

S. Ramírez Jiménez, F.J. García Martín,
A. Herrero Fernández, M.E. González
Valentín, A. Martínez Valverde

An Esp Pediatr 1998;49:401-404.

Virus de Epstein-Barr, síndrome hemofagocítico y linfoma angiocéntrico. Una rara y fatal asociación

Introducción

Desde que en 1964, Epstein, Barr y Achong descubrieron en biopsias procedentes de pacientes con linfoma de Burkitt partículas virales con características ultraestructurales propias de los virus herpes, se han producido notables progresos en el conocimiento de la estructura, organización genética y funcionamiento biológico del virus de Epstein-Barr (VEB)⁽¹⁾.

En 1968, se demuestra su relación causal con la mononucleosis infecciosa (MNI)⁽²⁾ y desde entonces es cada día más amplia la lista de complicaciones y procesos oncológicos con los que se le relaciona⁽³⁾.

La capacidad oncogénica del VEB, ya vislumbrada desde su descubrimiento, se asocia con la propiedad que tiene de establecer infección latente en linfocitos B, células basales del epitelio nasofaríngeo y algunos linfocitos T, en los que tan sólo expresa 9 de las 80 proteínas que codifica. Estas proteínas de latencia, pueden per se o mediante la activación de oncogenes, inducir la transformación maligna celular⁽⁴⁾.

Nuestro caso es un ejemplo del polimorfismo clínico del VEB y su poder oncogénico.

Caso clínico

Niña de 6 años, remitida a nuestro hospital por presentar pancitopenia (leucopenia 920/ μ l, neutropenia 310/ μ l, anemia 9,6 g/dl y trombopenia 85.000/ μ l.) en el curso de un cuadro clínico de 10 días de fiebre y odinofagia.

A la exploración, está decaída con moderada afectación del estado general, pálida y se aprecia un edema parpebral bilateral. Presenta adenopatías cervicales bilaterales, amigdalitis exudativa y hepatoesplenomegalia discreta.

La sospecha clínica es la de mononucleosis infecciosa. La pancitopenia nos obliga a descartar un proceso linfoproliferativo o síndrome hemofagocítico (SHF).

La bacteriología fue negativa, resultando la serología positiva para VEB (ElisaIgG - VCA-EB 620 Ig M -VCA-EB 0,227). La TAC de tórax, ecografía de abdomen y la punción aspirativa de médula ósea (MO) son normales. En la analítica destaca una cifra de triglicéridos de 308 mg/dl y ferritina de 1.432ng/ml. A

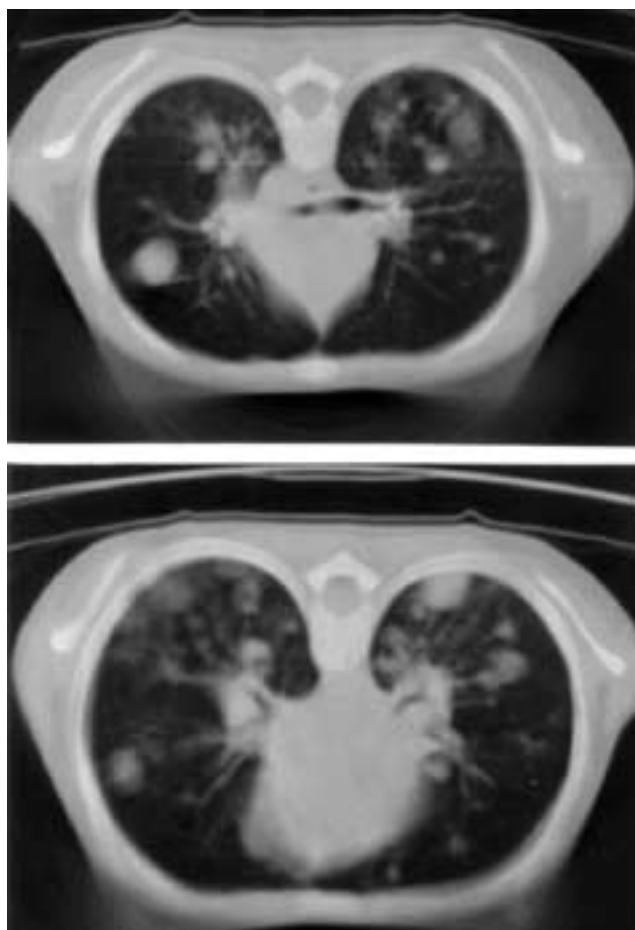


Figura 1. TAC de tórax. Múltiples nódulos pulmonares centrales y periféricos.

