

de peritonitis crónica mononuclear en cirróticos? y, estableciendo una analogía con *Neisseria gonorrhoeae*, ¿podrían existir cepas de *H. pylori* con un «perfil invasivo» capaces de producir enfermedad a distancia? ¿es capaz *H. pylori* de producir bacteriemia como otras especies del género *Helicobacter* spp.?

En resumen, se comunica un caso francamente inhabitual, sin poder afirmar si se trata de un caso aislado excepcional o de una entidad infradiagnosticada.

Bibliografía

1. Basso D, Plebani M, Kusters J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010;15 Suppl 1:S14–22.
2. Ndawula EM, Owen RJ, Mihr G, Borman P, Hurtado A. *Helicobacter pylori* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:621.
3. Han XY, Tarrand JJ, Dickey BF, Esteva FJ. *Helicobacter pylori* bacteremia with sepsis syndrome. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4661–3.
4. Dore MP, Casu M, Realdi G, Piana A, Mura I. *Helicobacter* infection and spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1121.
5. Kamimura K, Kumaki D, Arita M, Kobayashi Y, Mizuno K, Kusama F, et al. First case of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* in a patient with liver cirrhosis: A case report and literature review. *Clin J Gastroenterol*. 2015;5:306–17.
6. Dubois D, Grare M, Prere M, Segonds C, Marty N, Oswald E. Performances of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2568–76.

7. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:629–41.
8. Westblom T, Gudipati S, Midkiff B. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to the new oral cephalosporins cefpodoxime, cefibuten and cefixime. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9:691–3.

Ledicia Álvarez Paredes^{a,*}, Luis Buzón Martín^b,
María Ortega Lafont^a y Miguel Ángel Morán Rodríguez^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lavarezpa@saludcastillayleon.es
(L. Álvarez Paredes).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.001>
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus de Epstein-Barr de evolución fatal



Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus infection with fatal outcome

La mayoría de las primoinfecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) suelen ser subclínicas y pasan desapercibidas. La mononucleosis infecciosa es la manifestación clínica aguda mejor conocida del VEB y, aunque su resolución suele ser lo habitual, su evolución puede presentar complicaciones, entre las que se describen de forma excepcional síndromes linfoproliferativos como la linfocitosis hemofagocítica (LHH), de elevada gravedad¹.

Presentamos el caso de una LHH secundaria al VEB con evolución fatal.

Varón de 26 años, sin antecedente importantes, que acude a urgencias por clínica de dolor abdominal, vómitos, diarrea y fiebre de hasta 40 °C. A la exploración se palpa esplenomegalia y adenopatías inguinales. Analíticamente destaca: bilirrubina total 5,5 mg/dl, GPT/GOT/SGPT 469/382/460 UI/l, fosfatasa alcalina 319 UI/l, LDH 450 UI/l, ferritina 2.632 ng/ml, PCR 10,42 mg/dl, leucocitos $2.250 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos $1.360 \times 10^3/\mu\text{l}$; linfocitos $0,73 \times 10^3/\mu\text{l}$), hematocrito 35,9% y plaquetas $100.000 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Ingresa en medicina interna, donde su evolución es desfavorable, persistiendo febril, con empeoramiento progresivo del perfil hepático (patrón de citólisis y colestasis), y pancitopenia moderada, con elevado porcentaje de fórmulas inmaduras en sangre periférica. En la TC abdominal se detecta hepatoesplenomegalia con múltiples adenopatías retroperitoneales, ilíacas e inguinales, sugiriendo descartar síndrome mieloproliferativo.

Recibe tratamiento antibiótico de amplio espectro con meropenem y vancomicina. Descartada endocarditis ecográficamente.

Serologías: VIH, CMV y VHC negativo; Paul-Bunnell positivo, con VEB Ag temprano IgG positivo, VEB cápside IgG e IgM positivo, VEB EBNA IgG negativo y VEB EBNA IgM positivo, lo que confirmaba infección aguda por VEB.

Biopsia de adenopatía crural: proliferación linfoide reactiva con características morfológicas e inmunofenotípicas compatibles con

una mononucleosis infecciosa sin presencia de clonalidad demostrada por inmunohistoquímica.

