

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"LA REGLA DE LAS INFECCIONES EN LINFOHISTIOCITOSIS
HEMOFAGOCITICA: SERIE DE CASOS Y REVISION DE
LA LITERATURA".

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEANZA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
VICTOR MANUEL GUDIÑO CARBALLO

ASESOR: DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR DEL CURSO: DR. CESAR RIVERA BENITES

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2004.





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.

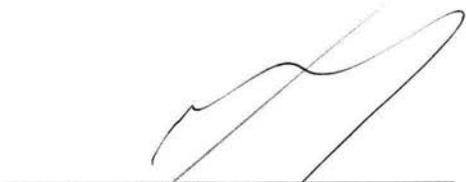


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dr. ANTONIO CRUZ ESTRADA

Profesor del Curso y Asesor de Tesis.



Dr. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

DEDICATORIA

..... *A mis padres, por todo el amor, sacrificio y dedicación que pusieron en mí.*

..... *A mis hermanos, por su incansable e incondicional apoyo.*

..... *A mis profesores por ser guía y luz del sendero.*

..... *A mis amigos, por el apoyo y confianza depositada, por hacer la trayectoria de éste camino un logro en más en mi vida.*

..... *Al Hospital General de México por las múltiples facilidades otorgadas en el camino de la enseñanza y por la nobleza de sus pacientes.*

CONTENIDO

<i>Introducción</i> _____	1
<i>Planteamiento del problema</i> _____	8
<i>Objetivo</i> _____	8
<i>Diseño</i> _____	8
<i>Método</i> _____	9
<i>Reporte de casos</i> _____	12
<i>Resultados</i> _____	26
<i>Discusión</i> _____	38
<i>Conclusiones</i> _____	46
<i>Bibliografía</i> _____	48

Introducción

Los síndromes histiocíticos constituyen un grupo de enfermedades cuya principal característica es la infiltración y proliferación de histiocitos (macrófagos). Su diversidad biológica se extiende desde la claramente benigna a la maligna fulminante. Una de las principales funciones del histiocito es la fagocitosis; la eritrofagocitosis es un hallazgo común en muchas variantes de este trastorno. Los síndromes clínicos son altamente variables porque el histiocito juega un papel principal en el sistema reticuloendotelial y su distribución, de este modo, no solamente incluye la sangre, nódulos linfáticos y bazo, también macrófagos alveolares y peritoneales, células de Kupffer del hígado y células de Langerhans de la piel. En el adulto y niño los síndromes son diferentes. La etiología no es específica, incluyen como causas principales respuesta a la infección, estimulación inmunológica, anormalidades genéticas y proliferaciones malignas clonales (1).

Pocas categorías de una enfermedad son tan confundidas como las del síndrome histiocítico. En el momento de inicio de la descripción de estas enfermedades se conocían pocos marcadores celulares para cada linaje celular y de acuerdo a su estado de diferenciación. El término histiocítico fue usado originalmente para designar grandes células encontradas normalmente en

nódulos linfáticos y bazo sin morfología específica, pero con un citoplasma voluminoso, granular que contenía ingesta de partículas. El término histiocito fue tomado como sinónimo de células bien diferenciadas que pertenecían al linaje de los monocitos/macrófagos que incluían las células macrófagos sinusoidales en el bazo, macrófagos alveolares en el pulmón y células de Kupffer en el hígado. Recientemente el término se ha extendido incluyendo a las células de Langerhans de la piel, células dendríticas interdigitales de los nódulos linfáticos, timo, bazo, células dendríticas reticulares encontradas en los centros germinales de los nódulos linfáticos. Por lo que el término histiocítico es actualmente usado para definir las células diferenciadas de la serie monocito/macrófago y la serie células de Langerhans/células dendríticas. El sistema celular que abarca ambas series es llamado sistema inmunoregulador efector fagocito mononuclear (1,7).

Funcionalmente, monocitos y macrófagos son “fagocitos profesionales”. Las células dendríticas y las de Langerhans son pobremente fagocíticas, pero con alta eficiencia en la presentación de antígenos. Aunque con funciones diferentes éstas células comparten características, que defiende su origen común en una célula totipotencial o madre en la médula ósea (stem cell). Ambas series cuentan con marcador principal un CD34 como antígeno de

superficie; otros incluyen CD1a, CD18, CD45, CD54, con receptores de superficie para algunas inmunoglobulinas y complemento, además responden al factor estimulador de colonias granulocito/monocito, interleucina 3 y factor de necrosis tumoral alfa; ambas series sintetizan interleucina 1 beta, proteínas inflamatorias 1 alfa y 2. Sin embargo la diferencia radica en otros marcadores como CD15, CD30, CD45, CD68, fosfatasa y lisozima para los macrófagos y mayor CD4, CD1a,c, y gránulos de Birbeck para las células dendríticas y Langerhans (1, 7).

En resumen, las histiocitosis son un grupo de enfermedades proliferativas del sistema fagocítico mononuclear cuya etiología son básicamente desconocidas, con una selecta prioridad en asociación con pacientes en estados de inmunodeficiencia (6).

Uno de los mayores obstáculos ha sido el problema de la nomenclatura, sin embargo de acuerdo a los avances morfológicos se ha propuesto la siguiente clasificación mostrada en la tabla 1 para lograr mejorar su entendimiento (2).

El síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítico es una enfermedad rara y heterogénea caracterizada por histiocitosis reactiva con hemofagocitosis

acompañada por fiebre, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía generalizada, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y pancitopenia o bicitopenia. En 1979 Risdall y colaboradores reportaron el síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus enfatizando que la proliferación histiocítica puede imitar, clínica y morfológicamente, a la histiocitosis maligna. Posteriormente se propuso el nombre Síndrome Hemofagocítico Reactivo por su relación con infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias, y más adelante se le encontró asociado también a enfermedades reumáticas, fármacos y neoplasias. Es difícil conocer su frecuencia, pues posiblemente se encuentra subdiagnosticado, ya que en los casos leves se produce curación rápida con el tratamiento etiológico y en los casos fatales, la muerte.

La hemofagocitosis y la infiltración histiocitaria son el resultado de esta “hiperactividad macrofágica”. La liberación masiva de citocinas es la responsable de los síntomas observados en la enfermedad: fiebre por liberación de prostaglandina E (PGE₂), hiperlipidemia por inhibición de lipoproteinlipasa, disfunción hepática por acción de TNF- α y TNF- γ , liberación de factores tisulares procoagulantes que originan una coagulación intravascular diseminada, etc. Los niveles de citocinas se normalizan cuando remite la sintomatología.

Tabla 1. Los Síndromes Histiocíticos

Histiocitosis Células de Langerhans (Histiocitosis Clase I)
Equivalente a “Histiocitosis X”
Incluye
Granuloma Eosinofílico
Enfermedad de Letterer-Siwe
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian
Síndromes Hemofagocíticos (Histiocitosis Clase II)
Equivalente Histiocitosis No Células de Langerhans
Incluye
Linfocitosis Familiar Hemofagocítica
Síndrome Hemofagocítico Asociado a Infección
Linfadenopatía Masiva con Histiocitosis de Senos
Síndromes Histiocitosis Maligna (Histiocitosis Clase III)
Las Leucemias
Leucemia Aguda Monolítica
Leucemia Monolítica Crónica
Leucemia Mielomonocítica Crónica
Incluye
LMMC del Adulto
LMMC del Niño (también llamado “Leucemia Mielógena Juvenil Crónica”
Histiocitosis Maligna
Incluye algunos casos llamados originalmente “Reticulosis Medular Histiocítica”
Linfoma Histiocítico Verdadero

Seminars in Oncology 1991;18(1):1-2.

Muchas infecciones son el disparador de inicio del síndrome. Las infecciones son una vía importante en la morbilidad y mortalidad en las enfermedades. Su asociación con el síndrome de histiocitosis hemofagocítica es de mayor importancia por afectación de pacientes con inmunosupresión, sin embargo su actual relación con otras etiologías, aún sin estado de inmunodeficiencia, no disminuye la prevalencia de las infecciones en la coexistencia del síndrome.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para linfocitosis hemofagocítica

Criterios clínicos y de laboratorio

Fiebre

Duración mayor o igual a 7 días con picos mayores de 38.5°C.