los 10 días continúa febril, aumenta la hepatoesplenomegalia, y se agrava la pancitopenia, por lo que se inicia tratamiento con aciclovir. En una nueva biopsia de MO resulta concluyente la hemofagocitosis. Este hallazgo asociado a fiebre, esplenomegalia superior a 3 cm, citopenia severa, triglicéridos de 690 mg/dl y ferritina de hasta 74.000 ng/dl, confirman la sospecha inicial de SHF secundario a VEB. Los estudios de mediadores celulares son característicos del síndrome con valores de sCD_{25} 14.927 UI/ml (valor normal: VN 150-770), IL_{10} 87pg/ml (VN 2-25), IFN_{γ} 89,5pg/ml (VN 0-3) y la reacción en cadena de polimerasa

Hospital Materno-Infantil "Carlos Haya". Málaga
Correspondencia: Susana Ramírez Jiménez.
C/ Marcos Zapata 2. 2ºB. 29017 Málaga
Recibido: Febrero 1998
Aceptado: Abril 1998

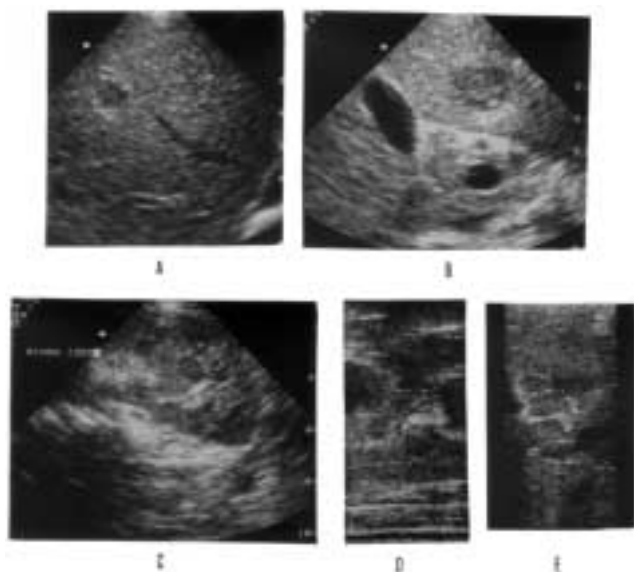


Figura 2. Ecografía abdominal. Nódulos hipocogénicos en hígado (A, B) y riñones (C, D). Adenopatías en hilio hepático (E).

sa (PCR) en exudado faríngeo y sangre es positiva para VEB. Los estudios inmunitarios son compatibles con situación de inmunodepresión celular severa con mala respuesta a mitógenos. Linfocitos totales 630/ μ l. Respuesta a enterotoxina A 654 (VN > 9.500), Anti-CD₃ 404 (VN > 4.000), Fitohemaglutinina 2.237 (VN > 12.000).

Se asoció prednisona a 5 mg/kg/día como terapia del SHF. A las 48h la niña queda afebril, mejora el estado general, remiten las adenopatías y se normaliza la hematimetría.

A los 20 días reaparece la fiebre y en la TAC de tórax (Fig. 1) se aprecian múltiples nódulos pulmonares de entre 2-5 mm bien delimitados, no calcificados ni cavitados. El estudio EcoDoppler de abdomen muestra imágenes nodulares hipocogénicas en hígado, bazo y ambos riñones (Fig. 2). La biopsia pulmonar revela la existencia de una granulomatosis linfomatoide grado III o linfoma angiocéntrico. Se instauró quimioterapia con CVP y CHOPP presentando la paciente un empeoramiento rápido y progresivo, falleciendo a los 84 días de su ingreso por insuficiencia respiratoria secundaria a necrosis pulmonar y diátesis hemorrágica.

