



DOI: <https://doi.org/10.46296/yc.v10i18.0884>

## LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A CITOMEGALOVIRUS EN UN LACTANTE MENOR: REPORTE DE UN CASO

### HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SECONDARY TO CYTOMEGALOVIRUS IN AN INFANT: A CASE REPORT

Mancheno-Romero Anais Elizabeth <sup>1</sup>; Rojas-Malavé Betzy Paola <sup>2</sup>;  
Salcedo-Velarde Isabel María <sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador.  
Correo: anais.mancheno@cu.ucsg.edu.ec

#### Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio potencialmente mortal, caracterizado por una activación exagerada e incontrolada del sistema inmunitario. Se presenta el caso de un lactante menor masculino de 2 meses de edad, sin antecedentes perinatales de relevancia, que ingresa con cuadro de 8 días de evolución con fiebre persistente, síntomas gastroentéricos, palidez y distensión abdominal. Los hallazgos clínicos y de laboratorio revelaron pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia (18.150 ng/mL), hipofibrinogenemia e hipertransaminasemia. El estudio de médula ósea confirmó la presencia de hemofagocitosis, cumpliendo 6 de los 8 criterios diagnósticos del protocolo HLH-2004 de la Histiocyte Society. La PCR/ADN para Citomegalovirus (CMV) en médula ósea resultó positiva con carga viral de 10.084 copias/mL, estableciéndose el diagnóstico de LHH secundaria a infección por CMV. El paciente recibió manejo multidisciplinario con el protocolo HLH-2004 (dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día, inmunoglobulina intravenosa) y valganciclovir (16 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas durante 28 días). Presentó complicaciones asociadas incluyendo sepsis por *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina relacionadas con el catéter venoso central, así como hipertensión arterial transitoria e hiperfiltración renal. Tras 34 días de hospitalización en área de cuidados intensivos e intermedios pediátricos, el paciente fue dado de alta con evolución favorable, sin recurrencia de citopenias y con descenso progresivo de marcadores inflamatorios. Este caso subraya la importancia de incluir la LHH en el diagnóstico diferencial de todo lactante con fiebre prolongada, pancitopenia y hepatoesplenomegalia, y destaca el CMV como desencadenante relevante en esta franja etaria.

**Palabras claves:** linfohistiocitosis hemofagocítica; citomegalovirus; lactante; pancitopenia; protocolo HLH-2004; síndrome hiperinflamatorio.

#### Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a life-threatening hyperinflammatory syndrome characterized by an exaggerated and uncontrolled activation of the immune system. We report the case of a 2-month-old male infant with no significant perinatal history, presenting with an 8-day history of persistent fever, gastrointestinal symptoms, pallor, and abdominal distension. Clinical and laboratory findings revealed pancytopenia, hepatosplenomegaly, hyperferritinemia (18,150 ng/mL), hypofibrinogenemia, and hypertransaminasemia. Bone marrow aspiration confirmed hemophagocytosis, fulfilling 6 of the 8 diagnostic criteria of the HLH-2004 protocol from the Histiocyte Society. CMV PCR/DNA in bone marrow was positive with a viral load of 10,084 copies/mL, establishing the diagnosis of HLH secondary to CMV infection. The patient received multidisciplinary management with the HLH-2004 protocol (dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup>/day, intravenous immunoglobulin) and valganciclovir (16 mg/kg/dose orally every 12 hours for 28 days). Complications included central venous catheter-related sepsis due to ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, as well as transient arterial hypertension and renal hyperfiltration. After 34 days of hospitalization in pediatric intensive and intermediate care, the patient was discharged with favorable outcome, without recurrence of cytopenias and with progressive decline of inflammatory markers. This case underscores the importance of including HLH in the differential diagnosis of any infant with prolonged fever, pancytopenia, and hepatosplenomegaly, and highlights CMV as a relevant trigger in this age group.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis; cytomegalovirus; infant; pancytopenia; HLH-2004 protocol; hyperinflammatory syndrome.