Esplenomegalia

Mayor de 3 cm por debajo del arco costal.

Citopenia

Afectando mas de 2-línea celulares en sangre periférica y no es causada por una médula ósea hipocelular o displásica:

Hemoglobina < 9 g/dl,

Plaquetas < 100,000 cel/mm³,

Neutrófilos totales < 1000 cel/mm³.

Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia

Triglicéridos de ayuno >177mg/dl o >3 DS del valor normal por edad,

Fibrinógeno < 150 mg/dl o < 3 DS.

Criterio Histopatológico

Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o nódulo linfático. No evidencia de malignidad.

Linfocitosis Hemofagocítica

Todos los criterios son requeridos para el diagnóstico.

Comentarios:

1. Si la actividad hemofagocítica no es encontrada al momento de la presentación clínica, la búsqueda de hemofagocitosis se deberá realizar más adelante. Si la médula ósea no es concluyente, se deberá obtener material de otros órganos, especialmente nódulos linfáticos o bazo. Aspirados de médula ósea seriados suelen ser de ayuda.
2. Los siguientes hallazgos pueden proporcionar suficiente evidencia para el diagnóstico.
(a) Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (frecuentemente <50 x 10⁶ células/L; células mononucleares principalmente); (b) Biopsia hepática demuestra hepatitis persistentemente crónica; (c) Baja actividad de las células natural killer.
3. Otras anomalías clínicas y de laboratorio pueden ser: adenomegalias, exantema cutáneo, síntomas meníngeos, ictericia, edema especialmente periorbitario, incremento de las proteínas de líquido cefalorraquídeo, elevados niveles de transaminasas, hipoproteinemia, hiponatremia, incremento lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad.
4. Hiperferritinemia¹⁰ e incremento del número de receptores de interleucina-2, también han sido reportados.

Seminars in Oncology 1991;18(1):29-31.

La anatomía patológica es esencial para el diagnóstico de este síndrome, lo cierto es que no existen hallazgos específicos de la enfermedad. Se observa un infiltrado difuso, constituido de forma predominante por monocito-macrófagos maduros de características morfológicas e inmunohistoquímicas normales, acompañados por linfocitos y células plasmocitoides. Al momento sin lograr identificación específica por marcadores celulares o características genotípicas.

Planteamiento del problema.

La escasa prevalencia del síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica, con un cuadro clínico que se presenta en diferentes entidades y etiologías, lo hace tan diverso y de difícil diagnóstico; con una evolución clínica desde una rápida respuesta hacia la mejoría o provocándole la muerte al paciente. Es importante dar a conocer los casos encontrados en el Hospital General de México, definir su presentación inicial y tratamiento, la evolución clínica presentada y su relación con enfermedades concomitantes; así como la comparación con casos de la literatura internacional, para incrementar el conocimiento de esta entidad de difícil diagnóstico y tratamiento.

Objetivos.

1. Reportar nueve casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, discutir su impacto y comparar con casos de la literatura internacional.

Diseño del estudio.

Casos-reporte, descriptivo, comparativo y analítico con otros estudios.

Método.

Entre 2001 y 2004, se identificaron 9 pacientes mayores de 16 años de edad en quienes un incremento en los histiocitos de médula ósea fue la principal característica de la enfermedad. La revisión de aspirados de médula ósea fue realizada por el servicio de Hematología del Hospital General de México. Los frotis de sangre periférica y los aspirados de médula ósea de los 9 pacientes fueron examinados y graduados en una escala 0 a 4 +, basado en el número de histiocitos encontrados en la médula ósea y su actividad hemofagocítica.

En iniciales 16 pacientes, 7 fueron excluidos. Los datos de los 9 pacientes restantes, fueron obtenidos a través del expediente clínico en cuanto a evolución de la sintomatología, antecedentes de importancia, historia farmacológica (particularmente inmunosupresores), hallazgos físicos, estudios de laboratorio y de gabinete y solo en un caso exámen postmortem. Los estudios de laboratorio tomados en cuenta hemoglobina y hematocrito, plaquetas, leucocitos totales y su diferencial, tanto al momento de realización del aspirado de médula ósea como en el nadir de sus valores registrados. El diagnóstico de infección fue establecido por: 1) cultivos positivos de líquidos corporales u órganos, 2) serología positiva IgM para el organismo en particular y/o 3) anormalidades específicas histológicas en el tejido biopsiado

o en la examinación postmortem. De los 9 pacientes, las biopsias durante la enfermedad aguda fueron obtenidas de la médula ósea 9, el hígado 1 y ganglio linfático 1. El examen postmortem fue realizado en un paciente que murió durante la enfermedad aguda.

La revisión en la literatura se realizó para reportes de casos de histiocitosis hemofagocítica, siendo excluidos los estudios por cualquiera de las siguientes condiciones: 1) pacientes con edad menor a 16 años, 2) evidencia de histiocitosis maligna o 3) información inadecuada. Los 73 casos que se encontraron fueron agrupados de acuerdo a la presencia o ausencia de infección y fueron analizados de la misma manera que nuestros 9 pacientes.

Criterios de inclusión.

1. Criterios clínicos y de laboratorio. a) fiebre con duración mayor o igual a 7 días con picos mayores de 38.5°C, b) esplenomegalia, mayor de 3 cm por debajo del arco costal, c) citopenia, afectando más de 2 línea celulares en sangre periférica y no es causada por una médula ósea hipocelular o displásica: hemoglobina < 9 g/dl, plaquetas < 100,000 cel/mm³, neutrófilos totales < 1000 cel/mm³, d) criterio histopatológico, hemofagocitosis en médula ósea o bazo o nódulo linfático, sin evidencia de malignidad.

Criterios de exclusión.

1) Diagnóstico primario de hemólisis o trombocitopenia autoinmunes, 2) diagnóstico de histiocitosis maligna, 3) evidencia clínica de un efecto adverso farmacológico y 4) pérdida de información clínica y de laboratorio por ausencia en consultas posteriores.

Reporte de Casos.

Caso 1.

Femenino de 65 años de edad, con antecedente de artritis reumatoide desde hace 10 años en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, analgésico, azatioprina y metotrexate. Eventos anteriores de sangrado de tubo digestivo alto con requerimiento de transfusión de concentrados eritrocitarios. Desarrolla evacuaciones melénicas, gingivorragias y pancitopenia progresiva y fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ de 10 días de evolución. A su ingreso la paciente se encuentra somnolienta, temperatura corporal de 38.7°C , síndrome de condensación pulmonar, hepatoesplenomegalia, no linfadenopatía. El hematocrito (Hto) 25%, hemoglobina (Hb) 8.8 g/dl, leucocitos (L) 2000 mm^3 con neutrófilos totales 900 mm^3 , linfocitos totales 200 mm^3 y monocitos totales 644 mm^3 , plaquetas (Pl) $3,000\text{ mm}^3$, tiempo de protrombina (TP) 19.6 s, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 39 s, albúmina 1.06 g/dl, globulinas 2.4 g/dl, potasio sérico (K^+) 2.85 mEq/L, exámen general de orina (EGO) proteínas (++) , eritrocitos (+++). Sin frotis de sangre periférica. Aspirado de médula ósea (AMO) normocelular megacariocitos ligeramente disminuidos, conservación tejido eritroide, incremento moderado de células plasmáticas e histiocitos con panfagocitosis de eritrocitos, plaquetas y neutrófilos (3+). VDRL negativo. Serología para hepatitis viral negativo, colesterol total 250 mg/dl y

triglicéridos 200 mg/dl. Panendoscopia con hernia hiatal tipo 1, gastritis petequiral difusa y lesión polipoide sesil en región prepilórica. Cultivo espectoración negativo, urocultivo con desarrollo E. coli, hemocultivos negativos, factor reumatoide 14.6 UI/ml, IgG 21g/L, IgA 2.6 g/L, IgM 0.75 g/L. PCR 107 mg/dl y VSG 30 mm/h. se inicia tratamiento con cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido, así como inhibidores de la bomba de protones. Afebril en 72 hrs. Control de cultivos negativos para bacterias y hongos en sangre y orina, perfil TORCH negativo. En un total de 15 días de estancia hospitalaria, mejoría de parámetros de la biometría hemática con un hematocrito 30%, leucocitos de 8,100 /mm³ y conteo plaquetario 405,000. con control del AMO normocelular con reducción de células plasmáticas así como del número de histiocitosis hemofagocítica (1+).

