



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA:**

**CARACTERISTICAS CLINICAS
DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**Presenta:
DRA. ADA ALICIA ROJAS ZACARIAS**

Tutor: Dra. DONAJI MIRANDA GONZALEZ

**Colaboradores
Dra. Martha M. Sciandra Rico
Dra. Verónica Bretón Mora Hernández
Dra. María de Lourdes Caltenco Serrano**

Generación 2003-2006

No de Registro: R-2006-3603-35



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.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Tesista: Dra. Alicia Rojas Zacarías

Tutor: Dra. Donají Miranda González

INTRODUCCION:

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad rara que se caracteriza por fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia de larga evolución, la evolución en la mayoría de los casos es hacia la falla hepática con choque séptico y muerte a corto plazo.

OBJETIVO: Describir las características clínicas de los casos reportados de pacientes con linfocitosis hemofagocítica en los últimos 10 años en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo observacional donde se revisaron las bases de datos de los servicios de hematología, oncología, patología, pediatría médica y terapia intensiva, en la cual se detectaron 11 pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en los últimos 10 años que ingresaron al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI de los cuales se encontraron solo los expedientes clínicos de 8 pacientes.

RESULTADOS De un total de 8 casos registrados se encontró una relación hombre-mujer de 6:2, el grupo etáreo mayor afectado fue en menores de 2 años, con una media de 2.1 años. La etiología asociada fue la forma secundaria con un 87.5% y la familiar de 12.5%. De los criterios clínicos se documentó la presencia de los 5 criterios mínimos en todos los casos, el 100% de los casos tenían antecedentes de fiebre y hepatoesplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. El diagnóstico fue sustentado en 62.5% de los casos por medio de AMO, 25% por biopsia y 12.5% autopsia alcanzando una mortalidad del 75%.

DISCUSION El momento en que se realiza el diagnóstico es crucial ya que se conoce que se trata de una enfermedad de evolución fatal sino se inicia un tratamiento oportuno, en la experiencia del hospital el diagnóstico fue realizado en forma tardía por la falta de sospecha diagnóstica. Sugerimos seguir la guía pediátrica para el paciente con hepatoesplenomegalia, el seguirla estrechamente facilita la toma de decisiones en estos pacientes, y además hacemos hincapié de realizar AMO seriadas o biopsia de ganglio y bazo en forma oportuna si el paciente cumple con los criterios clínicos de LHH.

CONCLUSION En la revisión de los expedientes clínicos realizada en los últimos 10 años se encontraron solo 8 casos de linfocitosis hemofagocítica probablemente por un subdiagnóstico de la enfermedad. La experiencia de estos casos nos indica que ante un paciente con hepatoesplenomegalia, fiebre y pancitopenia, que evoluciona hacia la falla hepática fulminante con datos de sepsis, se deberá sospechar linfocitosis hemofagocítica e insistir en sustentar el diagnóstico para iniciar oportunamente el tratamiento específico y modificar la sobrevida de estos pacientes.

INDICE

Antecedentes.....	4
Justificación	11
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos	13
Material y Método.....	14
Resultados	17
Discusión	20
Conclusión.....	23
Tablas y graficas.....	24
Anexo I.....	29
Bibliografía.....	30

I. ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) inicialmente fue descrita en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scout y Robb-Smith, como una entidad clínico-patológica caracterizada por fiebre de inicio agudo, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y en estadios finales, ictericia, púrpura, pancitopenia y proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis de eritrocitos.^(1,2) En 1966, Rappaport acuñó el término histiocitosis maligna para la enfermedad neoplásica, caracterizada por una proliferación sistémica, progresiva e invasiva de histiocitos atípicos y de sus precursores, usualmente fatal. En 1979 Risdall presentó un síndrome asociado a infección por virus en el que enfatizan que la proliferación histiocítica puede imitar clínica y morfológicamente a la histiocitosis maligna, en los pacientes adultos con terapia inmunosupresora y post-trasplantados, consecutivamente fue presentándose en niños identificándose no solo virus sino también bacterias, parásitos y hongos como causa desencadenante de esta entidad. Solo en menos del 20% de los casos la causa del síndrome hemofagocítico es secundaria a enfermedad maligna. Algunos autores han considerado que la enfermedad se subdiagnóstica, ya que el 30% de los casos se detecta antes de la muerte.^(1,3)

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) está incluida dentro de las diferentes variantes de las Histiocitosis clase II. El término de linfohistiocitosis hemofagocítica fue adoptado por la sociedad del Histiocito en 1987, subdividiéndola en una forma primaria ó familiar (Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o LHHF) y otra adquirida o secundaria.^(4, 5,6)

También se ha denominado síndrome de activación de macrófago (SAM) este término introducido por Stephan en 1993 generalmente es utilizado por la mayoría de los reumatólogos pediatras.⁽⁷⁾

Esta entidad es un trastorno infrecuente de la inmunoregulación, en muchas ocasiones letal y se caracteriza por activación y producción incontrolada no maligna de linfocitos y macrófagos que provoca una sobreproducción de citocinas,

responsables de la mayoría de los hallazgos clínicos⁽⁷⁾, como fiebre, hemofagocitosis, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, linfadenopatías, hipertrigliceridemia y coagulopatía, pueden cursar con afección pulmonar, fracaso renal agudo o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética entre otras manifestaciones.⁽⁸⁾

La forma de presentación de la LHH puede ser primaria y más frecuentemente secundaria en donde se señalan a las infecciones como causa principal ⁽⁹⁾, de las cuales se incluyen como agentes etiológicos a *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania donovani*, infecciones por bacterias *Babesia microti*, *Brucella abortus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, infecciones virales *Epstein-Barr*, *citomegalovirus*, *varicela zoster*, *herpes simple*, *sarampión*, *arbovirus*, *adenovirus*, *parvovirus B19*, dengue y fúngicas como *Cándida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, e *Histoplasma capsulatum* las cuales son las más representativas, también se desencadena por enfermedades neoplásicas como linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, ocasionalmente puede ser secundario a terapia inmunosupresora, terapia prolongada de nutrición parenteral incluyendo la administración de lípidos solubles, medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos y enfermedades reumáticas.^(2, 9-11)

