

Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a dengue en paciente pediátrico: Reporte de caso

Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to dengue in pediatric patient: Case report

Rojas-León Melissa¹ , Vélez-Castro Angie¹ , Ordoñez-González Evelyn² 

1. Médico residente de pediatría. Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" – Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
2. Médico tratante de pediatría. Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde"

Correspondencia: Rojas León Melissa Paola, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil – Av. Carlos Julio Arosemena Tola 090515 Guayaquil, Ecuador, melyn_rojas@hotmail.com

Artículo recibido: 06/05/2025

Artículo aceptado: 28/08/2025

<https://doi.org/10.61708/q49sgq39>

Resumen:

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una condición rara y potencialmente mortal caracterizada por la activación exagerada del sistema inmune. Puede verse en el contexto de varias condiciones como infecciones, enfermedades autoinmunes o cáncer. Para su diagnóstico requiere el contexto clínico y cumplir con los criterios propuestos por la Histiocyte Society en 2004. Su manejo se basa en el uso de dexametasona, ciclosporina A y etopósido. A continuación, presentamos el caso de un paciente masculino de 2 años con fiebre persistente, signos de choque y estudios compatibles con dengue grave que desarrolló como complicación LHH secundaria, el objetivo de esta presentación es la descripción de un caso poco frecuente en pediatría buscando que lector adquiera conceptos sólidos sobre LHH, su manejo y complicaciones.

Palabras clave: Linfohistiocitosis hemofagocítica, Dengue, Pediatría.

Abstract:

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and potentially fatal condition characterized by exaggerated activation of the immune system. It can be seen in the context of several conditions such as infections, autoimmune diseases or cancer. Diagnosis requires the clinical context and compliance with the criteria proposed by the Histiocyte Society in 2004. Its management is based on the use of dexamethasone, cyclosporine A and etoposide. Here, we present the case of a 2-year-old male patient with persistent fever, signs of shock, and studies compatible with severe dengue who developed secondary HLH as a complication. The objective of this presentation is to describe a rare case in pediatrics, seeking to provide the reader with solid concepts about HLH, its management and complications.

Keywords: Lymphohistiocytosis Hemophagocytic, Dengue, Paediatrics.



Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LH) es una condición poco frecuente, potencialmente mortal y de difícil diagnóstico, caracterizada por la hiperactivación del sistema inmunitario (1). Puede asociarse a diversos desencadenantes infecciosos como el virus de Epstein-Barr o virus del dengue, trastornos autoinmunes, malignidad y mutaciones genéticas familiares (2). La incidencia de LHH es de 1 caso por 100ml niños hospitalizados, mientras la de LHH secundaria a dengue es de 0,44 casos por 100 mil niños al año (2). Ambas patologías se caracterizan por fiebre persistente de alto grado y signos clínicos derivados de la fuga capilar, por lo que esta complicación puede pasar desapercibida, puede presentar distintas formas clínicas siendo más prevalente en dengue grave y el choque por dengue (3). Su diagnóstico precoz y manejo oportuno es crucial en el pronóstico del paciente, por lo que resulta relevante que el pediatra conozca los escenarios en los que este diagnóstico debe ser sospechado.

A continuación, presentamos el caso de un paciente masculino de 2 años con fiebre persistente, signos de choque y estudios compatibles con dengue grave que desarrolló como complicación LHH secundaria, el objetivo de esta presentación es describir la presentación clínica, los hallazgos al examen físico y estudios de laboratorio de un caso poco frecuente en la atención pediátrica, con la finalidad de que lector adquiera conceptos sólidos sobre LHH, su manejo y complicaciones.

