



REPORTE DE CASO

Presentación inusual de enfermedad de Crohn asociada con síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica: a propósito de un caso

Unusual presentation of Crohn disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome: a case report

Carlos Augusto Cuadros Mendoza^{1,a}, Johon Francisco Garces Camacho^{1,b},
 Liz Mary Lacouture Acuña^{2,c}, Viviana Parra Izquierdo^{3,d}, Adriana Lucia Castillo Rincón^{4,e},
 Silvia María Toscano Rodríguez^{4,f}, Delbert Giovany Beltrán Avendaño^{5,g},
 José Antonio Vargas Soler^{6,h}

¹ Centro de Salud Digestiva Pediátrica, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

² Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Centro de Excelencia Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Servicio de Instituto de pediatría-Hospitalización, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁵ Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Servicio de Infectología pediátrica, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

^a Médico Gastroenterólogo pediátrico líder. ^b Médico Gastroenterólogo pediátrico. ^c Médico residente de cuidados intensivos pediátricos. ^d Médica Gastroenteróloga líder. ^e Médica pediatra líder. ^f Médica pediatra. ^g Médico Reumatólogo pediatra. ^h Médico Infectólogo pediatra.

RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica y multifactorial que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, con manifestaciones sistémicas, extraintestinales y atípicas. El síndrome de activación macrofágica o síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una condición inflamatoria grave y poco común, que puede presentarse en enfermedades subyacentes como infecciones, neoplasias o patologías autoinmunes, cuya asociación con EC es extremadamente rara. Describimos el caso de un masculino de 8 años con síntomas inespecíficos como dolor en miembros inferiores, lumbalgia y dolor abdominal progresivo, evolucionando a insuficiencia respiratoria y choque cardiogénico, requiriendo ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Presentó bicitopenia, fiebre persistente, exantema, derrame pleural bilateral, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y signos de inflamación sistémica, por lo cual se sospechó HLH. Se descartaron infecciones y neoplasias hematológicas. Recibió inmunoglobulina, antibióticos de amplio espectro, antifúngicos y manejo inmunomodulador. A nivel digestivo presentó deposiciones diarréicas melénicas, hematoquecia, distensión abdominal y calprotectina fecal elevada. Una tomografía evidenció engrosamiento de paredes colónicas y adenomegalias mesentéricas. Mediante esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia y biopsias se confirmó EC, instaurándose tratamiento con infliximab, con respuesta clínica positiva. Este caso resalta una presentación atípica de EC con HLH, planteando importantes retos diagnósticos y terapéuticos.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Linfohistiocitosis hemofagocítica; Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Citomegalovirus (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic, multifactorial inflammatory condition that can affect any part of the gastrointestinal tract and is associated with systemic, extraintestinal, and atypical manifestations. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), also known as macrophage activation syndrome, is a rare and severe inflammatory disorder that may occur secondary to infections, malignancies, or autoimmune diseases. Its association with CD is extremely uncommon. We report the case of an 8-year-old male who initially presented with nonspecific symptoms including lower limb pain, lumbalgia, and progressive abdominal pain, evolving into respiratory failure and cardiogenic shock, which required admission to the intensive care unit (ICU). He developed bicitopenia, persistent fever, rash, bilateral pleural effusion, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, and signs of systemic inflammation, raising clinical suspicion for HLH. Infectious and hematologic malignancies were ruled out. The patient received intravenous immunoglobulin, broad-spectrum antibiotics, antifungal agents, and immunomodulatory treatment. Gastrointestinal symptoms included melena-like diarrhea, hematochezia, abdominal distension, and elevated fecal calprotectin levels. Abdominal CT imaging showed colonic wall thickening and mesenteric lymphadenopathy. Esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, and histopathological analysis confirmed the diagnosis of CD. Treatment with infliximab was initiated, leading to a favorable clinical response. This case underscores an atypical presentation of CD associated with HLH, posing significant diagnostic and therapeutic challenges.

Keywords: Crohn Disease; Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Inflammatory Bowel Diseases; Cytomegalovirus (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Carlos Augusto Cuadros Mendoza
 E-mail: carloscuadros17@gmail.com



Esta es un artículo bajo la licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal⁽¹⁾. Se caracteriza por inflamación transmural con síntomas digestivos y sistémicos, resultado de la interacción entre factores genéticos, ambientales y la respuesta inmune del huésped⁽²⁾.

El síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una condición rara y potencialmente mortal caracterizada por una activación anormal y proliferación de linfocitos T citotóxicos, células *natural killer* y macrófagos, provocando una hipercitoquinemia y daño multiorgánico mediado por el sistema inmunitario⁽³⁾. El HLH puede desencadenarse por infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes o reumatólogicas^(3,4).

La coexistencia de EC y HLH es infrecuente, pero pronóstica y clínicamente significativa. En la EC, el HLH secundario puede desencadenarse por infecciones oportunistas, como el citomegalovirus, que ha sido reportado como un desencadenante en pacientes con EC y HLH; o la misma actividad inflamatoria propia de la enfermedad^(1,4). Se ha observado que los pacientes con EI, tienen un riesgo 100 veces mayor de desarrollar HLH⁽⁵⁾. Este riesgo se atribuye a varios factores, entre ellos la disfunción inmunitaria inherente a la EC, la inflamación sistémica crónica y el uso de inmunosupresores^(1,2,4).

El diagnóstico de HLH en pacientes con EC es un desafío, ya que los síntomas iniciales del HLH pueden confundirse con exacerbaciones de la EC o con complicaciones infecciosas comunes⁽³⁻⁵⁾.

Un estudio poblacional a gran escala en Estados Unidos reveló que la EI es un predictor independiente para el desarrollo de HLH, con un *odds ratio* ajustado de 2,3. Además, los pacientes con EI y HLH presentaron una menor edad al diagnóstico, mayor mortalidad intrahospitalaria y una estancia hospitalaria más prolongada, en comparación con aquellos sin HLH⁽⁵⁾.

El tratamiento del HLH implica la supresión de la respuesta inmune hiperactivada con esteroides, inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) o quimioterapia, mientras se aborda el desencadenante⁽²⁾. En el contexto de la EC, esto implica un mantener un delicado equilibrio entre el control de la inflamación intestinal y manejar el HLH, sin inmunosuprimir excesivamente.

Dada la gravedad del HLH y su asociación poco común con la EC, es fundamental que los médicos reconozcan esta comorbilidad, para garantizar un diagnóstico temprano y manejo adecuado.

CASO CLÍNICO

Masculino de 8 años, previamente sano, salvo por estreñimiento funcional no tratado. Consultó a un hospital

local por dolor en miembros inferiores y lumbalgia inespecífica, que progresó en pocos días a dolor abdominal agudo y deterioro clínico con insuficiencia respiratoria, requiriendo ventilación mecánica invasiva e ingreso a la UCI del Hospital Internacional de Colombia.

Al ingreso presentó choque cardiogénico, neumonía multilobar con derrame pleural bilateral, fiebre persistente, inestabilidad hemodinámica, bicitopenias (Hb 8 g/dL, Plaquetas: 88 000 / mm³). Se evidenció elevación de reactantes de fase aguda sin evidencia de sepsis bacteriana, además de signos de activación inmune desregulada (hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hepatosplenomegalia, fiebre y exantema) por lo cual se sospechó HLH.

El familiar refirió artralgias previas al deterioro clínico y antecedente materno de artritis no controlada. Ante el contexto, reumatología consideró artritis reumatoidea juvenil (enfermedad de *Still*) con HLH secundario. Se administró IgG IV 2gr/kg dosis única y antibióticos de amplio espectro. El aspirado de médula ósea no evidenció infiltración neoplásica. Los estudios infecciosos (CMV, VEB, dengue, tuberculosis, leptospira, histoplasma, SARS-CoV-2) y autoinmunes fueron negativos. Se manejó inicialmente como HLH vs síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés), iniciándose corticosteroides orales (prednisolona 1 mg/kg/día), con recuperación respiratoria progresiva y posterior extubación.

Durante la evolución presentó aumento del número de deposiciones con hematoquecia y melenas, además distensión abdominal y descenso de hemoglobina (-2,5 gr/dL). La ecografía abdominal evidenció engrosamiento de paredes de colon descendente, hallazgo sugerente de colitis aguda posiblemente infecciosa, por lo que se indicó reposo enteral e inicio de nutrición parenteral total. Se descartaron causas infecciosas mediante panel molecular gastrointestinal.