No se conoce la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha informado un espectro de edad desde los recién nacidos hasta los 18 años y un 80% se presentan en el primer año de vida, no hay predominio de sexo, algunos autores reportan la incidencia de 1-2 por cada millón de niños en los casos para LHHF. En países orientales, durante el periodo de 1979 a 1995 se reportaron 219 casos pediátricos con un rango de edad entre recién nacidos hasta los 18 años, estos casos se reportaron en su mayoría con etiología infecciosa y más del 50% de estos casos fueron reportados en Japón , China y Taiwán ⁽¹²⁾

Cuando se trata de linfocitosis primaria o familiar, la enfermedad se presenta usualmente antes de los 18 meses de vida, incluso se ha reportado un caso en etapa neonatal^(13,14) ésta condición es autosómica recesiva, recientemente se han mapeado varios defectos genéticos en el brazo largo del cromosoma 9 y 10, así

como mutaciones en los cromosomas 11 y 12.⁽¹⁵⁾ Este tipo no tiene preferencia de sexo y el 49% de los casos tiene antecedentes familiares de un miembro de la familia haber padecido el mismo cuadro, así como antecedente de consanguinidad.^(16, 17,18)

En la linfocitosis hemofagocítica puede haber una variedad de síntomas y tener un curso atípico o insidioso en algunos pacientes, presentándose otros hallazgos clínicos y de laboratorio como: síntomas meníngeos, adenomegalias, ictericia, edema, exantema, alteraciones en resultados de paraclínicos como enzimas hepáticas elevadas, hipoproteinemia, hiponatremia y elevación de los receptores solubles de interleucina 2 circulantes. En una biopsia hepática se pueden encontrar persistencia de hepatitis crónica y baja actividad de células natural Killer.^(17,18) Es frecuente la presencia de hepatomegalia (94%) y esplenomegalia (98%), puede haber linfadenopatías, y en algunas ocasiones exantema que se describe comúnmente como maculopapular rojo o púrpura. Al progresar la enfermedad la hepatoesplenomegalia adquiere grandes proporciones, principalmente por el bazo, alcanza un enorme tamaño, también se presenta ictericia, ascitis, edema especialmente periorbitario y diátesis hemorrágica. En el 20% de los niños existen síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo) y falla orgánica múltiple.

La evolución es generalmente fatal, produciéndose la muerte posterior a 6 semanas del inicio de la enfermedad, por sepsis, coagulación intravascular diseminada o afectación del sistema nervioso central, otras veces cursa con remisiones parciales de la sintomatología antes de adoptar un curso fulminante.⁽¹⁹⁾

La Sociedad Internacional del Histiocito desarrolló una serie de criterios diagnósticos que ayudan a identificar los casos:

I. Criterios clínicos:^(14,20)

a) Fiebre con una duración de más de 7 días mayor de 38.5°C, es intermitente y puede resolverse espontáneamente, ocurre en más del 90%.

b) Esplenomegalia mayor de 3cm debajo del reborde costal, puede ser un marcador temprano de enfermedad presentándose entre 84-98%.

II. Criterios por laboratorio: ^(14,20)

a) Citopenias afectando más de 2 a 3 líneas celulares en el frotis de sangre periférico y que no sea causada por hipoplasia medular o displasia de hueso (la anemia y trombocitopenia se puede presentar de manera temprana en algunos casos hasta un 95.9%)

-Hemoglobina menor de 9gr/dl,

-Plaquetas menor de 100,000 /mm³

-Neutropenia menor de 1000/mm³

b) Hipertrigliceridemia mayor de 3 DS por arriba de la percentil 50 para la edad o mayor de 160 mg/dl, esta aparece en un 50%.

c) Hipofibrinogenemia menor o igual a 150 mg/dl, o menor de 3 DS con respecto al percentil 50 para la edad, aparece en un 57.4%

III. Criterios histopatológicos:

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos ó hígado.

Para la confirmación diagnóstica la hemofagocitosis es esencial, la cual se puede encontrar en aspirado de médula ósea, aunque en ésta, no es concluyente debido a que en etapas tempranas solo muestra hiperplasia, por lo que los aspirados seriados son de gran utilidad, es importante destacar que la ausencia de hemofagocitosis en la médula ósea no descarta el diagnóstico y en caso de que exista una fuerte sospecha clínica deberá buscarse en bazo, hígado y ganglios linfáticos. ^(14, 20, 22,23)

IV. Otros exámenes de laboratorio:

El LCR es normal en un 50% ó puede presentar moderada pleocitosis (menor de 50×10^6 células) e proteinorraquia (por arriba de 70). Algunos autores sugieren que la hiperferritinemia detectada en nivel sanguíneo mayor de 10.000 ng/ml aparece en un 100% y es diagnóstico de LHH. ^(17, 22,23)

En caso de linfocitosis hemofagocítica familiar el diagnóstico se efectúa con el antecedente familiar de LHH, consanguinidad y los anteriores criterios.

El tratamiento debe realizarse preferentemente en unidad de cuidados intensivos pediátricos para mantener medidas de soporte como son vía aérea permeable, asegurar la ventilación y tener control sobre la circulación para mantener equilibrio hidroelectrolítico, apoyo transfusional, aporte de fibrina para mejorar la hemostasia. Asimismo deberán tratarse las complicaciones agregadas secundarias a la enfermedad como sepsis, insuficiencia renal aguda, crisis convulsivas, falla hepática, coagulación intravascular diseminada.

