

11237
120
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Pediatría

**SINDROME HEMOFAGOCITICO: ESTUDIO
RETROSPECTIVO DE 22 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
DE MEXICO**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN

**DR. RAUL PUENTE PEÑA
DR. MANUEL RUIZ FIGUEROA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTAS EN
PEDIATRIA MEDICA**



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

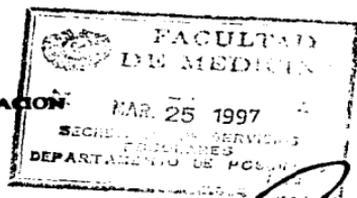
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOJA DE APROBACION



Dr. Silvestre Frenk Freund
DIRECTOR GENERAL

Dr. Ernesto Díaz del Castillo Calzada
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA

Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE ENSEÑANZA PRE Y
POSGRADO

Dr. Rogelio A. Paredes Aguilera
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
Y TUTOR DE TESIS

RESUMEN.

SINDROME HEMOFAGOCITICO: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 22 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE MEXICO.

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. S.S.
MEXICO, D.F.

Se analizan las características clínicas y hematológicas de 28 pacientes que ingresaron al - Instituto Nacional de Pediatría en el período de Junio de 1972 a Agosto de 1994, en quienes se estableció el diagnóstico de síndrome hemofagocítico (SH). Predominó la enfermedad en el sexo masculino, siendo más frecuente en niños menores de tres años.

El cuadro clínico se caracterizó por: palidez, ictericia, púrpura, petequias, diarrea, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. En todos los pacientes se estableció el diagnóstico por la presencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea.

La mayoría de los pacientes presentó fiebre, anemia, trombocitopenia, neutropenia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

De los 28 casos estudiados en doce pacientes (43%) se documentó infección bacteriana sistémica, siendo el agente más frecuente *Klebsiella pneumoniae*; en nueve pacientes (32%) hubo evidencia de proceso viral documentándose en orden de frecuencia Epstein-Barr, citomegalovirus y hepatitis B; en siete pacientes (25%) no se encontró proceso infeccioso.

Los anticuerpos contra el virus Epstein-Barr fueron observados solamente en cinco pacientes (17.8%), los cuerpos de inclusión citomegálica se observaron en dos pacientes (7.1%).

Es interesante subrayar la etiología multifactorial del SH, la importancia y la sencillez del aspirado de médula ósea para el diagnóstico del padecimiento.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico, aspirado de médula ósea, hemofagocitosis.

SUMMARY.

HEMOPHAGOCYTTIC SYNDROME: RETROSPECTIVE STUDY OF 22 YEARS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS.

DEPARTMENT OF HEMATOLOGY,
NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS, S.S.
MEXICO, CITY.

We analysed the clinical and hematological features of 28 patients admitted at the National Institute of Pediatrics, during the period from June 1972 to August 1994, in which the diagnosis of Hemophagocytic Syndrome (HS) was made.

The disease predominated in males, being more frequent during the first three years of age. The clinical picture was characterized by pallor, jaundice, purpura, petechiae, diarrhoea, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathies.

The diagnosis was established in all patients by the presence of hemophagocytosis in bone marrow aspirate. The majority of the patients had fever, anaemia, trombocytopenia, neutropenia, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia.

Twelve patients (43%) had systemic bacterial infections, being *Klebsiella pneumoniae* the most frequent microorganism isolated. Nine patients (25%) had evidence of viral infection to Epstein-Barr, cytomegalovirus and hepatitis B virus, in seven patients (25%) no infectious process was documented.

Antibodies against Epstein Barr virus were positive only in five cases (17.8%). Inclusion bodies were found only in two patients (7.1%).

It is interesting to emphasize the varied etiologies of the HS, and the importance and simplicity of bone marrow aspirate for the diagnosis.

Key words: Hemophagocytic syndrome, bone marrow aspiration, hemophagocytosis.

INTRODUCCION.

Scott y Robb-Smith en 1939 describieron una entidad clínico-patológica caracterizada por fiebre, hepatomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, ictericia e infiltración histiocítica y la denominaron reticulosis histiocítica medular (1). Rappaport en 1966 utilizó el término histiocitosis maligna para describir una entidad parecida a la descrita por Scott y Robb-Smith en la cual existía una proliferación sistémica de células histiocíticas neoplásicas (2). No fue sino hasta 1979 cuando Risdall y Cols. identificaron una proliferación histiocítica benigna sistémica asociada a infecciones virales sobretudo en pacientes inmunocomprometidos y le denominaron síndrome hemofagocítico asociado a virus (3).

El síndrome hemofagocítico es pues, una proliferación histiocítica benigna generalizada y que habitualmente es secundaria a un proceso infeccioso viral sobretudo por el virus Epstein-Barr aunque puede ser secundario a infecciones bacterianas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, etc.), micobacterias (*M. tuberculosis*), micóticas (*Candida albicans*) y parasitarias (*Leishmania donovani*). El síndrome hemofagocítico también puede obedecer a causas no infecciosas tales como procesos hematológicos malignos y carcinomas (4,5).