Por persistencia del dolor abdominal, hematoquecia y melenas, se realizó angiotomografía toracoabdominal con contraste, observándose adenomegalias mesentéricas, engrosamiento difuso de las paredes del colon, ascitis en moderada cantidad, múltiples nódulos pulmonares de probable naturaleza inflamatoria/infecciosa, derrame pleural derecho leve y atelectasias bibasales. Ante la fiebre persistente, a pesar de la mejoría de los reactantes de fase aguda, Infectología Pediátrica indicó cobertura antifúngica para histoplasmosis por antecedente de exposición ambiental (colegio con presencia de palomas). Filmaray para neumonía y la serología para *Trypanosoma cruzi* resultaron negativas.

Al reiniciar vía enteral, presentó exacerbación del dolor abdominal y distensión, con melenas intermitentes, motivo por el cual fue valorado por Gastroenterología pediátrica. La calprotectina fecal (>1000) orientó hacia inflamación activa. La esofagoduodenoscopia (EGD) y colonoscopia

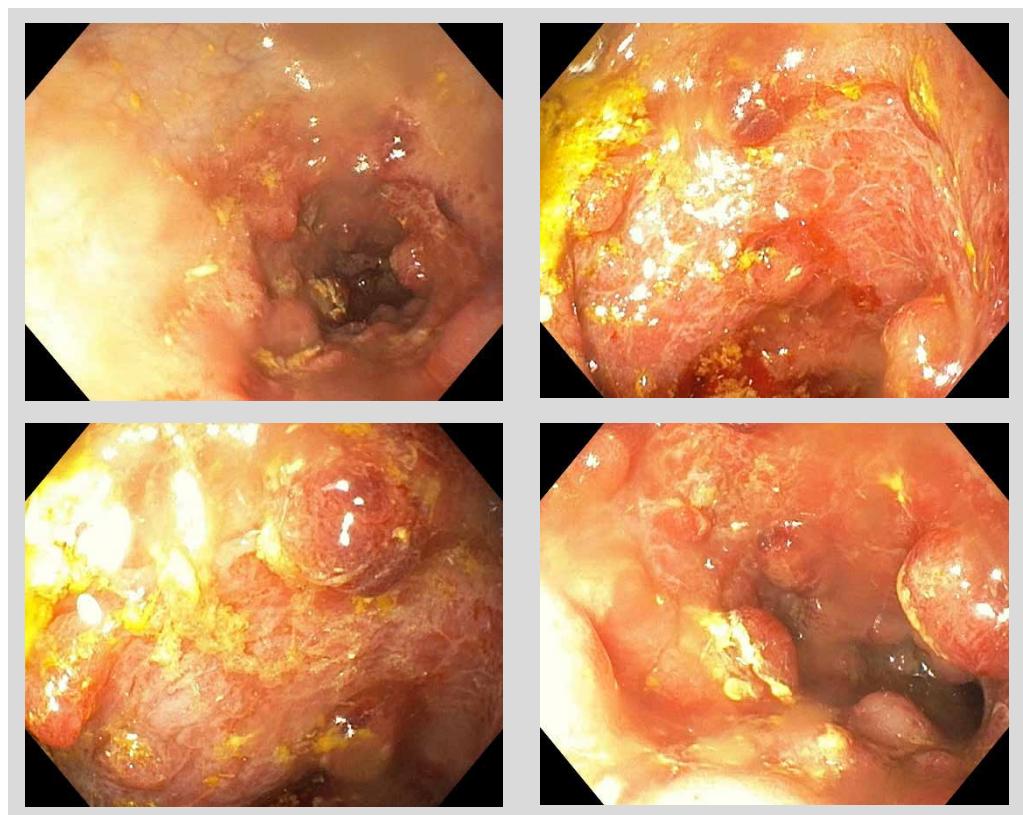


Figura 1. Colonoscopia inicial.

documentaron una franca alteración en la arquitectura mucosa del colon descendente y sigmoides, con pérdida completa del patrón vascular, disminución del patrón de haustraciones, múltiples nódulos y pseudopolípos inflamatorios de 3-5 mm, úlceras profundas de 5 y 10 mm con bordes definidos y centro fibrinoso, y erosiones superficiales (<5 mm) (Figura 1).