Caso 2.

Masculino de 17 años de edad, con antecedente de Combe positivo. Padecimiento de 3 meses de evolución con tos productiva, esputo hemoptoico, hiporexia, acompañado de fiebre vespertina-nocturna con escalofríos y diaforesis, pérdida de peso de 15 kgs, hepatomegalia y esplenomegalia. Cursa con pancitopenia Hb 6.0 g/dl, Hto 17.4%, L 1100 mm³, neutrófilos totales 900 mm³, linfocitos totales 100 mm³, monocitos totales 100

mm³, Pl 5,000 mm³, BUN 107.3 mg/dl, creatinina (Cr) 2.5 mg/dl, VSG 48 mm/h, sodio sérico (K⁺) 3.8, Na⁺ 133. TP 48 s. TPT 59.1 s INR 6.2, tiempo de trombina (TT) 20.7 s, bilirrubina total (BT) 15.12 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 14.4 mg/dl, aminotransferasa de aspartato (TGO o AST) 80 U/L, aminotransferasa de alanina (ALT o TGP) 85 U/L, albúmina de 2.5 g/dl, fosfatasa alcalina (FA) 180 U/L. Elisa para VIH 1 y 2 negativo. AMO normocelular con extensa histiocitosis hemofagocítica (4+). Cultivos de sangre, orina y esputo para bacterias y hongos fueron estériles, BAAR en expectoración negativo, reacción en cadena de la polimerasa para M. tuberculosis con positividad en médula ósea. Se diagnóstica tuberculosis diseminada. Tomografía axial computadorizada (TAC) de abdomen reporta crecimiento de hígado y bazo con patrón homogéneo y adenomegalias de aproximadamente 2 cm mesentéricas y para-aórticas. Se inicia manejo con antifímicos del tipo isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Afebril desde el 14to día de tratamiento y normalización de biometría hemática con control de AMO con reducción de histiocitosis hemofagocítica de 3+ a 1+, en tres meses.

Caso 3.

Masculino de 22 años de edad, estudiante sin antecedentes de importancia. Padecimiento actual de 9 meses con obstrucción nasal bilateral por sinequias bilaterales de cornetes, rinorrea verdosa, disfonía y disnea de de medianos esfuerzos, acompañado de pérdida de peso de 10 kg, con fiebre intermitente de mismo tiempo de evolución. A su ingreso con lesiones granulomatosas de cornete medio y laringe, múltiples adenomegalias cervicales e inguinales bilaterales, síndrome pleuropulmonar de condensación, hepatomegalia y esplenomegalia. L 1000 mm³, linfocitos totales 350 mm³ neutrófilos totales 600 mm³, bandemia 5% (50 mm³), Hb 6.4 g/dl, Hto 19.5%, Pl 29,000 mm³, TP 25 s, TPT 57.6 s, TT 25.5 s, INR 2.6, urea 47 mg/dl, Cr 0.45 mg/dl, BT 11 mg/dl, BD 9.2 mg/dl, Na⁺ 144, K⁺ 3.1, Hipoalbuminemia 2.1 g/L, TGO 192 U/L, TGP 137 U/L, FA 1833 U/L. AMO celularidad y megacariocitos normales, no se observan células neoplásicas, incremento moderado de células plasmáticas e histiocitos con panfagocitosis de eritrocitos, plaquetas y neutrófilos (2+). Biopsia de sinequias con infiltrado linfoide por células B y T policlonales. Presenta evento de insuficiencia respiratoria aguda y sepsis con apoyo mecánico ventilatorio, fallece 48 horas posteriores al evento agudo. El reporte de autopsia con escleroma respiratorio con afección nasal, paladar, faringe, laringe y tráquea con infiltrado linfoplasmocitario, síndrome

hemofagocítico con afección de médula ósea, ganglios linfáticos, pulmón, hígado y bazo, neumonía de focos múltiples, esplenomegalia, derrame pericárdico, hemosiderosis hepática, hemorragias pulmonares bilaterales, hemorragias gástricas superficiales.

Caso 4.

Masculino de 20 años de edad, portador de cardiopatía reumática. Su padecimiento actual de 5 meses con mal estado general, astenia que evoluciona a la adinamia e hiporexia. Desde hace 10 días previos a su ingreso con fiebre de hasta 39°C, disnea de medianos esfuerzos que evoluciona a pequeños esfuerzos, gingivorragias, petequias y equimosis espontáneas. Se recibe paciente con presión arterial normal, taquicárdico y febril, palidez de tegumentos 3+, con huellas de sangrado de cavidad oral y epistaxis activa, adenomegalias en cuello, ingurgitación yugular, insuficiencia mitral grado III/IV, edema periférico. Laboratorios con L 17,600 mm³, neutrófilos totales 3,200 mm³, linfocitos totales 1,200 mm³, monocitos totales 100 mm³, Hb 2.7 g/dl, Hto 7.6%, VCM 72 fl y CMHC 35.7 pg, Pl 4000 mm³, glucosa 84, urea 25.2 mg/dl, Cr 0.84 mg/dl, BT 0.65 mg/dl, PT 6.48 g/dl, albúmina 4.1 g/dl, TGO 32 U/L, TGP 17 U/L, TGG 15.5 U/L, Colesterol total 112 mg/dl, triglicéridos 183 mg/dl. Ecocardiograma transtorácico corrobora endocarditis

infección con afección de válvula mitral. No se realiza ecocardiograma transesofágico. Hemocultivo con desarrollo de *Streptococcus viridans*. Requirió reemplazo valvular y transfusión de concentrados eritrocitarios y plaquetarios así como manejo antimicrobianos con cefalosporina de tercera generación. Al día 7 de postoperado reinicia con fiebre, malestar general, diarrea, faringitis y exantema maculopapular, hepatomegalia y esplenomegalia. Laboratorios L 1,200 /mm³, neutrófilos totales 800 /mm³, Hb 8.3 g/dl, Hto 24 %, Pl 6,000 /mm³, TGO 195 U/L, TGP 137 U/L, FA 188 U/L, BT 2.5 mg/dl, hemocultivos seriados negativos. AMO celularidad normal, megacariocitos disminuidos, con discreto incremento de linfocitos, conservación eritroide, ligera depresión granulocitaria y fuera de cuenta con moderados histiocitos con hemofagocitosis (3+). Báculos ácido alcohol resistentes (BAAR) en espectoración en serie de tres y cultivo negativos. Perfil serológico para hepatitis viral B y C negativo. Perfil TORCH, toxoplasmosis IgG 135 UI/ml, IGM negativo, Citomegalovirus IgM 110 UI/ml, IgG 44 UI/ml. Control ecocardiográfico sin evidencia de alteraciones en válvula protésica. Inicia tratamiento con prednisona con adecuada respuesta al 7to día, normalización de biometría hemática al día 60.

Caso 5.

