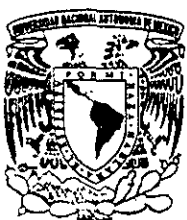


11237
53



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
Hospital General de México OD
Unidad de Pediatría • Unidad de Patología

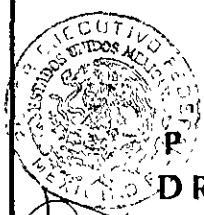
**"SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO:
INFORME CLINICOPATOLÓGICO DE CUATRO
PACIENTES PEDIÁTRICOS Y REVISIÓN
DE LA ENTIDAD."**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PEDIATRIA MEDICA



P R E S E N T A :
DR. MOISÉS FRENKEL SALAMÓN

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. VICTORIA BOLEA MURGA
DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA

15 2001

México D.F. 2001

285822



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

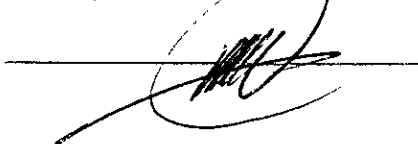
Dr. Francisco Mejía Covarrubias

Jefe de la Unidad de Pediatría
Hospital General de México O.D.
Profesor Titular del Curso de Pediatría



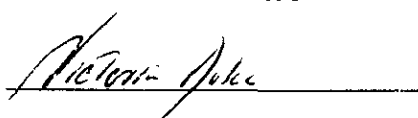
Dr. Alejandro Echegaray del Villar

Coordinador de Enseñanza Médica en Pediatría
Hospital General de México O.D.



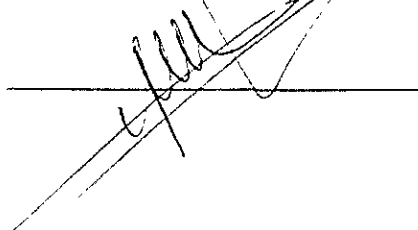
Dra. Victoria Bolea Murga

Hospital General de México O.D.
Directora de Tesis



Dr. Marco Antonio Durán Padilla

Hospital General de México O.D.
Director de Tesis



“ Todopoderoso, en tu gran bondad me elegiste para velar sobre la vida y la muerte de tus criaturas. Ahora me dispongo a cumplir la tarea de mi profesión. Asísteme para que tenga éxito en esta gran empresa, pues sin tu ayuda el hombre no logra ni lo más pequeño”

Maimónides

Con cariño a:

Danit y Rafael, el sol gemelo que ilumina mi vida y hace cada día especial.

lona, amiga y esposa, gracias por tu amor, comprensión, apoyo en todo momento y ser el viento que me impulsa a seguir adelante y dar siempre lo mejor de mí.

Agradecimientos:

A mis padres, Manuel y Sylvia, por enseñarme lo más importante en la vida, ser *mentch*, y mis hermanos, Samuel y Vivián por estar conmigo en todo momento.

A Rafael y Florence, por sus palabras de aliento y consejos siempre oportunos.

A la Dra. Victoria Bolea y al Dr. Marco Antonio Durán, por su tiempo, conocimiento, experiencia y disposición.

A mis maestros, porque siempre serán un ejemplo.

A los pacientes de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

Moisés Frenkel.

INDICE

1. Introducción.....	6
I. Antecedentes Históricos.....	6
II. Etiología.....	7
III. Epidemiología.....	8
IV. Patogénesis.....	9
V. Clasificación.....	9
VI. Manifestaciones clínicas.....	11
VII. Estudios de laboratorio.....	12
VIII. Diagnóstico diferencial.....	13
IX. Tratamiento.....	14
X. Pronóstico.....	15
2. Objetivo.....	17
3. Justificación.....	17
4. Diseño.....	17
5. Material y Métodos.....	18
6. Resultados.....	19
1. Caso 1.....	19
2. Caso 2.....	22
3. Caso 3.....	23
4. Caso 4.....	25
7. Discusión.....	30
8. Bibliografía.....	32

1. Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) , también conocido como síndrome de activación del macrófago ⁽¹⁾, es una entidad heterogénea caracterizada por la proliferación de histiocitos asociada con fagocitosis de los elementos hematopoyéticos tanto neoplásicos como no neoplásicos⁽²⁾

I. Antecedentes Históricos

Inicialmente el SH fue descrito en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scott y Robb-Smith⁽³⁾ como una entidad clinicopatológica caracterizada por fiebre de inicio agudo, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia y en estadios finales ictericia, púrpura y pancitopenia, con proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis de eritrocitos.

En 1966, Rappaport⁽⁴⁾ acuñó el término de histiocitosis maligna para la enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación sistémica, progresiva e invasiva de histiocitos atípicos y de sus precursores, usualmente fatal, y fue hasta 1979 que Risdall y col.⁽⁵⁾ presentaron su artículo sobre SH asociado a infección por virus, enfatizando que la proliferación histiocítica puede imitar clínica y morfológicamente a la histiocitosis maligna. Este SH ocurre particularmente en pacientes inmunosuprimidos como en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratada con quimioterapia o en pacientes receptores de trasplante renal, y también se asocia a enfermedades no virales.

II. Etiología

La etiología es desconocida ⁽⁶⁾ pero se relaciona con anomalía en la inmunoregulación que contribuye al descontrol y respuesta exagerada del sistema inmune.

El factor primario involucrado en la etiología del SH es de tipo genético, autosómico recesivo, que es responsable de la linfocitosis eritrofágica familiar. ⁽⁷⁻⁸⁾

Secundariamente el SH se produce por la presencia de neoplasias, como los linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, por infecciones de gérmenes con ciclo replicativo intracelular⁽⁷⁾, y bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea⁽⁹⁾, haemophilus, serratia y legionella⁽¹⁰⁾. Las infecciones virales, por ejemplo enfermedad de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus 6, adenovirus, parvovirus y dengue,^(10,11,12) y fúngicas donde la cándida e histoplasma son las más representativas⁽¹⁰⁾, parasitarias como la leishmaniasis y toxoplasma⁽¹⁰⁾, en que se produce la activación de células T. ^(11,12,13) En algunos casos se ha relacionado con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico ⁽¹¹⁾.

