferritinemia (≥ 500 ng/L)
sCD25 ≥ 2.400 U/mL

desarrollar una HLH reactiva.¹³ El HScore utiliza criterios que son factibles de medir y asigna un valor ponderado particular a cada característica, aumentando así la probabilidad de diagnóstico y de éxito del tratamiento (Tabla 2).¹⁴ Fardet *et al* establecieron que un valor de corte de 169 puntos permite predecir que el paciente pueda presentar la enfermedad.^{13,14}

s-HLH e infecciones virales

Virus de Epstein-Barr:

La HLH puede ser inducida por virus, en especial por el grupo de los virus del herpes, de los cuales el que más se ha estudiado es el

virus del Epstein Barr (EBV).¹⁵ En una encuesta de Japón, la HLH asociada a EBV representó alrededor del 30% de la HLH, mientras que en China un estudio retrospectivo reportó la infección por EBV en aproximadamente el 75% de los pacientes con HLH16. Este microorganismo causa una infección latente crónica pues en el 95% de la población puede persistir toda la vida.¹⁷

En la mononucleosis causada por EBV, el virus infecta principalmente los linfocitos B al interactuar con el receptor CD21. Sin embargo, en la mayoría de los casos reportados en Asia se ha encontrado genoma de EBV presente en linfocitos T, los cuales a pesar de que no expresan el CD21, es detectable el ARNm para dicho receptor.¹⁸ Se ha reportado tropismo para los linfocitos T y células NK en pacientes caucásicos con HLH asociada al EBV.¹⁷ En Asia se reportó una proporción igual de linfocitos T y linfocitos B afectados y se ha determinado que la HLH inducida por células NK infectadas por EBV se produce con poca frecuencia, por lo que se puede concluir que la HLH asociada al EBV se asocia principalmente a la infección de los linfocitos TCD8+.¹⁶

La infección por el EBV genera hipercitoquinemia debido a la hiperactivación anormal del sistema inmune donde los macrófagos y linfocitos T secretan IFN- γ , TNF, sCD25, IL-6, IL-10 e IL-18.¹⁹ Los linfocitos T infectados por EBV producen un fenotipo citotóxico al expresar CD8 y granenzima B, y actúan en conjunto con histiocitos hemofagocíticos contra el patógeno.

La HLH se puede sospechar en pacientes que manifiesten fiebre, esplenomegalia, citopenias, hepatomegalia, entre otros, al igual que en la infección por EBV, la cual puede presentar algunos síntomas similares.¹⁷ Para identificar la infección por EBV concomitante con HLH se debe basar en la duración y severidad de las manifestaciones clínicas, principalmente en pacientes que presentan cuadros febriles que no mejoran con el tiempo y citopenias mortales en las que usualmente es necesario realizar una transfusión. La presencia de estos síntomas suelen retrasar el diagnóstico, debido a que generan sospecha de malignidades hematológicas como diagnóstico diferencial.^{17,20} Un diagnóstico confirmatorio se basa en la evidencia de hemofagocitosis por histiocitos activados en médula ósea, bazo y presencia de un número relativo pequeño de linfocitos T del EBV+.¹⁹ Asimismo puede darse una alteración a nivel del sistema nervioso central, que ocasiona déficit neurológico focal o global, convulsiones y alteración del estado de conciencia. De esta manera, la HLH puede llegar a producir manifestaciones clínicas muy variadas que implican el compromiso de múltiples órganos, como la perforación intestinal, lesiones cutáneas e infiltrados pulmonares.²¹

Los pacientes pediátricos pueden manifestar las características clínicas de diferentes maneras. En pacientes menores de un año se puede desarrollar una infección por EBV asintomática y después, al cumplir un año de edad pueden desarrollar la HLH asociada

Tabla 2. Criterios diagnósticos HScore¹³

Parámetro	Criterio	Puntaje
Inmunosupresión de base conocida*	No	0
	Si	18
Fiebre	<38.4°C	0
	38.4°C - 39.4°C	33
	>39.4°C	49
Organomegalia	No	0
	Hepato o esplenomegalia	23
	Hepato y esplenomegalia	38
Número de linajes con citopenia**	1 linaje	0
	2 linajes	24
	3 linajes	34
Ferritina	<2.000 ng/ml	0
	2.000-6.000 ng/ml	35
	>6.000 ng/ml	50
Triglicéridos	<1,5 mmol/L	0
	1,5-4 mmol/L	44
	>4 mmol/L	64
Fibrinógeno	>2.5 gr/L	0
	≤2.5 gr/L	30
AST	<30 IU/L	0
	≥30 IU/L	19
Características hemofagocíticas en aspirado de médula ósea	No	0
	Si	35

*Paciente VIH positivo o en manejo inmunosupresor de larga data (ej: glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina).

**Definido como niveles de hemoglobina ≤9,2 gr/dl y/o recuento leucocitario ≤5.000/uL3 y/o recuento plaquetario ≤110.000/uL3

al virus.²² Los niños pueden presentar características clínicas de mononucleosis e infección crónica activa de EBV, consistentes en fiebre alta, hepatoesplenomegalia, manifestaciones cutáneas como hipersensibilidad a picaduras de mosquitos, uveítis, diarrea, linfadenopatías, citopenia y función hepática alterada. Además de la detección de un aumento del ADN viral de EBV (>102,5 copias/mg en sangre periférica) o la demostración de ARN o proteína viral en tejidos afectados.^{23,24}

Hasta el momento no hay criterios diagnósticos o algún síntoma patognomónico para diferenciar una infección por EBV de la HLH. Sin embargo, mediante un diagnóstico de infección por EBV a través de pruebas serológicas o detección de carga viral por RT-PCR; y una buena historia clínica, se pueden identificar pacientes con manifestaciones severas, para así considerar realizar

una evaluación más profunda con la medición niveles de fibrinógeno, triglicéridos, ferritina y receptor de IL-2; que permitan diferenciar e identificar la HLH.¹⁸ Una vez diagnosticada, se debe iniciar tratamiento lo antes posible con el régimen inmunosupresor recomendado, dexametasona y etopósido. Si el paciente se encuentra estable, se le puede realizar una punción lumbar y administrar esteroides y metotrexato.¹⁸ En algunos estudios se observaron beneficios de diferentes regímenes anti-IL-1 con anakinra y canakinumab, o contra el factor de TNF- α con etanercept e infliximab.²⁵ En pacientes con EBV y HLH se puede adicionar rituximab, que resulta en la reducción significativa de carga viral dentro de un mes de administrada, disminución de niveles de ferritina y mejoría sintomatológica.²⁶