Los tratamientos específicos que se conocen contra LHH contemplan la aplicación de inmunoglobulinas, etopósido, esteroides, suero antilinfocítico y/o ciclosporina A, así como la exanguinotransfusión o la plasmaféresis. También existe la terapia a sistema nervioso central ya que el daño a este nivel es grave e irreversible, se ha utilizado metrotexate intracraneal en pacientes con evidencia clínica de daño a este nivel ^(21,23)

Los esteroides, ciclosporina A y etopósido es la combinación propuesta en el protocolo HLH-94 por la "Histiocyte Society". ^(15,20) Para pacientes con antecedente de LHH familiar, que tengan edad menor de 1 año se ha propuesto el tratamiento del protocolo HLH-2004, que incluye la inducción con ciclosporina A. ⁽³⁾ Estos tratamientos han logrado aumentar la sobrevida a veces hasta 5 años, pero no la curación para LHH familiar, el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. ^(21,23)

El pronóstico en esta enfermedad, se asocia a una mortalidad que varía de un 20% a 40%; cuando se asocia a infección la evolución es impredecible, desde la resolución rápida del cuadro (46-70%) hasta fallecimiento por enfermedad causal o fallo multiorgánico ⁽⁵⁾ y aumenta a casi un 100% cuando se asocia a otras causas, especialmente patologías malignas. ⁽¹¹⁾ Probablemente éstos cuadros no sean diagnosticados en su frecuencia real, ya que se confunden con cuadros de sepsis grave y muchos pacientes mueren sin haber llegado al diagnóstico. ⁽¹⁶⁾ Se conoce que la mortalidad es del 38% en niños mayores de tres años, 60% en menores de 3 años y es realmente malo el pronóstico en lactantes menores de 1 año ya que fallecen más del 60%. También se ha reportado pacientes con LHH primaria con

una supervivencia de dos meses cuando no reciben tratamiento, por lo que ante esta evolución, es importante realizar un diagnóstico diferencial en los niños con fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia.

En México no se conoce la incidencia de estos casos probablemente por el subdiagnóstico que puede presentarse, y la incidencia baja de esta patología. En la literatura se han reportado la mayoría de los casos en países Asiáticos. Dentro de la literatura de lengua española se han reportado menor incidencia de casos con LHH los cuales han sido publicados, con características clínicas similares al resto de casos reportados en el mundo.

RESUMEN DE CASOS PRESENTADOS CON LHH EN OTROS PAISES

HOSPITAL	No casos	H:M	Edad		LHH Familiar	LHH Adquirida	Letalidad		
			R	M		Infección	Otras	Desconocida	
ESTADOS UNIDOS	25	9:16	0-16 ^a	1.4a	5	13	5	1	15 (60)
COSTA RICA	19	12:7	7m-11.6a	3.7a	0	10	3	6	9 (47)
ESPAÑA	2	0:2	4 ^a :11a	7.5a	0	2	0	0	1 (50%)
CHILE	4	0:4	1 ^a -13a	7.25a	1	1	3	0	1 (25%)
CHILE	8	4:4	4m-14a	6a	0	2	6	0	1 (12.5%)
JAPON	219	124:95	0m:18a	2a	5	163	8	43	52%

R rango M mediana LHH linfocitosis hemofagocítica H: M hombre, mujer (7, 11, 16, 22)

Debido a la evolución fatal es importante conocer a fondo la enfermedad y las características clínicas en pacientes con este padecimiento ya que aún existe deficiencia en el diagnóstico y seguimiento del mismo, por lo que es trascendente analizar el comportamiento clínico de los casos que se han presentado en esta unidad, para difundir la información y así poder lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

II. JUSTIFICACION

La Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) en la práctica clínica es raramente diagnosticada, pero resalta su comportamiento agresivo y pronóstico fatal a corto plazo. El desconocimiento de la evolución de ésta enfermedad limita la oportunidad de un diagnóstico oportuno ya que se conoce que entre más pronto sea el tratamiento específico mejor es el pronóstico de pacientes con LHH. Por lo que se describirá las características clínicas de niños con LHH, para aportar información epidemiológica, que probablemente permitirá incrementar la detección de esta enfermedad en forma oportuna y en su caso ofrecer un tratamiento específico que permita modificar la mortalidad de estos pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Linfocitosis Hemofagocítica es una enfermedad que por su presentación clínica es abordada desde sus fases iniciales por el médico pediatra y en muchas ocasiones son referidos en forma tardía por la falta de sospecha diagnóstica. Dada la complejidad de la enfermedad y su alta mortalidad asociada sobretodo a la falta de diagnóstico oportuno, nos hacemos las siguientes preguntas:

¿Cuáles son las características clínicas que presentan los niños con Linfocitosis Hemofagocítica en la experiencia del Hospital de Pediatría CMN SXXI en los últimos 10 años?

¿Cuáles son las principales etiologías que desencadenaron la enfermedad en nuestros pacientes?

¿Cuánto tiempo transcurrió entre el ingreso del paciente y la confirmación diagnóstica?

IV. OBJETIVOS

General:

Describir las características clínicas de los casos reportados de pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica en los últimos 10 años en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

Específicos:

1. Describir cuales fueron las posibles etiologías que desencadenaron la enfermedad.
2. Describir el tiempo transcurrido entre la sospecha diagnóstica y la confirmación diagnóstica.

V. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Transversal descriptivo.

Población:

Se incluyeron a todos los pacientes registrados con diagnóstico de LHH atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Tiempo: Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LHH manejados en la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS, en el periodo comprendido desde enero de 1997 a septiembre de 2006.

Lugar de realización. Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS, que es un centro hospitalario de tercer nivel de atención donde se atienden pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del valle de México así como los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas y Morelos.

Análisis Estadístico

Se realizó el análisis de los expedientes clínicos de pacientes con LHH mediante estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes.

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Expedientes de pacientes con médula ósea positiva para linfocitosis hemofagocítica.
- 2.- Expedientes de pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica

CRITERIO DE ELIMINACION

- 1.-Pacientes sin expediente

DEFINICION Y CLASIFICACION DE VARIABLES DE ESTUDIO

Linfocitosis Hemofagocítica:

Definición Conceptual: Es la proliferación de las células histiocíticas que conservan su morfología normal, pero se despliegan una gran actividad fagocítica y que ocasionan una cascada de liberación de múltiples sustancias entre ellas citocinas que condicionan signos y síntomas específicos. Definición operacional: Entidad heterogénea conformada por el conjunto de datos: I. Clínicos: Fiebre con una duración de más de 7 días mayor de 38.5°C y esplenomegalia mayor de 3 cm. por debajo del reborde costal.

II. Paraclínicos: Citopenias afectando dos o mas líneas celulares (hemoglobina menor de 9 gr/dl, plaquetas <100,000/mm³, neutrófilos <1000/mm³), hipertrigliceridemia mayor de 3 DS del percentil 50 para la edad ó mayor de 160 mg/dl, hipofibrinogenemia menor o igual 150 mg/dl ó menor de 3 DS del percentil 50 para la edad.