Descripción del Caso

Se trata de un paciente de 2 años de edad, masculino, con antecedentes de prematuridad tardía de 36 semanas, llega al servicio de urgencias por cuadro clínico de 6 días con fiebre persistente, rinorrea, tos seca, vómitos, diarrea, exantema generalizado, edema de extremidades inferiores y dificultad

respiratoria. A su ingreso presenta mal estado general, taquicardia, taquipnea, hipoventilación pulmonar bilateral, distensión abdominal, hepatomegalia y signos de mala perfusión periférica. Trae consigo estudio de NS1 positivo para infección por dengue por lo que se maneja como choque por dengue con fluidoterapia intensiva con líquidos isotónicos según recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), antipiréticos como paracetamol a 15mg/kg/dosis y metamizol 10mg/kg/dosis y oxigenoterapia de alto flujo como soporte ventilatorio. Sus estudios iniciales revelan compromiso de 2 líneas celulares: Los estudios de ingreso presentados en la (Tabla 1) indicaron anemia microcítica hipocrómica, trombocitopenia e hipertransaminasemia, compatibles con dengue severo, que posteriormente contrastaría con los valores de egreso en los que hay normalización de transaminasas y tiempos de coagulación. Se confirma derrame pleural mediante ultrasonido (Figura 1). Por sus condiciones críticas se traslada a cuidados intensivos donde, a pesar del tratamiento, presenta deterioro clínico con reactivación de la fiebre hasta 39°C, de muy difícil control, esplenomegalia, hipertransaminasemia, hipofibrinogenemia, prolongación de tiempos de coagulación, sangrado por sitios de punción y trombocitopenia persistente por lo que requirió manejo con crioprecipitados y plasma para estabilizarse. La curva de temperatura se muestra en la Figura 2 aquí podemos observar cómo al ingreso los registros de temperatura fueron de 38°C que se controlaron con antipiréticos, pero a las 72 horas recidivan con picos hasta 39.5°C lo que dio paso a la sospecha de LHH, tras el uso de corticoide observamos como a los 12 días hay disminución y posteriormente control de la temperatura. En este contexto es evaluado por hematología pediátrica cumpliendo criterios para síndrome de activación macrofágica: 1) Anemia 8.8 gr/dl y trombocitopenia 93.000 x10³/ul, 2) Fiebre persistente, 3) Ferritina 5160 ng/mL, 4) Triglicéridos 351 mg/dl y 5)

Tabla 1. Estudios de laboratorio presentados al ingreso y al alta

	Laboratorios de ingreso	Laboratorios al alta	Valores normales
Hemoglobina	10 g/dl	7.8 g/dl	12 a 15 g/dl
Hematócrito	27.5	24,3%	35 a 45 %
Volumen corpuscular medio	68,2 fl	78,4 fl.	80 a 100 fl.
Hemoglobina corpuscular media	24,8 pg	25,2 pg.	27 a 32 pg.
Leucocitos	8.68 x10 ³ /ul	8,10 x10 ³ /ul	5 a 10 x10 ³ /ul
Linfocitos	3.64 x10 ³ /ul	3,42 x10 ³ /ul	1,2 a 4 x10 ³ /ul
Neutrófilos	3.73 x10 ³ /ul	3,79 x10 ³ /ul.	2,5 a 7 x10 ³ /ul.
Plaquetas	74.000 x10 ³ /ul	555 x10 ³ /ul.	150 a 450 x10 ³ /ul.
TGO	1853 U/L	74 U/L	8 a 48 U/L
TGP	1463 U/L	184 U/L	7 a 55 U/L
Tiempo de protrombina	No coagula	10,3 segundos	11 a 13 segundos
Tiempo de tromboplastina	No coagula	23,6 segundos	25 a 35 segundos
INR	No coagula	0,95	0,8 a 1.2

En la primera columna observamos los valores de ingreso con anemia leve microcítica hipocrómica moderada según OMS, leucocitos normales, trombocitopenia, transaminemia importante y tiempos que no coagulan, compatibles con dengue grave. En la segunda columna vemos la persistencia de la anemia en límites de la hipocromía y severa según OMS, leucocitos normales y plaquetas normales. Hay mejoría de los valores de transaminasas y tiempos de coagulación.