La histología mostró inflamación activa con focos de ulceración, infiltrado inflamatorio mixto linfoplasmocitario y polimorfonuclear y cambios arquitecturales glandulares sugestivos de cronicidad de manera focal. Ante estos hallazgos endoscópicos, histopatológicos sumados al compromiso hemodinámico, se consideró EC colónica vs MIS-C por SARS-CoV2, sospechado por reumatología, del cual se esperaría respuesta clínica y endoscópica con IgG IV y esteroides.

La PCR en biopsia colónica mostró amplificación para CMV (9159 UI/ml) y VEB (543 copias/m). La carga viral plasmática para CMV fue 1.446 UI/ml, con control posterior negativo. Las serologías para EI fueron negativas (IgA e IgG anti-saccharomyces cerevisiae (ASCAS), p-ANCA). La enteroresonancia descartó compromiso del intestino delgado, confirmando afectación colónica. El test de

dihidrorodamina fue normal, descartando una enfermedad granulomatosa crónica.

Tras seis semanas de corticoesteroides, la calprotectina fecal continuaba elevada (>1000). La colonoscopia de control no mostró mejoría endoscópica (Figura 2).

La histopatología continúo siendo compatible con EI crónica activa, con inmunohistoquímica negativa para CMV y EBV (LMP-1). Con base en los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos, se diagnosticó una Enfermedad de Crohn Colónica Clasificación de Paris A1a L2 B1 G1.

El caso fue discutido en junta multidisciplinaria, indicándose inicio de tratamiento biológico con Infliximab (5 mg/kg semana 0,2 y 6). El paciente completó la inducción sin complicaciones, permaneciendo asintomático y con PCDAI 0. Fue dado de alta con seguimiento ambulatorio por Gastroenterología Pediátrica y control endoscópico a las 12 semanas del inicio del biológico, continuando con mantenimiento cada 8 semanas.

Paciente con evolución clínica satisfactoria, acudió a cita control con resultados, clínicamente asintomático PCDAI 0,

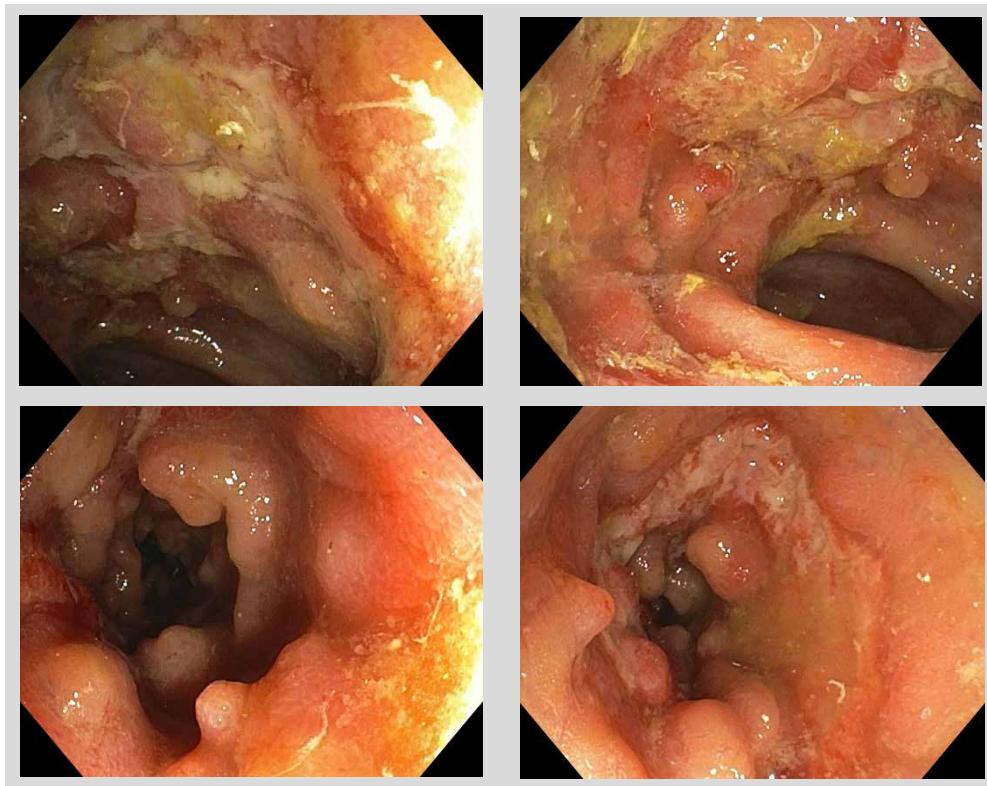


Figura 2. Colonoscopia a las seis semanas del inicio de esteroides.