En muchos casos con SH se demostró una inmunodeficiencia subyacente, por ello, se propone que el déficit de inmunidad celular específica ocasionaría

ante un estímulo antigénico intenso, la proliferación y activación histiocítica como sistema compensador⁽¹⁵⁾.

III. Epidemiología

No se conoce precisamente la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha informado que se presenta en un espectro de edad de recién nacidos hasta los 18 años.⁽¹¹⁾ Este padecimiento también puede presentarse en adultos y viejos, sin predominio de sexo. Algunos autores reportan la frecuencia en 1-2 de cada millón de niños⁽¹²⁾. La incidencia de los casos familiares es mayor en judíos sefaradíes⁽¹⁾. En países orientales en el periodo de 1979 a 1995 se reportaron 219 casos pediátricos de los cuales más del 50% se presentaron en Japón, China y Taiwan. En la mitad de ellos la edad fue menor a 3 años y el 18% menor a un año⁽¹¹⁾. Cuando se trata de linfocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad se presenta usualmente antes de los 18 meses de vida⁽⁷⁾. Sólo en menos del 20% de los casos la causa del SH es secundaria a enfermedad maligna⁽¹¹⁾. Algunos autores han considerado que la enfermedad se subdiagnostica ya que el 30% de los casos se detecta antes de la muerte⁽¹⁾.

IV. Patogénesis

La patogénesis del SH es desconocida⁽⁷⁾, pero se ha relacionado a la activación descontrolada de células T, lo que causa una sobresecreción de citoquinas de Th1, así como interferón gama e IL-2, activando así las células T y monocitos/macrófagos⁽¹⁶⁾. Cuando se asocia a enfermedades malignas el síndrome aparece por infecciones concomitantes, inmunocompromiso por infecciones prolongadas y activación linfocítica produciendo citoquinas, interferón gama, e IL-2.⁽¹¹⁾

V. Clasificación

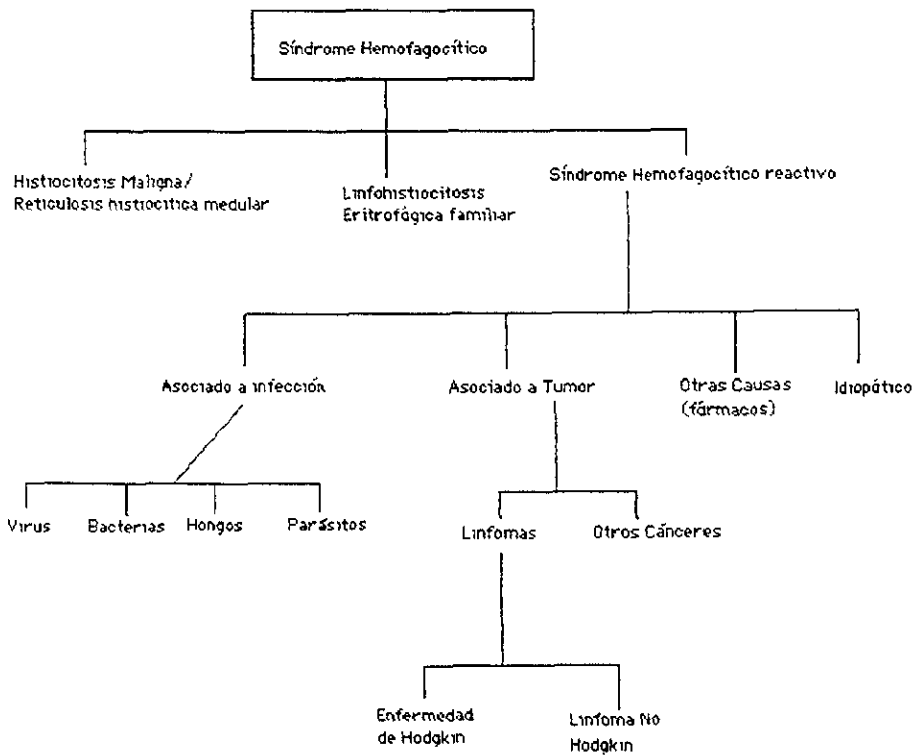
El SH se consideró inicialmente como un proceso maligno primario llamado histiocitosis maligna o reticulosis medular histiocítica. Posteriormente se caracterizó el "síndrome hemofagocítico reactivo" donde hay proliferación no neoplásica de histiocitos con fagocitosis de células hematopoyéticas, como resultado de la asociación etiológica con bacterias, hongos, parásitos, fármacos y enfermedades malignas. Cuando el SH tiene una base hereditaria se nombra como linfocitosis eritrofágica familiar.⁽²⁾ El "Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group" de la Histiocyte Society unió en 1991 a la linfocitosis eritrofágica familiar con los síndromes hemofagocíticos reactivos bajo el nombre de "Linfocitosis hemofagocítica" ya que no existe una forma concluyente tanto clínica y paraclínica para distinguir las entre sí. ⁽⁶⁾

Las formas reactivas del SH asociadas a enfermedades malignas se dividen en 2 grupos:

a) SH que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, tumores de células germinales, timoma y carcinomas.

b) SH enmascarando una neoplasia hematolinfoide, por ejemplo la leucemia de células T/NK, y linfomas entre otros⁽¹¹⁾.

Cuadro 1: Clasificación del Síndrome Hemofagocítico⁽²⁾



VI. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SH incluyen la presencia de síndrome febril, hepatoesplenomegalia, adenomegalias ocasionalmente, alteraciones en la coagulación, disfunción hepática, edema, eritema difuso, trastornos neurológicos como somnolencia y convulsiones, ictericia y falla orgánica múltiple.^(2,7,8,16,17,18) Estas características clínicas son resultado de la sobreproducción de citoquinas incluyendo al interferón gama, IL-2 y al factor de necrosis tumoral alfa por las células T activadas y macrófagos lo cual desata una reacción en cadena.⁽¹⁶⁾

Sólo en los casos de linfohistiocitosis eritrofágica familiar se encuentran antecedentes de enfermedad en los familiares, usualmente hermanos y los padres con antecedente de consanguinidad y negatividad microbiológica^(7,12) y su evolución en comparación con las demás variedades es mucho más rápida y se presenta en edades más tempranas.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Síndrome Hemofagocítico.
Sociedad de Histiocitosis 1991⁽¹⁾