III. Histológicos: hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos e hígado.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Edad:

Definición Conceptual: Es el lapso de tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha de la entrevista, se registrará en meses o años.

Definición operacional: Revisión de documento oficial en que se muestre fecha de nacimiento.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Sexo:

Definición Conceptual: Características orgánicas que definen a un individuo como masculino o femenino.

Definición Operacional: Masculino o femenino de acuerdo a las características de los genitales externos

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Tiempo para establecer el diagnóstico.

Definición Conceptual: Tiempo empleado para establecer un diagnóstico definitivo, por algún sistema, ya sea clínico, laboratorio o de gabinete o una combinación de estos.

Definición Operacional: Tiempo transcurrido en días, desde el momento del ingreso del paciente hasta que se establece el diagnóstico de certeza de acuerdo a los criterios diagnósticos de LHH.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Descripción general del estudio.

Se realizó un estudio transversal descriptivo observacional en donde se revisaron las bases de datos de los servicios de hematología, patología, oncología, pediatría médica y terapia intensiva, para identificar a los pacientes con diagnóstico de egreso de linfocitosis hemofagocítica. Así mismo se revisaron los registros de los aspirados de médula ósea realizadas durante los últimos 10 años en los servicios de hematología y oncología del año de 1997 al 2006, identificándose 11 pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica de los cuales se encontraron solo los expedientes clínicos de 8 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se recolectó la información y se realizó análisis estadístico con porcentajes y frecuencias simples.

VI. RESULTADOS

Se revisaron las bases de datos de los servicios de hematología, patología, oncología, pediatría médica y terapia intensiva, en la cual se detectaron la presencia de 11 pacientes con diagnóstico de Linfocitosis hemofagocítica en los últimos 10 años (del año de 1997 al 2006) que ingresaron al Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI de los cuales se encontraron solo los expedientes clínicos de 8 pacientes.

Los resultados demográficos-epidemiológicos fueron; el grupo etáreo que más se repitió fue a los 48 meses, más del 50% de los pacientes están por encima de 22 meses, y el restante se sitúa por debajo de esta edad. En promedio los pacientes se ubicaron con una edad de 26.6 meses, con un rango de 45 meses, siendo la edad mínima 3 meses y máxima de 48 meses. La relación hombre-mujer fue de predominio sexo masculino en una relación de 6:2. Se realizó valoración nutricional con los datos obtenidos en los expedientes clínicos en la nota de ingreso, realizando valoración nutricional con la clasificación de Waterlow, encontrando un crecimiento normal en 7 pacientes y un caso alterado. (Tabla 1)

La etiología fue 12.5% (1/8) familiar sustentándose el diagnóstico por medio de la presencia de criterios diagnósticos y antecedente de un hermano muerto, que presentó el mismo cuadro clínico, el 87.5%(7/8) restante fue secundaria o adquirida, (Grafica 1) logrando identificar agente microbiológico en 3 casos únicamente, además existió en dos casos antecedente de exposición de virus de hepatitis A con serología positiva en uno de ellos y un caso se asocio con medicamentos (AINES). (Tabla 2)

De los criterios diagnósticos se documentó la presencia de los 5 criterios mínimos en todos los casos, el 100% de los casos tenían antecedentes de fiebre y hepatoesplenomegalia hasta fosas ilíacas previo a su ingreso, por laboratorio se documentó anemia, neutropenia, plaquetopenia e hipertrigliceridemia en el 100% de los casos e hipofibrinogenemia en 75%, sin embargo cabe mencionar que el 25% de los pacientes restantes no sé solicitó. (Grafica 2)

Se han descrito otros datos clínicos y de laboratorio agregados, de los cuales se presentaron en 25% de los casos afección a nivel de sistema nervioso central,

caracterizado por crisis convulsivas, 62.5% exantema, 50% adenopatías, 87,5% presentaron falla hepática con alteraciones en la coagulación así como transaminasemia.(Grafica 3)

La hiperferritinemia solo se cuantifico en dos casos y cabe mencionar que este es un parámetro de laboratorio el cual se ha utilizado como otra medida diagnóstica en los casos reportados por la literatura. ^(7,20)

Por histopatología se tomaron a todos los pacientes aspirado de médula ósea reportándose solo con hemofagocitosis un 37.5% en la primera toma, 25% en la segunda toma de aspirado de médula ósea, 25% no concluyente, y un 12.5% negativa. Sin embargo el diagnóstico histopatológico en los pacientes con aspirado de médula ósea fue no concluyente, sin embargo se reportó hemofagocitosis en biopsia de hígado, hueso y por autopsia. (Tabla 3)

El diagnóstico se realizó de manera tardía siendo 8 días el menor tiempo transcurrido desde el primer día de ingreso hasta la confirmación diagnóstica llegando a 60 días como máximo, con una media de 32 días y mediana de 26 días, considerando el tiempo de estancia hospitalaria con un promedio de 44 días.(Tabla 1)

El tratamiento se inicio en un caso con solo datos clínicos y de laboratorio, sin tener confirmación diagnóstica por histopatología, pero documentándose posteriormente. El tipo de tratamiento utilizado además de antimicrobianos de amplio espectro, antifúngicos, antivirales, fue en 4 casos esteroides e inmunoglobulina, y esteroides, inmunoglobulina, VP 16 y vinblastina en un solo caso. La letalidad de los pacientes fue del 75% (6 pacientes de 8), siendo la causa de muerte en todos los casos choque séptico.

Los pacientes que sobrevivieron fueron tratados con antimicrobianos de amplio espectro, antifúngico y antiviral, por lo que podemos concluir que probablemente la

causa desencadenante para desarrollar linfocitosis hemofagocítica fue la etiología infecciosa.