Femenino 21 años, cuenta con antecedentes de COMBE negativo. Hospitalizada a los 12 años por Sangrado transvaginal con requerimiento de transfusión de concentrado eritrocitario. Padecimiento desde hace un mes con cefalalgia frontoparietal continua, adenomegalias en cuello e inguinales, así como artralgias de ambas muñecas, codos, rodillas y tobillos. Se agrega anorexia, pérdida de peso 10 kg y fiebre intermitente. Es admitida con palidez de tegumentos 2+, precordio con soplo insuficiencia mitral holosistólico sin irradiaciones. Hepatoesplenomegalia. Laboratorio: Hb 2.1 g/dl, Hto 7.3%, L 2500 mm³, neutrófilos totales 855 mm³, linfocitos totales 1295 mm³, Pl 13 000 mm³, glucosa 136 mg/dl, urea 18.6 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, BT 1.38 mg/dl, BI 1.1 mg/dl, BD 0.24 mg/dl, TP 16 s TPTa 23.5 s, TT 13.4 s, fibrinógeno 150 mg/dl, Anticuerpos antiplaquetas: positivos, anticoagulante lúpico positivo, filtrado glomerular: 123 ml/min, no proteinuria. AMO normocelular, megacariocitos disminuidos, depresión eritroide, predominio granulocitaria adulta, presencia de histiocitos con intensa fagocitosis (3+). Prueba de Coombs directo negativo, perfil para hepatitis viral B y C negativo, VIH (ELISA): negativo. Anticuerpos antinucleares patrón homogéneo: 1:250, antiDNA 38, anticardiolipinas IgG 16, IgM: 24. anti SM 14.46, antiRNP 14.46, TAC abdominal con hepatomegalia y esplenomegalia. Serología para

CMV títulos altos para IgM. Hemocultivos negativos. Se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, cloroquina y ácido acetilsalicílico 81 mg/día. Mejoría clínica en 15 días con normalización de biometría hemática y control de AMO con histiocitos hemofagocíticos 1+.

Caso 6.

Masculino de 19 años, inicia hace un mes con astenia que evoluciona a la adinamia, agregándose en 3 semanas fiebre de origen nocturno de hasta 39°C precedido de escalofríos y diaforesis con respuesta parcial al paracetamol. Se agrega evacuaciones disminuidas en consistencia de coloración amarillenta, fétida, frecuencia de 4 a 5 por día acompañadas de pujo y tenesmo, sin moco ni sangre. Sin antecedentes de importancia. Ingresa con signos vitales normales, candidiasis oral, no adenomegalias en cuello, con soplo holosistólico mitral II/IV con irradiación a hueco axilar. Hepatomegalia y esplenomegalia. Cursa con síndrome confusional agudo, persiste fiebre y se agrega melena y rectorragia. Es trasladado a la unidad de cuidados intensivos de adultos. Presenta abdomen agudo realizando laparotomía exploradora con hallazgos de perforación intestinal en ileón distal, colección de material purulento en hueco pélvico, se toman cultivos. Permanece con ileostomía. Hb 9.2 g/dl, Hto 27%, L 2000 mm³, PL 52,000 mm³, azoados normales, Na 139

Tabla 3. Resumen de las características de los 9 nuevos pacientes con los linfocitocitosis hemofagocítica.

Número de paciente	Edad años	Sexo	Duración de síntomas	Fiebre	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Adenomegalia	Hemoglobina		Elevación transaminasas	Hipercazeemia	Infección	Respuesta al tratamiento	Comentario
								Leucocitos (cel/mm ³)	g/dl					
1	65	F	10 días	+	+	-	-	2000	8.8/25	1080	-	Neumonía infección de vías urinarias E. coli	15 días	Artritis reumatoide
2	17	M	3 meses	+	+	+	-	1100	6/17.4	5000	+	M. tuberculosis	3 meses	
3	22	M	9 meses	+	+	+	-	1000	6.4/19.5	29000	+	Neumonía focos múltiples	Defunción	Escleroma respiratorio
4	17	M	5 meses	+	+	+	-	3600	2.7/7.6	4000	+	S. viridans CMV	60 días	Hemosiderosis hepática Lupus
5	21	F	1 mes	+	+	+	+	3500	2.1/7.3	13000	+	CMV	15 días	eritematoso generalizado
6	19	M	1 mes	+	+	+	-	2000	10.2/30	52000	+	S. tippy	1 mes	Perforación intestinal
7	21	F	15 días	+	+	-	-	660	10.0/30	99000	+	Herpes virus Neumonía	15 días	Lupus eritematoso generalizado
8	59	F	2 meses	+	+	-	+	1000	10.0/31	40000	+	Micrococcus sp Klebsiella sp E. Coli Pseudohifas y Blastocistidios	10 días	Adenocarcinoma rectal
9	30	M	3 meses	+	+	+	+	2300	9.2/27	5000	+	VH M. tuberculosis	20 días	SIDA

mEq/L, K 3.63 mEq/L, Cl 117 mEq/L, Ca 7.4 mEq/L, BT 2.9 mg/dl, BD 0.91 mg/dl, BI 2.0 mg/dl, albúmina 1.9 g/dl, TGO 46 U/L, TGP 129 U/L, FA 88 U/L. TP 20 s, TT 11 s, TPT 44,2 seg, Fibrinógeno 145 mg/dl. AMO médula ósea normocelular, megacariocitos normales, llama la atención la presencia de histiocitos con franca eritrofagocitosis y granulación tóxica de los neutrófilos. VIH (ELISA) negativo, reacciones febriles con Tífico O 1:320, Tífico H 1:132, Paratífico A y B negativo, Brucella 1:80, Proteus 1:80, Hemocultivo positivo para Salmonella tiphy. Inicia tratamiento con cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido. Mejoría clínica. TAC abdominal de control sin colecciones en cavidad. Normalización de la biometría hemática tras 1 mes de tratamiento y control de AMO 2 meses con escasos histiocitos en médula ósea, no se observa fagocitosis.

Caso 7.

Femenino de 21 años de edad, que inicia desde hace 3 meses con artralgiyas de las articulaciones metacarpofalángicas, falanges proximales y medias, rodillas y tobillos bilateral, sin evento de artritis. Previos 15 días de su ingreso con odinofagia, tos productiva con esputo amarillo verdoso, fiebre y malestar general. No cuenta con antecedentes de importancia. Ingresa con síndrome pleuropulmonar de condensación infraescapular derecho corroborado

radiográficamente. Estudios de laboratorio con pancitopenia progresiva, iniciando múltiples tratamientos antibacterianos sin respuesta clínica adecuada, por lo cual acude al hospital General de México. A su ingreso con temperatura 39°C, faringe hiperémica, sin exudados, no hipertrofia amigdalina con úlceras linguales pequeñas compatible con herpes simple, hepatomegalia, no linfadenopatía ni esplenomegalia. Sus estudios de laboratorio con Hb 8.0 g/dl, Hto 24%, L 660 /mm³, con neutrófilos totales 198 /mm³, PL 99,000 /mm³, BUN 90 mg/dl, Cr 4.0 mg/dl, TGO380 U/L, TGP 260 U/L, BT 5.6 mg/dl. El AMO reporta normocelular, abundantes histiocitos maduros con fagocitosis de eritrocitos, neutrófilos o plaquetas (3+). Anticuerpos antinucleares fueron positivos 1:530 con un patrón moteado, antio Ro, La y anticardiolipinas negativos, anti dsDNA y SM negativos. Fue tratada con cefalosporina de tercera generación llegando afebril en 48 hrs. Cultivos de hongos y bacterias de orina y orina sin desarrollo. Estudios serológicos para citomegalovirus, hepatitis A, B y C negativos. IgM para Herpes virus con títulos altos. A 7 días de tratamiento, agregándose antiinflamatorio no esteroideo e hidroxiquina con mejoría clínica, afebril, con biometría hemática y pruebas de función hepática normales. El día 15 se repite AMO que muestra reducción del número de histiocitosis hemofagocítica (1+). Egresado el día 16 de hospitalización.

Caso 8.