Está bien descrito que el agente infeccioso más frecuentemente involucrado es el virus Epstein-Barr (6,7,8,9), incluso se han descrito casos raros de síndrome hemofagocítico secundario a infección crónica activa por dicho virus (10).

El síndrome es poco frecuente y según la literatura se encuentra una frecuencia mayor en poblaciones orientales, se afectan por igual ambos sexos, además los pacientes con depresión de su respuesta inmunológica tienen mayor predisposición a padecer el síndrome (11).

La mortalidad es alta, algunas series reportan hasta un 45% (11), aunque mucho depende de la existencia de un problema inmunológico de base, de tal forma, que se ha descrito síndrome hemofagocítico de curso fatal en asociación con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (12).

El cuadro clínico del síndrome es variable y pueden presentarse síntomas como mialgias y malestar general, signos como fiebre, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, sangrados, petequias, palidez, ictericia, rash, etc. (13). Los hallazgos de laboratorio que podemos encontrar son alteraciones en pruebas funcionales hepáticas, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo a expensas de linfocitos y monocitos (13).

Se pueden encontrar células del sistema fagocítico mononuclear como monocitos y macrófagos (histiocitos) fagocitando células componentes de la sangre en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. (14,15).

Actualmente se sabe que las citocinas juegan un papel importante y tal vez sean de valor pronóstico en el síndrome (19). Se ha propuesto que el síndrome hemofagocítico es debido a una respuesta inmunológica inapropiada ó excesiva proliferación de linfocitos monoclonales ó policlonales asociada a una enfermedad neoplásica ó infecciosa (16,17,18).

La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT) liberados de macrófagos activados durante procesos febriles han sido también encontradas elevadas en el síndrome (20).

Casi todos los pacientes que padecen el síndrome presentan durante la fase aguda de la enfermedad elevación de las citocinas y de ferritina, esto indica claramente que la activación -- de de linfocitos (sobre todo T) y macrófagos son eventos clave en el mismo (21).

Aparte de la IL-1 y del FNT se han encontrado elevaciones del receptor soluble para interleucina 2 (sIL-2R), interleucina 6 (IL-6) e interferón gamma (22).

Hechos que apoyan el papel de las citocinas en el síndrome son los siguientes: la IL-1, FNT y el interferón gamma producen fiebre por su habilidad de estimular de manera directa la síntesis de prostaglandina E2 a nivel hipotalámico (23).

La IL-1 beta y el FNT también inducen a las células vasculares endoteliales a producir -- factores tisulares con actividad procoagulante y a sintetizar un inhibidor del factor activador del plasminógeno que resulta en coagulación intravascular diseminada.

Se sabe que algunas citocinas pueden producir pancitopenia, además se sabe que el interferón gamma en altas concentraciones es un potente inhibidor de la hematopoyesis (24). la -- disfunción hepática ha sido descrita como efecto tóxico por el uso de FNT e interferón -- gamma en la clínica (20). Otro hecho que apoya el papel de las citocinas en el síndrome es que los pacientes que reciben IL-2 frecuentemente presentan fiebre, anemia, trombocitopenia, hipotensión arterial e insuficiencia renal (25). Todos estos eventos por citocinas llevan al paciente con síndrome hemofagocítico a la falla orgánica múltiple y a la muerte si no es tratado (20,25,26).

Actualmente se han ensayado varios fármacos en el tratamiento del síndrome hemofagocítico intentando disminuir la liberación de interleucinas, entre estos fármacos se encuentran el -- etoposído (VP-16), ciclosporina A, prednisona, metotrexate (intratecal), globulina anti-tímocito, incluso trasplante de médula ósea, etc., aunque los resultados han sido poco satisfactorios. (28,29,30,31.).

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 50 expedientes con síndrome hemofagocítico diagnosticados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Agosto de 1972 a Agosto de 1994.

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico se estableció en base a la presencia de hemofagocitosis en la punción aspiración de médula ósea y en los siguientes criterios diagnósticos:

- a) Temperatura mayor de 38.5°C por más de 7 días.
- b) Bazo palpable 3 cms. por debajo del borde costal izquierdo y/ó hígado palpable mayor de 3 cms. por debajo del borde costal derecho.
- c) Dos de las siguientes anormalidades hematológicas:
 - 1) Hemoglobina menor de 9 gr/dl.
 - 2) Plaquetas menores de 100,000/mm³.
- d) Triglicéridos mayores de 200 mg/dl.y/ó fibrinógeno menor de 150 mg/dl.

Se incluyeron sólo aquellos casos con síndrome hemofagocítico reactivo y se excluyeron los pacientes con procesos proliferativos malignos y síndrome hemofagocítico (histiocitosis maligna, leucemia aguda linfoblástica tipo T y linfoma T gamma), la linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar y la enfermedad de Duncan ó Purtillo.