- 1 Fiebre. Dos picos de 38.5°C, mínimo de 7 días
- 2 Esplenomegalia de 3cm
3. Dos criterios de:
 - Anemia < 9mg/dl de hemoglobina
 - Trombocitopenia <100,000
 - Neutropenia <1,000
- 4 Hipertiglicemia > 2.0mmol/L o > 3 DS
o hipofibrinogenemia < 1.5gr/L o 3DS (< de 150)
- 5 Hemofagocitosis sin evidencia de médula ósea
hipoplásica o neoplasia maligna

VII. Estudios de Laboratorio

En cuanto a los datos positivos en los estudios paraclínicos que se encuentran en los pacientes con SH se incluyen de forma obligatoria a las citopenias afectando por lo menos 2 de las 3 líneas celulares periféricas no causada por médula ósea displásica o hipocelular con hemoglobina $<9.0\text{g/dl}$, plaquetas $<100 \times 10^9/l$, neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia $<1.5\text{g/l}$.^(7,8)

En el mielograma se encuentra hipercelularidad con proliferación histiomonocítica (2-10% de las células) con fagocitosis de células sanguíneas incluyendo a los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, a esto se le denomina *hemofagocitosis*.^(8,15,16,17,18) En los padecimientos hemofagocíticos reactivos el histiocito es el monocito/macrófago en el cual la hemofagocitosis aparece como hallazgo principal⁽⁶⁾, y en la histiocitosis maligna las células son atípicas, con citoplasma basófilo y claro, vacuolación fina y gruesa, núcleos grandes e irregulares, nucléolos prominentes y la membrana nuclear es gruesa y hay mínima eritrofagocitosis.^(15,18,19)

La hemofagocitosis generalmente se presenta en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y meninges, dando como resultado la organomegalia y la afectación multiorgánica.^(6,8)

Se pueden presentar como parte de los hallazgos paraclínicos el aumento de receptores para IL-2 circulantes, hiperferritinemia, líquido cefalorraquídeo con pleocitosis, aumento de enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, fosfatasa

alcalina disminuída, ^(6,11,8) y algunos autores reportaron aumento del gama interferón, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). ⁽¹¹⁾

VIII. Diagnóstico diferencial

El SH reactivo secundario a infección es una condición benigna y autolimitada usualmente confundida con la histiocitosis maligna, la cual es extremadamente rara, la característica principal que la distingue es la identificación de células malignas que usualmente no presentan hemofagocitosis⁽¹⁷⁾, además se deben realizar estudios genotípicos e inmunohistoquímicos, ya que en la histiocitosis maligna se presentan marcadores positivos CD30, CD25 (receptor de IL-2) y Antígeno de Membrana Epitelial (EMA). ^(17,19) La histiocitosis maligna es rápidamente progresiva y usualmente fatal y requiere tratamiento oportuno con quimioterapia sistémica⁽¹⁷⁾, mientras que la hiperplasia histiocítica reactiva a infección la evolución puede ser intermitente y hasta resolverse de forma espontánea⁽²⁰⁾, aunque algunos de estos pacientes pueden desarrollar un cuadro tan agresivo que se confunde con histiocitosis maligna o una forma leve que sólo presente fiebre y citopenia sin causa aparente.⁽²⁾

Es importante resaltar que no se debe confundir las hemofagocitosis de origen benigno usualmente autolimitado con una enfermedad maligna, ya que se puede someter al paciente a esquemas de quimioterapia innecesarios. Por ello

la interpretación de células atípicas en la médula ósea en pacientes pediátricos con hemofagocitosis debe ser muy cautelosa.⁽¹⁷⁾

Ante la duda si el proceso es benigno o maligno se debe adoptar una conducta conservadora para no exponer innecesariamente al paciente a tratamientos agresivos y repetir los exámenes de médula ósea y biopsias con estudios inmunofenotípicos para descartar una neoplasia hematolinfóide subyacente.⁽¹⁷⁾

IX. Tratamiento

El tratamiento de los síndromes hemofagocíticos reactivos a infección y familiares consiste en medidas de soporte como la restricción hídrica, apoyo transfusional, aporte de fibrina para mejorar la hemostasia, anticonvulsivantes y vigilancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos^(1,7,11). Además es conveniente la utilización de antibióticos o antivirales según sea necesario⁽¹¹⁾. Se ha utilizado la aplicación de inmunoglobulinas, etopósido, esteroides, suero antilinfocítico y/o ciclosporina, según el protocolo HLH-94, publicado en 1997 por la Sociedad de Histiocitosis⁽¹⁰⁾, con remisión variable hasta del 60% de los casos al utilizarse trasplante alogénico de médula ósea.^(7,11)

Cuando el SH está asociado a enfermedades malignas se administra el tratamiento con las mismas medidas de sostén y además dependerá del tipo de neoplasia de base. Si el SH está asociado a infección durante la quimioterapia y hay control de la neoplasia se suspende la quimioterapia y se considera útil el

uso de antibióticos, esteroides y etopósido. Posteriormente se utiliza la quimioterapia en combinación con trasplante de médula ósea alogénico, con lo que disminuirá ello el número de recaídas reportadas. ⁽¹¹⁾

X. Pronóstico

Dependerá directamente del tipo de SH de que se trate. En los reactivos a infección el 52% fallecen por infección en la fase de pancitopenia, coagulación intravascular diseminada o falla orgánica múltiple, en cuanto a los grupos de edad la mortalidad en niños mayores de 3 años es del 38%, en menores de 3 años 60%, y es realmente pobre el pronóstico en lactantes menores de 1 año ya que fallecen más del 60%. ⁽¹¹⁾

En cuanto a los agentes causales el pronóstico es mejor en los pacientes infectados con bacterias y el pronóstico es peor en los infectados por virus Epstein-Barr con una mortalidad del 73% de los pacientes. ⁽¹¹⁾

En los síndromes hemofagocíticos asociados a enfermedades malignas el pronóstico dependerá de la variedad histológica del tumor, ya que en el SH que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de la neoplasia. Si la neoplasia responde al tratamiento específico, después de algunos meses puede aparecer el SH con fiebre, hepatosplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia. ⁽¹¹⁾

El SH puede imitar una neoplasia hematolinfoide en pacientes aparentemente sanos y se diagnostica inicialmente como hemofagocitosis reactiva a infección y su pronóstico depende directamente de la neoplasia. ⁽¹¹⁾

En los enfermos con histiocitosis maligna o histiocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad es altamente agresiva, de evolución muy rápida y con poca respuesta al tratamiento.⁽¹⁹⁾

2. Objetivo

Identificar a los pacientes de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD (HGM) con diagnóstico de SH y de ellos sus características clínicas, estudios paraclínicos, evolución y correlación con los hallazgos de necropsia.