Femenino de 59 años de edad que inicia su padecimiento 10 días previos a su ingreso con fiebre, malestar general y odinofagia secundaria a infección de vías respiratorias altas, iniciando tratamiento médico con trimetoprim con sulfametoxazol con mejoría parcial. Se agrega 3 días posteriores náuseas que culminan con vómito, dolor de tipo cólico difuso abdominal. Es ingresa con deshidratación severa. Laboratorios con hipocalemia 2.9 mEq/L, L 1000 /mm³, neutrófilos totales 100 /mm³, linfocitos totales 890 /mm³ y trombocitopenia de 40,000 /mm³, BT 1.9 mg/dl, BD 0.91 mg/dl, BI 1.0 mg/dl, albúmina 1.9 g/dl, TGO 46 U/L, TGP 159 U/L, FA 188 U/L. TP 20 s, TT 11 s, TPT 44.2 s, AMO, normocelular con megacariocitos normales con moderado incremento de células plasmáticas, depresión de serie granulocida juvenil, conservación eritroide y linfocitaria, abundantes histiocitos en franca panfagocitosis (4+). Cultivos faríngeo con desarrollo de *Micrococcus* sp y *Neisseria* sp, urocultivo sin desarrollo, exudado cervicovaginal con desarrollo en cultivo de *Escherichia coli*, coprocultivo con *Klebsiella* sp. Perfil TORCH con IgG para citomegalovirus 145 UA/ml, IgM negativo, perfil de hepatitis con anti-HBs positivo con 181 mUI/ml, VIH negativo, BAAR en médula ósea negativo. Paciente persiste febril. Por incontinencia fecal persistente es valorada por coloproctología con realización de rectosigmoidoscopia con

adenocarcinoma en recto de 5 cm de diámetro. Inicia tratamiento antimicrobiano a base de ceftazidima, amikacina y metronidazol. Cultivo de hongos en orina reporta pseudohifas y blastoconidios, iniciando tratamiento con fluconazol, posterior a 10 días de tratamiento la paciente cursa con afebril con mejoría clínica, su control de BH con L 10,100 /mm³, sin diferencial con Hb 10 g/dl, plaquetas 478,000, su control de médula ósea con disminución de histiocitosis en fagocitosis a 1+, no se encontraron células plasmáticas.

Caso 9.

Paciente masculino de 30 años de edad, con antecedente de diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) hace 4 años, con tratamiento antirretroviral a base de 2 inhibidores nucleósidos más un no nucleósido, no cuenta con carga viral ni conteo de células CD4. 3 meses de padecimiento con fiebre intermitente, pérdida de peso de más de 10 kg, ictericia, disnea de medianos esfuerzos y gingivorragias y equimosis espontáneas. Es admitido con hepatomegalia y esplenomegalia. Laboratorios con L 2,300 /mm³, neutrófilos totales 1610 /mm³, linfocitos totales 460 /mm³, Hb 9.2 g/dl, Hto 27 %, Pl 5,000 /mm³, urea 60 mg/dl, Cr 1.5 mg/dl, albúmina 1.9 g/dl, BT 5.7 mg/dl, BD 4.5 mg/dl, FA 250 U/L, TGO 150 U/L, TGP 180 U/L, TP 18 s, TPT 45 s, TT 14 s. Tele de tórax con cambios compatibles para

tuberculosis miliar. AMO normocelular con incremento de la de linfocitos y megacariocitos disminuidos, histiocitos con hemofagocitosis (2+). Reacción en cadena de la polimerasa positiva para M. tuberculosis en médula ósea. Inicia manejo con triple esquema antifímico, se mantiene afebril al día 5 de tratamiento, egresado al 20 con normalización de biometría hemática y control de AMO con moderados histiocitos sin fagocitosis (1+). Continúa manejo en la consulta externa.

Resultados

Las características clínicas y de laboratorio de nuestros 9 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica son listadas en la tabla 3.

Epidemiología.

En la literatura internacional se ha reportado una incidencia de 0.8% de casos con linfohistiocitosis hemofagocítica, con una frecuencia anual de 4 casos. Los pacientes reportados en este estudio, se presentaron con un intervalo de edad de 17 a 65 años con una media de 30 años y con mayor frecuencia en el sexo masculino. En la literatura internacional el intervalo de presentación de edad fue entre los 22 y 77 años con una media de 44 años, con mayor predisposición en hombres que en mujeres 2:1.

Características clínicas.

La frecuencia de presentación de varios síntomas en los pacientes reportados son listados en la tabla 5. Cabe mencionar que aunque todos los pacientes que se incluyeron en este estudio, cumplieron los criterios diagnósticos antes mencionados, no fue posible distinguir una causa subyacente específica o común entre ellos.

Tabla 4. Epidemiología y curso clínico de pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.

Epidemiología	Serie Actual (N=9)	Casos publicados con infección documentada (N= 63)	Casos publicados sin infección documentada (N=10)
Incidencia	-	4 a	-
Intervalo de edad	17 a - 65 a	16 a – 80 a	18 a -76 a
Edad media	30 a	44 a	53 a
Hombre:Mujer	5 : 4	44 : 19	6 : 4
Duración de síntomas (media)	3 m	15 d	3 m
(intervalo)	10 d - 9 m	2 d – 5 a	2 s – 5 m
Duración de enfermedad (media)	31 d	22 d	19 d
(intervalo)	10 d – 3 m	5 d – 5 m	5 d – 13 m
Frecuencia de mortalidad	1/9 (11%)	21/63 (33%)	10/10 (100%)

d: días, s: semanas, m: meses y a: años.

Tabla 5. Presentación de síntomas de pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.

Presentación de síntomas	Serie Actual (N=9) Número (%)	Casos publicados con infección documentada (N=63) Número (%)	Casos publicados sin infección documentada (N=10) Número (%)
Fiebre	9/9 (100%)	38/63 (60%)	5/10 (50%)
Escalofríos/sudoración	3/9 (33%)	18/63 (28%)	2/10 (20%)
Astenia/adinamia	5/9 (55%)	13/63 (20%)	1/10 (10%)
Anorexia	2/9 (22%)	14/63 (22%)	2/10 (20%)
Síntomas gastrointestinales	1/9 (11%)	18/63 (28%)	2/10 (20%)
Pérdida de peso	4/9 (44%)	13/63 (20%)	1/10 (10%)
Síntomas respiratorios	2/9 (22%)	10/63 (15%)	1/10 (10%)
Malestar general	9/9 (99%)	11/63 (17%)	0/10 (0%)
Artralgias/mialgias	3/9 (33%)	3/63 (4%)	1/10 (10%)
Sangrado	4/9 (44%)	3/63 (4%)	0/10 (0%)
Hipotermia	0/9 (0%)	1/63 (1%)	2/10 (20%)
Cefalalgia	0/9 (0%)	1/63 (1%)	0/10 (0%)
	2/9 (22%)	4/63 (6%)	0/10 (0%)

Tabla 6. Hallazgos físicos en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica

Presentación de síntomas	Serie Actual (N=9) Número (%)	Casos publicados con infección documentada (N=63) Número (%)	Casos publicados sin infección documentada (N=10)
Fiebre	9/9 (100%)	61/63 (96%)	8/10 (80%)
Linfadenopatía	4/9 (44%)	25/63 (39%)	6/10 (60%)
Hepatomegalia	6/9 (66%)	31/63 (49%)	5/10 (50%)
Esplenomegalia	5/9 (55%)	29/63 (46%)	9/10 (90%)
Exantema	1/9 (11%)	9/63 (14%)	3/10 (30%)

Los síntomas más comunes presentados por los pacientes al momento del ingreso fueron fiebre, astenia y/o adinamia y malestar general, siendo el primero el reportado en los nueve pacientes. La duración de los síntomas tuvo un intervalo de 10 días hasta 9 meses con una media de 3 meses y la respuesta al tratamiento varía con un intervalo de 10 días hasta 3 meses con una media de 27.66 días. A la exploración física los signos encontrados son hepatomegalia, esplenomegalia en más del 50% de los enfermos y adenomegalias en 44%. Solo se presentó una defunción, con una duración de los síntomas de 9 meses. Así mismo se reportaron dos casos asociados con neoplasia, el primero es con adenocarcinoma de colon y el segundo con lesión premaligna por pólipo sénil gástrico prepilórico.