Discusión

El VEB es ubicuo en la naturaleza, muestra de ello es que la primoinfección suele suceder en la primera infancia, si bien, en esta edad, la mayoría de las veces resulta asintomática, se presenta como una MNI atípica o incluso puede debutar o seguirse de hallazgos exclusivos de la edad infantil, como falta de medro, otitis y faringoamigdalitis de repetición siendo pues, difícil de reconocer⁽⁵⁾.

Los trastornos hematológicos se describen como una complicación rara de la infección aguda, puede existir trombopenia

Tabla I Enfermedades asociadas con el SHR

1.-Infecciones:

-Virales:

VEB, CMV, VHS, HIV, VVZ, herpes-virus 6, adenovirus, rubéola, parainfluenzae, arbovirus, parvovirus.

-Bacterianas:

Micobacterias, *Brucella*, neumococo, estafilococo, *Haemophilus*, *Serratia*, micoplasma, *Legionella*, *Salmonella typhi*, bacilos entéricos gramnegativos, rickettsia, *T. pallidum*.

-Hongos:

Candida, histoplasma, criptococos, *Aspergillus*.

2.-Neoplasias:

-Linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

-Leucemias agudas y crónicas

-Síndromes mielodisplásicos.

-Mieloma múltiple

-Carcinoma :estomago, mama, ovario, pulmón, vejiga, nasofaringe.

-Tumor de células germinales

3.-Inmunodeficiencias primaria

-Chediak-Higachi, Griscelli, Purtilo,

-Inmunodeficiencia combinada severa

-Enfermedad granulomatosa crónica.

4.-Colagenosis

-LES, ACJ, Kawasaki

5.-Otras

-Fármacos

-Tratamiento con inmunosupresores

-Postvacunación

-Sarcoidosis

-Hiperalimentación con lípidos

3,5%, anemia hemolítica en el 0,5-3% y neutropenia en el 7,5% de los casos⁽⁵⁾, por lo que la pancitopenia es un signo de “alarma” que nos obliga a descartar una inmunodeficiencia, un síndrome hemofagocítico o un proceso linfoproliferativo.

El síndrome hemofagocítico es un trastorno de la inmunoregulación en el que de forma primaria⁽⁶⁾ o secundaria (Tabla I)⁽⁷⁾ se desencadena una activación y proliferación no maligna, pero incontrolada de linfocitos T y macrófagos, que presentan una intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas, asociado a un estado de hipercitoquinemia responsable de la mayoría de los síntomas⁽⁷⁾. El diagnóstico exige el cumplimiento de una serie de criterios (Tabla II)⁽⁸⁾.

Su fisiopatología sigue siendo un enigma, aunque se sospecha la existencia de un trastorno inmunológico, los hallazgos no son uniformes ni constantes, resultando aún más difícil su interpretación. Se ha encontrado supresión de la actividad “natural killer”, respuesta alterada a mitógenos, hipogammaglobulinemia, con recuentos de linfocitos T, B, NK y monocitos normal⁽⁶⁾. Lo más constante es la elevación sérica de citocinas y marcadores de activación linfocitaria ; IL₂, sCD₂₅, sCD₈, TNF α IFN γ , β_2 -microglobulina y macrofágica: IL₆, TNF α , PG F_{2 α} , sCD₂₅,

Tabla II Criterios diagnósticos del SHF

- 1.- Fiebre > 38,5 °C >7 días
- 2.- Esplenomegalia ≥ 3 cm
- 3.- 2 de los siguientes trastornos hematológicos:
 - Anemia < 9 g/dl
 - Trombopenia < 100.000/μl.
 - Neutropenia < 1000/μl
- 4.-Hipertrigliceridemia > 2,0 mmol/L o > 3 DS sobre el nivel normal para la edad
- o
- Hipofibrinogenemia < 1,5 g/L o < 3 DS bajo el nivel normal para la edad.
- 5.-Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos
- 6.-No evidencia de médula ósea hipoplásica o neoplasia maligna (este requisito no se aplica al SHF secundario)

neopterina, triglicéridos, ADA, LDH^(6,7,9). De entre todos ellos, sCD₈⁽⁹⁾ ferritina, LDH⁽¹⁰⁾ triglicéridos⁽⁶⁾ y β₂-microglobulina⁽¹¹⁾ son, junto con el número de plaquetas⁽¹²⁾ los marcadores más sensibles para valorar la evolución y posibles recaídas. Los casos primarios suelen debutar en la época neonatal, simulando una infección grave o una hepatitis, con fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia, trastornos de la hemostasia y pancitopenia⁽⁷⁾, los casos secundarios se han de sospechar ante la aparición de forma brusca y no justificable por la enfermedad de base de fiebre, citopenias y esplenomegalia progresiva^(7,8).