Citomegalovirus:

El citomegalovirus (CMV) también hace parte de la familia herpes virus, tiene un ADN de doble cadena, y puede infectar fibroblastos, células epiteliales, macrófagos y miocitos. Se estima que su periodo de incubación es de uno a dos meses.²⁷ En la población pediátrica, además de la transmisión congénita, también puede ser transmitida por medio de trasplantes de médula ósea u órganos sólidos y muy frecuente en pacientes VIH positivos. En estos pacientes su manifestación puede ser una viremia asintomática o un síndrome de CMV que se presenta como fiebre, malestar general, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y elevación de enzimas hepáticas. También se puede evidenciar la invasión sistémica, manifestándose como neumonitis, colitis, hepatitis y retinitis, que se diagnostican con la detección del virus en los tejidos.²⁸

Durante la búsqueda en las bases de datos, no se logró encontrar reportes de casos clínicos de CMV con HLH en población pediátrica. Se han reportado casos en pacientes adultos con colitis ulcerativa que se encuentran en tratamiento con azatioprina y anti-TNF29-31. Esto lleva a cuestionarnos ¿Por qué no se ha detectado en población pediátrica?, ¿Qué relación tiene la colitis ulcerativa y el CMV? y ¿Qué asociación tiene la azatioprina y el anti-TNF con la infección del CMV y su relación con HLH?. Estos interrogantes plantean la necesidad de mayor investigación no solamente en el área pediátrica sino también en población adulta.

COVID-19:

Los casos graves de infección por COVID-19 se han caracterizado por presentar una liberación excesiva de citoquinas como respuesta inmune ante el virus, desencadenando un desbalance inflamatorio, hiperactivación inmune y daño tisular, dando lugar a un síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas.³² Las partículas virales del COVID-19 estimulan la activación y proliferación de linfocitos TCD8+ y células NK en la mucosa respiratoria principalmente, los cuales producen una liberación de citoquinas masiva que activa la diferenciación de histiocitos en macrófagos, y estos últimos estimulan una mayor

producción y liberación de citoquinas proinflamatorias. De esta forma se desencadena una reacción inflamatoria y una tormenta de citoquinas, que favorecen al desarrollo de la HLH.³³ Además, se ha identificado que este cuadro inflamatorio tiene una similitud con la HLH, por una activación desenfrenada de la respuesta inmune, en la que se puede encontrar una elevación de las citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18, TNF- α e IFN- γ , en ambas condiciones.³² Dichas citoquinas tienden a desencadenar una serie de manifestaciones clínicas que pueden ser compatibles con estas dos patologías como la fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, falla renal, entre otras.³²

Se encontraron tres estudios de caso de pacientes pediátricos que presentaron s-HLH con previa infección por COVID-19, los cuales no eran mayores a tres años de edad. Se planteó la hipótesis de que puede ser mayor la incidencia de síndromes inflamatorios multisistémicos en población menor, por la inmadurez en el sistema inmunológico y la facilidad de desarrollar una reacción inflamatoria descontrolada de este grupo etáreo.^{32,34} En un estudio realizado en pacientes de Chile se compararon las características clínicas de la sHLH mediante sus criterios diagnósticos (*HScore* y HLH-2004) y las manifestaciones causadas por el síndrome de liberación de citoquinas relacionado con COVID-19.³² En dicho estudio se encontró que el *HScore* puede ser un método para la aproximación diagnóstica en población pediátrica y así prevenir el desarrollo de una HLH en el contexto de una infección por COVID-19, sin embargo, los autores identificaron que existe una limitación por la ausencia de características importantes (leucocitosis con neutrofilia, hiperferritinemia que no alcanza valores tan altos como los establecidos en la escala y aumento del fibrinógeno y dímero D) del estado proinflamatorio del COVID-19 que se requieren para lograr aplicar los criterios y diagnosticar la HLH.^{32,35}

Teniendo en cuenta lo anterior, no existe literatura suficiente para documentar las secuelas de la infección por COVID-19 debido a que es una enfermedad de inicio reciente y no se han podido observar los efectos a largo plazo. Es por esta razón que se debe tener en cuenta la asociación entre la infección por este patógeno y la aparición súbita de la HLH, especialmente mediante el uso de las escalas establecidas como criterios diagnósticos y tener un monitoreo constante del paciente.

VIH:

La HLH ha sido asociada frecuentemente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la infección, en infección crónica o por la presencia de infecciones oportunistas concomitantes típicas de estos pacientes inmunodeprimidos.^{36,37} Asimismo, se ha reportado que la HLH puede desarrollarse en infecciones agudas por VIH, es decir, desde su estadio inicial hasta completar la seroconversión y tener mejor pronóstico que en infecciones crónicas.³⁶

En estos pacientes se ha reportado una tasa de recuperación del 21%, lo cual podría sugerir que aquellos pacientes VIH positivos que desarrollan una HLH tienen un mal pronóstico.³⁶ No obstante, la diferencia significativa observada entre el pronóstico de los pacientes con HLH con infección aguda por el VIH y el de aquellos con una enfermedad en fases avanzadas, podría estar relacionada con el recuento de linfocitos TCD4+ en el momento del diagnóstico, puesto que se observaron resultados menos favorables en aquellos con un recuento de linfocitos TCD4+ inferior a 200 células/ μ L.³⁸

La HLH puede ser desencadenada no sólo por la infección por VIH en sí, sino por la coinfección con patógenos oportunistas que generan una respuesta inmune y una tormenta de citoquinas, teniendo en cuenta las condiciones de inmunosupresión que el paciente presenta normalmente al ser seropositivo.³⁹ De este modo, el VIH puede actuar como una condición predisponente para el desarrollo de infecciones oportunistas que van a desencadenar la HLH. Los principales patógenos desencadenantes son los virus del herpes como herpes virus tipo 8 (virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi), EBV y CMV, y especialmente se ha descrito en población pediátrica la coinfección por EBV.⁴¹ Sin embargo, si no se logran detectar otras infecciones o malignidades coexistentes, la HLH puede ser inducida por la tormenta de citoquinas formada por los linfocitos T citotóxicos específicos para el VIH, como puede suceder en casos de infección aguda.^{40,42} En la infección por VIH se producen diferentes citoquinas, pero hasta el momento se desconocen sus patrones de expresión en la HLH asociada.⁴³