#### Información del manuscrito:

**Fecha de recepción:** 17 de febrero de 2026.

**Fecha de aceptación:** 20 de abril de 2026.

**Fecha de publicación:** 25 de mayo de 2026.



## 1. Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), también conocida como síndrome de activación macrofágica (SAM) en el contexto de enfermedades reumáticas, es un trastorno hiperinflamatorio severo y potencialmente fatal. Se caracteriza por una activación inmunitaria descontrolada mediada principalmente por linfocitos T CD8+ y macrófagos activados, que conduce a niveles elevados de citocinas proinflamatorias —especialmente interferón-gamma, interleucina-18 y factor de necrosis tumoral alfa— generando daño tisular difuso e insuficiencia multiorgánica.<sup>12</sup>

Clásicamente se distinguen dos formas: la LHH primaria o familiar (LHH-F), de origen genético y asociada principalmente a mutaciones en genes que regulan la función citotóxica de los linfocitos NK y T (*PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, entre otros), y la LHH secundaria (LHH-S), que se desencadena por infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes en individuos con mayor o menor predisposición genética subyacente.<sup>34</sup>

Dentro de los desencadenantes infecciosos de la LHH secundaria, el virus de Epstein-Barr (VEB) es el agente más frecuentemente documentado; sin embargo, el Citomegalovirus (CMV) ha emergido como un gatillo relevante, especialmente en la población pediátrica menor de 12 meses.<sup>56</sup> La infección primaria por CMV en lactantes puede cursar de forma grave, con afectación multiorgánica y una respuesta inmune aberrante que facilita la activación hemofagocítica.<sup>7</sup>

El diagnóstico de LHH se establece mediante los criterios del protocolo HLH-2004 de la Histiocyte Society, que requiere cumplir al menos 5 de 8 criterios: fiebre, esplenomegalia, citopenias en dos o más líneas celulares, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, baja o nula actividad de células NK, ferritina sérica  $\geq 500$  ng/mL, y elevación de CD25 soluble (cadena alfa del receptor de IL-2).<sup>8</sup>

La LHH es una emergencia médica cuya mortalidad sin tratamiento supera el 90%. El inicio temprano del protocolo HLH-2004, que incluye dexametasona, etopósido y ciclosporina A, ha mejorado



significativamente el pronóstico. En casos secundarios a infecciones tratables, el control del agente causal puede ser suficiente, reservándose los agentes citotóxicos para casos refractarios o de origen primario.<sup>910</sup>

Dado que la presentación en lactantes menores es infrecuente y su diagnóstico representa un desafío clínico por la amplitud del diagnóstico diferencial, presentamos el caso de un lactante de 2 meses con LHH secundaria a infección por CMV, con el objetivo de contribuir al reconocimiento temprano de esta entidad y destacar las particularidades de su manejo en esta franja etaria.

## **2. Presentación del caso**

Lactante masculino de 2 meses de edad, sin antecedentes perinatales de relevancia documentados, nacido de madre con antecedente de infecciones urinarias de repetición durante el segundo trimestre del embarazo (tratadas pero no curadas), anemia gestacional en tratamiento con hierro y antecedente materno personal de hepatitis B en la infancia; tío materno fallecido por patología hepática de causa no

especificada. El paciente acude por cuadro clínico de 8 días de evolución caracterizado por fiebre de hasta 38 °C, náuseas con vómitos en dos ocasiones por día, distensión abdominal, deposiciones diarreicas líquidas sin moco ni sangre (hasta 6 por día) e irritabilidad progresiva. Fue medicado de forma ambulatoria sin presentar mejoría.

A su llegada a emergencias paciente con aspecto pálido y petequias en extremidades. A la auscultación: taquicardíaco y taquipnéico. Abdomen globuloso, doloroso a la palpación, con hepatomegalia dura y dolorosa palpable 5 cm por debajo del reborde costal derecho, y esplenomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Signos vitales dentro del percentil 50-90 para la edad. Se inicia soporte de oxígeno por cánula nasal de bajo flujo con saturaciones superiores al 96%.