Sólo en un 30% de los casos se observa hemofagocitosis en la MO al inicio del cuadro, lo que obliga, si persiste la sospecha clínica a repetir la biopsia medular hasta confirmarlo⁽⁶⁾, ya que la ausencia de hemofagocitosis en MO no excluye el diagnóstico⁽¹³⁾.

No existe tratamiento específico. El tratamiento inmunosupresor propuesto por Fischer en 1985⁽¹⁴⁾ para los casos primarios parece estar uniformemente aceptado, si bien, los resultados a largo plazo no son muy alentadores, con una mortalidad del 66'6% llegando al 75% en los menores de 2 años, siendo el trasplante de MO la única esperanza de supervivencia a largo plazo⁽¹³⁾. El tratamiento de los casos reactivos, es aún más controvertido. Aparte del tratamiento de sostén vital, responsable de la resolución del SHF entre el 46-70% de los casos⁽¹⁵⁾, se debe iniciar terapia frente a la enfermedad de base desencadenante. En los últimos años, se está ensayando con fármacos inmunomoduladores: ciclosporina A^(12,16), inmunoglobulinas⁽¹⁷⁾, corticoides, globulina antitímocítica⁽⁷⁾, G-CSF⁽¹⁶⁾, cuyos buenos resultados, avalan la hipótesis de que la piedra angular del proceso es una respuesta celular T aberrante a un estímulo infeccioso a partir del cual se origina la secreción de citocinas que dispara y autopépetua el proceso⁽¹²⁾. La mortalidad ronda entre el 20-40%⁽¹⁵⁾.

La granulomatosis linfomatoide es una "rara" y aún oscura entidad. Definida por Liebow⁽¹⁸⁾ como una enfermedad a caballo entre una vasculitis y un linfoma pulmonar, su alta mortali-

dad, 63,5%, la progresión a linfoma hasta en un 12% de los casos y la presencia de atipias celulares, llevaron a Jaffe en 1985⁽¹⁹⁾ a clasificarla en 3 grados, correspondiendo el grado III a un linfoma encuadrado según la REAL Classification (Revised European-American Lymphoma Classification)⁽²⁰⁾ dentro de los linfomas de células T periféricas y NK.

El hallazgo del VEB en la mayoría de las lesiones ha motivado estudios orientados a demostrar su importancia en la patogénesis de las mismas. El VEB coloniza inicialmente el epitelio orofaríngeo, donde se replica y se disemina vehiculado por los linfocitos B hasta que se produce una respuesta T citotóxica y de NK que, frena la proliferación de los linfocitos B infectados^(3,21). En ellos, ocurre la infección latente, mecanismo adaptativo del VEB para burlar el sistema defensivo. En esta fase, el DNA está en forma episomal y sólo se transcriben 9 proteínas, 6 nucleares (EBNA) y 3 latentes de membrana (PLM) estando disminuida o ausente la expresión en la membrana del linfocito B aberrante de las HLA₁ y moléculas de adhesión LFA-1, ICAM-1, LFA-3, necesarias para el reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T citotóxicos⁽³⁾. Además, estas proteínas de latencia, en especial la LMP₁ poseen un gran poder oncogénico, ya que actúan favoreciendo la expresión de factores de transcripción como el NF-KB y oncogenes como el bcl-2 implicados en la expansión clonal y transformación maligna celular^(4,21).

En los últimos años y gracias a los trabajos de Guinne⁽²²⁾ y Wyndham⁽²³⁾ se propone claramente la hipótesis de que la mayoría de las granulomatosis linfomatoideas que afectan al pulmón representan proliferaciones de linfocitos B infectados por VEB y con una respuesta 2^a, pero predominante de linfocitos T, los cuales contribuirían a la lesión vascular, junto a una reacción inmune frente al VEB en un huésped parcialmente inmunodeprimido.