Las manifestaciones clínicas de la HLH pueden llegar a ser confundidas y atribuirse directamente a la infección por el VIH, pues los síntomas constitucionales inespecíficos y graves hacen que la HLH sea difícil de diferenciar de otros trastornos.⁴¹ Sin embargo, al aplicar los criterios HLH-2004, los pacientes pueden no cumplir los cinco requisitos para establecer el diagnóstico. Por esta razón, para confirmar el diagnóstico, se recomienda que los pacientes que presentan características del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, junto con citopenia y un trastorno subyacente asociado, sean examinados midiendo los niveles de ferritina sérica. Si la ferritina sérica es superior a 10.000 mg/L, se recomienda la búsqueda de marcadores de activación de macrófagos mediante la medición de los niveles de CD25 soluble. Además, se aconseja la búsqueda de evidencias histopatológicas de HLH de manera seriada, pues la hemofagocitosis puede pasarse por alto.⁴¹

En la población pediátrica se han reportado casos de HLH asociada a infección por VIH, sin embargo es muy escasa la literatura sobre las razones del desarrollo de la enfermedad en este grupo etáreo, puesto que la mayoría de estudios se han realizado en población adulta. De igual forma se encuentra una dificultad en identificar la fisiopatología exacta que relaciona la enfermedad por

la infección por VIH ya que intervienen diferentes condiciones inmunológicas del paciente por su patología de base.

Parvovirus B19:

El parvovirus B19 (B19V) infecta las células progenitoras eritroides en médula ósea, a las que se une mediante el glucosfingolípido globósido, llevando a cambios estructurales mediados por receptor los cuales causan muerte celular por lisis o apoptosis mediada por la proteína no estructural 1 (NS1).⁴⁴ La enfermedad más común asociada a este virus es denominada como la quinta enfermedad en la infancia, o eritema infeccioso, consistente en la aparición de un exantema maculopapular en cara y extremidades y síntomas generales como fiebre y malestar general.⁴⁵ Además, el B19V puede producir poliartralgia, poliartritis, hidrops fetal, crisis aplásicas transitorias en individuos con anemias hemolíticas crónicas y en inmunocomprometidos ocasiona aplasia medular de glóbulos rojos crónica.⁴⁵

La infección aguda por B19V genera una respuesta inflamatoria caracterizada por la activación de células inmunes y una hipersecreción de citoquinas. La NS1 tiene como objetivo activar citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6.⁴⁶ Otras proteínas del virus, como VP1 y VP2, originan la liberación de IL-2 e IFN- γ contribuyendo a una hipersecreción de citoquinas que conlleva al desarrollo de la HLH durante la infección por B19V.⁴⁷

En un estudio de caso, fue reportado un paciente de 15 años de edad quien presentó cuatro de los ocho criterios de diagnóstico HLH-2004: fiebre, citopenia, niveles de ferritina mayor de 500 ng/mL y hepatoesplenomegalia diagnosticada por medio de ecografía.⁴⁸ En otro estudio se reportó el caso de un paciente de 12 años de edad con antecedente de deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa que desarrolló HLH asociada a B19V, quien presentó manifestaciones típicas de la enfermedad. Para la confirmación del diagnóstico se realizó aspirado de médula ósea, el cual mostró inhibición del proceso de eritropoyesis y un aumento en el número de macrófagos con actividad hemofagocítica. Este paciente fue manejado con tratamiento de soporte y tuvo una recuperación completa.⁴⁹

Se encontró además un reporte de caso donde la HLH fue asociada a una coinfección por B19V y EBV en un paciente pediátrico de dos meses de edad quien presentó rash maculopapular, anemia, linfocitosis, elevación de LDH e hipertrigliceridemia y en un aspirado de médula ósea se identificó hemofagocitosis. Después de dos meses de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos manejado con inmunoglobulina intravenosa, transfusión de plaquetas y glóbulos rojos, soporte de oxígeno y metilprednisolona intravenosa, el paciente murió por una falla multiorgánica que produjo hipoxia, estado de coma y falla cardiaca congestiva.⁵⁰ Los síntomas en este paciente iniciaron posterior a la aplicación de la vacuna BCG, por lo que se genera una duda de si la activación de

la HLH se relaciona con la coinfección o inducida por la vacuna, debido a que se ha reportado el desarrollo de la enfermedad secundaria a la aplicación de dicha vacuna.⁵⁰

La asociación entre la HLH y el B19V ha sido reportada en la literatura hasta el momento en no más de 30 casos, de los cuales 12 fueron en población pediátrica con un rango de edad de tres a 15 años y cuatro de estos pacientes no tenían antecedente de alguna otra patología.⁴⁹ La HLH asociada al B19V tiene un pronóstico favorable, ya que la mayoría de los pacientes sobrevivieron sin necesidad de recibir terapia específica, excepto el paciente de dos meses ya mencionado, lo cual podría indicar que entre un sistema inmunológico más maduro es mejor el pronóstico.⁴⁸ Se puede determinar que hay cierta incidencia del B19V como desencadenante de dicha enfermedad, pues se han reportado múltiples estudios de caso, por lo que se deben tener muy claros los criterios diagnósticos de HLH para la detección oportuna de la enfermedad y un tratamiento específico, el cual se ha visto cierta eficacia en la prevención de complicaciones.

HLH e infecciones bacterianas

Se han identificado diferentes especies de bacterias y micobacterias cuya infección puede inducir la HLH como una complicación de la enfermedad. Los síndromes hemofagocíticos asociados a bacterias piógenas pueden llegar a tener un mejor pronóstico que aquellos inducidos por virus.⁵¹ Dentro de los microorganismos asociados a la HLH, se ha reconocido principalmente a *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Rickettsia spp* y *Brucella spp*.

Mycobacterium tuberculosis es el agente etiológico de la tuberculosis (TBC), patógeno intracelular que infecta células fagocíticas como macrófagos y neutrófilos y puede permanecer latente por años para luego reactivarse.⁵² Este microorganismo induce una respuesta inmune citotóxica mediada por linfocitos TH1, activando células NK y macrófagos que producen liberación de citoquinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8 y GM-CSF.⁵³ Esta reacción inmune puede conducir a una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada, como ocurre en la HLH. La patología asociada a *M. tuberculosis* se caracteriza por el desarrollo de fiebre, pancitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y compromiso hepático manifestado por transaminasas elevadas.^{54,55} Se recomienda que se tome a consideración HLH como diagnóstico diferencial en casos de TBC con pancitopenia severa y/o signos de falla hepática.