De tal forma que de los 50 expedientes revisados se excluyeron 22 y se incluyeron sólo 28 que reunieron los criterios ya señalados, se clasificaron en base al sexo, edad, presencia de anticuerpos contra el virus Epstein-Barr, cuerpos de inclusión citomegálica y relación con procesos infecciosos.

En todos los casos se analizaron los signos y síntomas que presentaron los pacientes con el SH, los cuales fueron ictericia, palidez, sangrados, petequias, diarrea, pérdida de peso, etcétera.

RESULTADOS.

De los 28 pacientes incluidos se observó un predominio de 1.5 a 1 del sexo masculino sobre el femenino 60.7% y 39.3% respectivamente (Gráfica 1). La mayor frecuencia se encontró durante los primeros tres años de la vida, que representa el 50% de los casos estudiados como se ilustra en gráfica 2.

La frecuencia de sintomatología en los pacientes con síndrome hemofagocítico fue la siguiente: 26 casos presentaron palidez (92.9%), hepatomegalia en 24 casos (85.7%), esplenomegalia en 20 casos (71.4%), linfadenopatía en 17 casos (60.7%), petequias y pérdida de peso en trece casos (46.4%), diarrea en doce casos (42.9%), sangrado en siete pacientes (25%) e ictericia en seis casos (21.4%). Como se ilustra en la gráfica 3.

La mayoría de los pacientes presentaron fiebre desde 39.0 hasta 40.0 °C, con una frecuencia de 19 casos (67.9%) y el resto fiebre de grado variable.(Gráfica 4).

Las determinaciones de las cifras de hemoglobina de los pacientes con el síndrome hemofagocítico reveló siete casos (25%) con anemia grado IV con niveles de hemoglobina menor de 5 gr/dl, 14 casos (50%) con anemia grado III y niveles de hemoglobina entre 6 gr /dl y 8 gr/dl, seis casos (21.4%) con anemia grado II y niveles de hemoglobina entre 9 gr /dl y 11 gr/dl, un caso (3.6%) con anemia grado I con una determinación de hemoglobina de 12.2 gr/dl. (Gráfica 5).

En 17 pacientes (60.7%) se tuvieron determinaciones en la cuenta de plaquetas menores a 50,000 mm³. (Gráfica 6) es decir la trombocitopenia se presentó en más de la mitad de los pacientes estudiados y por ende el riesgo de sangrado fué mayor. Asimismo encontramos diez pacientes (35.7%) que tuvieron neutropenia severa con cifras de neutrófilos totales menores de 500 mm³., siete pacientes (25%) presentaron neutropenia moderada con cifras de neutrófilos entre 500 a 1000 mm³., cuatro pacientes (14.3%) tuvieron neutropenia leve con cifras de neutrófilos entre 1001 a 1500 mm³., siete pacientes (25%) no cursaron con neutropenia. (Gráfica 7).

La concentración de triglicéridos y fibrinógeno de los pacientes a los que se realizaron determinaciones, reveló hipertigliceridemia e hipofibrinogenemia en la mayoría de éstos con cifras mayores de 200 mg/dl.de triglicéridos y cifras menores de 150 mg/dl de fibrinógeno. (Gráficas 8 y 9).

De los hallazgos de laboratorio en los 28 pacientes estudiados se encontró hemofagocitosis en todos ellos. En cuanto a la etiología en doce pacientes (43%) se documentó infección bacteriana sistémica, siendo el agente más frecuente *Klebsiella pneumoniae*; en nueve pacientes (32.1%) hubo evidencia de proceso viral documentándose en cinco pacientes anticuerpos contra Epstein Barr, en dos pacientes cuerpos de inclusión citomegálica, en dos pacientes anticuerpos contra virus de la hepatitis B, y en siete (25%) pacientes no se documentó proceso infeccioso. (Gráfica 10).

La mortalidad en nuestro estudio fué alta ya que 17 pacientes (60.7%) fallecieron. (Gráfica 11).

DISCUSION.

El síndrome hemofagocítico (SH) fué originalmente definido como una entidad clinicopatológica caracterizada por fiebre, síntomas generales, disfunción hepática y citopenias en sangre periférica en conjunción con esplenomegalia y linfadenopatía (1,2).

El examen histológico de la médula ósea, de nódulo linfoide, tejido hepático y esplénico de los especímenes obtenidos en pacientes con este síndrome revelan hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis (3,10). En el 100% de nuestros casos se observó hemofagocitosis en la médula ósea.

Recientes reportes han sugerido la asociación entre hemofagocitosis y una gran variedad de procesos no virales, incluyendo infecciones bacterianas, infecciones protozoarias, sarcoidosis, toxicidad a drogas, leucemia, linfoma, carcinoma, múltiples transfusiones sanguíneas y cirugía (1,3,4). En nuestro medio todos los casos de SH fueron secundarios a un proceso infeccioso y de estas la etiología más frecuente fué bacteriana, teniendo un papel preponderante *Klebsiella pneumoniae*.