La biometría hemática reveló anemia microcítica hipocrómica regenerativa (hemoglobina 5,9 g/dL, hematocrito 18,2%) con reticulocitos corregidos en 2,2%; leucocitos 10.860/mm<sup>3</sup> con neutropenia moderada (RAN 790/mm<sup>3</sup>), y trombocitopenia grave (plaquetas 45.000/mm<sup>3</sup>). Se

documentó elevación de LDH 3.409 U/L, TGO 362 U/L, TGP 1.145 U/L, tiempo de protrombina 23,6 s (INR 2,3) y ácido láctico 6,6 mmol/L. Función renal conservada. Electrolitos séricos, calcio y fósforo normales. Radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. PCR 25 mg/L, procalcitonina 0,42 ng/mL.

Ante la presencia de síndrome anémico, se realizó transfusión de concentrado de glóbulos rojos (10 mL/kg). Por neutropenia febril se tomaron policultivos y se inició cobertura antibiótica empírica con ampicilina y gentamicina. El paciente fue valorado por Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) ante la gravedad del cuadro.

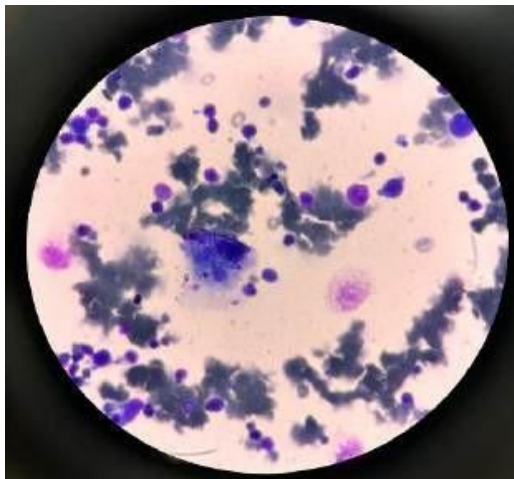
Los estudios ampliados evidenciaron: GGT 167–1.670 U/L, fosfatasa alcalina 296 U/L, alfafetoproteína elevada (75,40 ng/mL); serologías para hepatitis A, B y C, TORCH (toxoplasma, rubéola, herpes virus I y II), dengue, VIH, SARS-CoV-2, adenovirus y rotavirus: negativas. Complemento C3 36,1 mg/dL y C4 5,4 mg/dL (bajos). IgG 1.806, IgA 16, IgM 541 mg/dL. Dímero D 7,49 µg/mL. La ferritina sérica alcanzó 18.150 ng/mL, fibrinógeno 114 mg/dL

(hipofibrinogenemia), triglicéridos 139 mg/dL.

El frotis de sangre periférica reportó anisocitosis +, linfocitos atípicos 25%, linfocitos 61%, plaquetas 30.000/mm<sup>3</sup>. La ecografía abdominal y la tomografía computarizada de abdomen y pelvis confirmaron hepatomegalia (lóbulo derecho de 9 cm) y esplenomegalia homogénea (bazo 9 cm), sin masas tumorales, con ganglios mesentéricos visibles y vesícula biliar distendida con paredes engrosadas. La tomografía de cráneo simple y la ecografía transfontanelar evidenciaron sangrado subependimario grado I a nivel del núcleo caudado derecho, sin edema ni dilatación ventricular. La tomografía de tórax mostró infiltrados intersticio-alveolares parahiliales bilaterales.

Ante la sospecha de síndrome hemofagocítico, se realizó aspirado de médula ósea, que evidenció médula hipercelular y heterogénea, hiperplasia eritroide, megacariocitos disfuncionales y hemofagocitos, sin presencia de blastos. El frotis de sangre periférica mostró linfocitos atípicos (hasta 25%).

**Figura 1.** Frotis de médula ósea teñido con Wright–Giemsa. Se observa histiocito de gran tamaño con citoplasma abundante que contiene material hematopoyético fagocitado, compatible con hemofagocitosis.



