

# Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a *Toxoplasma* post-trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to *Toxoplasma* following haploidentical stem cell transplantation



IMAGENES  
EN HEMATOLOGIA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 3: 92-95  
Septiembre - Diciembre 2021

Wernicke GJ, Castro MB, Castellanos LR, Sánchez AG, Sánchez AV, Ricchi B, Basquiera AL.

Hospital Privado Universitario de Córdoba – Córdoba – Argentina

germanjosewernicke@gmail.com

Fecha recepción: 29/7/2021  
Fecha aprobación: 14/12/2021

**Palabras claves:** linfohistiocitosis hemofagocítica, *Toxoplasma gondii*, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Toxoplasma gondii*, hematopoietic progenitor cell transplantation.

### Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un trastorno hiperinflamatorio potencialmente mortal originado por alteración en la regulación inmunitaria. La HLH que ocurre posterior a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es infrecuente y su diagnóstico puede ser un desafío, ya que los criterios diagnósticos se superponen con las complicaciones comunes posteriores al TCPH, como la enfermedad injerto contra huésped (EICH), las infecciones, o ambas situaciones. Presentamos una paciente que desarrolló una HLH secundaria a reactivación de *Toxoplasma gondii*.

### Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening hyperinflammatory disorder of immune regulation. HLH following hematopoietic

progenitor cell transplantation (HSCT) is unusual and the diagnosis may be challenging because diagnostic criteria overlap with common complications after HSCT, such as graft-versus-host disease and infections. We present a patient who developed HLH secondary to *Toxoplasma gondii* reactivation.

### Caso clínico

Mujer de 50 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no especificada (OMS, 2016) de riesgo intermedio según ELN 2017. Realizó inducción con esquema 7/3 logrando remisión completa y dos consolidaciones con dosis altas de Ara-C + antraciclinas, alcanzando enfermedad residual medible negativa pre-TCPH. En los estudios pre-TCPH la paciente fue seropositiva para *Toxoplasma* (IgG 1/64) y el donante seronegativo. Se efectuó trasplante haploidéntico con su hijo como donante, ABO

compatible, sin discordancia de citomegalovirus (CMV) (R+/D+). Se utilizó un acondicionamiento mieloablativo con fludarabina, ciclofosfamida y busulfán, seguido de profilaxis para EICH con ciclofosfamida postrasplante, tacrolimus y micofenolato. En el curso del trasplante presentó fiebre sin foco, sin aislamiento de gérmenes. Cumplió tratamiento antibiótico empírico sin otras interurrencias. El injerto de neutrófilos se alcanzó el día +16 post-TCPH, sin lograr injerto de plaquetas hasta el día +28. Fue dada de alta al día +23 con pentamidina como profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*, sin EICH. El quimerismo al día +30 post-TCPH fue de 100% del donante.

Al día +50 post-TCPH la paciente presentó fiebre y pancitopenia asociada a reactivación de CMV, por lo que recibió tratamiento antiviral con foscarnet. A pesar del tratamiento, los registros febriles persistieron y se profundizó la pancitopenia (GB: 2.000/mm<sup>3</sup>, N: 60%, L: 10%, Hb: 8,3 g/dL, plaquetas 22.000/mm<sup>3</sup>) con requerimiento transfusional, alcanzando valores de ferritina de 5800 ng/mL, proteína C reactiva de 11,38 mg/dL, triglicéridos 226 mg/dL y fibrinógeno 304 mg/dL. La evaluación del medulograma evidenció hemofagocitosis prominente (Figura 1A) e histiocitos con presencia de inclusiones citoplasmáticas (Figura 1B). La biopsia de médula ósea fue hiper celular e informó hemofagocitosis, estructuras

cocoides citoplasmáticas PAS (Figura 2) y GIEMSA positivas. La paciente cumplió con cinco de los ocho criterios diagnósticos de HLH según HLH-2004 (fiebre, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en la médula ósea), con un índice H de 218 puntos con una probabilidad de 93-96% de síndrome hemofagocítico.

Se realizó PCR para *Toxoplasma gondii* en sangre medular y fue positiva (Figura 3).