VII. DISCUSION

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una entidad clínico-patológica caracterizada por fiebre de inicio agudo, hepatoesplenomegalia y pancitopenia con proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis. Se ha subdividido en una forma primaria o familiar y otra secundaria o adquirida a enfermedades subyacentes. Se ha reportado su mayor incidencia en países orientales hasta de 1 a 2 por cada millón de niños, en México no se conoce la incidencia debido a que puede ser una enfermedad subdiagnosticada, por lo que este estudio aporta el análisis de 8 pacientes encontrados en este hospital de tercer nivel durante un periodo de 10 años.

La linfohistiocitosis hemofagocítica como se ha descrito es una enfermedad potencialmente mortal a corto plazo y con muy baja prevalencia; en la serie de casos de nuestro trabajo coinciden los hallazgos clínicos reportados con lo descrito en la literatura, así mismo con la baja prevalencia de la enfermedad aunque no fue posible estimarla por no contar con el número exacto de ingresos hasta el momento y también probablemente por un subregistro de esta patología.

De los resultados que se obtuvieron podemos encontrar que el mayor porcentaje de los casos presentados fueron de etiología infecciosa y de características similares a lo ya reportado por la literatura, sin embargo obtuvimos una elevada letalidad (75%) muy probablemente secundario al diagnóstico tardío, por lo que sugerimos considerar que ante un paciente que presenta características clínicas similares pero donde la evolución es insidiosa por persistencia de la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la pancitopenia progresiva, con falla multiorgánica y falla terapéutica se debe insistir y continuar en la búsqueda de la causa desencadenante, considerar etiologías menos frecuentes como la linfohistiocitosis hemofagocítica, ampliar la solicitud de paraclínicos tomando en cuenta los criterios clínicos diagnósticos para esta patología y solicitar aspirado de médula ósea en búsqueda de hemofagocitosis, sin embargo si el reporte es negativo se sugiere la toma de aspirado de médula ósea seriada ya que se ha reportado en la literatura

que en ocasiones la primera toma no es concluyente, de persistir negativa, se deberá solicitar de manera directa la búsqueda de hemofagocitosis en biopsia de ganglio o bazo ya que se conoce que puede estar presente en estos sitios, debido a que en etapas tempranas en el aspirado de médula ósea solo muestra hiperplasia sin característica diagnóstica. (14, 20, 22,23)

El Dr. Juan Antonio Trejo y Pérez y cols realizaron y validaron una guía clínica para el diagnóstico etiológico de los pacientes pediátricos con hepatoesplenomegalia, al emplearla podemos contemplar como un posible diagnóstico, la linfohistiocitosis hemofagocítica. (24)(CUADRO 2)

CUADRO 2. CLASIFICACION DE PADECIMIENTOS EN LOS GRUPOS BASICOS CON HEPATOESPLENOMEGALIA

HEPATOESPLENOMEGALIA Y FIEBRE	HEPATOESPLENOMEGALIA Y ANEMIA	HEPATOESPLENOMEGALIA CON ANEMIA Y FIEBRE	HEPATOESPLENOMEGALIA SIN FIEBRE NI ANEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • SEPSIS • TUBERCULOSIS • FIEBRE TIFOIDEA • BRUCELOSIS • ABSCESO HEPATICO • HEPATITIS AGUDA • MONONUCLEOSIS INFECCIOSA • HISTOPLASMOSIS • ENDOCARDITIS • SIFILIS 	<ul style="list-style-type: none"> • ISOINMUNIZACION A RH,SISTEMA ABO O SUBGRUPOS • ANEMIAS HEMOLITICAS ADQUIRIDAS • MICROESFEROCITOSIS • HEMOGLOBINOPATIAS (ENF. CELULAS FALCIFORMES) • DEFICIENCIAS ENZIMATICAS ERITROCITARIAS 	<ul style="list-style-type: none"> • LEUCEMIAS • LINFOMAS • HISTIOCITOSIS • PALUDISMO • HEMOFAGOCITOSIS • LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO • ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL • TUMORES MALIGNOS : 1.PRIMARIOS 2.METASTASICOS 	<ul style="list-style-type: none"> • ENFERMEDADES POR ATESORAMIENTO • TUMORES BENIGNOS • TORH • HEPATITIS CRONICA • PADECIMIENTOS CONGESTIVOS (HIPERTENSION PORTAL)

De acuerdo a las guías pediátricas realizadas en este hospital, sugerimos que el seguir esta guía estrechamente facilita la toma de decisiones en estos pacientes. Igualmente nos estimula a sospechar en pacientes con diagnóstico ya conocidos, en los que la evolución del paciente es tórpida, persiste con fiebre, no disminuye la hepatoesplenomegalia, presenta insuficiencia hepática progresiva y evoluciona hacia la sepsis considerar la sospecha de LHH adquirida.

Por lo tanto el momento en que se realiza el diagnostico es crucial ya que se conoce que se trata de una enfermedad de evolución fatal sino se inicia un

tratamiento oportuno, en este estudio se diagnosticaron a un promedio de 32 días de su ingreso al hospital, lo que expresa la falta de sospecha diagnóstica, siendo importante resaltar que el seguir con la ruta diagnóstica ya establecida de hepatoesplenomegalia facilitaría la toma de decisiones para su diagnóstico.

En esta unidad habitualmente el paciente con hepatoesplenomegalia, fiebre y anemia es estudiado por el médico pediatra, con la alta letalidad (75%), que se obtuvo en éste trabajo, secundario al diagnóstico tardío, proponemos una modificación de la guía diagnóstica que pudiera facilitar el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica e iniciar el tratamiento específico en forma oportuna. (ANEXO I)

Hacemos hincapié en que la difusión de las enfermedades que por su baja frecuencia es difícil sospechar su diagnóstico nos puede ayudar como médicos pediatras de hospitales de tercer nivel que recibimos pacientes muchas veces en forma tardía y en los cuales puede modificarse la morbimortalidad en caso de conocer oportunamente el diagnóstico definitivo e instaurar el tratamiento específico, es necesario continuar con las investigaciones sobre este tipo de enfermedades, identificar posibles factores asociados así como la utilidad o no de modificar una guía previamente validada; lo cual ponemos solo a consideración de los médicos tratantes con el único fin de modificar la letalidad por esta enfermedad.