Ingresa en la UCI a los 12 días por insuficiencia respiratoria, desarrollando fracaso multiorgánico (respiratorio, hemodinámico, renal y hepático), precisando soporte vasoactivo, ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva. Se completa estudio con PET/TC (no concluyente), estudio de médula ósea (hipercelularidad global, ligeros aumentos de plasmáticas y eosinófilos, y prominente hemofagocitosis), y estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo de médula ósea y sangre periférica (población B muy escasa y sin datos de monoclonalidad, sin detectarse población patológica).

Carga viral del VEB (PCR) elevada en sangre periférica ($4,34 \times 10^5$), en catéter telescópico ($3,29 \times 10^3$) y en broncoaspirado ($6,29 \times 10^6$). Serología para *Leishmania* negativa, descartada también en médula ósea.

En la monitorización analítica persiste ferritina muy elevada (máximo: 19.097 ng/ml), alteración del perfil hepático, hipertrigliceridemia (680 mg/dl), hipofibrinogenemia (87 mg/dl), trombocitopenia (hasta $16.000 \times 10^3/\mu\text{l}$) y neutropenia severa ($N < 100 \times 10^3/\mu\text{l}$), que junto con fiebre alta mantenida, es compatible con la LHH.

Se inicia tratamiento con aciclovir, dexametasona 20 mg/24 h, rituximab 750 mg, etopósido 150 mg (dosis ajustada a insuficiencias renal y hepática), y profilaxis de infección por *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazol) y antifúngica (posaconazol).

Se repite aspirado de médula ósea a los 12 días persistiendo fenómeno de hemofagocitosis.

No se realizó la determinación de CD25 soluble, cuyos niveles se correlacionan con la actividad de la LHH².

El paciente fallece a los 15 días de estancia en la UCI en situación de fracaso multiorgánico refractario, pancitopenia grave con altas necesidades de transfusión de hemoderivados y hemorragia digestiva alta por gastropatía de estrés, a lo que se asocia edema cerebral con herniación transtentorial secundario a hiperamonemia de causa multifactorial.

La LHH es un síndrome agresivo y potencialmente mortal secundario a anomalías en la activación inmune caracterizadas patológicamente por una proliferación histiocítica generalizada y hemofagocitosis. Los mecanismos fisiopatológicos no son bien

conocidos, pero la inflamación excesiva y destrucción de los tejidos parece estar relacionada con una activación defectuosa de células *natural killer* y linfocitos T que no logran eliminar los macrófagos activados, condicionando su acumulación y un aumento de citoquinas secundario³.

El origen puede ser primario (mutación genética), o secundario, asociándose ambos frecuentemente con infecciones víricas⁴, dentro de las cuales el VEB es uno de los más comunes.

Se da principalmente en niños. Se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, hepatitis, pancitopenia y coagulopatía. Un tercio de los pacientes presenta síntomas neurológicos, el 16% disfunción renal y el 42% precisa soporte ventilatorio.

El paciente presentó los criterios diagnósticos de LHH establecidos en el protocolo HLH-2004⁵, con fiebre mantenida >38 °C, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, alteración de la función hepática y coagulopatía e hipofibrinogenemia. No se realizó estudio genético.

El estudio de médula ósea junto con los hallazgos clínicos y de laboratorio, confirman el diagnóstico. Debido a la alta mortalidad, no siempre se requiere cumplir estos criterios para iniciar el tratamiento.

Siguiendo el protocolo HLH-2004 se recomienda el tratamiento inicial con dexametasona y etopósido durante 4 semanas en etiología por el VEB. El etopósido, además de inducir la apoptosis y limitar la liberación de citocinas inflamatorias, inhibe la síntesis de antígenos nucleares del VEB y la transformación de células infectadas. También estaría aconsejado el tratamiento con rituximab, ya que el virus replica predominantemente en las células B^{6,7}.

El inicio precoz del tratamiento es esencial para la supervivencia, a pesar de ello presenta alta tasa de mortalidad, empeorando el pronóstico en aquellos que presentan clínica neurológica y niveles elevados y mantenidos de ferritina.

Bibliografía

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993–2000. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M, et al. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: A systematic scoping review. *Ann Hematol*. 2017;96:1241–51. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-2993-y>
3. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69–86. <http://dx.doi.org/10.2147/JBM.S46255>
4. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2017;8:1102. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01102>
5. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
6. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:54–8.
7. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:190–6. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.190>, 2015.

Beatriz Nieto Martino, Ángela Alonso-Ovies*
y Raquel del Olmo Monge

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: a.alonso@salud.madrid.org (Á. Alonso-Ovies).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.007>
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.