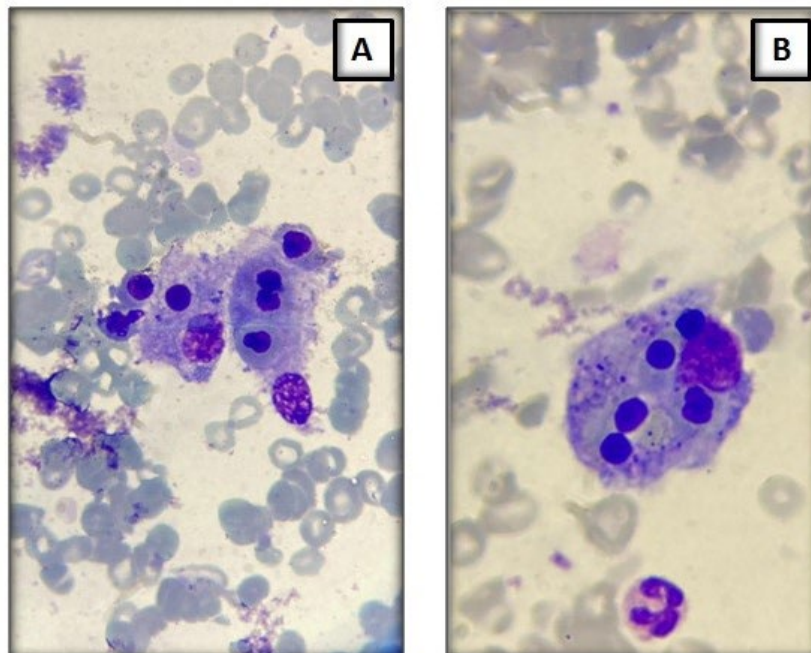
Se instauró tratamiento con trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX) con buena evolución clínica y de laboratorio.

### Discusión

Los pacientes que reciben TCPH y tienen antecedente de toxoplasmosis pueden desarrollar una enfermedad sistémica secundaria por reactivación y, en raras ocasiones, conducir a una HLH con tasa de mortalidad elevada.

La reactivación de *T. gondii* es más frecuente durante los primeros meses posterior al trasplante, y el riesgo es mayor si hay una reconstitución inmune retardada o EICH que requiera aumentar la inmunosupresión. El donante seropositivo / receptor seronegativo (D+ / R-) parece tener un riesgo menor que el donante seronegativo / receptor seropositivo (D- / R+). La profilaxis con TMP/SMX es efectiva

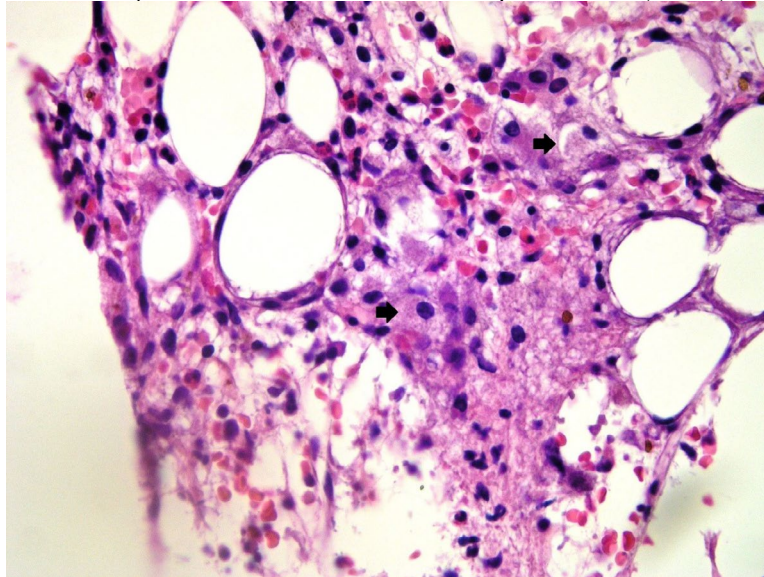
**Figura 1.** Aspirado de médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa. Visualización de 100X que evidencia histiocitos con material fagocitado (A) y eritrofagocitosis (B).