La fisiopatología del SH tiene varios aspectos que no han sido dilucidados aún. En relación a la hemofagocitosis asociada al virus del Epstein-Barr, ha sido sugerido que un defecto ó una respuesta inmunológica alterada contra el virus contribuye a la presentación del síndrome, ya que está documentado que existe un exceso en la producción de citocinas así como una función anormal de células T (9,10,12,18).

Las anomalías en las células T varían desde la producción de una linfocina por los linfocitos CD4 + hasta una estimulación excesiva de los linfocitos T citotóxicos, todo esto resultando en un incremento en la producción de interferón gamma y en estimulación de los macrófagos con la subsecuente liberación del factor de necrosis tumoral (18,25,30).

De las citocinas que se han asociado al SH y que tienen valor pronóstico son las siguientes: Interleucina 1 que produce proliferación y transformación de linfocitos, fiebre e incrementa las linfocinas. La interleucina 2 que incrementa el receptor soluble para IL-2, produce activación de histiocitos y hemofagocitosis (25,26).

El receptor soluble de IL-2 produce hemofagocitosis. El interferón gamma incrementa el receptor soluble de IL-2, produce activación de histiocitos y hemofagocitosis. La prostaglandina E2 produce hemofagocitosis y una respuesta inmune anormal in vitro.

La prostaglandina F2 alfa produce fiebre, hiperlipidemia (que produce supresión inmune in vitro) y reducción de la antilipocinosis-lipólisis mediada por insulina.

El tromboxano A2 produce plaquetopenia y coagulopatía. El factor de necrosis tumoral produce fiebre, trombocitopenia, anemia, leucopenia y supresión de las células NK. El activador de plasminógeno produce hipofibrinogenemia y coagulopatía (17,25,26).

La fiebre es producida por estimulación de la síntesis de prostaglandina E2 a nivel hipotálamico. La coagulopatía es debida a la producción excesiva de factores tisulares con actividad procoagulante y a la síntesis de un inhibidor del activador del plasminógeno por las células vasculares endoteliales.

La exploración física revela hepatomegalia y esplenomegalia con linfadenopatía generalizada, los estudios de laboratorio demuestran comúnmente anomalías en las pruebas de función hepática y alteraciones en las pruebas de coagulación, los pacientes están usualmente pancitopénicos (13,27).

Se ha reportado una tasa de mortalidad alta en este síndrome, en esta revisión se observó una mortalidad de 60.7 %. Los resultados obtenidos en este estudio no difieren de los señalados por otros autores (1,4,5,6), se observó una ligera prevalencia del sexo masculino sobre el sexo femenino en una relación de 1.5 a 1.

El SH fué más frecuente en los primeros tres años de la vida, ésto probablemente se deba a que las infecciones son más severas en éste grupo de edad. La infección sistémica conlleva a un estado transitorio de inmunosupresión con elevación importante de citocinas lo que explica la elevada mortalidad del SH.

En general los hallazgos clínicos son similares a otros estudios sin embargo en nuestro medio los más frecuentes fueron: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía en menor frecuencia se observaron petequias, pérdida de peso, diarrea, sangrado activo e ictericia.

La presencia de hipofibrinogenemia observada en pacientes con SH sugieren que los histiocitos deben estar en contacto con ciertos factores plasmáticos, especialmente aquellos de la cascada de coagulación, antes que la hemofagocitosis suceda.

Kenji Ooe, ha demostrado que la hipofibrinogenemia del SH es causada por activación directa de los histiocitos activados sobre el factor X de la cascada de la coagulación, con el subsecuente depósito de fibrina sobre la superficie de tales células causando consumo de las moléculas de fibrina y/o fibrinógeno (6,27).

Los niveles altos de triglicéridos observados en estos pacientes se han asociado hasta en un 90% a las hiperlipidemias tipo IV y V de la clasificación de Fredrickson, unos pocos pacientes presentan hipercolesterolemia, los niveles séricos de triglicéridos fluctúan con la actividad de la enfermedad y es una prueba útil para la monitorización del paciente.

La hemofagocitosis además de la médula ósea puede ser observada en otros tejidos tales como ganglio linfático, bazo e hígado, sin embargo, la punción-aspirado de médula ósea es un procedimiento técnicamente más sencillo, con menos contraindicaciones así como complicaciones que la biopsias en los otros tejidos.

CONCLUSIONES.

En el presente estudio se observó una mayor prevalencia del sexo masculino sobre el sexo femenino en una relación de 1.5 a 1, el grupo de edad más afectado por el síndrome se encontró en los 3 primeros años de la vida.

En general los hallazgos clínicos son similares a otros estudios, sin embargo en nuestro medio los más frecuentes fueron: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía, en menor frecuencia se encontraron petequias, pérdida de peso, diarrea, sangrado e ictericia.

