

Estado: El preprint ha sido enviado para publicación en revista

# LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A LUPUS SISTEMICO CON CLINICA DE MIS-C REFRACTARIO EN NIÑOS: REPORTE DE CASO

Kenny Chonlon Murillo, Jesus Angel Dominguez Rojas, Alvaro Coronado Muñoz

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1627>

Enviado en: 2020-12-16

Postado en: 2020-12-30 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

1 **LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A LUPUS**  
2 **SISTEMICO CON CLINICA DE MIS-C REFRACTARIO EN NIÑOS:**  
3 **REPORTE DE CASO**

4  
5 **HEMOPHAGOCYTIC LYMPHYSTIOCYTOSIS SECONDARY TO**  
6 **SYSTEMIC LUPUS WITH REFRACTORY MIS-C CLINIC IN**  
7 **CHILDREN: A CASE REPORT**

8  
9 **LUPUS COVID-19**

10  
11 **LUPUS COVID-19**

12  
13  
14 Kenny Chonlon Murillo, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, [https://orcid.org/0000-0002-](https://orcid.org/0000-0002-6813-2902)  
15 6813-2902 kenny\_08\_10@hotmail.com

16 Jesús Domínguez Rojas, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, [https://orcid.org/0000-0001-](https://orcid.org/0000-0001-6141-6622)  
17 6141-6622 jesusdominguez24@gmail.com

18 Alvaro Coronado Muñoz, University of Texas Health Science Center at Houston,  
19 <https://orcid.org/0000-0001-5349-5260> alvarojcoronadom@gmail.com

20  
21 Fuente de financiamiento: autofinanciado.

22 Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

23  
24 Autor para correspondencia: Jesus Domínguez

25 Fray Angelico 238 Departamento 103 – San Borja – Lima - Perú

26 Teléfono: +51953907559

27 Correo electrónico: jesusdominguez24@gmail.com

28  
29 Contribución de autores: KC, JD, AC atención de caso y redacción de artículo.

30  
31 Agradecimiento: Servicio de Pediatría Clínica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins

32

33

34

35

## 36 RESUMEN

37 Reportamos el caso de un adolescente varón de 11 años, con clínica de MIS-C-PIMS, RT-PCR  
38 negativa y serología negativa para COVID-19, contacto familiar RT-PCR positiva para COVID-19,  
39 atendido en un centro hospitalario referencial, recibiendo tratamiento estandarizado para  
40 MIS-C, sin respuesta a la terapéutica inicial, a pesar de recibir en 3 oportunidades el mismo  
41 esquema, catalogado como refractario, por lo que se decide estudio ampliado para otras  
42 entidades; encontrándose Linfocitosis hemofagocítica asociada a Lupus eritematoso  
43 sistémico, entidad que muchas veces comparten marcadores inflamatorios similares con el  
44 MIS-C, inclusive usualmente confundida con entidades reumatológicas, hematológicas y  
45 neoplásicas, por eso la importancia de reportar el caso para identificar este grupo refractario al  
46 tratamiento e identificar otra enfermedad con estudio ampliado, ya que podría ser perjudicial  
47 hasta inclusive mortal si no se obtiene un diagnóstico definitivo.

## 48 SUMMARY

49 We report the case of an 11-year-old male adolescent, with symptoms of MIS-C-PIMS, negative  
50 RT-PCR and negative serology for COVID-19, family contact RT-PCR positive for COVID-19,  
51 treated in a referral hospital center, receiving treatment standardized for MIS-C, without  
52 response to initial therapy, despite receiving the same scheme on 3 occasions, classified as  
53 refractory, for which an expanded study was decided for other entities; finding  
54 hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with systemic lupus erythematosus, an entity  
55 that often share similar inflammatory markers with the MIS-C, even usually confused with  
56 rheumatological, hematological and neoplastic entities, therefore the importance of reporting  
57 the case to identify this group refractory to treatment and identify another disease with  
58 expanded study, since it could be harmful or even fatal if a definitive diagnosis is not obtained.

59 Palabra clave: MeSH: [Hemophagocytic lymphohistiocytosis], [Systemic Lupus Erythematosus],  
60 [MIS-C, PIMS], [Pandemic].