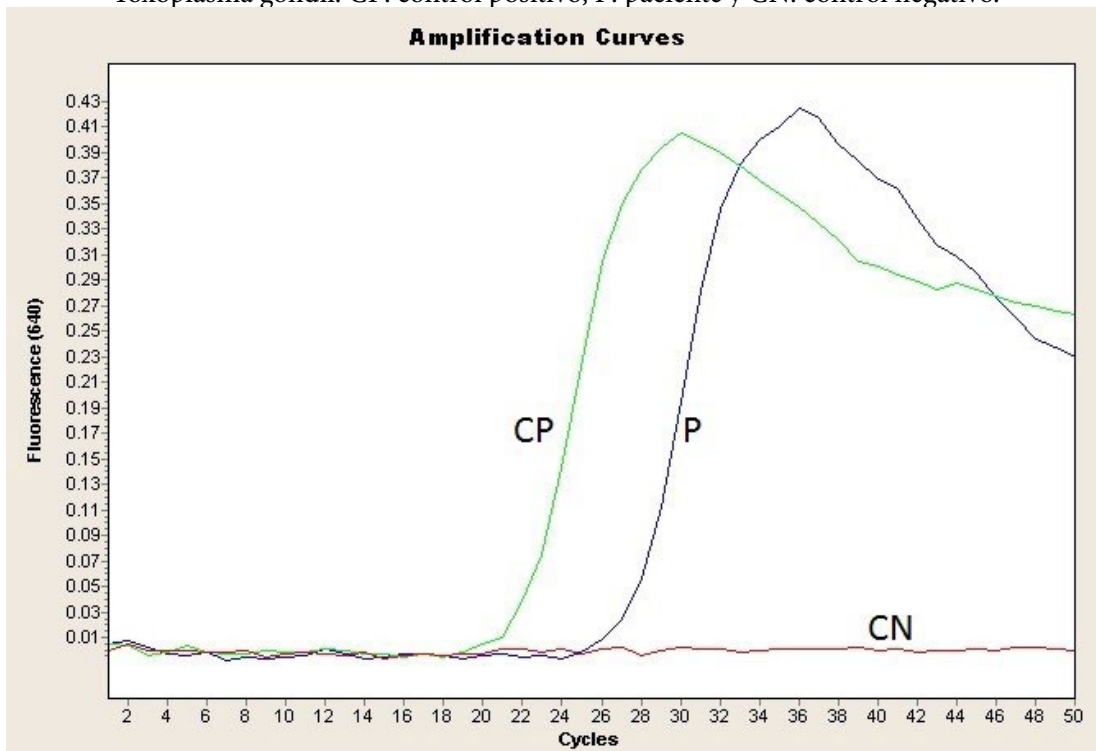
para *T. gondii* y además contra *Pneumocystis*, *Nocardia* y *Listeria*. La PCR para toxoplasmosis debería ser realizada en pacientes febriles que son seropositivos, y se debe

considerar la terapia empírica cuando ocurre sepsis, signos y síntomas neurológicos o pulmonares, principalmente en países de alta prevalencia.

**Figura 2.** Biopsia de médula ósea. Tinción PAS Visualización de 40X. Células macrofágicas con detritus celular, y estructuras cocoides intracitoplasmáticas (flecha).



**Figura 3.** Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR). Se amplificó un fragmento de 134 pares de bases mediante iniciadores y sondas específicas dirigidos a una región repetitiva del genoma del *Toxoplasma gondii*. CP: control positivo, P: paciente y CN: control negativo.



**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Komitopoulou A, Goussetis E, Oikonomopoulou C et al. Toxoplasma gondii: How fatal is it in pediatric allogeneic bone marrow transplantation setting? *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13226.
2. Sanchez-Petitto G, Holtzman NG, Bukhari A et al. Toxoplasma-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis after haploidentical allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13242.
3. Conrad A, Le Marechal M, Dupont D et al. A matched case-control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: still a devastating complication. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Jul;22(7):636-41.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.