Tabla 7. Características de laboratorio en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica

Parámetros laboratorio	Serie Actual (N=9) Número (%)	Casos publicados con infección documentada (N=63) Número (%)	Casos publicados sin infección documentada (N=10) Número (%)
Pancitopenia	9/9 (100%)	42/63 (66%)	9/10 (90%)
Anemia	9/9 (100%)	52/63 (82%)	10/10 (100%)
Leucopenia	9/9 (100%)	47/63 (74%)	9/10 (90%)
Trombocitopenia	9/9 (100%)	41/63 (65%)	10/10 (100%)
Neutropenia	9/9 (100%)	32/63 (50%)	3/10 (30%)
Linfopenia	7/9 (77%)	36/63 (57%)	5/10 (50%)
Coagulopatía	4/9 (44%)	26/63 (41%)	0/10 (0%)
Hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia	6/9 (66%)	36/63 (57%)	5/10 (50%)
Hiperazoemia	2/9 (22%)	18/63 (28%)	1/10 (10%)
Anormalidades inmunoglobulinas	1/9 (11%)	8/63 (12%)	0/0 (0%)
Anticuerpos antinucleares	2/9 (22%)	4/63 (6%)	0/0 (0%)
Coombs directo	0/9 (0%)	5/63 (7%)	0/0 (0%)
Anticuerpos antiplaquetas	0/9 (0%)	5/63 (7%)	0/0 (0%)
Anticuerpos antineutrófilos	0/9 (0%)	0/63 (0%)	0/10 (0%)

Características de laboratorio.

Las alteraciones de estudios de laboratorio en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica son listadas en la tabla 7. En los casos reportados, la pancitopenia fue presentada en todos ellos, manifestada por anemia, trombocitopenia y leucopenia.

Tabla 8. Infecciones asociadas con linfocitosis hemofagocítica.

Infección	Referencias
Viral	
CMV	Ref. 3, 5; Pacientes 4, 5 y 9.
HSV	Ref. 3, 4. Paciente 7.
EBV	Ref. 3, 12, 13, 14.
Herpes zoster	Ref. 3; Paciente 7.
Bacterias	
Bacilos entéricos Gram negativos	Ref. 3, 16; Paciente 6.
Hemophilus endocarditis	Ref. 25.
Pneumococo sepsis	Ref. 15.
Infecciones estafilocócicas	Ref. 4, 25.
Brucelosis	Ref. 17.
Babesiosis	Ref. 18.
Micoplasma	Ref. 19.
Hongos	
Histoplasmosis	Ref. 25.
Candidiasis	Ref. 4, 25; Paciente 8.
Criptococosis	Ref. 25.
Micobacterias	
Tuberculosis	Ref. 20, 21; Paciente 2 y 9.
Rickettsias	
Fiebre Q	Ref. 25.
Parásitos	
Leishmaniasis	Ref. 22.

Neutropenia se presentó en el 100% casos y en segundo lugar con frecuencia 66% se encontró linfopenia, elevación de transaminasas y bilirrubina. El nadir de leucocitos, hemoglobina y plaquetas es de $660/\text{mm}^3$, 2.7 g/dl (Hto 7.3%) y $1080/\text{mm}^3$. En ninguno de los casos se realizó frotis de sangre periférica. La coagulopatía se refiere al deterioro del sistema de coagulación que está

caracterizado por prolongación del tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina, hipofibrinogenemia y / o elevados productos de degradación de fibrinógeno que ocurrió en el 44% de nuestros pacientes. Los niveles de transaminasas y /o bilirrubinas fue presentado en el 66% de los casos y la elevación de azoados (urea y creatinina) en un 22%. Anticuerpos antinucleares solo fueron reportados en dos pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado, no se realizó en ninguno de los casos determinación prueba de Coombs ni determinación de anticuerpos antineutrófilos.

Características de la médula ósea.

Las características reportadas por los criterios diagnósticos propuestos por Study Group of the Histiocyte Society fueron los criterios de inclusión a este estudio como son hemofagocitosis en médula ósea o bazo o nódulo linfático sin evidencia de malignidad y alteraciones en sangre periférica que no es causada por una médula ósea hipocelular o displásica.

Histopatología.

Los hallazgos más comunes histopatológicos en pacientes con este síndrome, está descrito en la literatura como una proliferación benigna citológica todavía con histiocitos fagocíticos activos. La histiocitosis generalmente involucra a la

médula ósea, nódulos linfáticos, la pulpa roja del bazo y los sinusoides del trayecto portal del hígado. La histiocitosis hemofagocítica puede ocasionar infiltración a otros órganos como son pulmones, corazón, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central, riñones, útero y estómago.

Los pacientes con asociación de infección con virus del Epstein Barr y el síndrome pueden también desarrollar un infiltrado linfoide atípico difuso que consiste en linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos inmaduros. Llama la atención que la presencia de células atípicas citológicas mezcladas con histiocitos hemofagocitos maduros en una evolución clínica de rápido deterioro, inicialmente sugiere el diagnóstico de histiocitosis maligna, que no ocurrió en ninguno de los casos.

Es reconocido que las características histopatológicas que distinguen histiocitosis maligna del síndrome linfocitosis hemofagocítica con las características citológicas inmaduras de los histiocitosis, menos actividad hemofagocítica, menos involucro de médula ósea, pérdida de la arquitectura del nódulo linfático e incremento de linfocitos. En la única defunción presentada se encontraron afección hemofagocítica de médula ósea, ganglios linfáticos, pulmón, hígado y bazo sin características de malignidad.

Infecciones.

Infecciones activas fueron documentadas en el 100% de nuestros pacientes. Se tuvieron 3 pacientes con infección de vías respiratorias bajas, sin identificación del agente etiológico con respuesta a tratamiento antibacteriano. Aislamiento de E. coli en dos pacientes en urocultivo y exudado vaginal. Dos casos confirmados de Micobacterium tuberculosis uno en forma miliar y otra extrapulmonar ambos corroborados por reacción en cadena de la polimerasa en médula ósea. Un caso de Salmonella Tphy en aislada en hemocultivo, asociada con sepsis abdominal por perforación de víscera hueca. Herpes virus labial en un paciente con serología positiva y títulos altos para IgM. Un paciente con aislamiento por examen directo y cultivo de blastoconidios, pseudohifas y levaduras en orina compatible con infección por cándida sp. Perfil TORCH positivo para 4 pacientes de los cuales 3 de ellos positivos para Citomegalovirus y solo dos con títulos altos para IgM, sin embargo en ninguno de ellos se otorgó tratamiento. Un solo caso de infección por Virus de inmunodeficiencia adquirida en tratamiento con antirretrovirales.

Las infecciones de nuestros pacientes fueron documentadas por técnicas microbiológicas, serológicas y genéticas. Las bacterias fueron aisladas de

cultivos sangre, faringe u orina. No se realizaron cultivos virales. El diagnóstico de infección viral activa fue realizado por elevación de IgM con títulos altos y concordancia con el cuadro clínico. Los hongos fueron identificados por examen directo y corroboración con cultivo. Se realizaron dos reacciones en cadena de la polimerasa en médula ósea. En la literatura el síndrome de linfocitosis hemofagocítica ha sido reportado en asociación con otras infecciones como es Brucella, Leishmania, Micoplasma, Babesia, Mycobacterium tuberculosis y Coxiella spp. Un resumen de las infecciones reportadas en pacientes con linfocitosis hemofagocítica es presentada en la tabla 8.

Enfermedades Concomitantes.

En la descripción original del síndrome, Risdall et al, notó que los 14 de 19 pacientes desarrollaron histiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales en pacientes con estado inmunosupresión; 13 tuvieron tratamiento con prednisona y azatioprina por trasplante renal y 1 paciente recibió terapia similar por Lupus eritematoso generalizado. La linfocitosis hemofagocítica fue subsecuentemente reportada en pacientes sin enfermedad concomitante y en pacientes con una variedad de neoplasias hematológicas y no hematológicas.

Tabla 9. Enfermedades concomitantes en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.