Fibrinógeno 98 mg/dL, secundaria a infección viral por dengue. Otros estudios de biología molecular se detallan en la Tabla 2. Se inicia protocolo HLH 2004 con dexametasona por vía intravenosa a 10mg/m² con reducción semanal, sin etopósido ni ciclosporina A, contraindicadas por niveles de transaminasas, mostrando buena evolución clínica. Las indicaciones al alta fueron con: Prednisona en suspensión de 20mg en 5ml iniciando

con una dosis de 1,7mg/kg al día durante 14 días, seguido de 0,85mg/kg/día durante 14 días y finalmente a 0,43mg/kg al día durante 14 días para posteriormente suspender. Además de ácido ursodeoxicólico a dosis de 15mg/kg al día cada 12 horas. Indicaciones adicionales fueron la aplicación de tópico hidratante y dieta hipograsa.

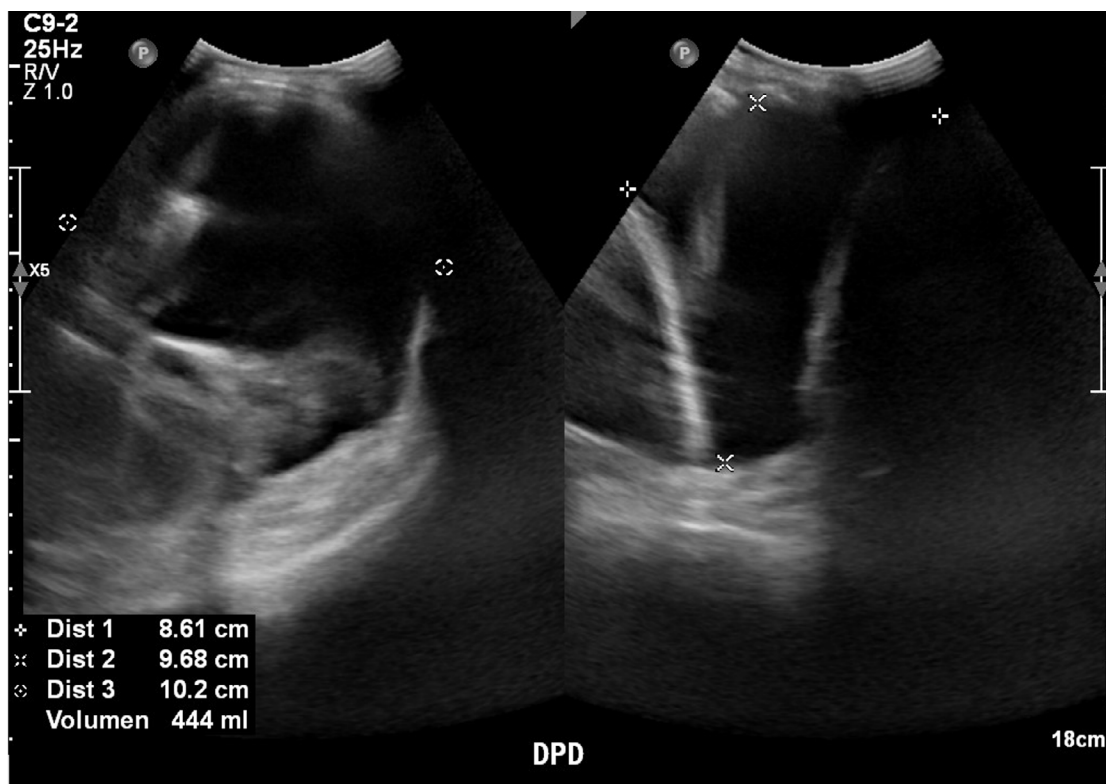


Figura 1. Ultrasonido Pleural. Descripción: Derrame pleural derecho con volumen 444cc, izquierdo con volumen 148cc. Conclusión: Derrame pleural bilateral