calprotectina 24. Se consideró remisión clínica/bioquímica y se continuó plan de terapia biológica cada 2 meses.

Consideraciones éticas

Este reporte de caso ha sido elaborado de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las recomendaciones internacionales para la publicación de casos clínicos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente para la publicación de la información clínica relevante. No se menciona el nombre del paciente ni se incluyen imágenes que permitan su identificación, garantizando en todo momento su anonimato y confidencialidad. Dado que se trata de un reporte clínico retrospectivo sin intervención experimental, no fue necesaria la evaluación por un comité de ética institucional.

DISCUSIÓN

El caso describe a un pediátrico con un cuadro clínico progresivo e inicialmente inespecífico, que evolucionó hacia choque cardiógenico y compromiso pulmonar severo, cumpliendo criterios compatibles con HLH. Inicialmente se consideró un HLH secundario a una posible Enfermedad

de Still, hipótesis respaldada por antecedentes familiares y manifestaciones articulares, lo que coincide con la literatura que describe HLH secundario a enfermedades autoinmunes^(1,4).

La aparición posterior de síntomas gastrointestinales severos, junto con la elevación de calprotectina fecal y los hallazgos endoscópicos e histológicos, permitió confirmar el diagnóstico de EC. La asociación entre HLH y EC es infrecuente pero clínicamente significativa. En la revisión sistemática de Brambilla *et al.*⁽⁴⁾, se documenta que el HLH puede presentarse como manifestación de la EI o como complicación del tratamiento inmunosupresor. En este caso, la cronología sugiere que el HLH precedió o coexistió con la inflamación intestinal severa, lo que dificultó el diagnóstico diferencial con el MIS-C, entidad que puede simular la EC por sus manifestaciones gastrointestinales y sistémicas⁽⁶⁾. La presentación clínica puede ser indistinguible de la EC, no obstante, el compromiso cardiovascular, es infrecuente en la EC, por lo que era pertinente descartar el MIS-C. Este síndrome se caracteriza por una activación inmune desregulada, mediada por superantígenos y producción de autoanticuerpos, que activan los receptores Fcγ de neutrófilos y macrófagos, promoviendo una intensa liberación de citocinas proinflamatorias⁽⁶⁾. De ahí que su

tratamiento inicial se basa en inmunomodulación con IgG IV y glucocorticoides⁽⁶⁾. Fue esta la razón por la que decidimos continuar el manejo con esteroides por seis semanas y realizar nuevos controles endoscópicos y de calprotectina, encontrando persistencia de calprotectina elevada y compromiso inflamatorio a nivel del colon, a pesar de la importante mejoría clínica sistémica, por lo que se concluyó el diagnóstico de EC colónica e iniciamos terapia biológica con infliximab.

En retrospectiva, los hallazgos clínicos que orientaron hacia EC incluyeron el deterioro gastrointestinal agudo, con hematoquecia, melenas y distensión abdominal durante la fase de inestabilidad hemodinámica. Aunque inicialmente se sospechó colitis infecciosa, los estudios de imagen revelaron inflamación intestinal crónica. En este contexto, la calprotectina fecal elevada, se consolida como un biomarcador no invasivo útil para detectar inflamación intestinal activa y monitorear la actividad de la EI; valores >1000 son altamente sugestivos de enfermedad inflamatoria activa⁽⁷⁾.

Por su parte, la endoscopia y la histopatología fueron determinantes para establecer el diagnóstico, al evidenciar alteración severa de la arquitectura mucosa del colon izquierdo, con pseudopolípos inflamatorios, úlceras profundas y erosiones. Estos hallazgos, sumados al compromiso pulmonar/sistémico y un p-ANCA negativo (un anticuerpo que con frecuencia está positivo en colitis ulcerosa, y casi siempre negativo en EC) reforzaron la sospecha de EC sobre colitis ulcerosa⁽⁷⁾.