Enfermedades	Referencias y Pacientes
Estados de inmunodeficiencia	
Inmunosupresión y/o terapia citotóxica	Ref. 3, 15; Paciente 1.
Esplenectomía	Ref. 3, 15.
SIDA	Paciente 9.
Síndrome linfoproliferativo ligado al X	Ref. 25.
Abuso de Etanol	Ref. 15, 25.
Enfermedades autoinmunes	
Lupus eritematoso generalizado	Ref. 3; Paciente 5 y 7.
Artritis reumatoide	Ref. 25; Paciente 1.
Sarcoidosis	Ref. 25.
Enfermedad inflamatoria intestinal	Ref. 25.
Neoplasias	
Leucemia aguda no linfocítica	Ref. 25.
Linfoma de células T	Ref. 23.
Linfoma de células B	Ref. 23.
Leucemia linfocítica crónica	Ref. 23.
Linfoma histiocítico	Ref. 9.
Enfermedad de Hodgkin	Ref. 4.
Mieloma múltiple	Ref. 25.
Leucemia de células péluas	Ref. 4.
Carcinoma metastásico	Ref. 24.
Varios	
Síndrome mielodisplásico	Ref. 23.
Endocarditis bacteriana subaguda	Ref. 25; Paciente 4.

Solo contamos con un caso de alteraciones de inmunoglobulinas, sin lograr determinar clínicamente la existencia de inmunodeficiencia; un paciente con SIDA en tratamiento antiretroviral, sin control posterior de conteo de células

CD4+ ni carga viral para estatificarlo y dos casos con asociaciones de neoplasias. Solo un paciente se encontraba en tratamiento inmunosupresor antes de presentar el síndrome. Las enfermedades concomitantes con el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica se encuentran enlistadas en la tabla 9.

Tratamiento.

Ocho de nuestros pacientes (88%) y 23 de 63 de casos reportados en la literatura, mejoraron con tratamiento antimicrobiano específico y empírico o cuidados de soporte general con resolución clínica de los síntomas y anomalías de laboratorio entre 2 semanas y 3 meses. No se identificaron recurrencias del síndrome y los controles de médula ósea en todos los pacientes mostraron una reducción o resolución de linfohistiocitosis hemofagocítica. Solo un fallecimiento se presentó en esta serie de casos ocasionado por insuficiencia respiratoria secundaria a sepsis y falla orgánica múltiple. En los dos casos reportados para tuberculosis miliar y extrapulmonar la respuesta al tratamiento antifímicos fue hacia la mejoría en aproximadamente 20 días posteriores de haber iniciado el tratamiento. En ningún caso de los 3 detectados con positividad serológica para citomegalovirus se otorgó tratamiento específico. Aunque en dos casos se

presento relación con neoplasias en ninguno, se había otorgado el tratamiento específico oncológico, y ya se contaba con reducción o resolución el síndrome.

Discusión.

En 1939, Scott et al (26), describió un síndrome con evolución clínica y fatal, caracterizado por fiebre, linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, anemia y leucopenia que nombró como reticulosis medular histiocítica por la extensa infiltración de histiocitosis a los tejidos con actividad hemofagocítica. Sus observaciones originales han sido ampliamente confirmadas; actualmente se le conoce como síndrome de histiocitosis maligna. Esta hemofagocitosis puede ocurrir como un fenómeno benigno transitorio. Risdall et al (3), fueron los primeros en describir un síndrome clínico distinto que incluía la proliferación de histiocitos no neoplásicos con principal actividad hemofagocítica. Inicialmente fue descrito en niños y adultos con infecciones virales, el espectro de este síndrome se ha ampliado incluyendo cualquier tipo de infección y no solo la viral, incluyéndose en este rubro las neoplasias hematológicas y no hematológicas (4,23), carcinomas metastáticos en ausencia de infección documentada (5). Ha sido nuestra atención dirigida a este síndrome por las distintas condiciones en las que se puede presentar, logrando incluso comprometer la vida del paciente, y son alteraciones reversibles desde el punto de vista hematológico.

El presente estudio representa la experiencia de un síndrome que es más común de los que previamente se conocía o se sugiere en la literatura. En un periodo de 4 años se observaron a 9 pacientes en quienes el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica fue la característica principal (2,7). En la literatura se han logrado identificar 63 casos con similares anomalías clínicas y de laboratorio no asociados con un síndrome de histiocitosis maligna. Como una manera de tener una unificación en el criterios diagnóstico en estos pacientes la Study Group of the Histiocyte Society en 1987 (1,2) publicaron y fundaron la sociedad para lograr separar e identificar al síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica con una entidad clínica separada de la histiocitosis maligna. A nuestro juicio las características clínicas y de laboratorio enlistadas en las tablas 4 a la 7 presentaron resultados similares a las reportadas en la literatura y confirma la aseveración que la linfohistiocitosis hemofagocítica constituye un síndrome clínico distinto (1,4,5,7,9,10).

Esta claro que el espectro clínico del síndrome es amplio y que puede ocurrir no exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos como originalmente se había reportado, pero también ocasionalmente en individuos en quienes la evidencia clínica primaria de inmunosupresión existe. Aunque originalmente

se había descrito en pacientes con infecciones virales (3,12,13,14) es ahora evidente y demostrable que cualquier infección puede precipitar el síndrome (5,7,8,9,10). También en esta serie se ha demostrado que depleción de cifras de leucocitos y plaquetas pueden ser extremas y que las infecciones presentadas en los pacientes no son exclusivamente únicas, sino pueden ser múltiples. Además es la transfusión sanguínea la vía de transmisión de infecciones, como se demostró en dos casos reportados por la literatura y en ninguno de nuestra serie, aunque dos pacientes requirieron transfusión de concentrados eritrocitarios y plaquetarios (10,11). Otra característica encontrada en los pacientes reportados en la literatura es la mielofibrosis sin lograr especificar el mecanismo causal (25).

Mientras parece que la linfohistiocitosis hemofagocítica constituye un síndrome clínico distinto, las diferencias clínicas e histopatológicas entre el síndrome y la histiocitosis maligna no son siempre diferentes. Clínicamente ambas entidades pueden ser fatales con fiebre, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia y pancitopenia. Esto ocurre en el mismo grupo de edad y predominantemente afecta al sexo masculino. Aunque los pacientes con histiocitosis reactiva generalmente tienen un pronóstico más favorable, algunos pueden experimentar un resultado fatal rápido que es más

característico de pacientes con histiocitosis maligna (25). En ninguno de nuestros pacientes reportados se presentaron con estas condiciones. En 5 pacientes reportados en la literatura (25) incluidos en el grupo asociados con infección se presentó una evolución fulminante con severa insuficiencia hepática y pancitopenia que sugería histiocitosis maligna, sin embargo en el estudio postmortem el estudio fue compatible con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica reactiva. La distinción entre la histiocitosis reactiva y maligna es más complicada por la coexistencia en ambas de infecciones, malignidades hematológicas y particularmente asociado con inmunosupresión.

Warnke et al (24), en una de las mayores revisiones realizados sobre histiocitosis maligna, notó la incidencia de esquistosomiasis en 1 de sus pacientes así como en otros pacientes con histiocitosis maligna reportadas por otros autores.

En el aspecto histopatológico, el diagnóstico de histiocitosis hemofagocítica y su distinción de la histiocitosis maligna también son difíciles. El principal problema es el diagnóstico morfológico de la histiocitosis hemofagocítica por una carencia de marcadores celulares apropiados para definirlo. La

hemofagocitosis no es una característica de macrófagos, o tejido o histiocitos solos. La hemofagocitosis en el campo de células tumorales hematopoyéticas ha sido bien documentada en la leucemia aguda linfocítica, linfoma de células T, discrasias de células plasmáticas y leucemia aguda no linfocítica. Células tumorales no hematopoyéticas pueden también presentar hemofagocitosis como lo es carcinoma de células pequeñas con metástasis a médula ósea, que puede ser difícil de distinguir de células tumorales hemofagocíticas de la histiocitosis hemofagocítica. Además la histiocitosis reactiva puede ser vista en la médula ósea en asociación con carcinoma metastásico en ausencia de cualquier manifestación clínica asociada. No existen al momento marcadores monoclonales para histiocitosis maligna, por lo que las características histopatológicas son los únicos criterios en el cual el diagnóstico de síndrome histiocítico ha sido basado. Un número de investigadores han tratado de distinguir entre histiocitosis reactiva y maligna basándose en las características citológicas de los histiocitos, su distribución en los tejidos, su histoquímica y la extensa actividad fagocítica que poseen. Los histiocitos malignos son típicamente inmaduros, usualmente no fagocitan y son menos infiltrativos a la médula ósea y más frecuentemente invaden nódulos linfáticos. Sin embargo a pesar de estas características no se han encontrado

en todos los casos de histiocitosis maligna por lo que no es siempre posible su diferenciación (25).