3. Justificación

El SH en la edad pediátrica es una entidad patológica poco frecuente que tiene una mortalidad del 38 al 60% y en el momento del diagnóstico se debe buscar la causa del mismo para determinar una terapéutica adecuada y oportuna y con ello mejorar el pronóstico de vida del paciente.

4. Diseño

Se trata de un estudio de tipo reporte y serie de casos el cual será observacional al no interferir con los datos recabados, transversal porque se realiza la recolección de los datos en una sola ocasión y retrospectivo ya que toma la información de eventos pasados ya reunidos.⁽²¹⁾

2. Objetivo

Identificar a los pacientes de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD (HGM) con diagnóstico de SH y de ellos sus características clínicas, estudios paraclínicos, evolución y correlación con los hallazgos de necropsia.

3. Justificación

El SH en la edad pediátrica es una entidad patológica poco frecuente que tiene una mortalidad del 38 al 60% y en el momento del diagnóstico se debe buscar la causa del mismo para determinar una terapéutica adecuada y oportuna y con ello mejorar el pronóstico de vida del paciente.

4. Diseño

Se trata de un estudio de tipo reporte y serie de casos el cual será observacional al no interferir con los datos recabados, transversal porque se realiza la recolección de los datos en una sola ocasión y retrospectivo ya que toma la información de eventos pasados ya reunidos.⁽²¹⁾

2. Objetivo

Identificar a los pacientes de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD (HGM) con diagnóstico de SH y de ellos sus características clínicas, estudios paraclínicos, evolución y correlación con los hallazgos de necropsia.

3. Justificación

El SH en la edad pediátrica es una entidad patológica poco frecuente que tiene una mortalidad del 38 al 60% y en el momento del diagnóstico se debe buscar la causa del mismo para determinar una terapéutica adecuada y oportuna y con ello mejorar el pronóstico de vida del paciente.

4. Diseño

Se trata de un estudio de tipo reporte y serie de casos el cual será observacional al no interferir con los datos recabados, transversal porque se realiza la recolección de los datos en una sola ocasión y retrospectivo ya que toma la información de eventos pasados ya reunidos.⁽²¹⁾

2. Objetivo

Identificar a los pacientes de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD (HGM) con diagnóstico de SH y de ellos sus características clínicas, estudios paraclínicos, evolución y correlación con los hallazgos de necropsia.

3. Justificación

El SH en la edad pediátrica es una entidad patológica poco frecuente que tiene una mortalidad del 38 al 60% y en el momento del diagnóstico se debe buscar la causa del mismo para determinar una terapéutica adecuada y oportuna y con ello mejorar el pronóstico de vida del paciente.

4. Diseño

Se trata de un estudio de tipo reporte y serie de casos el cual será observacional al no interferir con los datos recabados, transversal porque se realiza la recolección de los datos en una sola ocasión y retrospectivo ya que toma la información de eventos pasados ya reunidos.⁽²¹⁾

5. Material y Métodos

Durante el período comprendido entre mayo de 1995 y mayo de 2000, se realizó el diagnóstico en vida y/o postmortem de SH en 4 pacientes menores de 15 años de edad, internados en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD., México DF (HGM), el cual es una unidad hospitalaria de tercer nivel y concentración de población abierta.

Los criterios de inclusión al estudio fueron: (a) presencia de citopenia sin explicación aparente de por lo menos dos líneas celulares periféricas; (b) identificación de histiocitos con hemofagocitosis en médula ósea ya sea en estudios previos o posteriores a su fallecimiento y (c) realización de la necropsia.

Fueron revisados los expedientes del archivo clínico de la Unidad de Pediatría, incluyendo sus notas de evolución, resultados de laboratorio, exámenes especiales, aspirados de médula ósea, así como los protocolos de autopsia realizados en el Servicio de Patología de la misma institución.

6. Resultados

Se encontraron cuatro casos de pacientes pediátricos que cubrieran los criterios de inclusión, siendo estos los datos relevantes en su padecimiento, evolución y diagnóstico (tabla 2 y 3):

a) Caso 1

Se trató de paciente de sexo femenino de 2 años 5 meses de edad, quien fue originaria y radicó en México DF. Proveniente de medio socioeconómico medio bajo, antecedente heredofamiliar de un hermano que falleció a los 6 meses de edad con el diagnóstico de hepatitis fulminante, inmunizaciones al corriente para su edad.

Cuenta con antecedentes patológicos positivos, ya que, presentó ictericia al nacimiento, leve, indicándose baños de sol persistiendo por 3 meses, remitió de forma espontánea, reinició la sintomatología al año de edad aumentando el prurito y es referida a HGM donde se realizó perfil inmunológico TORCH con resultado negativo, ultrasonido hepático y de vías biliares normal, gamagrama hepático con datos de insuficiencia hepatocelular, colestasis con eliminación retardada, se da tratamiento con colestiramina, vitaminas A,C, D y E.

Reingresó a la Unidad de Pediatría para la realización de colangiopancreatografía endoscópica retrograda (CPRE), a la exploración física del ingreso con *ictericia verdosa importante generalizada, campos pulmonares*

íntegros, mesocardio con soplo holosistólico grado III/VI, abdomen con líquido de ascitis, hepatosplenomegalia y déficit de peso de 7.6% (22)

Se inició manejo con dieta hiposódica, furosemide y colestiramina. Se realizó estudio de CPRE donde se reportaron cálculos vesiculares, vías extrahepáticas normales, probable patología intrahepática por lo que se sugirió realizar biopsia.

Se reportó anemia, leucocitosis con neutrofilia, pruebas de función hepática elevadas y con bilis totales aumentadas, hipoalbuminemia, tiempos de coagulación alargados por lo que se indicó por Servicio de Hematología Pediátrica manejo con albúmina, plasma fresco congelado, vitamina K.