Un aspecto intrigante del caso fue la detección de ADN de CMV (9159 UI/ml) y VEB (543 copias/ml) en la biopsia de colon por PCR; a pesar de que las serologías para CMV y VEB resultaron negativas en etapas previas. Es importante destacar que la detección de ADN viral por PCR en tejido no implica una infección activa o la causa primaria de la patología, especialmente si los estudios de inmunohistoquímica (IHQ) resultan negativos para cambios citopáticos por CMV y VEB⁽⁸⁾. En este caso, la IHQ para CMV y EBV (LMP-1) fue negativa, lo que sugiere una replicación viral no activa. Sin embargo, el CMV es un patógeno oportunista conocido en pacientes inmunocomprometidos, capaz de desencadenar o exacerbar el HLH^(1,8). Miechowiecki *et al.*⁽¹⁾ reportaron un caso de HLH asociado a infección aguda por CMV durante la remisión de la EC y Ren *et al.*⁽²⁾ destacaron su papel como agente oportunitista pulmonar (neumonía) en la EI. Es plausible que la inmunosupresión inherente al HLH y la EC favoreciera la reactivación o persistencia viral en las biopsias gastrointestinales sin enfermedad citopática evidente.

El inicio de tratamiento con Infliximab fue acorde con las guías de manejo para EC severa, especialmente en

pediátricos donde el compromiso sistémico es significativo y la respuesta a los corticosteroides puede ser limitada o insuficiente⁽⁷⁾. Este anticuerpo monoclonal anti-TNF- α ha demostrado eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en la EC severa.

En conclusión, este caso ilustra la complejidad diagnóstica y terapéutica de la superposición de HLH y EC severa en edad pediátrica, así como la posible influencia de infecciones virales en su fisiopatología. El diagnóstico final de EC y la instauración oportuna de terapia biológica fueron el resultado de un abordaje diferencial minucioso y desafiante, que permitió descartar causas infecciosas, autoinmunes y MIS-C. Este caso subraya la necesidad de mantener una vigilancia multidisciplinaria y reevaluación diagnóstica periódica en pacientes pediátricos con síndromes de hiperinflamación inexplicables, incluso en ausencia inicial de síntomas gastrointestinales, a fin de optimizar los resultados clínicos y evitar retrasos en el tratamiento específico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miechowiecki J, Stainer W, Wallner G, Tuppy H, Aichinger W, Prammer W, et al. Severe complication during remission of Crohn's disease: Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to acute cytomegalovirus infection. *Z Gastroenterol.* 2018;56(3):259-263. doi: 10.1055/s-0043-123999.
2. Ren K, Yong C, Wang Y, Wei H, Zhao K, He B, et al. Cytomegalovirus Pneumonia in Inflammatory Bowel Disease: Literature Review and Clinical Recommendations. *Infect Drug Resist.* 2023;16:6195-6208. doi: 10.2147/IDR.S420244.
3. Kolachana S, Malik A, Nanjudappa A, Iding J, Bhansali D, Haas CJ. Haemophagocytic lymphocytic histiocytosis/macrophage activation syndrome with acute inflammatory gastroenteritis. *BMJ Case Rep.* 2022;15(8):e250809. doi: 10.1136/bcr-2022-250809.
4. Brambilla B, Barbosa AM, Scholze CDS, Riva F, Freitas L, Balbinot RA, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Inflammatory Bowel Disease: Case Report and Systematic Review. *Inflamm Intest Dis.* 2020;5(2):49-58. doi: 10.1159/000506514.
5. He C, Zheng Y, Chen Q, Qing Q, Li M. Research progress of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with inflammatory bowel diseases. *Chin J Integr Tradit West Med Dig.* 2023;31(3):183-187. doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.06.
6. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
7. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e653-e663. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.021.
8. Rolsdorph LA, Mosevoll KA, Helgeland L, Reikvam H. Concomitant Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Cytomegalovirus Disease: A Case Based Systemic Review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:819465. doi: 10.3389/fmed.2022.819465.