Todos nuestros pacientes presentaron fiebre al momento del diagnóstico siendo en promedio de 39°C. Es importante comentar que observamos una importante repercusión sobre el sistema hematológico ya que la mayor parte de nuestros pacientes presentaron anemia, trombocitopenia y neutropenia de grados variables.

El 100% de nuestros pacientes presentó hemofagocitosis en médula ósea, como lo reportado en la literatura.

Los anticuerpos contra el virus Epstein Barr se encontraron en 17.8% de los pacientes estudiados, y los cuerpos de inclusión citomegálica en 7.1%.

La mortalidad al igual que en todas las series reportadas hasta el momento fué muy alta (60.7%). En nuestro medio la causa más frecuente del síndrome hemofagocítico obedece a procesos bacterianos más que a procesos virales, y el agente más frecuentemente relacionado es *Klebsiella pneumoniae*.

Un mejor conocimiento de los rasgos clínicos, laboratoriales, etiológicos y del mecanismo patogénico permitirá diseñar estrategias terapéuticas más apropiadas para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Se considera de utilidad la caracterización del síndrome hemofagocítico pues es un padecimiento importante en el diagnóstico diferencial de niños con síndrome febril de larga evolución con pancitopenia y hepatoesplenomegalia.

Se comprobó la utilidad de un procedimiento tan sencillo como la punción-aspiración de la médula ósea para el establecimiento del diagnóstico de la entidad patológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

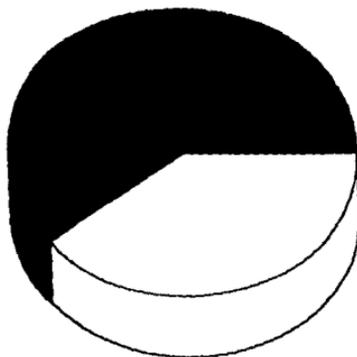
- 1.- Scott RB,Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939; 2:194-98.
- 2.- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Section 3, fascicle 8. Washington DC; Armed Forces Institute of Pathology, 1966; 49-63.
- 3.- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit MG, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979; 44:993-02.
- 4.- McKenna RW, Risdall RJ, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome.- Hum Pathol 1981; 12:395-98.
- 5.- Dreyer ZE, Dowell BL,et al.: Infection associated hemophagocytic syndrome. Am J - Pediatr Hematol Oncol 1991; 13(4): 476-80.
- 6.- Miyashita, T., H. Kawaguchi, S. Mizutani, and M. Tsuchida. Histiocytic medullary reticulosis, a lethal form of Epstein-Barr-virus-related disorder. Lancet 1991;337:986-87.
- 7.- Wilson ER, Malluh A, Stagno S and Crist WM. Fatal Epstein-Barr virus associated - hemophagocytic syndrome. J. Pediatr 1981; 98(2):260-61.
- 8.- Woda BA and Sullivan JL. Reactive Histiocytic Disorders. Am J Clin Pathol 1993;99(4): 459-63.
- 9.- Kikuta H.,Sakiyama Y.,et al: Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. Blood 1993;82(11): 3259-64.
- 10.- Ross CW, Schnitzer B, Weston BW, Hanson CA.: Chronic active Epstein-Barr virus infection and virus-associated hemophagocytic syndrome. Arch Pathol Lab Med 1991;115: 470-74.
- 11.- Wong KP, Chan JKC.:Reactive hemophagocytic syndrome a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. Am J Med 1992; 93:177-80.
- 12.- McClain K, Gehrz R, Grierson H, et al. Virus-associated histiocytic proliferations in childrens frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immuno - deficiencies. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988; 10: 196-05
- 13.- Henter JI, Elinder G, Ost A.: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistocytosis. Semin Oncol 1991; 18(1):29-33.
- 14.- Warnke RA, Kim H, Dorfman RF. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis). Clinicopathologic study of 29 cases. Cancer 1975; 35:215-30.
- 15.- Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistocytosis as a syndrome: Correlation of clinicopathological data. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 6:207-11.
- 16.- Ishii E, Hara T, Okamura J,et al. Prognosis of children with virus associated hemo -- phagocytic syndrome and malignant histiocytosis: Correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. Acta Haematol 1991; 85:93-9.