## 62 INTRODUCCIÓN

63 La utilización rigurosa de criterios clínicos MIS-C sin tener en cuenta que se trata de una  
64 entidad dinámica, evolutiva y de límites imprecisos, podría llevar a errores. Por ello, a pesar de  
65 no haber una definición internacional consensuada surge la necesidad de aplicar el  
66 razonamiento médico al abordar a estos pacientes. Debido a que el MIS-C presenta signos y  
67 síntomas inespecíficos y diferentes presentaciones clínicas, es pertinente, ante un cuadro  
68 compatible, en este contexto de pandemia y acorde a la epidemiología local, preguntarse:  
69 “¿podría ser MIS-C?” [1]  
70

## 71 REPORTE DE CASO

72 Reportamos caso de un paciente varón, escolar, once años de edad, procedente de zona  
73 urbana de Lima – Perú, sin antecedentes patológicos previos. Ingresa por el servicio de  
74 urgencias pediátricas en Setiembre del presente año, presentando hace una semana eritema  
75 cutáneo, malestar general, cefalea, artralgias. Un día antes del ingreso se agrega náuseas,  
76 vómitos, dolor abdominal y fiebre. Al ingreso RT-PCR negativa y serología negativa para COVID-  
77 19, contacto familiar RT-PCR COVID-19 positiva hace 2 meses.

78 Examen físico: Oximetría: 98% ambiental, frecuencia cardiaca: 110 lpm, temperatura: 37,6 °c;  
79 frecuencia respiratoria: 20 rpm, presión arterial: 106/70, peso: 57 Kg., fascia dolorosa. Piel:

80 eritema en región torácica anterior derecha, poli artralgia en cadera y dolor a la palpación en  
81 parrillas costales. Abdomen: Doloroso difuso a la palpación, impresiona mc burney positivo.  
82 Rangos articulares disminuidos en extremidades por presencia de dolor. Persistencia de fiebre  
83 y marcadores inflamatorios (Leucocitosis, linfopenia, proteína c reactiva elevada, dímero d  
84 elevado, pro bnp elevado, ferritina y fibrinógeno elevados) [Tabla 1], se plantea fenotipo MIS-  
85 C, inicia tratamiento inmunoglobulina humana exógena 2 gramos/kg/dosis, ácido  
86 acetilsalicílico 50mg/Kg y acetato metilprednisolona 2mg/Kg/día, al término cede fiebre y  
87 presenta mejoría clínica y disminución de marcadores inflamatorios con lo cual se procede al  
88 alta a domicilio. Posteriormente al día 9 de enfermedad reingresa por fiebre e incremento de  
89 marcadores inflamatorios catalogado como MIS-C refractario vs Infección Intrahospitalaria, se  
90 le indica cobertura antibiótica amplia y segundo pulso de inmunoglobulina, corticoides y  
91 antiagregante plaquetario. Ecocardiografía de reingreso coronarias normales, FOP 1,6 mm en  
92 cierre, disfunción diastólica ventrículo izquierdo grado leve, normo tensión pulmonar, no  
93 derrame pericárdico. Tomografía abdominal: hepatoesplenomegalia [Figura 1] y Radiografía de  
94 tórax: refuerzo broncovascular bilateral. [figura 2] A las 48 horas de término del tratamiento  
95 indicado, persiste fiebre, exantema y empeoramiento de analítica inflamatoria y día 11 de  
96 enfermedad dosaje de Interleukina-6 elevada [Tabla 1], se procede a indicar 3er ciclo de pulso  
97 inmunoglobulina con corticoide y anticoagulación profiláctica, sin respuesta. Se decide ampliar  
98 estudio de causa infecciosa negativa, hemato-oncologica y reumatológica. Al día 22 de  
99 enfermedad, febril y se evidencia incremento cuantitativo de marcadores de respuesta  
100 inflamatoria, se agrega anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia severa,  
101 hipertransaminemia, hipertrigliceridemia, [Tabla 1], se decide realizar aspirado medular óseo  
102 con informe de hemofagocitosis de granulocitos y plaquetas con presencia de histiocitos,  
103 concluyendo Linfocitosis hemofagocítica. Se obtiene resultado de anticuerpos  
104 antinucleares positivo con patrón nucleado moteado en título 1/320 y autoanticuerpos contra  
105 antígenos recombinantes Ro52 positivo, anticoagulante lupico positivo. Diagnóstico definitivo:  
106 Linfocitosis hemofagocítica secundaria a Debut de Lupus eritematoso sistémico, iniciando  
107 protocolo con quimioterapia (etoposido, ciclosporina, dexametasona, metrotexate). Dentro de  
108 su estudio se evidencia serología positiva para Bartonella Henselae. Presentó complicaciones  
109 secundarias a la quimioterapia, neutropenia febril, pancitopenia severa, recibiendo cobertura  
110 antibiótica de amplio espectro, anti fúngico y tratamiento para Bartonella, respondiendo al  
111 tratamiento, luego de casi un mes de sintomatología persistente, se evidencia respuesta  
112 satisfactoria, en rangos normales de marcadores inflamatorios y alta domiciliaria con protocolo  
113 de tratamiento para síndrome de activación macrofágica.