Desafortunadamente ninguna prueba de laboratorio es específica para diferenciar la histiocitosis maligna de la reactiva. Los niveles séricos de ferritina han sido reportados correlacionados con la actividad de la enfermedad en ambas entidades, sin lograr contar con algún parámetro de diferencia. La heterogeneidad histoquímica de la histiocitosis maligna y la falta de anormalidades cromosómicas específicas contribuyen al problema diagnóstico (6,7).

El diagnóstico al momento de cada entidad clínica sigue siendo el morfológico. Por lo cual la interpretación adecuada de un frotis de sangre periférica, el aspirado de médula ósea debe estar en relación con el adecuado cuadro clínico. Es requisito indispensable realizar aspirado de médula ósea y biopsia por la asociación con mielofibrosis, hipoplasia o existencia concomitante de neoplasia en médula ósea que pueda evitar obtener el adecuado material para estudio (4).

La insuficiencia hepática o adenomegalias también debería ser evaluado con biopsia para la distinción entre entidad reactiva o maligna. En cualquier caso la histiocitosis maligna es un diagnóstico de exclusión. Sin embargo en los estudios revisados ninguno de las biopsias realizadas a la glándula hepática o ganglios linfáticos, esclarecen mejor el diagnóstico (25).

Aunque las características del síndrome de linfocitosis hemofagocítica son bien conocidas, la fisiopatología no es bien entendida al momento. La leucopenia, anemia y trombocitopenia presentada en el síndrome parecen tener múltiples etiologías en la cual la hemofagocitosis no es la única razón. Existe una acelerada destrucción de las células sanguíneas por la fagocitosis, hay una disminución de la proliferación de la célula progenitora debido a la producción de citocinas inhibitorias como es el interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleucina 1, así como la disminución en la producción del factor de crecimiento de colonias. Alteraciones en las poblaciones de linfocitos T ayudadores y supresores han sido identificados, que son comunes en la infección viral y en pacientes inmunosuprimidos (3,25). Además las influencias inhibitorias son usualmente transitorias por lo que la pancitopenia es generalmente reversible.

Cuando nos encontramos frente a un paciente con pancitopenia, acompañado de un estado inmunosupresor, post-transfusión o con cuadro clínico de fiebre o infección documentada, la posibilidad de histiocitosis hemofagocítica debe ser considerado. Apropriados cultivos y estudios serológicos para virus, bacterias, hongos y parásitos deber ser obtenidos. Evidencia de un estado de inmunosupresión debe ser sospechado y cualquier droga inmunosupresora suspendida su administración. Iniciar tratamiento antibiótico basado en los hallazgos clínicos y reajustar al obtener resultados de cultivo o serológicos. En nuestra serie de casos y en los reportados las alteraciones clínicas y de laboratorio son reversibles en varias semanas. La falta de respuesta clínica y en el laboratorio así como su mayor deterioro, habrá que sospechar de la presencia de histiocitosis maligna. El diagnóstico es parecido cuando el síndrome se desarrolla en ausencia de un estado de inmunosupresión o una neoplasia concomitante. En esta situación, la quimioterapia con el intento de detener el proceso histiocítico es apropiado.

Conclusiones.

Las características clínicas y de laboratorio de los 9 nuevos pacientes, así como los 73 reportados en la literatura con el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica son revisados. El síndrome ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres pero no se cuenta con una edad predilecta. Las características más comunes presentadas fueron fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y alteraciones hematológicas por una disminución del conteo celular sanguíneo en más de dos líneas celulares. El curso clínico es generalmente fulminante y puede ser complicado por anomalías de la coagulación, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. En la mayoría de los pacientes, sin embargo el síndrome es autolimitado con resolución de las anomalías clínicas y de laboratorio en varias semanas.

La Linfohistiocitosis hemofagocítica generalmente ocurre en pacientes quienes desarrollan infecciones en un estado de anomalías inmunológicas existentes o neoplasias. Las infecciones virales son la causa más común, de acuerdo a la literatura, pero virtualmente cualquier otro tipo de agente infeccioso puede precipitar el síndrome. Las características morfológicas del síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica es la proliferación de histiocitos maduros activos con hemofagocitosis. Estos

histiocitos se encuentran en médula ósea pero pueden también estar presentes en nódulos linfáticos, bazo e hígado. Otras anomalías en médula ósea reportadas en la literatura, incluye la hipocelularidad, con conservación de megacariocitos y la existencia de mielofibrosis.

Las características principales del síndrome que lo distinguen de la histiocitosis maligna son la madurez citológica de los histiocitos y el grado de actividad hemofagocítica que son relacionadas con buen pronóstico. En algunos pacientes, sin embargo, una clara distinción de malignidad y linfocitosis reactiva puede no ser identificada. Basado en los estudios revisados, el síndrome de linfocitosis hemofagocítica parece ser más común que la histiocitosis maligna.

Referencias.

1. Henter JI, Elinder G, Öst A, et al. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Seminars in Oncology* 1991;18 :29-32.
2. The Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-209.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979;44:993-1002.
4. Jaffe ES. Malignant histiocytosis and true histiocytic lymphoma. *Surgical Pathology of Lymph Nodes and Related Organs* 1985;18:381-411.
5. Henter JI, Elinder G, Öst A, et al. Introduction: the histiocytic syndromes. *Seminars in Oncology* 1991;18:1-2.
6. Dehner PL. Morphologic findings in the histiocytic syndromes. *Seminars in Oncology* 1991;18 :8-17.
7. Cline JM. Histiocytes and histiocitosis. *Blood* 1994;84:2840-2853.
8. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, et al. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-3345.
9. Sung L, Weitzman SS, Petric M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series and review of the literature. *CID* 2001;33:1644-1648.
10. Arico M, Janka G, Fischer A et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 1996;10:197-203.

11. Kaito K, Kobashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults : analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:247-253.
12. Christensson B, Braconier JH, Winqvist I et al. Fulminant course of infectious mononucleosis with virus associated hemophagocytic syndrome. *Scand J Infect Dis* 1987;19:373-379.
13. Mills MJ. Post-viral hemophagocytic syndrome. *J Roy Soc Med* 1982;75:555-557.
14. Reisman Rp, Greco MA. Virus associated hemophagocytic syndrome due to Epstein Barr virus. *Hum Pathol* 1984;15:290-293.
15. Risdall RJ, Brunning RD, Hernández JL, et al. Bacteria associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984;54:2968-2972.
16. Udden MM, Banez E, Sears DA. Bone marrow histiocytic hyperplasia and hemophagocytosis with pancytopenia in typhoid fever. *Am J Med Sci* 1986;291:396-400.
17. Martin MS, Soto GO, Bernaldo QJ, et al. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: a report de four cases. *J Infect Dis* 1983;147:445-449.
18. Auerbach M, Haubenstock A, Soloman G. Systemic babesiosis: another cause of the hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1986;80:301-303.
19. Gill K, Marrie TJ. Hemophagocytosis secondary to mycoplasma pneumoniae infection. *AM J Med* 1987;82:668-670.
20. Campo E, Condom E, Miro MJ, et al. Tuberculosis associated hmophagocytic síndrome. *Cancer* 1986;58:2640-2645.

21. Weintraub M, Siegman I, Josiphov J, et al. Histiocytic hemophagocytosis in military tuberculosis. *Arch Intern Med* 0984;114:2055-2057.
22. Matzner Y, Behar A, Berri E, et al. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;43:398-402.
23. Ng C, Chan JKC, Cheng PNM, et al. Nasal T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1986;58:67-71.
24. Warnke RA, Kim H, Dorfman RF. Malignant histiocytosis type I. Clinicopathologic study of 29 cases. *Cancer* 1975;35:215-230.
25. Reiner AP, Spivak JL. Hemotophagic histiocytosis. *Medicine* 1988;67:369-388.
26. Scott RB, Rob-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1989;2:194-198.