- 17.- Hirano T, Akira S, Taga T, et al. Biological and clinical aspect of interleukin-6. *Immunol Today* 1991; 11:443-49.
- 18.- Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15(1): 92-8.
- 19.- Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ and Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993; 123(3): 479-81.
- 20.- Sullivan JL., Woda BA, Herrod HG, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *Blood* 1985; 65:1097-04.
- 21.- Ooe Kenji. Pathogenesis and clinical significance of hemophagocytic syndrome. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 309-12.
- 22.- Henter JI, Helinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U: Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78(11):2918-22.
- 23.- Holter W, Goldman CK, Casabo L, Nelson DL, Greene WC & Waldmann TA. Expression of functional IL 2 receptors by lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulated human monocytes. *Journal of Immunology* 1987; 138(9): 2917-22.
- 24.- Broxmeyer HE, Williams DE, Lu L, et al. The suppressive influences of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitors cells from normal donors and patients with leukemia: synergism of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *J Immunol* 1986; 136(12):4487-95.
- 25.- Komp DM, McNamara J: elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73(8):2128-13.
- 26.- Engelberts I, Stephens, S, Francot GJM, et al. Evidence for different effects of soluble TNF- α receptors on various TNF measurements in human biological fluids. *Lancet* 1991; 338: 515-16.
- 27.- Favara BE, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. *Semin Diagnost Pathol* 1992; 9(1): 63-74.
- 28.- Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE: Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophylotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980; 45: 2516-20.
- 29.- Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fisher A.: treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapeutic and bone marrow transplantation. - *Blood* 1991; 78(1):51-4.
- 30.- Oyama Y, Amano T, Hirakawa S, Hironaka K, Suzuki S, Ota Z.: Haemophagocytic syndrome treated with CSA: A T-cell disorder. *Br J Haematol* 1989; 2:276-80
- 31.- Stephan JL, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, and Fisher A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporin A. *Blood* 1993; 82(8): 2319-23.

GRAFICA 1

Distribución por sexo de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis

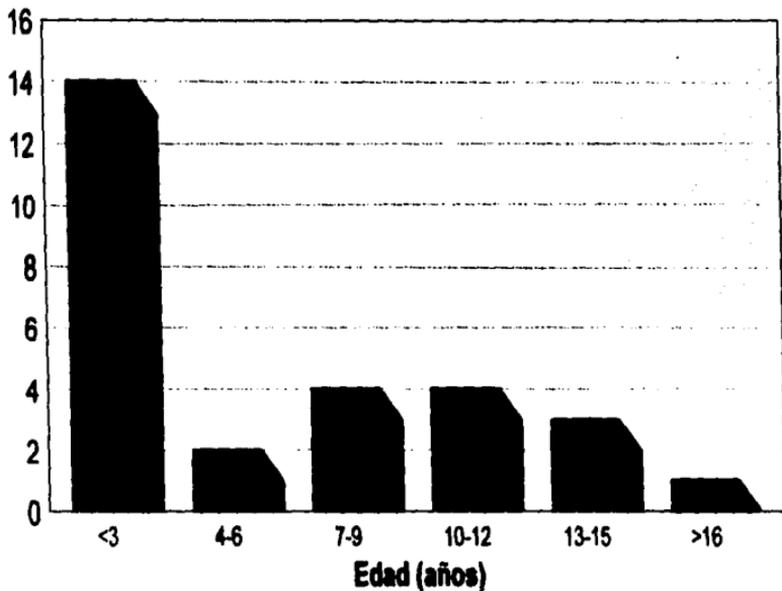
Masculino 60,7%



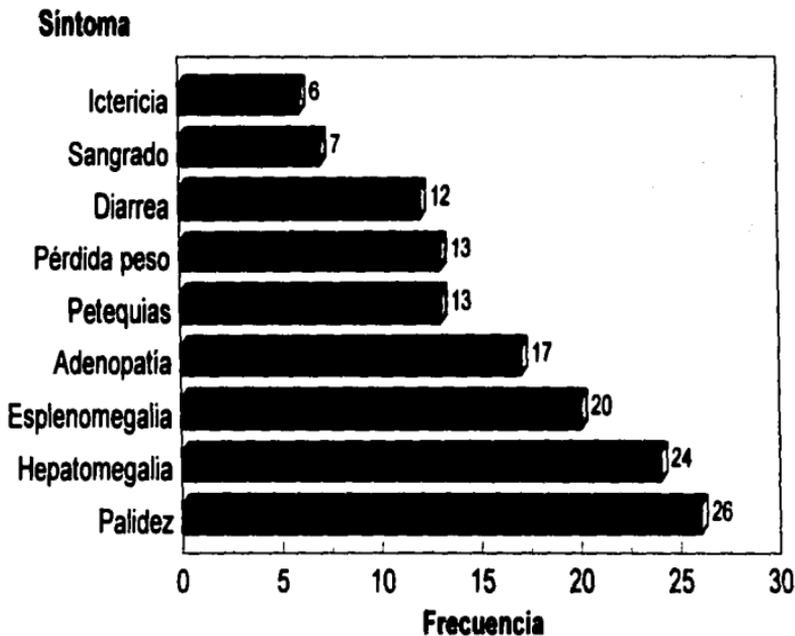
Femenino 39,3%

GRAFICA 2
Distribución por edad de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis

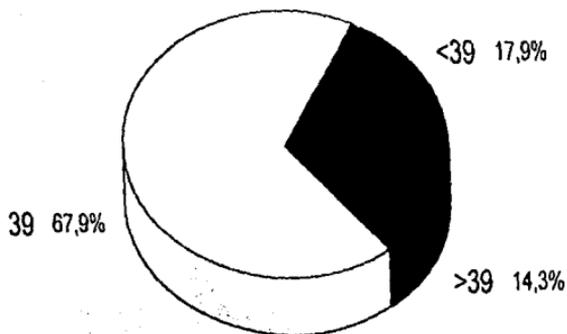
Frecuencia



GRAFICA 3
Frecuencia de sintomatología en los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis

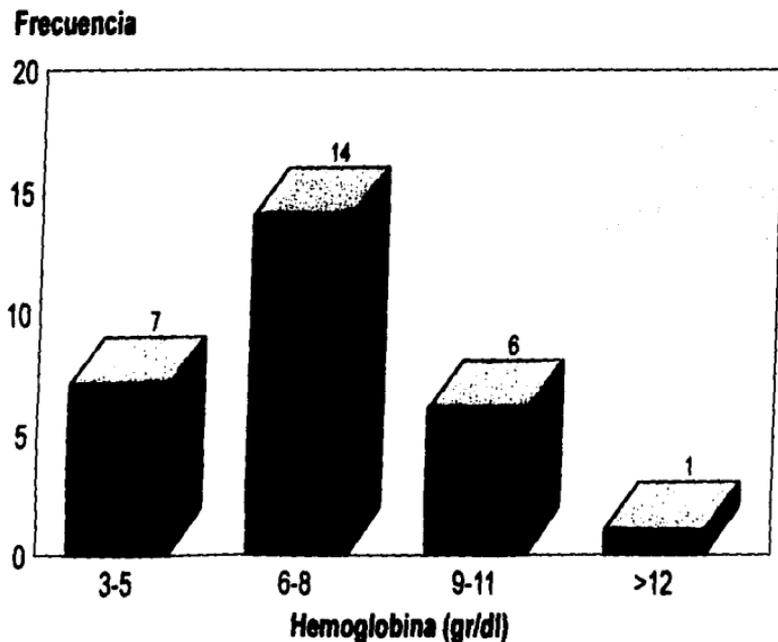


GRAFICA 4
Distribución por temperatura de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis



Temperatura en grados centígrados

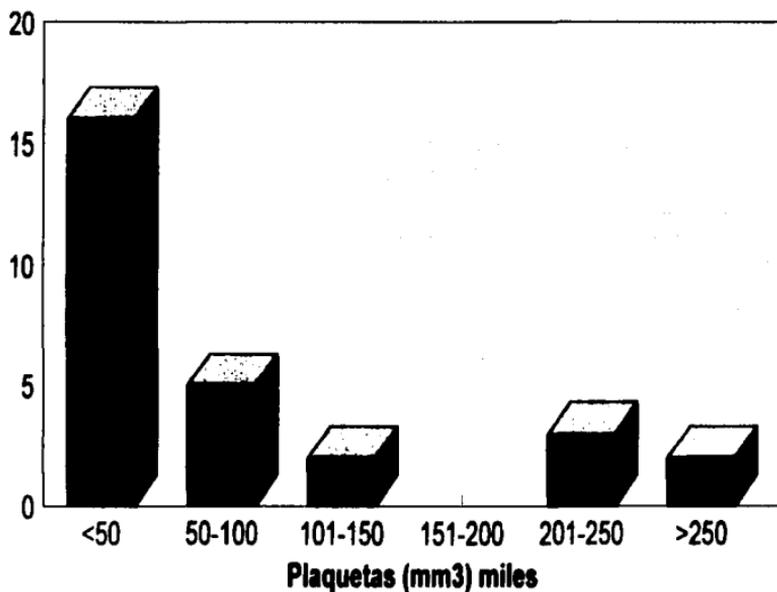
GRAFICA 5
Distribución por cifras de hemoglobina de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis



GRAFICA 6

Distribución de cuenta plaquetaria de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis

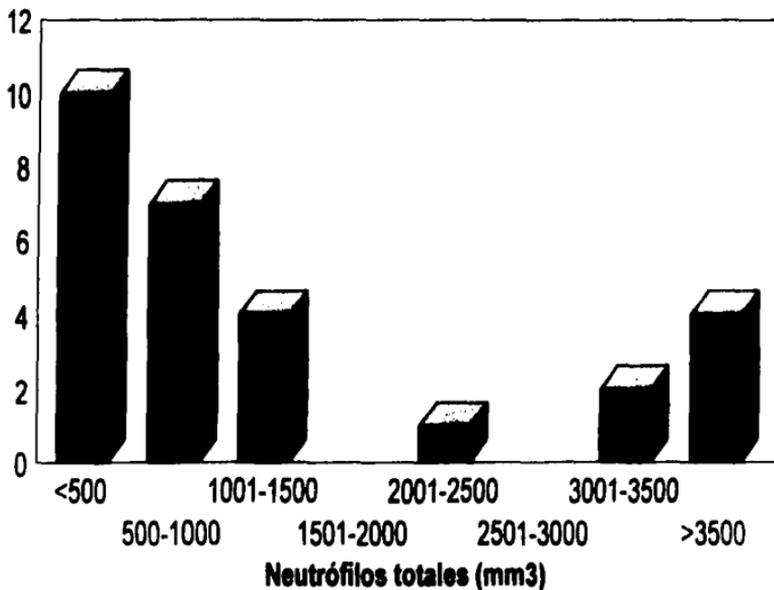
Frecuencia



GRAFICA 7

Distribución por cifras de neutrófilos de los pacientes con Síndrome de hemofagocitosis