En un estudio que reportó 15 casos pacientes pediátricos (dos semanas a 17 años de edad) tres de ellos fallecieron, donde solo uno presentó TBC pulmonar y otro TBC diseminada. Dos de estos pacientes recibieron manejo inmunosupresor y antituberculoso, mientras que el tercer caso no recibió ningún manejo y su diagnóstico fue por medio de una autopsia.⁵⁶ Actualmente, la literatura

disponible sugiere que la HLH secundaria a TBC tiene una buena respuesta al régimen estándar de antibióticos antituberculosos más inmunosupresores (principalmente esteroides) y en caso de no evidenciar mejoría, se aconseja iniciar tratamiento de segunda línea con inmunoglobulina intravenosa.⁵⁷

Por otro lado, la fiebre tifoidea es una infección sistémica causada por *Salmonella enterica* serotipo *typhi*, que comprende un problema en salud pública principalmente en países en vía de desarrollo.⁵⁸ Este cuadro infeccioso ocurre principalmente en pacientes pediátricos entre los cinco a los diez años de edad, causando diarrea o síntomas extraintestinales como meningitis aséptica, hepatitis, colecistitis, neumonía, psicosis y ataxia.⁵⁹ La fisiopatología de la HLH asociada a *Salmonella* está relacionada con un aumento en la producción citoquinas, ocasionado por la actividad de linfocitos TCD8+ y macrófagos del huésped en nódulos linfáticos, bazo, hígado y médula ósea, generando hemofagocitosis.^{60,61}

Un estudio reportó seis casos de HLH asociada a la infección por *S. typhi* en población pediátrica (4-14 años). En estos niños las principales características asociadas a la infección fueron manifestaciones neurológicas, anemia, trombocitopenia y dolor abdominal.⁶² En dichos casos de sospecha de HLH, la mayoría cumplían cinco de ocho criterios diagnósticos de la HLH-2004 consistentes en fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia, aumento de transaminasas y presencia de actividad hemofagocítica en aspirado de médula ósea.^{59,61-65} Es importante mencionar que la fiebre tifoidea tiene tres estados en su historia natural de la enfermedad y el tercer estado consiste en fiebre persistente, afección hepática, anemia con leucopenia. Estas manifestaciones también se pueden encontrar en pacientes con HLH por lo que el diagnóstico diferencial entre las dos entidades es un desafío.⁶¹ La respuesta clínica a antibióticos es buena, usualmente presentan mejoría cinco a seis días después de inicio tratamiento antimicrobiano, a veces sin necesidad de tratamiento inmunosupresor.⁶²

La rickettsiosis es una infección causada por una bacteria gram negativa intracelular perteneciente a familia *rickettsiaceae* (con género *rickettsia*, *orientia*, *ehrlichia* y *anaplasma*).⁶⁶ La *Rickettsiae* tiene como blanco a las células endoteliales que se encuentran en vasos pequeños y medianos, células del músculo liso y macrófagos y monocitos perivasculares.⁶⁷ Esta se une a las células por medio proteoglicanos en su superficie, llevando a la producción de una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas, que es responsable de la afección multiorgánica y del desarrollo de la HLH.⁶⁸ De esta forma, puede producir vasculitis de pequeños vasos por infección directa de las células endoteliales y según su distribución sistémica, puede causar neumonitis intersticial, pericarditis, meningitis linfocitaria, alteración hepática, renal o gastrointestinal.⁶⁹

Se han reportado nueve casos en población pediátrica (ocho meses a 11 años) de HLH asociado a la infección por *Rickettsia*.

Dichos casos se manifestaron por medio del desarrollo de tifus exfoliante cuyos síntomas consisten en fiebre, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, elevación de LDH, tiempos de coagulación prolongados y trombocitopenia.⁶⁹⁻⁷¹ Dicha trombocitopenia no es un hallazgo común en pacientes con tifus exfoliante, pero ha sido manifestada en todos los casos encontrados, por lo que se considera que ante este escenario de la enfermedad, se debe considerar el diagnóstico de s-HLH70. Solo un caso reportó mortalidad en un niño de ocho meses de edad y lo atribuyen al diagnóstico tardío y falta de una terapia antibiótica dirigida.⁷² Por lo general las infecciones por *Rickettsia* responden a antibioticoterapia con doxiciclina, azitromicina o claritromicina, y al asociarse con HLH se maneja inmunosupresor con esteroides o inmunoglobulinas.⁷³

Por último, la *Brucella spp* es una proteobacteria que tiene tropismo por el sistema reticuloendotelial y en humanos se pueden encontrar cuatro especies, *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis*. Dicho microorganismo genera una infección crónica granulomatosa, causa diferentes manifestaciones clínicas como fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia y puede llegar a complicarse con artritis, espondilitis o hepatitis con transaminasas elevadas.^{74,75} Es poco común que la enfermedad curse con pancitopenia, por lo que si se llega a producir se debe sospechar un cuadro infeccioso complicado por una hemofagocitosis o coagulación intravascular diseminada.⁷⁶

Se han reportado cinco casos de HLH asociada a brucelosis en población pediátrica (cuatro a 16 años de edad) cuyas manifestaciones clínicas más predominantes fueron fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, transaminasas elevadas, hipertrigliceridemia, aumento de LDH y presencia de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea.⁷⁷⁻⁷⁹ En dichos casos, una vez realizado el diagnóstico, se inició manejo antibiótico con rifampicina y doxiciclina, e inmunosupresor con inmunoglobulinas. El resultado de dicho esquema fue la resolución del cuadro y mejoría de los pacientes, por lo que se ha establecido como un régimen de tratamiento en caso de presentar una HLH asociada a brucelosis.⁸⁰

Como fue descrito anteriormente, la HLH asociada a dichas bacterias debe ser tomada en cuenta en casos en los que se presenten sus manifestaciones clínicas características, pues a través de la exploración clínica es posible confirmar un diagnóstico y prevenir la morbimortalidad por esta enfermedad. Si bien es cierto que las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia están asociadas a HLH son las descritas en este artículo, se han reportado otro tipo de bacterias relacionadas, sin embargo, no existe suficiente evidencia en la literatura de su relación con los síndromes hemofagocíticos, por lo que es importante realizar una investigación más profunda sobre los diferentes agentes bacterianos asociados.