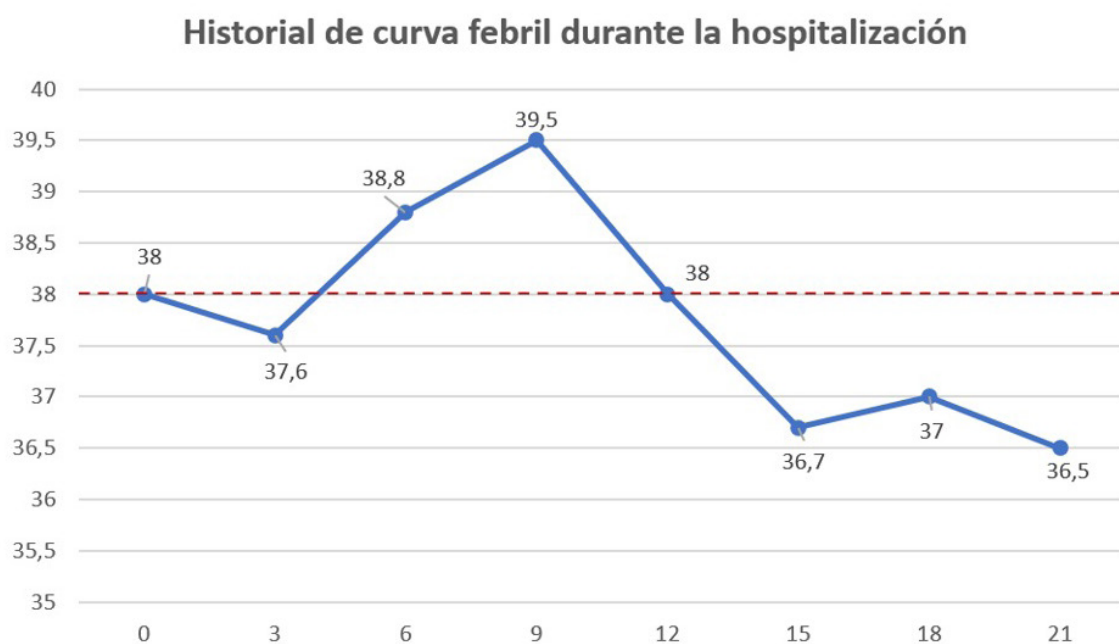


Figura 2. Curva de temperatura del paciente durante su estancia hospitalaria

Tabla 2. Estudios de biología molecular.

Virus	Resultado de PCR	Valores normales
Sars-Cov2	Negativo	Negativo
Epstein Barr virus	Negativo	Negativo
Citomegalovirus PCR	Detectado: 254 copias/ml	0 copias/ml

Tabla 3. Laboratorios previos al alta

	Valores del paciente	Valores normales
Hemoglobina	7,8 g/dl	12 a 15 g/dl
Hematócrito	24,3%	35 a 45 %
Volumen corpuscular medio	78,4 fl.	80 a 100 fl.
Hemoglobina corpuscular medio	25,2 pg.	27 a 32 pg.
Leucocitos	8,10 x10 ³ /ul	5 a 10 x10 ³ /ul
Linfocitos	3,42 x10 ³ /ul	1,2 a 4 x10 ³ /ul
Neutrófilos	3,79 x10 ³ /ul.	2,5 a 7 x10 ³ /ul.
Plaquetas	555 x10 ³ /ul.	150 a 450 x10 ³ /ul.
TGO	74 U/L	8 a 48 U/L
TGP	184 U/L	7 a 55 U/L
Tiempo de protrombina	10,3 segundos	11 a 13 segundos
Tiempo de tromboplastina	23,6 segundos	25 a 35 segundos
INR	0,95	0,8 a 1,2

Discusión

La LHH secundaria a dengue es una condición poco frecuente con altamente mortalidad en todas las edades. Su incidencia es variable y depende de algunas características como la edad y las regiones donde sea estudiada. En la población pediátrica se han descrito reportes de hasta un 2,8% del total de casos de dengue severo, que contrasta con la población adulta en la que se reporta hasta en el 19% de los casos (1). Las zonas de mayor prevalencia son la región sur de Asia, seguido de la zona oeste del pacífico y las Américas, siendo las zonas tropicales las más afectadas. Los reportes con mayor incidencia son de Japón con 1 caso por cada 80.000 niños y la más cercana a nuestra población es la de Estados Unidos con 1,2 caso por millón de niños (4).

La HLH secundaria típicamente es causada por infecciones virales, estados de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes o malignidad. El virus de Epstein-Barr es el desencadenante viral predominante para la LHH. Un estudio retrospectivo realizado en los Estados Unidos, que reunió datos de 2006 a 2019 para inferir tendencias, encontró que las infecciones representaron el 24,3% de los casos de HLH secundaria. Entre estas infecciones, las infecciones virales (21,6%) fueron las más comunes (2). Actualmente en la población ecuatoriana no se ha realizado un reporte multicéntrico para conocer la prevalencia aproximada de los pacientes con LHH secundaria y su etiología.