Con base en los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos, el paciente cumplió 6 de los 8 criterios del protocolo HLH-2004<sup>8</sup>: (1) fiebre persistente  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; (2) esplenomegalia; (3) pancitopenia (neutropenia severa + anemia regenerativa + trombocitopenia  $25.000/\text{mm}^3$ ); (4) hipofibrinogenemia ( $<150\text{ mg/dL}$ ); (5) hemofagocitosis en médula ósea; (6) ferritina sérica elevada ( $18.150\text{ ng/mL}$ ). La PCR/ADN para CMV en médula ósea resultó positiva con carga viral de  $10.084\text{ copias/mL}$ , y la CMV ADN/PCR en sangre periférica confirmó carga viral de  $10.084\text{ copias/mL}$ . El estudio de PCR/ADN para virus de Epstein-Barr en médula ósea fue negativo. Se estableció el diagnóstico definitivo de

linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a infección por Citomegalovirus.

Se inició el protocolo HLH-2004<sup>8</sup> con dexametasona  $10\text{ mg/m}^2/\text{día}$  IV durante las primeras dos semanas (con descenso progresivo posterior) e inmunoglobulina intravenosa  $0,5\text{ g/kg}$  una vez por semana durante 4 semanas. Etopósido y ciclosporina A fueron diferidos por disfunción hepática y renal concomitantes. Ante el hallazgo de CMV, se inició valganciclovir oral  $16\text{ mg/kg/dosis}$  cada 12 horas por 28 días (con posibilidad de extensión a 6 meses según la evolución clínica). El esquema antibiótico inicial (ampicilina + gentamicina) fue escalado a cefepime + vancomicina tras confirmarse el diagnóstico de LHH, y posteriormente modificado a meropenem + vancomicina ante el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Staphylococcus aureus* cepa MLSB en hemocultivos (relacionados con el catéter venoso central, que fue retirado el día 17 de hospitalización).

Durante la hospitalización se documentaron: (1) sepsis por catéter a *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Staphylococcus aureus* MLSB,

tratada exitosamente con meropenem + vancomicina durante 14 días; (2) hipertensión arterial transitoria (hasta el percentil 95 para la edad), asociada a la administración de inmunoglobulina intravenosa y corticoterapia, manejada con hidralazina de rescate y medidas no farmacológicas; (3) hiperfiltración renal (FG 119–390 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), con Doppler renal sin estenosis; (4) hemorragia subependimaria grado I sin evolución clínica neurológica adversa; (5) candidiasis oral, tratada con nistatina tópica; (6) rash cutáneo maculopapular eritematoso en cara, tronco y extremidades compatible con manifestación cutánea por CMV; (7) deposiciones con sangre oculta, de resolución espontánea con medidas de soporte.

La respuesta al tratamiento fue progresiva y favorable. La ferritina descendió de 18.150 a 5.220 ng/mL (día 6) y luego a 680 ng/mL (día 8), con normalización posterior. Las citopenias se resolvieron: leucocitos 9.440/mm<sup>3</sup>, neutrófilos absolutos 6.130/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9,5 g/dL, plaquetas 112.000/mm<sup>3</sup> (día 8). La LDH descendió de 3.409 a 440 U/L. Las transaminasas se normalizaron

(TGO 37, TGP 32 U/L). La carga viral de CMV en sangre descendió de 10.084 a 201 copias/mL (día 14 de valganciclovir). El fondo de ojo fue normal en dos evaluaciones. El complemento C3 y C4 se normalizaron al alta. El paciente fue dado de alta hospitalaria al día 34, en condiciones estables, con prednisona oral en descenso, valganciclovir completado, y plan de seguimiento multidisciplinario ambulatorio por hematología, infectología, nefrología, reumatología, oftalmología (con control en 2 meses) y otorrinolaringología (pendiente estudio BERA por riesgo de hipoacusia por CMV).