Inició a los 14 días de estancia intrahospitalaria con fiebre de 39°C persistente, tos productiva, polipnea, soplo holosistólico III/VI, campos pulmonares con estertores crepitantes de predominio derecho por lo que se inició tratamiento antimicrobiano con dicloxacilina y amikacina.

Se trasladó a urgencias por dificultad respiratoria por quejido espiratorio inconstante, aleteo nasal leve, tiraje intercostal leve, y retracción xifoidea (Silverman-Andersen 4), estertores gruesos transmitidos diseminados, mesocardio con frecuencia cardíaca de 120 por minuto, soplo holosistólico plurifocal IV/VI, abdomen con red venosa colateral, ascitis, presentó insuficiencia cardíaca tratándose con furosemide y espironolactona, acentuación de la anemia con Hb 6.9, trombocitopenia severa, leucocitosis con bandemia de 25%, tiempos de coagulación alargados con lisis positiva de euglobinas, hipofibrinogenemia,

ventilatoriamente con acidosis respiratoria, hipoxemia, presentó descompensación hemodinámica y paro cardiorespiratorio que no revirtió a maniobras de reanimación avanzada.

Se realizó la necropsia encontrándose ictericia, pulmones con áreas consolidadas y hemorrágicas, exudado intralveolar y hemorragia en pulmón e hidrotórax derecho de 150cc, aumento de tamaño del corazón con pericardio con natas fibrosas, abdomen prominente con ascitis 1500cc, hepatosplenomegalia, hígado con fibrosis, infiltrado inflamatorio crónico y agudo, células gigantes multinucleadas, congestión sinusoidal, colestasis, necrosis y fibrosis centrolobulillar, bilis espesa, lodo biliar, conductos biliares normales, bazo aumentado de tamaño y peso con disminución células en pulpa blanca, congestivo, aumento de células plasmáticas, hiperplasia histiocítica, con hemofagocitosis. Ganglios linfáticos cervicales, aórticos y celíacos con hemofagocitosis y fibrosis difusa. Médula ósea con hiper celularidad, predominio de granulocitos y con abundantes histiocitosis con hemofagocitosis.

El diagnóstico anatomopatológico fue histiositosis reactiva hemofagocítica en médula ósea y ganglios linfáticos, con enfermedad venooclusiva hepática con congestión esplénica masiva crónica, colestasis y ascitis, aunado a neumonía bilateral de focos múltiples.

b) Caso 2

Paciente de sexo masculino de 1 años 8 meses de edad el cual nació y radicó en el Distrito Federal, proveniente de medio socioeconómico bajo, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, cuadro de vacunación al corriente, aparentemente sano hasta el momento de su ingreso.

Inició su padecimiento actual 3 semanas previas a su ingreso con cuadro de infección de vías aéreas superiores tratado con ampicilina por facultativo persistiendo con fiebre no cuantificada, cada tercer día de predominio vespertino, que disminuyó con la aplicación de antipiréticos, presenta astenia, anorexia, adinamia, náusea y hematoquezia por lo que acudió a Servicio de Urgencias Pediátricas del HGM.

A su ingreso a la exploración física se reportó con peso 11,200g, percentila 10 y déficit ponderal 5%⁽²²⁾, inquieta, con ictericia, temperatura 39°C, taquipnea 140 por minuto, datos de dificultad respiratoria con disfonía, aleteo nasal, tiraje intercostal moderado (Silvermen-Andersen 3), campos pulmonares con hipoventilación y matidez apical derecha, abdomen distendido con dolor a la palpación, hepatomegalia y esplenomegalia, adenomegalias positivas axilares derechas e inguinales. En los estudios realizados la telerradiografía de tórax con imagen radiopaca apical derecha, biometría hemática con anemia, leucopenia y plaquetopenia, alargamiento de los tiempos de coagulación, enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina aumentada, se inició terapéutica con ayuno y soluciones a requerimientos, antibioticoterapia con ampicilina y clorantfenicol por el proceso

neumónico. Se solicitó al banco de sangre apoyo con hemoderivados pero presentó sangrado intenso súbito por narinas y boca con deterioro hemodinámico presentando paro cardiorespiratorio el cual no revirtió a maniobras de reanimación avanzada.

Se realizó necropsia encontrando ictericia, adenomegalias en cuello y mesentéricas de 2cm de diámetro, irregulares con zonas de necrosis infiltrados por histiocitos con hemofagocitosis, pulmones con zonas moteadas pálidas y rosas en lóbulos superiores por hemorragia, con infiltrado de polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos hemofagocitando, hígado con infiltrado inflamatorio, esteatosis y eritropoyesis extramedular, médula ósea con hipoplasia de las tres series con presencia de hemofagocitosis por histiocitos.

Su diagnóstico anatomopatológico fue la presencia de histiositosis reactiva hemofagocítica con neumonía apical derecha y sangrado secundario.

c) Caso 3

Paciente de sexo masculino de 8 años de edad, originario y residente del estado de Oaxaca, México, proveniente de medio socioeconómico bajo, antecedentes heredofamiliares negados, vacunación al corriente e ingesta de leche sin pausteurizar de forma regular. Aparentemente sano hasta 3 meses previos a su ingreso en que presentó astenia, anorexia, adinamia, fiebre no cuantificada, persistente, sin predominio de horario, con escalofríos, diaforesis, dolor epigástrico inconstante, pérdida de peso, tinte icterico,

hepatoesplenomegalia, hematuria, por lo que acudió a su hospital general de zona de donde lo refieren al HCM.