## 114 **DISCUSIÓN**

115 El fenotipo, mas frecuente en niños a consecuencia de la Pandemia por COVID-19 es el MIS-C,  
116 cuyo reconocimiento precoz para los pediatras debe ser un reto y la indicación apropiada en la  
117 terapéutica. Puede existir un sesgo numérico elevado en el diagnóstico de MIS-C, por eso  
118 reportamos que existen diversas enfermedades que pueden presentar clinica similar y tener  
119 una sobrevaloración de diagnostico MIS-C en nuestra población infantil. De la misma manera la  
120 utilización de terapia empírica sin tener diagnóstico definitivo, se debe valorar el costo-  
121 beneficio en la población infantil. Mencionar que el MIS-C debe ser un diagnostico sindrómico  
122 y siendo una entidad nosológica nueva y que la correlación epidemiológica es básica en la  
123 identificación.

124 El diagnóstico del LES no es común antes de los 10 años de edad y la edad promedio de  
125 presentación es 12,1 años. [2],[3]

126 Las secuelas y la mortalidad del Lupus eritematoso sistémico pediátrico se asocian con varios  
127 factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica  
128 (afroamericana, asiática e hispana)

129 La mayoría de los niños presentan fiebre, artralgias, artritis, erupciones cutáneas, mialgia,  
130 fatiga y pérdida de peso. Siendo estos síntomas bastante inespecíficos, por lo cual el paciente  
131 debe cumplir criterios diagnósticos determinados por el American Collage of Rheumatology.  
132 [4]

133 El síndrome de linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una consecuencia de la “tormenta de  
134 citoquinas” y se caracteriza por recuento bajo de células sanguíneas (citopenia) e insuficiencia  
135 multiorgánica, que afecta al pulmón, hígado, riñón y corazón. Además de las citoquinas séricas  
136 elevadas, las altas concentraciones de ferritina son características de este síndrome. Los  
137 macrófagos que expresan CD163 son la fuente de ferritina, por lo que el SHLH se conoce  
138 alternativamente como síndrome de activación de macrófagos. En este sentido, una ferritina  
139 sérica elevada también es un biomarcador de mal pronóstico. [5]

140 En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica de MIS-C, se  
141 recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso. Se ha descrito que un 26-55% de  
142 los pacientes con MIS-C tienen RT-PCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva. [6], [7]

143 En el caso pediátrico que reportamos inicialmente se identifico la mayoría de los criterios CDC  
144 para MIS-C, con RT-PCR negativa con serología negativa (10% serología IgG negativa), pero  
145 contacto familiar COVID-19 positivo, se brindo tratamiento estandarizado, catalogado como  
146 refractario, pero no se inicio esquema de segunda línea tratamiento refractario, se decidió  
147 ampliar estudios diagnósticos diferenciales con entidades que coinciden con clínica de MISC, y  
148 una de ellas es Lupus Eritematoso Sistémico en niño joven.

149 La finalidad de este reporte de caso es conscientizar a los profesionales de salud a identificar y  
150 ampliar estudios en entidades nosológicas que comparten criterios de MISC, y que en algunos  
151 casos puede ser mortales si no se llega a un diagnóstico definitivo.