### 3. Resultados y discusión

La LHH es un síndrome poco frecuente pero de alta mortalidad si no se diagnostica y trata oportunamente. Su incidencia se estima en 1,2 casos por millón de habitantes por año, con una mortalidad histórica superior al 90% en ausencia de tratamiento.<sup>111</sup> En lactantes menores, su presentación es especialmente infrecuente y desafiante, ya que los síntomas iniciales —fiebre, vómitos, diarrea,



irritabilidad y hepatoesplenomegalia— pueden confundirse fácilmente con infecciones comunes, enfermedades metabólicas de depósito lisosomal (como Niemann-Pick o Gaucher) o síndromes infiltrativos de etiología oncológica.<sup>312</sup>

En el caso presentado, el paciente ingresó con un cuadro de aspecto gastroentérico febril que rápidamente evidenció marcadores de activación inmunitaria extrema. La ferritina de 18.150 ng/mL constituye un hallazgo altamente sugestivo: valores superiores a 500 ng/mL tienen una sensibilidad del 84% para LHH, y por encima de 10.000 ng/mL alcanzan una especificidad del 96% en la edad pediátrica.<sup>13</sup> La rápida progresión a pancitopenia con hipofibrinogenemia y hemofagocitosis en el mielograma dentro de las primeras 48–72 horas de hospitalización pone en evidencia la dinámica acelerada de esta enfermedad.

El CMV como agente etiológico de la LHH secundaria ha sido reportado en múltiples series pediátricas, aunque su frecuencia exacta varía según la región y la metodología de detección.<sup>56</sup> En un metaanálisis

reciente, el CMV fue responsable de aproximadamente el 15–20% de las LHH secundarias de origen infeccioso en niños menores de 1 año.<sup>7</sup> El mecanismo fisiopatológico propuesto implica la activación directa de células dendríticas y macrófagos por el CMV, con sobreproducción de IFN- $\gamma$  e IL-18, induciendo la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos y la consiguiente fagocitosis de elementos hematológicos.<sup>14</sup>

Es relevante destacar que la presencia de anticuerpos IgG positivos para CMV (15,48 U/mL) con IgM negativa en el perfil TORCH inicial podría interpretarse como infección materna previa. Sin embargo, la confirmación por PCR/ADN en médula ósea con carga viral de 10.084 copias/mL establece inequívocamente la infección activa. Este hallazgo resalta la superioridad de las técnicas moleculares frente a la serología para el diagnóstico en lactantes, dada la transferencia pasiva de anticuerpos maternos.<sup>15</sup>

El protocolo HLH-2004 de la Histocyte Society<sup>8</sup> constituye el estándar de tratamiento, basado en dexametasona, etopósido y ciclosporina A. En este caso,

etopósido y ciclosporina fueron diferidos inicialmente por la presencia de disfunción hepática severa (TGP 1.145 U/L, INR 2,3) y alteración de la función renal, decisión clínicamente razonada y respaldada por la literatura.<sup>9</sup> La buena respuesta al tratamiento inmunosupresor con dexametasona e inmunoglobulina intravenosa, junto al control antiviral con valganciclovir, permitió la resolución del cuadro sin necesidad de escalar a quimioterapia citotóxica, lo cual es factible en LHH secundaria bien identificada y tratada a tiempo.<sup>16</sup>

El valganciclovir oral a 16 mg/kg/dosis cada 12 horas durante 28 días es la dosis recomendada para lactantes con infección por CMV de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes, y su uso en el contexto de LHH asociada a CMV ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y favorecer la remisión del síndrome inflamatorio.<sup>17,18</sup>

Las complicaciones presentadas en este caso reflejan la fragilidad inmunológica del paciente: la sepsis por catéter central con gérmenes de alta resistencia (*K. pneumoniae* BLEE y *S. aureus* MLSB) subraya el

riesgo intrínseco de los accesos vasculares en pacientes inmunocomprometidos con pancitopenia severa. La hemorragia subependimaria grado I documentada en la neuroimagen, sin manifestaciones clínicas, es una complicación reconocida en LHH grave por el estado de coagulopatía de consumo (trombocitopenia + hipofibrinogenemia), con buen pronóstico en ausencia de extensión.<sup>19</sup>