HLH e infecciones fúngicas

Se ha determinado que los síndromes hemofagocíticos pueden asociarse a infecciones fúngicas por levaduras (*Cryptococcus spp.*) o mohos (*Histoplasma spp.*) y ha sido reconocido más frecuentemente en pacientes con patologías inmunosupresoras de base como el VIH-SIDA, linfoma o receptores de trasplantes, o en aquellos que se encuentran en corticoterapia crónica.⁵¹

La histoplasmosis es una micosis endémica causada por *Histoplasma capsulatum*, cuyas manifestaciones clínicas dependen usualmente del estado de la respuesta inmune del huésped, siendo pocas o nulas en pacientes inmunocompetentes y más severas en inmunodeprimidos. Aquellos síntomas principales se ubican en tórax (histoplasmosis pulmonar, mediastinitis granulomatosa o fibrosis mediastínica), o se diseminan hasta afectar SNC y sistema gastrointestinal. En el contexto de la histoplasmosis diseminada es donde se ha reportado el desarrollo de la s-HLH como secundaria a la infección, principalmente en pacientes con estados de inmunosupresión (infección por VIH, linfoma, neoplasias, corticoterapia crónica, trasplantados).⁸¹

En pacientes pediátricos puede desarrollarse la histoplasmosis diseminada progresiva, que frecuentemente ocurre en lactantes menores de un año de edad sin enfermedades de base y posterior a la exposición a un inóculo fúngico.⁸² Durante la revisión se encontraron principalmente reportes de casos en población adulta y sólo tres casos de s-HLH asociada a histoplasmosis en niños, de tres y seis meses y 16 años de edad. Dichos pacientes presentaron las manifestaciones clínicas características de la HLH como fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia, y en aspirado de médula ósea, presencia de hemofagocitosis, macrófagos activados y elementos fúngicos específicos de *Histoplasma spp.*⁸¹⁻⁸³ A partir de estos hallazgos se permitió realizar el diagnóstico de una s-HLH a histoplasmosis y se pudo brindar manejo terapéutico.

Las manifestaciones de la histoplasmosis diseminada suelen ser muy similares a las de la s-HLH como fiebre, fatiga, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Los hallazgos de laboratorio incluyen pancitopenia, pruebas hepáticas alteradas, LDH elevada e hiperferritinemia.⁸¹ No obstante, la HLH puede diferir de la histoplasmosis debido a que suele manifestarse con niveles elevados de sCD25, presencia de hemofagocitosis en la muestra de médula ósea y niveles disminuidos de la actividad de las células NK. De igual forma es importante tener en cuenta el perfil inmunológico en el momento de realizar el diagnóstico, pues es muy común encontrar esta infección oportunista en pacientes inmunosuprimidos, y más si se encuentran en zonas endémicas, en donde se deba atribuir la aparición de la HLH por una histoplasmosis o ante este cuadro clínico sospechar esta infección. Por otro lado, se han reportado dos casos de HLH secundaria por una infección por *Cryptococcus neoformans* y sólo uno de ellos en población

pediátrica, que corresponde al caso de una paciente de 12 años quien desarrolló una meningoencefalitis criptocócica complicada por HLH, sin ningún antecedente patológico de importancia.⁸⁴ Si bien no son frecuentes los reportes por infecciones micóticas y la HLH, existen casos reportados y debería hacerse una búsqueda de la literatura más grande que permita ampliar en el lector con el fin de poder realizar una aproximación diagnóstica más certera en caso de que se presentase una sospecha.

HLH e infecciones parasitarias

Un agente parasitario frecuentemente asociado a la HLH es la *Leishmania spp.*, principalmente en su manifestación de leishmaniasis visceral (LV), enfermedad subtropical causada por la infección de células fagocíticas del sistema reticuloendotelial en hígado, bazo y médula ósea por *Leishmania donovani* principalmente.⁸⁵ La enfermedad se caracteriza por cuadros febriles, hepatoesplenomegalia y supresión de la médula ósea. La s-HLH a leishmaniasis usualmente afecta población pediátrica y se manifiesta como fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hemofagocitosis, pancitopenia y la detección de amastigotes del parásito en médula ósea, ganglios linfáticos o bazo.^{85,86}

Con respecto a la patogénesis de la enfermedad, poco se ha descrito sobre la incidencia de *Leishmania* en el desarrollo de la HLH, sin embargo, se sugiere que puede ser causado por una activación excesiva de macrófagos y la alta producción de citoquinas por parte de los linfocitos T en respuesta a la infección. Este patógeno hace que los linfocitos TCD8+ cambien su capacidad de respuesta y se induzca la producción de citoquinas como IL-4 e IL-10.⁸⁷ De esta forma se da lugar a una sobreactivación de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas que conlleva a la HLH.

El diagnóstico en este caso puede resultar difícil, ya que los amastigotes de *Leishmania* rara vez se observan en el examen inicial de la médula ósea en pacientes con alta sospecha de HLH, por lo que se requiere que se realicen de manera seriada para la confirmación diagnóstica.⁸⁸ Asimismo, la serología para la detección de la infección puede resultar negativa en el 20% de los casos de s-HLH a LV, los cuales pudieron haber presentado seroconversión posterior a la recuperación o que permanecieron con anticuerpos negativos.⁸⁸ Sin embargo, se debe tener en cuenta la epidemiología del paciente, pues si procede de un área endémica y la sospecha es alta, las pruebas serológicas para *Leishmania spp.* pueden ayudar a establecer el diagnóstico.⁸⁷ Además el amplio espectro clínico de la LV y la coincidencia en las características clínicas de la LV y el HLH pueden causar un retraso en el diagnóstico.⁸⁸

Hemoparásitos causantes de la malaria pueden inducir al desarrollo de la HLH especialmente el *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*. Un caso reportado en un paciente de 11 meses

de edad, se logró realizar el diagnóstico pues las manifestaciones clínicas eran consistentes con el cuadro clínico típico de la HLH, como pancitopenia, disfunción hepática, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y presencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea; asociándose de esta forma a malaria al detectar en el mismo aspirado de médula ósea la presencia de gametocitos de *P. falciparum*, lo cual permitió descartar que la HLH tuviese un trasfondo genético.⁸⁹

Kwiatkowski *et al* demostraron a través de diferentes estudios que algunos antígenos solubles de *P. falciparum* inducen una activación inadecuada de los macrófagos y una hipercitoquinemia estimulada por linfocitos Th1 con una producción excesiva de TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-18.⁹⁰ Las citoquinas, en particular el TNF- α , pueden reducir el umbral de la cantidad de recubrimiento de anticuerpos necesaria para la fagocitosis y pueden causar daño celular oxidativo debido a la liberación de radicales libres de oxígeno. Una vez desencadenada la cascada de citoquinas, la HLH puede continuar independientemente de la presencia de *Plasmodium*.^{90,91}

En el momento de diagnosticar HLH en un paciente con malaria se deben tener en cuenta dos aspectos importantes, el cuadro clínico y la epidemiología. Fiebre, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia, LDH y transaminasas elevadas son signos comunes de esta enfermedad. Además se debe tener en cuenta la epidemiología del caso, pues si el paciente vive o ha estado en zonas endémicas, no se debe descartar que la infección por malaria sea el desencadenante de esta patología.