152

## 153 REFERENCIAS

- 154 1. CDC U. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory  
155 Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
- 156 2. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*, 52  
157 (2005), pp. 443-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2005.01.010>
- 158 3. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. Sex differences in pediatric  
159 systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol*  
160 *Immunol Infect*, 32 (1999), pp. 173-8
- 161 4. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals MJ, Jiménez S, et al. Systemic  
162 lupus erythematosus in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34  
163 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*.  
164 1998;57:456-9.
- 165 5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-  
166 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care*  
167 *Med*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

- 168 6. E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny, M. Kaforou, C.E. Jones, P. Shah, PIMS-TS Study  
169 Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia, et al. Clinical Characteristics of 58  
170 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated  
171 With SARS-CoV-2. JAMA, 324 (2020), pp. 259-269.  
172 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>  
173 7. J. Toubiana, C. Poirault, A. Corsia, F. Bajolle, J. Fourgeaud, F. Angoulvant, et al.  
174 Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19  
175 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. BMJ., 369 (2020), pp.  
176 m2094. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

Tabla 1. Resultados de laboratorio clínico.												
VARIABLE	RANGO DE REFERENCIA (*)	DÍA 0	DÍA 4	DÍA 9	DÍA 11	DÍA 12	DÍA 15	DÍA 22	DÍA 37	DÍA 39	DÍA 48	DÍA 59
Recuento de Leucocitos (X10 <sup>3</sup> /uL)	5,0-14,5	20,26	11,30	25,76	21,63	16,28	11,45	9,07	2,45	5,29	11,01	8,61
Recuento de Neutrófilos (X10 <sup>3</sup> /uL)	1,8-8,0	17,91	8,60	24,12	19,65	14,11	9,02	6,4	0,78	2,70	6,09	4,04
Recuento de Linfocitos (X10 <sup>3</sup> /uL)	0,9-5,2	1,10	1,69	1,05	1,29	0,98	1,55	1,98	1,05	1,38	3,73	4,13
Hemoglobina (g/dl)	11,5-15,5	12,7	12	11,3	11,2	10,9	11,1	10,2	12	11,1	9,9	9,9
Plaquetas (X10 <sup>3</sup> /uL)	150-400	318	309	382	405	309	229	79	195	132	393	517
Urea (mg/dl)	22-55	30	32,1	21,4	27,8	21,4	15	25,7		19,3	21,4	44,9
Creatinina (mg/dl)	0,3-0,7	0,45	0,29	0,44	0,48	0,34	0,34	0,36		0,38	0,32	0,58
Albúmina (g/dl)	3,2-4,8	4,38	3,66	3,42	3,23	2,78	2,86	3,09	4,17	3,44	3,42	4,95
LDH (U/l)	120-246	297	304			368	723	2760	671	665	582	291
Colesterol (mg/dl)	<200			109		76	102	104			164	254
Triglicéridos (mg/dl)	<250			117		93	102	313			316	275
Ferritina (ng/ml)	28-365	1409		5985	8592		32473	75706			5776	1949
Proteína C Reactiva (mg/dl)	0-1,0	23,7	12,7	10,8	13,4	17,3	11,4	8,4		10,8	3,7	
TGO (U/l)	10-35	29	43	43	40	62	76	651	153	141	125	64
TGP (U/l)	10-49	34	30	48	37	44	37	424	189	191	159	148
CPK (U/l)	34-145	23		18			23					
CPK-MB (ng/ml)	0-6		0,3		<0,3							
PRO-BNP (pg/ml)	0-125	9,3	278,1		NHR			158				
Troponinas (ng/ml)	0-0,01	<0,003	<0,003		0,005			<0,003				
Fibrinógeno (mg/dl)	200-400	632,04	468,9	521,02	420,49	371,4	342,07	201,62		422,69	453,45	561,2
Dímero D (ug/ml)	0-0,54	5,23		1,7	4,3	22,95	16,41	29,37		6,45		
IL-6 (pg/ml)	0-2,0				77,2							

(\*) Rango de referencia en pediatría

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217



218 Figura 1: Tomografía Abdominal: Se observa leve hepatomegalia, hígado de 149 mm,  
219 parénquima homogéneo, no evidencia de lesiones focales ni difusas. Vesícula biliar sin  
220 alteraciones. Leve esplenomegalia bazo de 101 mm, homogéneo.

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231



232 Figura 2: Radiografía de torác: refuerzo broncovascular bilateral.