La forma de presentación clínica más común de LHH secundaria a dengue en pacientes pediátricos suele ser la fiebre persistente acompañada de hepatomegalia o esplenomegalia, otras manifestaciones pueden incluir síntomas derivados de citopenias, coagulopatía o compromiso del sistema nervioso central (5). Valero y colaboradores mencionan en una revisión de 2021 que la fiebre persistente, hepatomegalia e insuficiencia hepática aguda fueron los síntomas más frecuentes en los reportes de caso (6). En cuanto a laboratorios pueden presentarse como anemia normocítica, trombocitopenia, elevación de ferritina o deshidrogenasa láctica y aumento en los reactantes de fase aguda como PCR y procalcitonina. En la población adulta las características clínicas y de laboratorios son similares.

Clásicamente se han utilizado los criterios clínicos de HLH 2004 aportados por Histiocyte Society para el diagnóstico de LHH (7,8). En el caso clínico presentado, el paciente presenta 5 de los 8 criterios (mencionados en la descripción del caso) con lo cual ya no se hace necesaria la confirmación por aspirado de médula ósea, sino que está indicado el tratamiento. El estudio de médula ósea es una de las herramientas clínicas que forma parte del diagnóstico de LHH, la cual no es imprescindible para el mismo, ya que, si el paciente cumple con criterios clínicos, el tratamiento médico dirigido puede iniciarse.

La mortalidad de LHH secundaria a dengue varía según los reportes, entre 4,5 a 25% de las series descritas en la población

pediátrica. Así mismo en adultos, depende del acceso a servicios de terapia intensiva, la edad a la que se presente y las comorbilidades, lo que contrasta con la población pediátrica que usualmente tiene menos comorbilidades. Los casos de LHH pueden deteriorarse rápidamente y desarrollar insuficiencia multiorgánica y muerte. Por lo tanto, el reconocimiento y el tratamiento rápidos son esenciales para la supervivencia de los pacientes (9). Así, en el paciente mencionado, el inicio de la terapia con corticoides y el traslado a terapia intensiva para monitorización continua colaboraron para la evolución favorable que se obtuvo.

La estrategia de tratamiento propuesta durante la segunda asamblea mundial de la Histocyte Society en 2004 aboga por un régimen terapéutico inicial de ocho semanas, que incluye corticosteroides, etopósido y ciclosporina A (10). Se recomienda la terapia intratecal con metotrexato y corticosteroides en caso de afectación del sistema nervioso central (11). El uso de esteroides en casos de LHH asociada a dengue ha mostrado excelentes resultados con resolución de 4 casos reportados por Bhattacharya en 2019 (12). También se recomienda el trasplante de células madre hematopoyéticas lo antes posible para una posible cura para aquellos con HLH genética o familiar o enfermedad persistente (13). Sin embargo, en el caso presentado el uso de ciclosporina y etopósido no se realizó debido al compromiso hepático severo. La tendencia actual es el tratamiento ajustado a las condiciones clínicas del paciente, que frecuentemente son críticas. W.F. Wan, Jamaludin y colaboradores detallan 3 casos clínicos con buena respuesta, el primero con la combinación de IGIV y dexametasona intravenosa, el segundo y tercero con dexametasona intravenosa, mostrando que el corticoide es la piedra angular del manejo (14). Finalmente, el paciente presentó buena respuesta al tratamiento médico, con evolución favorable y control de sus síntomas.

Los retos diagnósticos para la población local implican el acceso a estudios de laboratorio como el CD25 soluble y la detección mediante estudios moleculares de los virus implicados en la fisiopatología de la LHH secundaria. En cuanto a la terapéutica, el registro de la respuesta con los distintos medicamentos usados nos aproximaría a la idea de cuál es la mejor estrategia terapéutica en nuestra población.