A su ingreso se encontró al paciente con fiebre 39°C, peso 20kg, percentila <5, déficit 40%⁽²²⁾, tinte icterico, adenomegalias cervicales de 1cm de diámetro no dolorosas, tórax integro, campos pulmonares sin alteración, sólo en mesocardio soplo holosistólico plurifocal grado III/VI, abdomen globosos *secundario a líquido de ascitis, hepatoesplenomegalia, edema de miembros pélvicos*, se inició protocolo de estudio en cuanto a enfermedades por zona geográfica para paludismo, enfermedad de Chagas, leptospirosis, leishmaniasis, brucela, tifoidea, tuberculosis siendo todas negativas, sólo al tomar perfil TORCH se presentó resultado positivo de IgG para citomegalovirus, el paciente presenta hematológicamente anemia, leucopenia y plaquetopenia, con alargamiento de los tiempos de coagulación por lo que se da manejo con hemoderivados, enzimas hepáticas aumentadas, se realiza aspirado de médula ósea encontrándose *hipercelularidad, aumento moderado de megacariocitos e histiocitosis con hemofagocitosis*, sin datos compatibles con padecimiento neoplásico, se da tratamiento para pansinusitis demostrada por estudios de imagen con amoxicilina, el paciente a los 30 días de estancia intrahospitalaria presenta deterioro en estado de conciencia lo que se atribuyó a encefalopatía hepática, con lo que se inicia manejo con enemas de lactulosa y neomicina, se trasladó al Servicio de Medicina Crítica Pediátrica por datos de deterioro *neurológico, dificultad respiratoria restrictiva por ascitis y con acidosis mixta*, se

realizó paracentesis de urgencia y presentó deterioro hemodinámico con paro cardiorrespiratorio que no revirtió a maniobras de reanimación avanzada.

En la necropsia se encontró al paciente icterico, edema generalizado, ganglios cervicales, mediastinales, diafragmáticos y mesentéricos de 0.5-1.5cm abundantes de color negro-rojizo y consistencia media, con histiocitos hemofagocitando, erosión esofágica, hidropericardio 150cc, abdomen con ascitis de 200cc, hepatoesplenomegalia, hígado con esteatosis y zonas de necrosis en parche, y con infiltración al igual que el bazo con células de citoplasma abundante eosinofílico granular con desplazamiento de núcleo a la periferia, corazón y riñón con infiltración hemofagocítica, médula ósea con fibrosis, hiperplasia megacariocítica e histiocitosis con hemofagocitosis.

Su diagnóstico definitivo anatomopatológico fue histiocitosis reactiva secundaria a probable infección hepática con afectación multiorgánica a hígado, bazo, corazón, pulmón, ganglios linfáticos y médula ósea, hepatitis aguda con necrosis focal, presencia de neumonía de focos múltiples y desnutrición.

d) Caso 4

Paciente de sexo femenino de 15 años de edad, originaria y residente de Toluca, Estado de México, de medio socioeconómico bajo, sin antecedentes de importancia, inmunizaciones al corriente para su edad. Aparentemente sana hasta 5 meses previos a su ingreso, cuando presentantó tos no productiva, no cianozante ni disneizante, sin predominio de horario, astenia, anorexia y

adinamia, náusea sin vómito, pérdida de peso mayor a 12kg. Con lo que acudió con facultativo el cual dió tratamiento no especificado sin respuesta aparente. Presentó fiebre no cuantificada, dolor epigástrico tipo cólico intermitente, evacuaciones aumentadas en cantidad y frecuencia cada tercer día, se trasladó al Hospital Adolfo López Mateos en Toluca, Edo Mex. en donde se realizó tomografía axial computada y se demostró hepatoesplenomegalia y derrame pleural derecho, además se encontró pancitopenia, hiperbilirrubinemia de predominio directa, alteración de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina, el mielograma se reportó como hemodiluido y por lo tanto no valorable.

Se trasladó al Servicio de Medicina Crítica de la Unidad de Pediatría del HGM, en donde se encontró con temperatura de 39°C, taquicardia, taquipnea y déficit ponderal de 35%⁽²²⁾, ictericia, caquéctica, sangrado escaso por narinas, linfadenopatía cervical, tórax con hematoma dorsal a nivel de vértebra T2, campos pulmonares con hipoventilación y matidez basal derecha, estertores gruesos izquierdos, hepatoesplenomegalia, edema genital externo y de miembros pélvicos, pancitopenia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, tiempos de coagulación alargados, hipoalbuminemia, se inició terapéutica con antibioticoterapia a base de cefalotina y amikacina, líquidos parenterales con aporte electrolítico y apoyo transfusional con paquete globular, plasma fresco, crioprecipitados y concentrados plaquetarios, además de vitamina K. La paciente presentó alteración en la función renal y hepático, con deterioro neurológico, ascitis, melena, gingivorragia y sangrados en sitios de

venopunción, inicia enemas con neomicina y lactulosa y se relizarón estudios por parte del Servicio de Hematología Pediátrica, con hipofibrinogenemia y lisis de euglobinas positivas, con lo que se administró heparina por datos compatibles con coagulación intravascular disceminada, en el mielograma se reportó hipocelularidad, con depresión eritroide y con histiocitos hemofagocitantes, con lo que se principia alcalinización de la orina para en caso de diagnosticarse padecimiento maligno se pueda iniciar quimioterapia.

Infectológicamente perfil viral para hepatitis B y C y pruebas febriles negativas y se reporta urocultivo con blastoconidias y pseudofilamentos.

La paciente continuó con deterioro neurológico llegando a Glasgow 8 , por lo que se inició ventilación mecánica asistida en fase III, continuó con sangrado por sitios de venopunción, tubo digestivo alto, bajo, gingivorragia, y en fondo de ojo, se acentuó el déficit neurológico con Glasgow de 5, con acrocianosis y paro cardiorespiratorio que no revirtió a maniobras de reanimación avanzada.

Se realizó autopsia en la cual se diagnosticó la presencia de linfoma polimorfo de alto grado de malignidad de células grandes y pequeñas no Hodgkin inmunofenotipo T con infiltrado de ganglios mediastinales, peripancreáticos, periaórticos, bazo, hígado y espacio subaracnoideo, SH reactivo a la neoplasia, además de sangrado intestinal y gástrico, hepatomegalia con colestasis, asicitis, hidropericardio, neumonía de focos múltiples hemorrágica y necrosis tubular aguda. Se realizaron pruebas serológicas postmortem demostrándose en ellas la presencia de IgG antiEpstein-Barr.