La sospecha de inmunodeficiencia subyacente, planteada por el servicio de alergología-inmunología ante la hipocomplementemia (C3 y C4 bajos) y la presentación tan precoz, es clínicamente relevante. Si bien estos valores se normalizaron al alta —posiblemente relacionados con consumo por el cuadro infeccioso y la falla hepática— se recomienda la realización de un panel de errores innatos de la inmunidad por secuenciación genética a las 4 semanas de libre de transfusiones, para descartar una LHH primaria o un déficit inmune combinado subyacente.<sup>20</sup>

La evaluación audiológica mediante el estudio BERA (potenciales evocados auditivos del tronco



encefálico) es mandatoria en todo lactante con infección por CMV confirmada, dado el riesgo de hipoacusia neurosensorial, que puede presentarse incluso en ausencia de otros datos clínicos de infección congénita o perinatal.<sup>21</sup>

#### **4. Conclusiones**

La LHH secundaria a infección por CMV en lactantes menores es una entidad poco frecuente pero potencialmente letal, que requiere un alto índice de sospecha clínica. La tríada fiebre persistente, pancitopenia y hepatoesplenomegalia en un lactante debe motivar la evaluación urgente de criterios diagnósticos de LHH. La confirmación etiológica por técnicas moleculares (PCR/ADN en médula ósea) es indispensable, especialmente en la primera infancia donde la serología tiene limitaciones. El tratamiento oportuno con el protocolo HLH-2004 combinado con terapia antiviral específica (valganciclovir) fue determinante para la resolución del cuadro en este paciente. La individualización del esquema inmunosupresor ante la disfunción orgánica —diferiendo etopósido y ciclosporina— fue una

decisión apropiada que evitó toxicidad adicional sin comprometer el resultado.

Este caso contribuye a la literatura pediátrica latinoamericana sobre LHH en lactantes menores, refuerza la relevancia del CMV como desencadenante infeccioso en esta franja etaria, y destaca la necesidad de un enfoque multidisciplinario que incluya hematología, infectología, cuidados intensivos pediátricos y otras especialidades para el manejo integral de estas presentaciones.

Se recomienda el seguimiento ambulatorio prolongado, incluyendo vigilancia audiológica con el estudio BERA, oftalmológica por riesgo de coriorretinitis tardía, inmunológica para descartar inmunodeficiencia primaria y hematológica por riesgo de recaída, como parte del protocolo de alta de estos pacientes.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

#### **Financiamiento**

Este reporte de caso no recibió financiamiento externo de ninguna institución pública ni privada.

## Consentimiento informado

Se obtuvo consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente para la publicación de los datos clínicos de este caso, preservando la confidencialidad de la identidad del menor de acuerdo con las normas éticas internacionales.

## Bibliografía

1. Henter JI, 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(2):124–31. doi: 10.1002/pbc.21039
2. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):481–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
3. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(3):263–80. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.001
4. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, Coniglio ML, Da Ros M, Ciambotti B, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front Immunol*. 2014;5:167. doi: 10.3389/fimmu.2014.00167
5. Bode SF, Lehmberg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt UZ, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):213. doi: 10.1186/ar3843
6. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(10):1324–37.
7. Huang DB, Wu JJ, Hamill RJ. Reactive hemophagocytosis associated with the initiation



- of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6–7):516–9. doi: 10.1080/00365540410020532
8. Histiocyte Society. HLH-2004: Treatment Protocol of the Second International HLH Study. Histiocyte Society; 2004. Disponible en: <https://www.histiocytesociety.org>
9. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Bhatt S, DeLaat C, Krentz A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica.* 2015;100(8):997–1004. doi: 10.3324/haematol.2015.123562
10. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):101–9. doi: 10.1002/pbc.24188
11. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine.* 2012;79(4):356–61. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.10.015
12. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(6):601–8. doi: 10.3201/eid0606.000608
13. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1227–35. doi: 10.1002/pbc.21423
14. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S82–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.014
15. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41(3):192–7. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015
16. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2016;4(8):869–79. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015



10.1080/21678707.2016.11  
96834

10.1097/PCC.000000000000  
00078

17. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933–43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599
18. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev*. 2011;87(11):723–8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021
19. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(5):401–8. doi: 10.1080/21678707.2016.1196834
20. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
21. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):149–54. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002