VIII. CONCLUSION

En la revisión de los expedientes clínicos realizada en los últimos 10 años del hospital de pediatría se encontraron solo 8 casos de linfohistiocitosis hemofagocítica probablemente por un subdiagnóstico de la enfermedad. La experiencia de estos casos nos indica que ante un paciente con hepatoesplenomegalia, fiebre y pancitopenia de larga evolución, que evoluciona hacia la falla hepática fulminante con datos de sepsis, se deberá sospechar linfohistiocitosis hemofagocítica e insistir en sustentar el diagnóstico para iniciar oportunamente el tratamiento específico y modificar la sobrevida de estos pacientes.

IX. TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1. DATOS DEMOGRAFICOS DE LA POBLACION ESTUDIADA (n=8)

Variable	Medida de tendencia Central o valor porcentual	Rango / Razón
Edad (meses)	Md 22 — X 27	3 meses- 48 meses
Sexo Masculino Femenino	80% 20%	No aplica
Estado nutricional Normal Alterado	90% 10%	No aplica
Días al diagnóstico	Md 26 — X 32	8 días-60 días
Días de estancia hospitalaria	Md 50 — X 44	8 días-90 días

— : Media, Md: Mediana

TABLA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON LHH.

Edad	36 meses	48 meses	3meses	7 meses	18meses	22 meses	48 meses	31 meses
Sexo	masculino	masculino	masculino	masculino	femenina	masculino	masculino	femenina
Fecha de ingreso	4 enero 97	17 abril 04	4 marzo 05	09 octubre 03	26 enero 1999	03/08/06	04 junio 05	23 mayo 00
Dx de ingreso	Hepatoespleno megalia y fiebre, pancitopenia Pb linfoma no Hodgkin	LLA L1 Tx vincristina y L-asparaginasa	Hepatoesple nomegalia fiebre, pancitopenia	Hepatomegalia en estudio	Esplenomegalia en estudio PB. Esferocitosis	Fiebre, hepatoesple nomegalia, diarrea, STDA	Hepatoesplenome galia, fiebre, pb Hepatitis	Chiari tipo II, hidrocefalia secundaria PB absceso frontal
Diagnostico nutricional Indice P/T Indice T/E	Normal 98.8 97.9	Normal 103 114	Normal 106 101	Normal 92 97	Normal 107 96	Normal 105 96.5	Normal 95 96	Desnutrición crónica en homeorexis 96 92
Evolución	Falla hepática, ascitis, sepsis, sangrado tubo digestivo alto	Neumonía esofagitis por candida, derrame pleural, exantema en tórax	Sepsis, neumonía , Exantema en tórax CID, falla hepática meningitis choque séptico	Falla hepática, pancreatitis Crisis convulsivas Exantema ,candidemia	A los 40 días pancitopenia, hepatoesplenomegalia, falla hepática sepsis grave	Falla hepática, Exantema aspergillosis rinosinusal, STDA y melena	Falla hepática, sepsis grave, Choque séptico exantema tórax,	Neumonía Nosocomial Crisis Convulsivas Estado epiléptico Sin falla hepática
Días al Dx definitivo	8	26	44	48	60	18	30	20 días
Agente aislado	Sin identificarse	Candida	BGN	Sin identificarse	Sin identificarse	Sin identificarse	Sin identificarse	E.coli
Tratamiento	Antibióticos amplio espectro, hemoderivados	Inmunoglobulina, MPD	Inmunoglobulina, MPD	Metilprednisolona, inmunoglobulina	Antibióticos, antiviral y antifúngico a dosis máxima	Inmunoglobulina, esteroide	Inmunoglobulina, esteroide, vinblastina, VP16	Antibióticos
Antecedentes De importancia	Abuela paterna finada por falla hepática	ninguno	Ninguno	ninguno	Hermano finado de 2 años de edad por cuadro clínico similar	Hermano con Hepatitis A	Ingestión de AINE dosis altas Exposición a niños con hepatitis A	Ninguno
AMO	Negativa	1ª negativa, 2ª positiva para LHH	1ª negativa, 2ª positiva para LHH	1ª negativa 2ª Positiva	250299 positiva para LHH	Negativa Positiva en hueso	Negativa Biopsia hepática LHH	Positiva
Estancia intrahospitalaria	8 días	36 días	60 días	50días	90 días Alta por mejoría	7 días	56	45 días
Autopsia	Positiva para hemogocitosis	No	No	No	No	No	No	No
Dx defunción	Choque hipovolémico por STD y hemorragia pulmonar LHH confirmada por autopsia	Mucormicosis, Aspergilosis pulmonar, CID LHH	Estado epiléptico Choque séptico, CID LHH	Choque séptico LHH PB inmunodeficiencia	Viva	Choque séptico, aspergillosis cutánea, CID LHH	Choque séptico, CID LHH	Viva

MPD: Metilprednisolona

TABLA 3: DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UN GRUPO DE NIÑOS CON LHH (n= 8)

Variable	Valor porcentual
Hepatoesplenomegalia	100
Fiebre	100
Citopenias	100
Hemofagocitosis En AMO	62.5
Hemofagocitosis En biopsia	25
Hemofagocitosis En autopsia	12.5