Tabla 2. Estudios Paracnicos

Estudio	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hemoglobina (g/dL)	6.9	8.1	7.9	8.1
Leucocitos ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	10800	900	200	1000
Neutrófilos (%)	69	15	57.9	87
Plaquetas ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	20000	24000	55000	13000
TPT (seg)	131	78	>60	142
TP (%)	36	26.4	18.7	25
Fibrinógeno (mg/dl)	50	-	-	<68
Bilirrubina Total (mg/dl)	32.1	5.2	14.21	19.4
GGT (U/L)	19	-	-	-
TGO/TGP (U/L)	636/504	457/181	255/71	949.7/422
Triglicéridos (mmol/L)	-	-	-	-
Fosfatasa alcalina (U/L)	446	155	1458	807
Urea (mg/dl)	-	131	22	172
Creatinina (mg/dL)	0.04	1.2	0.5	2.2
Ls de euglobulinas	+++	-	-	+++
Hemocultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Mielocultivo	-	-	Negativo	-
Urocultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Blastoconidias/ Pseudofilamentos
Inmunológicas	-	-	IgG Citomegalovirus	IgG Epstein-Barr

TPT= tiempo parcial de tromboplastina, TP= tiempo de protrombina, TGO= aspartato aminotransferasa, TGP= alanino aminotransferasa, GGT= gama glutamiltranspeptidasa, (-)=no realizado

Tabla 3 Características Clínicas y Anatomopatológicas

Casos	Edad/ Sexo	Estancia	Diagnósticos de ingreso	Cuadro clínico	Diagnóstico anatomopatológico
1	Fem/ 2 años 5 meses	19 días	Síndrome icterico en estudio Hepatopatia crónica Hipertensión portal Síndrome coléscístico crónico de origen a determinar Insuficiencia cardíaca congestiva	Fiebre, ictericia, adenomegalias Antemia, plaquetopenia, síndrome hemorragiario con hipofibrinogenemia, dificultad respiratoria secundario a neumonía y hemorragia pulmonar. Hepatopatia	Histiocitos reactiva hemofagocita en médula ósea y ganglios linfáticos Enfermedad venooclusiva hepática con congestión masiva crónica esplénica, colestasis y ascitis Neumonía bilateral de focos múltiples
2	Masc/ 1 año 8 meses	5 horas	Choque hipovolémico sangrado pulmonar Neumonía apical derecha Probable síndrome mieloproliferativo	Fiebre terciada por 3 semanas, ictericia, adenomegalias cervicales, axilares e inguinales, neumonía con sangrado pulmonar, hepatosplenomegalia	Histiocitos reactiva hemofagocita Neumonía apical derecha con sangrado secundario
3	Masc/ 8 años	30 días	Fiebre de origen desconocido Hepatosplenomegalia en estudio Pancitopenia en estudio Desnutrición de grado (41% déficit)	Fiebre persistente, ictericia, Adenomegalias cervicales, hepatosplenomegalia, ascitis, pancitopenia, dificultad respiratoria por acidosis mixta	Histiocitos reactiva secundaria a probable infección hepática con afectación multigangliar a hígado, bazo, corazón, pulmón, ganglios linfáticos y médula ósea Hepatitis aguda con necrosis focal. Neumonía de focos múltiples Desnutrición
4	Fem/ 15 años	8 días	Síndrome febril en estudio Pancitopenia Hepatosplenomegalia, síndrome icterico, Coagulación intravascular diseminada	Fiebre, ictericia, adenomegalias cervicales, hepatosplenomegalia, derame pleural, pancitopenia, encefalopatia, insuficiencia hepat renal, síndrome hemorragiario.	Linfoma primario de alto grado de malignidad de células grandes y pequeñas no Hodgkin inmunofenotipo T con infiltrado de ganglios medulares, periancreáticos, periventriculos, bazo, hígado y espacio subaracnoideo Síndrome hemofagocico. Sangrado intestinal y gástrico, hepatomegalia con colestasis asintomática, hidropneumotórax, neumonía de focos múltiples hemorragias, necrosis subdural aguda

7. Discusión

El Hospital General de México O.D. es una institución de atención médica de tipo público para población abierta, en la cual durante un período de 5 años se estudiaron 4 casos de pacientes pediátricos con el diagnóstico de SH, dos de ellos con diagnóstico antemortem y los otros dos se confirmaron en la necropsia.

No se presentó ninguna preferencia en cuanto a su distribución en la edad y sexo, el tiempo promedio de internamiento de los pacientes fue de 14 días y con respecto a antecedentes familiares positivos que pudieran ser compatibles para linfohistiocitosis eritrofágica familiar se encontró un hermano finado por hepatitis fulminante en el caso 1.

En todos los casos los pacientes tenían datos clínicos compatibles con los criterios diagnósticos para SH, siendo los más representativos la fiebre, esplenomegalia, anemia y plaquetopenia, ninguno de los pacientes contaba con determinación de triglicéridos y sólo dos de ellos presentaban hipofibrinogenemia.

En dos de los casos se realizaron mielogramas que fueron positivos para hemofagocitosis previo al fallecimiento y en todos se realizó la necropsia diagnosticándose en ella el SH.

Infectológicamente se encontraron datos positivos en dos pacientes, en uno serología positiva para virus de Epstein-Barr y urocultivo positivo para hongos no especificados y en el otro serología para citomegalovirus.

Todos los casos se consideraron como síndromes hemofagocíticos reactivos, tres de ellos a infección y uno a enfermedad neoplásica, lo cual se correlaciona con la literatura, en la cual se documenta que en menos del 20% de los casos la causa del SH es secundaria a enfermedad maligna, ⁽¹¹⁾ esta última en el caso 4 fue diagnosticada postmortem.

El SH es un padecimiento raro tanto en los pacientes pediátricos como en la población en general, el cual tiene un cuadro clínico y datos de laboratorio característicos. Se debe realizar el diagnóstico de forma temprana para iniciar el manejo oportunamente y con ello mejorar la sobrevida de los pacientes, ya que apesar de dar tratamiento, la sobrevida en el SH es entre 38 y 60%.

El hecho de que el SH sea una entidad patológica poco frecuente en la población en general, que su signos y síntomas se compartan con una amplia gama de enfermedades, hace que su diagnóstico sea mas bien descubierto una vez que se realiza el mielograma al paciente en la búsqueda de otras patologías, y en algunas ocasiones la decisión de realizar este estudio puede tardarse algunos días, dependiendo de la enfermedad que se esté sospechando.