Conclusión

La presentación de este caso clínico nos deja como lecciones aprendidas el incluir en nuestra sospecha clínica la LHH ante un paciente con dengue grave que presenta fiebre persistente, la toma de los marcadores relacionados al diagnóstico como ferritina, DHL, biometría hemática, CD25 soluble, triglicéridos, así como la evaluación física o por imágenes para documentar hepatomegalia y esplenomegalia, nos puede orientar el inicio del manejo sin necesidad de realizar un aspirado de médula ósea. La detección de otros virus como Epstein Barr o Sars-Cov2 también debe incluirse en el abordaje de pacientes críticos con fiebre persistente. La detección temprana de LHH en cualquier contexto tiene un impacto positivo en la evolución de los pacientes. Conocer

estos detalles pueden ayudar al pediatra de atención en urgencias a la detección precoz de esta patología.

Contribución de los autores

Rojas León Melissa: Redacción- Revisión y Edición. Vélez Castro Angie: Redacción – Conceptualización. Ordoñez González Evelyn: Supervisión, metodología y administración de proyecto.

Declaración ética

Este caso clínico ha sido presentado de manera anónima, asegurando la protección de la identidad y la confidencialidad del paciente involucrado. Toda la información ha sido manejada conforme a las normativas éticas y legales vigentes, garantizando que ningún dato personal pueda ser identificado. El consentimiento informado fue obtenido de su representante legal, y se ha respetado su derecho a la privacidad en todo momento.

Declaración de la disponibilidad de datos

Los datos no están disponibles al público, ya que se guarda la confidencialidad de la población estudiada, pero podría considerarse su disponibilidad bajo una solicitud académica razonable, previa solicitud al autor correspondiente.

Conflicto de intereses

Los participantes declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no recibir ningún financiamiento para la ejecución de este estudio

Referencias

1. Raza M, Ali S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a rare complication of dengue hemorrhagic fever. Cureus [Internet]. 2024 Oct 5 [cited 2025 Feb 2];16(10):e70895. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39497882>
2. See KC. Dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a narrative review of its identification and treatment. Pathog [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Apr 6];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38668287/>
3. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, et al. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. Front Immunol. 2023;14:1234567.
4. Chamba V, Borja A. Linfocitosis hemofagocítica (HLH) en pediatría: nuevas opciones terapéuticas. Ecuador J Med. 2021;2(1):67. doi:10.46721/tejom-vol2issEsp-2022-56-67
5. Ramamoorthy L, Sivakumar N, Murugesan L, Kumar A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to dengue fever in a pediatric patient: a case report. Cureus [Internet]. 2024 Apr 27 [cited 2025 Feb 2];16(4):e000000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803771/>
6. Valero NJ, Polanco Peláez LG, Sacan Arriola MJ. Linfocitosis hemofagocítica asociada al dengue grave. Enferm Invest. 2021;6(4):65–75. doi:10.31243/ei.uta.v6i4.1207.2021

7. Papazachariou A, Ioannou P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by herpes simplex virus 1 and 2: a narrative review. *Hematol Rep* [Internet]. 2024 Jul 26 [cited 2025 Feb 2];16(3):487–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39189243>
8. Sztajn bok F, Fonseca AR, Campos LR, Lino K, Rodrigues MCF, Silva RM, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: two rare sides of the same devastating coin. *Adv Rheumatol*. 2024 Dec 1;64(1):123456.
9. ahman HA, Aljabry AO. Paediatric haemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical presentation and outcome of 20 patients at a single institution. *Sudan J Paediatr* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 2];23(2):199–213. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38380413>
10. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Apr 1;146(4):507–19.
11. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 2]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/135/16/1332/1724141/bloodbld2019000936c.pdf>
12. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe dengue and associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1094–8. doi:10.1007/s12098-019-03040-0
13. La Rosée P, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2025 Feb 2];133(23):2465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/>
14. Wan Fariza Wan Jamaludin, Petrick Periyasamy, Wan Rahiza Wan Mat, S. Fadilah Abdul Wahid, Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: Therapeutic interventions and outcome, *Journal of Clinical Virology*, Volume 69, 2015, Pages 91-95, ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.004>.