Han sido pocos los agentes parasitarios relacionados con la aparición de HLH, sin embargo se deja muy claro que este debe ser un diagnóstico de exclusión al estar frente a un cuadro infeccioso complicado o la presencia de los diferentes hallazgos patológicos. En los casos de leishmaniasis y malaria la epidemiología del paciente juega un papel muy importante en el diagnóstico oportuno, por lo que es necesario tenerlo en cuenta en caso de que un paciente presente síntomas de HLH y se desconozca el agente causal de dicho escenario clínico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A pesar de que en la literatura se menciona que la s-HLH afecta principalmente a la población adulta, se ha reportado una gran cantidad de casos en niños, especialmente en pacientes neonatos y menores de dos años.

El desarrollo de esta enfermedad en esta población puede verse explicado por la inmadurez del sistema inmunológico que genera mayor susceptibilidad a producir una respuesta inflamatoria masiva ante un estímulo infeccioso, el cual puede ser leve. El desarrollo de la s-HLH asociado a infecciones ocurre principal-

mente por microorganismos intracelulares, los cuales a pesar de tener diferentes efectos sistémicos, tienen una gran capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria masiva e incontrolada mediada por citoquinas. Dicho fenómeno se debe a que, como la HLH es resultado de una alteración en la función de las células NK y linfocitos TCD8+, y una respuesta inmune masiva incapaz de eliminar las células infectadas que termina alterando el organismo. Por esta razón, la HLH se ha convertido en un diagnóstico a considerar ante una infección complicada, pues al tener una fisiopatología directamente relacionada, comparten manifestaciones clínicas como fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia principalmente.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la s-HLH ocurre frecuentemente en escenarios donde existe una inmunosupresión de base, por lo que es común encontrarla asociada a microorganismos oportunistas o en coinfecciones por varios patógenos.

El diagnóstico de la s-HLH por una infección puede verse solapado por la similitud en la presentación clínica entre ambas entidades, y teniendo en cuenta que es una patología de muy mal pronóstico, es primordial realizar un diagnóstico oportuno a través de la aplicación de los criterios diagnósticos, bien sea HLH-2004 o *HScore*. Como fue determinado en diferentes estudios de caso, un diagnóstico tardío y ausencia de un tratamiento específico puede ocasionar la muerte del paciente. Por esta razón, es importante tener en cuenta a la s-HLH como un diagnóstico diferencial en una infección por patógenos intracelulares como fue descrito en esta revisión.

De acuerdo con lo anterior, se recomienda que al estar frente a un cuadro infeccioso complicado que presente las manifestaciones típicas de la HLH, se deben aplicar los criterios diagnósticos establecidos para la enfermedad y sospechar que se pueda estar desarrollando una s-HLH. Es importante que se realice un diagnóstico temprano para realizar un abordaje terapéutico específico y evitar la progresión de la enfermedad, debido a su alta tasa de mortalidad. Ahora bien, la s-HLH es una patología en la cual no se ha realizado mucha investigación especialmente en población pediátrica y su fisiopatología aún no se comprende por completo, por lo que se deben realizar más estudios que permitan conocer la enfermedad a mayor profundidad. Todo esto con el fin de hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno y evitar la mortalidad de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen al profesor José Guillermo Ortega por su acompañamiento y colaboración durante el proceso de escritura de este artículo.

REFERENCIAS

1. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2018;13(1):27-49. DOI:10.1146/annurev-pathol-020117-043625
2. Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, *et al*. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(1):1-16. DOI:10.1080/08880018.2019.1572253
3. Campo M, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):915-925. DOI:10.1016/j.hoc.2015.06.009
4. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, *et al*. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(10):1324-1337.
5. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):7-18. DOI:10.1007/s00296-020-04636-y
6. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood*. 2011;118(3):618-626. DOI:10.1182/blood-2010-12-324533
7. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163(5):1253-1259. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.06.053
8. Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv055. DOI:10.1093/ofid/ofv055
9. Henter JI, Aricò M, Maarten Egeler R, *et al*. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1997;28(5):342-347. DOI:10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h
10. Henter JI, Horne A, Aricò M, *et al*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. DOI:10.1002/pbc.21039
11. Harioly Nirina MOM, Raheritiana TM, Harioly Nirina MOJ, Rasolonjatovo AS, Rakoto Alson AO, Rasamindrakotroka A. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Plasmodium falciparum]. *Med Mal Infect*. 2017;47(8):569-570. DOI:10.1016/j.medmal.2017.07.005
12. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and *HScore*. *Crit Care*. 2020;24(1):244. DOI:10.1186/s13054-020-02941-3
13. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, *et al*. Development and validation of the *HScore*, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-2620. DOI:10.1002/art.38690
14. Khare N, Jinkala SR, Kanungo S. Performance of *HScore* in Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Hematol*