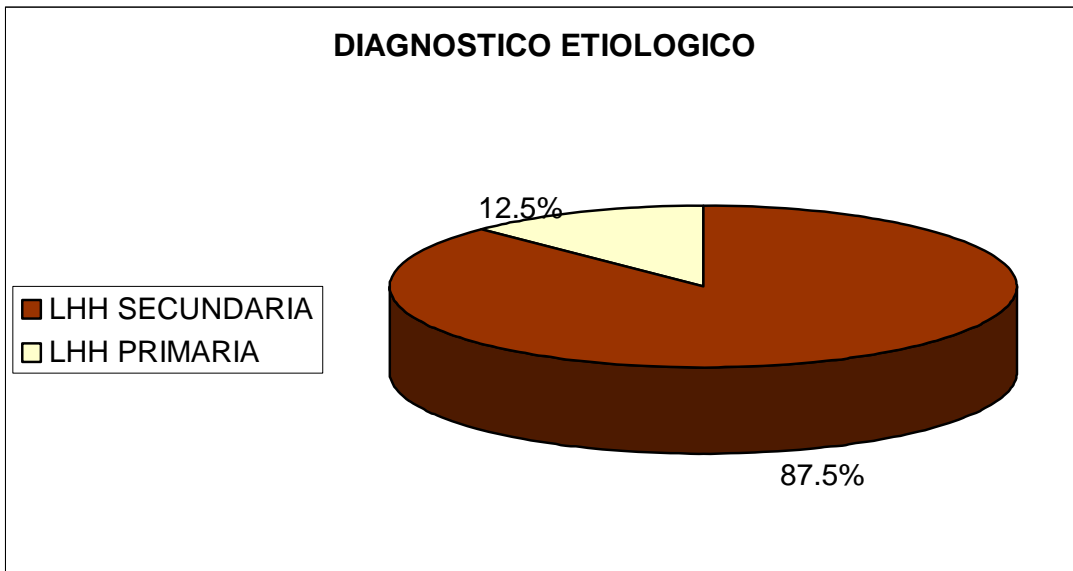
TABLA 4. TRATAMIENTO Y SOBREVIVENCIA EN CASOS ENCONTRADOS CON LHH

CASOS	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO	SOBREVIVENCIA
1	LHH SECUNDARIA	ANTIBIOTICOS	MUERTO
2	LHH SECUNDARIA	MPD, IG	MUERTO
3	LHH SECUNDARIA	MPD, IG	MUERTO
4	LHH SECUNDARIA	MPD, IG	MUERTO
5	LHH PRIMARIA	ANTIBIOTICOS, ANTIFUNGICOS ,ANTIVIRALES	VIVO
6	LHH SECUNDARIA	MPD, IG	MUERTO
7	LHH SECUNDARIA	MPD, Ig, VINBLASTINA, VP 16	MUERTO
8	LHH SECUNDARIA	ANTIBIOTICOS	VIVO

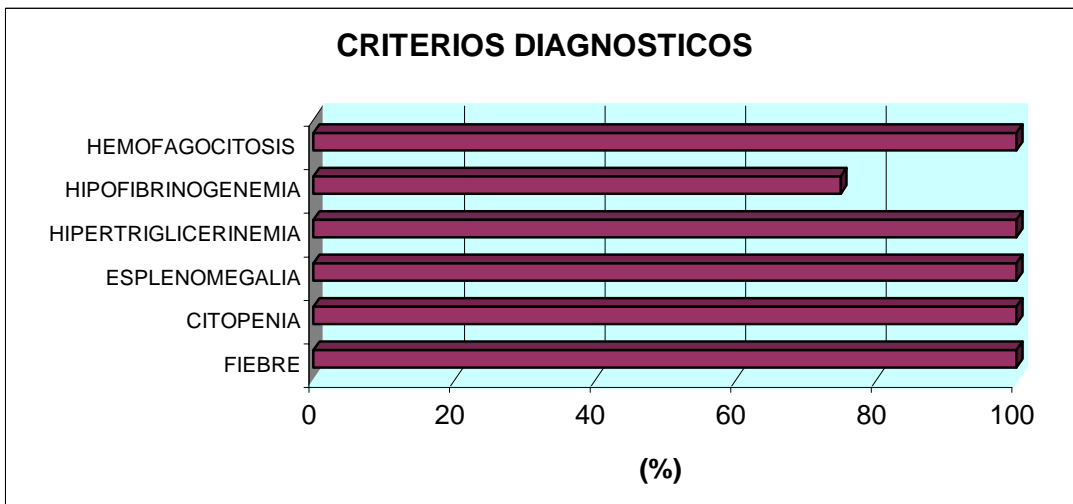
LHH: Linfohistiocitosis hemofagocítica, MPD: Metilprednisolona, Ig: Inmunoglobulina, VP16: Etopósido.