De los aproximadamente 100.000 casos anuales de MNI que ocurren en EE.UU 40 evolucionan hacia MNI fatal⁽³⁾. Nuestro caso, es un ejemplo de ello. Parece claro, que una infección aguda fue el desencadenante que puso en marcha el grave trastorno inmunológico que llevó a nuestro paciente al desarrollo de un SHF y un linfoma agresivo, cuya asociación es mortal en el 100% de los casos, con una supervivencia media de 44 días⁽²⁴⁾. El hecho de encontrar un trastorno genético bien definido, como es el síndrome linfoproliferativo ligado a X, que puede exhibir una clínica idéntica a la descrita en los casos de MNI fatal esporádicos y la descripción de casos en los que existía una profunda inmunodepresión celular⁽²³⁾, como en nuestra paciente, hace pensar que estos casos pudieran ser variantes genéticas aún no definidas de este síndrome o de cualquier otra inmunodeficiencia primaria, ya que, si no, es difícil comprender como un virus tan común como el VEB, es capaz de originar un cuadro tan dramático como el que presentamos.

Bibliografía

- 1 Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1:702-703.

- 2 Henle W, Henle G. The virus as the etiologic agent of infectious mononucleosis. In: Epstein MA, Achong BG, editors. The Epstein-Barr virus. Berlin, Springer-Verlag, 1979:62-78.
- 3 Purtilo DT, Strobach RS, Okano M, Davis JR. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative disorders. *Lab Invest* 1992; **67**:5-23.
- 4 Herrero JA. Mecanismos oncogénicos del virus de Epstein-Barr. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:551-560.
- 5 Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; **75**:1003-1010.
- 6 Blaise E, Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1992; **9**:63-74
- 7 Stephan JL. Syndromes hemophagocytaires. *Arch Pediatr* 1995; **10** suppl:38-41.
- 8 Henter JI, Elinder G, Ost A. The FHL Study group of the histiocite Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; **18**:29-33
- 9 Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hiperferritinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; **78**:2918-2922.
- 10 Koduri RK, Carandang G, DeMarais P, Patel AR. Hiperferritinemia in reactive hemophagocytic syndrom . Report of four adult cases. *American Journal of Hematology* 1995; **49**:247-249.
- 11 Hibi S, Ikushima S, Fujiwara F, Hashida T, Tsunamoto K, Todo S, Imashuku S. Serum and urine Beta-2-Microglobulin in Hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1995; **75**:1700-1705
- 12 Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, McDermid G, Gray JA, Parker AC. Virus-associated haemophagocytic syndrome: further evidence for a T-cell mediated disorder. *British journal of Haematology* 1994; **86**:213-215.
- 13 Hirst WJR, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergani G, Chessells JM , Strobel S, Pritchard J. Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: experience at two U.K. centres. *British Journal of hematology* 1994; **88**:731-739.
- 14 Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of VP 16-213, steroids ,intrathecal methotrexate, and cranial irradiation. *Pediatrics* 1985; **76**:263-267.
- 15 Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; **67**:369-388
- 16 Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *British Journal of Haematology* 1996; **93**:572-575.
- 17 Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gamma-globulin therapy in reactive haemophagocytic syndrome. *British Journal of Haematology* 1994; **88**:204-206.
- 18 Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; **3**:457-535.
- 19 Jaffe ES. Post-Thymic lymphoid neoplasia. En: Jaffe ES, editor. Surgical pathology of the lymph node and related organs. Filadelfia: W B Saunders, 1985:241-246.
- 20 Morente MM, Piris MA. REAL Classification. Una propuesta del International Lymphoma study group para la clasificación de los linfomas. *Patología* 1995; **28**:319-358
- 21 Liebowitz D. Epstein-Barr virus. An old dog with new tricks. *N Engl J Med* 1995; **332**:55-57.
- 22 Guinee D, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, Frizzera G, Travis W, Koss M. Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-Lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994; **18**:753-764.
- 23 Wyndham HW, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of the lymphocytes and response to interferon- α 2b. *Blood* 1966; **87**:4531-4537.
- 24 Yao M, Cheng AL, Su JJ, Lin MT, Uen WC, Tien HF, Wang CH, Chen YC. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 1994; **87**:535-543.