- Blood Transfus. 2021;37(2):256-263. DOI:10.1007/s12288-020-01342-4
15. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016;58(9):817-825. DOI:10.1111/ped.13064
 16. Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr.* 2009;221(5):278-285. DOI:10.1055/s-0029-1237386
 17. Esteban YM, de Jong JLO, Teshar MS. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann.* 2017;46(8):e309-e313. DOI:10.3928/19382359-20170717-01
 18. Marsh RA. Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2017;8:1902. DOI:10.3389/fimmu.2017.01902
 19. Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr.* 2019;7:71. DOI:10.3389/fped.2019.00071
 20. McLean J, Katebian R, Suh E, Mirza K, Amin S. Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neoreviews.* 2019;20(6):e316-e325. DOI:10.1542/neo.20-6-e316
 21. Imashuku S, Morimoto A, Ishii E. Virus-triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 2021;110(10):2729-2736. DOI:10.1111/apa.15973
 22. Goudarzipoor K, Kajiyazdi M, Mahdaviyani A. Epstein-barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2013;7(1):42-45.
 23. Xu XJ, Wang HS, Ju XL, *et al.* Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(4). DOI:10.1002/pbc.26264
 24. Koh KN, Im HJ, Chung NG, *et al.* Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party. *Eur J Haematol.* 2015;94(1):51-59. DOI:10.1111/ejh.12399
 25. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):615-620. DOI:10.1038/ncprheum0919
 26. Chellapandian D, Das R, Zelle K, *et al.* Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3):376-382. DOI:10.1111/bjh.12386
 27. Koketsu SI, Watanabe T, Hori N, Umetani N, Takazawa Y, Nagawa H. Hemophagocytic syndrome caused by fulminant ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(7):1250-1253; discussion 1253-1255. DOI:10.1007/s10350-004-0543-x
 28. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2012;33(4):156-163; quiz 163. DOI:10.1542/pir.33-4-156
 29. Cockbain BC, Mora Peris B, Abbara A, So CW, Cooke G. Disseminated CMV infection and HLH in a patient with well-controlled HIV and ulcerative colitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(2):e227916. DOI:10.1136/bcr-2018-227916
 30. N°Guyen Y, Baumard S, Salmon JH, *et al.* Cytomegalovirus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients suffering from Crohn's disease treated by azathioprine: a series of four cases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):E116-E118. DOI:10.1002/ibd.21770
 31. Divithotawela C, Garrett P, Westall G, Bhaskar B, Tol M, Chambers DC. Successful treatment of cytomegalovirus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with the interleukin 1 inhibitor - anakinra. *Respirol Case Rep.* 2016;4(1):4-6. DOI:10.1002/rcr2.137
 32. Alfaro-Murillo A, Lazo-Paéz G. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19, ¿entidades iguales o diferentes? *Revista chilena de infectología.* 2021;38(2):271-278. DOI:10.4067/s0716-10182021000200271
 33. Mostafavi SN, Sadeghizadeh A, Babaei S, *et al.* Successful recovery of a child with COVID-19-induced secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020;10(1). DOI:10.5812/pedinfec.111434
 34. El-Isa HZ, Khader OA, Khader M, Ashour BA, Azzam MI, Badran EF. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Neonate with SARS-CoV-2 Infection. *Am J Case Rep.* 2022;23:e934839. DOI:10.12659/AJCR.934839
 35. Leverenz DL, Tarrant TK. Is the *HScore* useful in COVID-19? *Lancet.* 2020;395(10236):e83. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31057-6
 36. Park KH, Yu HS, Jung SI, Shin DH, Shin JH. Acute human immunodeficiency virus syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Yonsei Med J.* 2008;49(2):325-328. DOI:10.3349/yjm.2008.49.2.325
 37. Manji F, Wilson E, Mahe E, Gill J, Conly J. Acute HIV infection presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):633. DOI:10.1186/s12879-017-2732-y
 38. Adachi E, Koibuchi T, Imai K, *et al.* Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Intern Med.* 2013;52(5):629-632. DOI:10.2169/internalmedicine.52.7544
 39. Suárez-Hormiga L, Jaén-Sánchez MN, Verdugo-Espinosa EA, *et al.* Hemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: A study of 15 consecutive patients. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(4):249-257. DOI:10.37201/req/037.2020
 40. Nieto JF, Gómez SM, Moncada DC, Serna LM, Hidrón AI. Successful treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated intravascular coagulation secondary to histoplasmosis in a patient with HIV/AIDS. *Biomedica.* 2016;36(0):9-14. DOI:10.7705/biomedica.v36i2.2797
 41. Doyle T, Bhagani S, Cwynarski K. Haemophagocytic syndrome and HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(1):1-6. DOI:10.1097/QCO.0b013e32832180b0
 42. Miyahara H, Korematsu S, Nagakura T, Iwata A, Suenobu S, Izumi T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a human immunodeficiency virus-positive homosexual high school

- student. *Pediatr Int.* 2007;49(6):997-999. DOI:10.1111/j.1442-200X.2007.02466.x
43. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, *et al.* Haemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: nine cases and a review. *J Infect.* 1997;34(3):219-225. DOI:10.1016/s0163-4453(97)94227-4
 44. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol.* 2014;58(3):199-213. DOI:10.4149/av_2014_03_199
 45. Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). DOI:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015
 46. Moffatt S, Tanaka N, Tada K, *et al.* A cytotoxic nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression. *J Virol.* 1996;70(12):8485-8491. DOI:10.1128/JVI.70.12.8485-8491.1996
 47. Fu Y, Ishii KK, Munakata Y, Saitoh T, Kaku M, Sasaki T. Regulation of tumor necrosis factor alpha promoter by human parvovirus B19 NS1 through activation of AP-1 and AP-2. *J Virol.* 2002;76(11):5395-5403. DOI:10.1128/jvi.76.11.5395-5403.2002
 48. Koliou M, Tryfonos A, Charalambous M. Purpuric rash in an adolescent with fever, pancytopenia, and an hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome due to parvovirus B19. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3093-3097. DOI:10.1002/ccr3.3335
 49. Zečkanović A, Perovnik M, Jazbec J, Petrovec M, Pokorn M, Kavčič M. Parvovirus B19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient With Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2018;40(8):e550-e552. DOI:10.1097/mpH.0000000000001109
 50. Kishore J, Kishore D. Fatal missed case of hemophagocytic lymphohistiocytosis co-infected with parvovirus B19 and Epstein-Barr virus in an infant: Test hyperferritinaemia early. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2014;32(2):181-183. DOI:10.4103/0255-0857.129819
 51. 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. DOI:10.1016/S1473-3099(07)70290-6
 52. Koch A, Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol.* 2018;26(6):555-556. DOI:10.1016/j.tim.2018.02.012
 53. Aggarwal P, Kumar G, Dev N, Kumari P. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: a cause for rare but fatal outcome in tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. DOI:10.1136/bcr-2012-006982
 54. Erdoğan S, Çakır D, Bozkurt T, *et al.* Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Related to Tuberculosis Disease. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(1):63-65. DOI:10.5005/jp-journals-10071-23329
 55. Kaur N, Britton PN, Isaacs D, Ging J, Campbell DE. Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to presumed congenital tuberculosis in a neonate. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(8):988-992. DOI:10.1111/jpc.14393
 56. Osowicki J, Wang S, McKenzie C, *et al.* Congenital Tuberculosis Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(1):108-110. DOI:10.1097/INF.0000000000000932
 57. Mandal A, Jat KR, Singh A, Mridha AR, Kabra SK. Autoimmune haemolytic anaemia and haemophagocytic lymphohistiocytosis in an adolescent boy with tuberculosis: an unusual association. *Trop Doct.* 2017;47(3):249-253. DOI:10.1177/0049475516643438
 58. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, *et al.* A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):260-268. DOI:10.2471/blt.06.039818
 59. Dange NS, Sawant V, Dash L, Kondekar AS. A Rare Case of and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Glob Infect Dis.* 2021;13(2):100-102. DOI:10.4103/jgid.jgid_224_20
 60. Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK. Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(5):312-315. DOI:10.1111/j.1365-2257.2005.00717.x
 61. Sánchez-Moreno P, Olbrich P, Falcón-Neyra L, Lucena JM, Aznar J, Neth O. Typhoid fever causing haemophagocytic lymphohistiocytosis in a non-endemic country - first case report and review of the current literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(2):112-116. DOI:10.1016/j.eimc.2018.04.011
 62. Uribe-Londono J, Castano-Jaramillo LM, Penagos-Tacson L, Restrepo-Gouzy A, Escobar-Gonzalez AF. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Infection in a Child: A Case Report with Review of Literature. *Case Rep Pediatr.* 2018;2018:6236270. DOI:10.1155/2018/6236270
 63. Banday AZ, Mehta R, Vignesh P, *et al.* Case Report: Ceftriaxone-Resistant Invasive Enteritidis Infection with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Contrast with Enteric Fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(6):2515-2517. DOI:10.4269/ajtmh.20-0566
 64. Abbas A, Raza M, Majid A, Khalid Y, Bin Waqar SH. Infection-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Unusual Clinical Masquerader. *Cureus.* 2018;10(4):e2472. DOI:10.7759/cureus.2472
 65. Şahin Yaşar A, Karaman K, Geylan H, Çetin M, Güven B, Öner AF. Typhoid Fever Accompanied With Hematopoietic Lymphohistiocytosis and Rhabdomyolysis in a Refugee Child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(4):e233-e234. DOI:10.1097/MPH.0000000000001400
 66. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set. Elsevier; 2019.
 67. Sahni SK, Rydkina E. Host-cell interactions with pathogenic Rickettsia species. *Future Microbiol.* 2009;4(3):323-339. DOI:10.2217/fmb.09.6
 68. Kwon HJ, Yoo IH, Lee JW, *et al.* Life-threatening scrub typhus with hemophagocytosis and acute respiratory distress syndrome in an infant. *J Trop Pediatr.* 2013;59(1):67-69. DOI:10.1093/tropej/fms030
 69. Jayakrishnan MP, Veny J, Feroze M. Rickettsial infection with

Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria en pediatría

- hemophagocytosis. *Trop Doct.* 2011;41(2):111-112. DOI:10.1258/td.2010.100303
70. Cascio A, Giordano S, Dones P, Venezia S, Iaria C, Ziino O. Haemophagocytic syndrome and rickettsial diseases. *J Med Microbiol.* 2011;60(Pt 4):537-542. DOI:10.1099/jmm.0.025833-0
71. Jin Y, Huang L, Fan H, Lu G, Xu Y, Wu Z. Scrub typhus associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A report of six pediatric patients. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2729-2734. DOI:10.3892/etm.2016.3668
72. Agrwal S, Dabas A, Mantan M, Yadav S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with neurological manifestations in an infant with scrub typhus: a rare fatal occurrence. *Trop Doct.* 2019;49(1):52-53. DOI:10.1177/0049475518804696
73. Wee I, Lo A, Rodrigo C. Drug treatment of scrub typhus: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017;111(8):336-344. DOI:10.1093/trstmh/trx066
74. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2325-2336. DOI:10.1056/NEJMra050570
75. Ariza J, Pigrau C, Cañas C, *et al.* Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(7):1024-1033. DOI:10.1086/319608
76. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2004;75(3):139-141. DOI:10.1002/ajh.10473
77. Pekpak E, Sirvan Cetin B. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Child With Brucellosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(8):e501-e503. DOI:10.1097/MPH.0000000000000849
78. Yaman Y, Gözmen S, Özkaya AK, *et al.* Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with brucellosis: report of three cases. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9(10):1172-1176. DOI:10.3855/jidc.6090
79. Martín-Moreno S, Soto-Guzmán O, Bernaldo-de-Quirós J, Reverte-Cejudo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: a report of four cases. *J Infect Dis.* 1983;147(3):445-449. DOI:10.1093/infdis/147.3.445
80. Tsirka A, Markesinis I, Getsi V, Chaloulou S. Severe thrombocytopenic purpura due to brucellosis. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(7):535-536. DOI:10.1080/003655402320208785
81. Song D, Wang J, Wang Z. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient. *Infect Dis Now.* 2021;51(3):308-309. DOI:10.1016/j.medmal.2020.09.019
82. Ferguson-Paul K, Mangum S, Porter A, Leventaki V, Campbell P, Wolf J. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Progressive Disseminated Histoplasmosis. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1119-1121. DOI:10.3201/eid2206.151682
83. American Society of Pediatric Hematology/Oncology (ASPHO) Ernest N. Morial Convention Center New Orleans, LA May 1-4, 2019. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66 Suppl 2:e27713. DOI:10.1002/pbc.27713
84. Numata K, Tsutsumi H, Wakai S, Tachi N, Chiba S. A child case of haemophagocytic syndrome associated with cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect.* 1998;36(1):118-119. DOI:10.1016/s0163-4453(98)93594-0
85. Garrido D, Fuseau M, Garrido S, Celi S. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada con leishmaniasis visceral. Revisión de casos reportados. *Rev Cubana Med Trop.* 2020;72(3).
86. Marom D, Offer I, Tamary H, Jaffe CL, Garty BZ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(1):65-70. DOI:10.1080/088800101750059873
87. Ozyürek E, Özçay F, Yılmaz B, Ozbek N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(5):409-414. DOI:10.1080/08880010590964309
88. Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(1):103-108. DOI:10.3855/jidc.6385
89. Vinoth PN, Abilash Thomas K, Muthamil Selvan S, Febe Renjitha Suman D, Scott JX. Hemophagocytic syndrome associated with Plasmodium falciparum infection. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):594. DOI:10.4103/0377-4929.85105
90. Bhagat M, Kanhere S, Kadakia P, Phadke V, George R, Chaudhari K. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: a cause of unresponsive malaria in a 5-year-old girl. *Paediatr Int Child Health.* 2015;35(4):333-336. DOI:10.1080/20469047.2015.1109227
91. Kwiatkowski D, Sambou I, Twumasi P, *et al.* TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *The Lancet.* 1990;336(8725):1201-1204. DOI:10.1016/0140-6736(90)92827-5