Los factores etiológicos del SH, al ser tan variados dificultan la toma de rutas terapéuticas. En los 4 casos descritos anteriormente, se iniciaron medidas de soporte como el aporte hídrico, apoyo transfusional, utilización de antibióticos y vigilancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, y en ninguno de ellos se administraron esteroides o agentes quimioterapéuticos, es importante resaltar que según la Sociedad de Histiocitosis en su protocolo de tratamiento HLH-94, publicado en 1997⁽³¹⁾, comentan que la terapéutica empleada en el SH ya sea primario o secundario incluye etopósido, dexametasona y ciclosporina, con la realización de trasplante alogénico de médula ósea si se tiene un donador compatible, además con utilización de metotrexate intratecal sólo en los pacientes con evidencia clínica de progresión en sistema nervioso central o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo , a pesar de todo ello el pronóstico tampoco es muy alentador ya que la supervivencia estimada a 5 años es del 10% en pacientes que sólo reciben quimioterapia y 66% ⁽¹⁰⁾, en los receptores de trasplante de médula ósea, siendo este último un tratamiento de muy difícil acceso.

7. Discusión

El Hospital General de México O.D. es una institución de atención médica de tipo público para población abierta, en la cual durante un período de 5 años se estudiaron 4 casos de pacientes pediátricos con el diagnóstico de SH, dos de ellos con diagnóstico antemortem y los otros dos se confirmaron en la necropsia.

No se presentó ninguna preferencia en cuanto a su distribución en la edad y sexo, el tiempo promedio de internamiento de los pacientes fue de 14 días y con respecto a antecedentes familiares positivos que pudieran ser compatibles para linfohistiocitosis eritrofágica familiar se encontró un hermano finado por hepatitis fulminante en el caso 1.

En todos los casos los pacientes tenían datos clínicos compatibles con los criterios diagnósticos para SH, siendo los más representativos la fiebre, esplenomegalia, anemia y plaquetopenia, ninguno de los pacientes contaba con determinación de triglicéridos y sólo dos de ellos presentaban hipofibrinogenemia.

En dos de los casos se realizaron mielogramas que fueron positivos para hemofagocitosis previo al fallecimiento y en todos se realizó la necropsia diagnosticándose en ella el SH.

8. Bibliografía

1. Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-6
2. Chan JK, Ng CS, Law CK, Ng WF, Wong KF. Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases. *Pathology* 1987; 19: 43-50
3. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194-8
4. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology. Section III, Fascicle 8. Washington DC: AFIP, 1966; 49-63
5. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002
6. Hesseling PB, Wessels G, Egeler RM, Rossow DJ. Simultaneous occurrence of viral-associated hemophagocytic syndrome and Langerhans Cell Histiocytosis: A case report. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 135-41

7. Blanche S.- Lymphohistiocytose Familiale et autres syndromes d'activation macrophagique.- Edition Techniques- Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Pédiatrie, 4-082-J-40, 1995, 2p

8. Ladisch S, Jaffe E. The histiocytoses. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd. ed. Philadelphia PA: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 615-31

9. Baumann MA, Libnoch JA. Hemophagocytosis. *Jama* 1984; 252: 1340

10. Astigarra-Aguirre I, Fernández-Teijeiro A, García-Pérez N, Piñan-Francés M^aA, Navajas-Gutiérrez. Síndrome hemofagocítico en la infancia: a propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 289-93

11. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Hnter JI. Infection an malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-43

12. Rohrllich P. Et Garel C.- Diagnostic d'une splénomégalie.- Edition Techniques- Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Pédiatrie, 4-080-c-10, 1995, 5p

13. Ladisch S. Histiocytosis syndromes of childhood. En: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AN, editores. Nelson textbook of pediatrics. 15th. ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company; 1996. p. 1997-99
14. Eakle JF, Bressoud PF. Hemophagocytic syndrome following an Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. Ky Med Assoc 2000; 98:161-5
15. Garcia-Diaz JD, Guijarro-Herraiz C, Abarca-Costalago M, Guerra-Vales JM. Histiocitosis reactiva, hemofagocitosis histiocítica y síndromes hemofagocíticos. Rev Clín Esp 1990; 186: 193-4
16. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1997; 89: 4100-3
17. Wong KF, Chan JFC, Ha SY, Wong HW. Reactive hemophagocytic syndrome in childhood-frequent occurrence of atypical mononuclear cells. Hematol Oncol 1994; 12: 67-74
18. Cline MJ. Histiocyte and histiocytosis. Blood 1994; 84: 2840-53

19. Gogusev J, Nezef C. Malignant histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 445-59

20. Duval M, Fenneteau O, Doireau, V, Faye A, Emilie D, Yotnda P, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-9

21. Hernández-Hernández DM, Mejía-Arangure JM, Navarrete-Navarro S, Gómez-Delgado A, Fajardo-Gutiérrez A, Garduño-Espinoza J, et al. Epidemiología clínica. En: Jasso-Gutiérrez L, González-Lara CD, editores. *Manual de procedimientos médico-quirúrgicos*. 4ª. Ed. México: Méndez Editores; 1997. p. 624-25

22. Siberry GK. Growth charts. En: Siberry GK, Iannone R, editores. *The Harriet Lane Handbook*. 15th. ed. St. Louis, Missouri : Mosby; 2000. p. 284-91

23. Falini B, Pileri S, DeSolas I, Martelli M, Mason DY, Delsol G, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990; 75 : 434-44

24. Matsubara K, Nigama H, Harigaya H, Baba K, Iwami M, Hojo M, et al. Ocular involvement and sequelae in hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with congenital dysfibrinogenemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:365-70
25. Hasegawa D, Kojima S, Tatsumi E, Hayakawa A, Kosaka Y, Nakamura H, et al. Elevation of serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 1998; 91 2793-99
26. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93 : 1869-1874
27. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Enfermedades raras. En: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editores. *Epidemiología clínica*. 1ª. Ed. España: Ediciones Consulta; 1989. p. 191-92
28. González-Llano O, Mancías-Guerra C, Cantú-Rodríguez OG, Hernández-Garza NE, Quiroga-Rivera A, Herrera-Garza JL, et al. Bone marrow transplantation in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis using a less toxic conditioning regimen. *Arch Med Res* 1999; 30: 338-40

29. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Leucocitos y ganglios linfáticos. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editores. Patología estructural y funcional. 4ª. Ed. España: McGraw-Hill – Interamericana de España; 1990. p. 785-88

30. Haynes BF. Adenomegalias y esplenomegalia. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison Principios de medicina interna. 13ª Ed. España: McGraw-Hill – Interamericana de España; 1994; p. 381

31. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:342-347