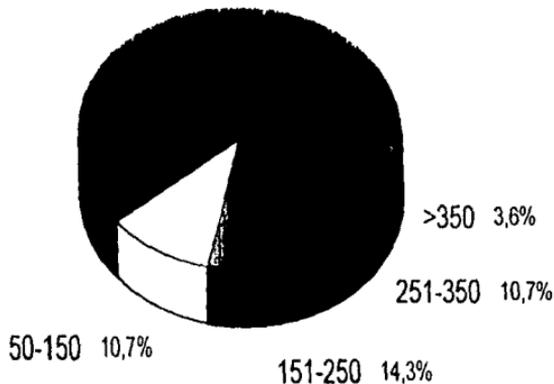
Frecuencia



GRAFICA 8

Distribución por concentración de triglicéridos de los pacientes con Síndrome de hemofagocitosis

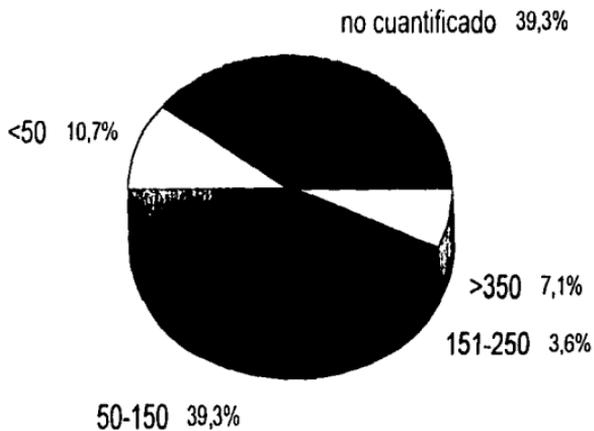
no cuantificado 60,7%



Triglicéridos (mg/dl)

GRAFICA 9

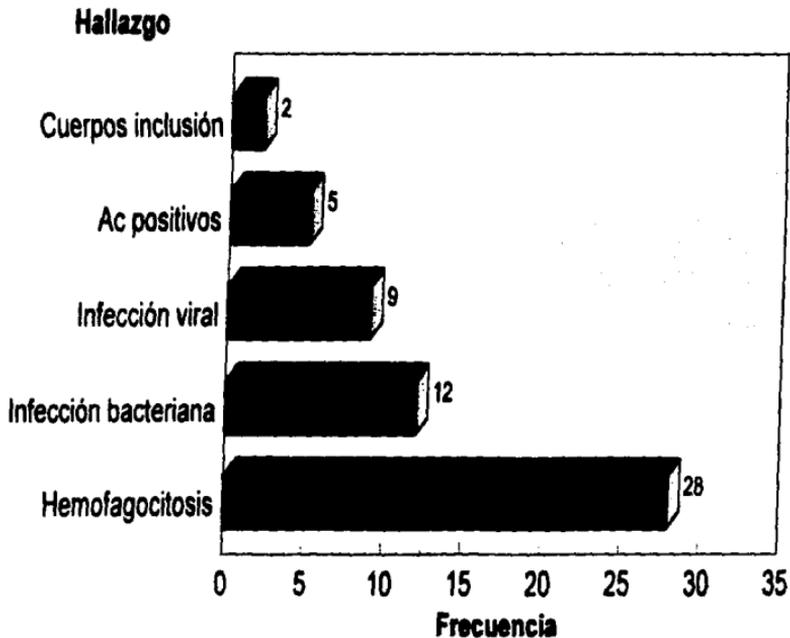
Distribución por concentración de fibrinógeno de los pacientes con Síndrome de hemofagocitosis



Fibrinógeno (mg/dl)

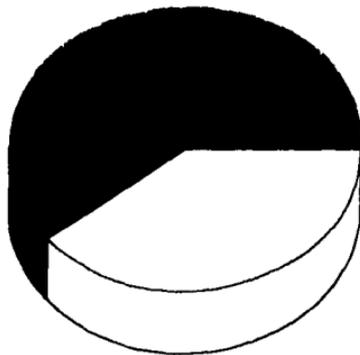
GRAFICA 10

Hallazgos de laboratorio en los pacientes con Síndrome de hemofagocitosis



GRAFICA 11
Mortalidad de los pacientes
con Síndrome de hemofagocitosis

Muerto 60,7%



Vivo 39,3%