GRAFICAS

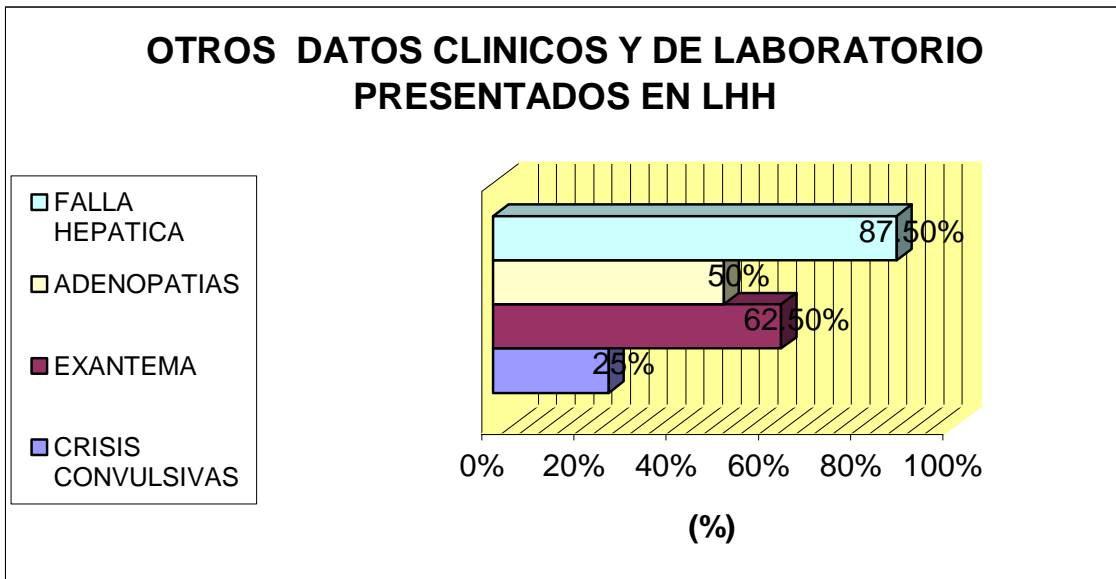
GRAFICA 1



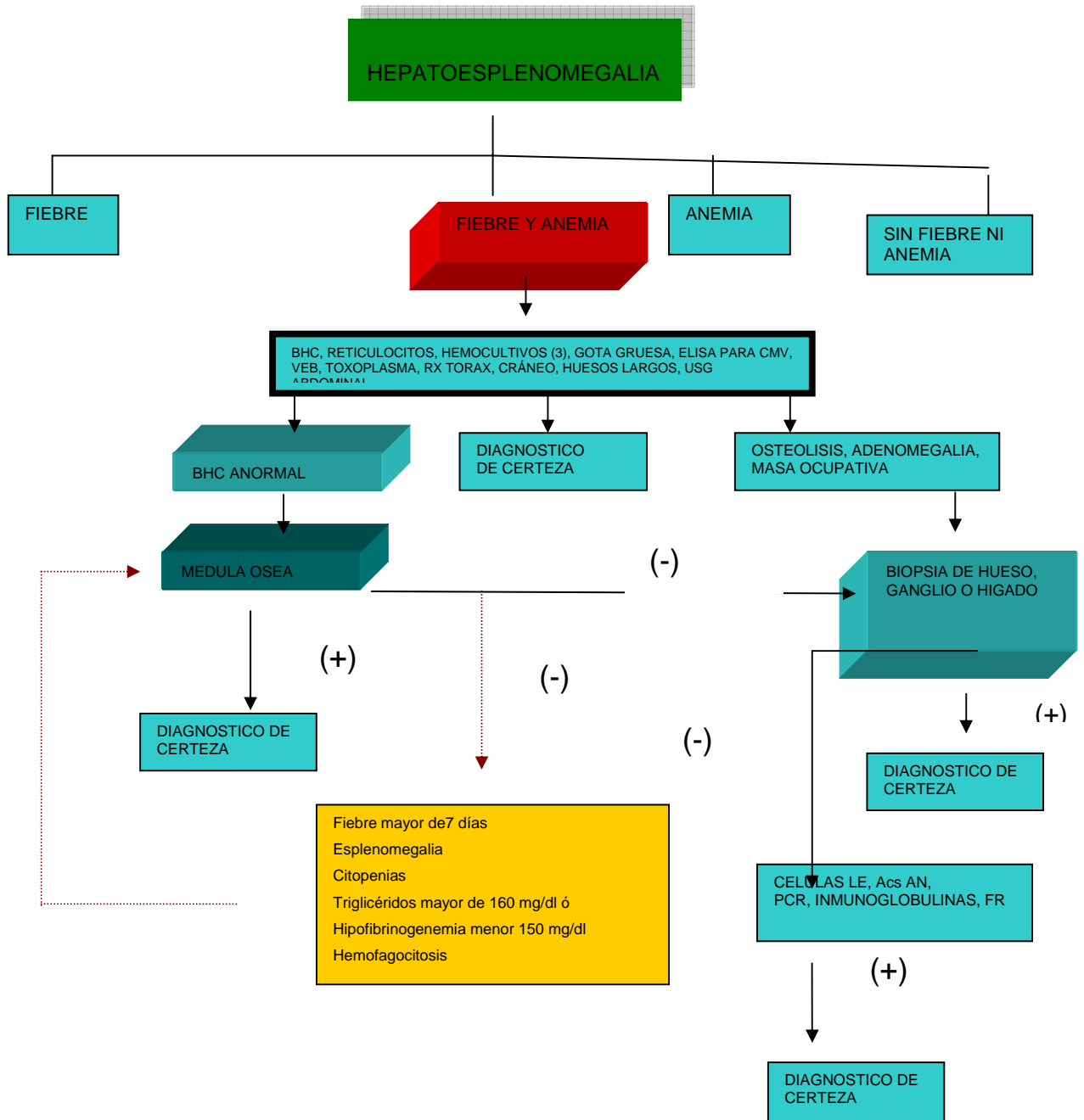
GRAFICA 2



GRAFICA 3



X. ANEXO I
 GUIA HEPATOESPLENOMEGALIA



XI. BIBLIOGRAFIA

1. Frenkel-Salamón M, Bolea-Murga V, Durán-Padilla MA. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001;46:137-141.
2. Fisman D. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:601-608.
3. Ishii E, Ohga DS, Imashuku S y col. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*.2005;53:209-23.
4. González MB, Roa AJ, Schmidt SN. Síndrome de activación macrófago en pediatría: A propósito de cuatro casos. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76:183-192.
5. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:205-215.
6. Sung L, Weitzman SS, Petric M, King SM. The Role of infections in Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Series and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2001;33:1644-1648.
7. Porrás-Madrigal O. Síndrome de activación del macrófago. *Rev Med Hosp Nac Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera* 2004;39:5-11.
8. Artigues-Barcelo A, Ferragut-Reus M, Sanchez C, Amengual I, Matanza I, Sanz-Parras MS. Síndrome hemofagocítico y linfoma cutáneo de células T. *An Med Interna* 2004;21:131-134.
9. González del Valle-González Z, Vázquez-Vigoa A, Rodríguez-Fernández R, Lima-Pérez LJ, Machado-Puerto I. Síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica: a propósito de un caso. *Rev Cubana Med* 2003;42:34-39.
10. Sullivan J, Woda B. Lymphohistiocytic Disorders. En: Nathan D, Osky F, ed. *Hematology of Infancy and childhood* 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;2:1359-1376.
11. Verdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev. Chil Pediatr* 2005;76:397-403.

12. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Shneider M, Henter JI. Infection and malignancy- associated hemophagocytic syndromes: secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-444.
13. Nair PC, Wali Y, Zechariah M, Zakia-Al-Lamki. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) presenting on the 3rd day of life. *Indian J Pediatr* 2001;68:995-997.
14. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417-430.
15. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005;10(Supl 1): 104-107.
16. Perotti IA, Karakachoff M, Re AM. Síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus de Epstein Barr. *Arch Argent Pediatr* 2000;98:44-46.
17. Montiel-López L, Posadas-Calleja JG, Domínguez-Cherit G. Fisiología del síndrome hemofagocítico. *Med Int Mex* 2005;21:75-81.
18. Biswal N, Sharee S, Nalini P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr* 1999;66:632-635.
19. Herrero A, Ramirez S, García F. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998;49:230-236.
20. Henter JI, Elinder G, Ost A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
21. Svarch E, Arteaga R, Pavón-Moran V, González-Otero A, Las Histiocitosis Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2001;17:151-163.
22. Soult-Rubio JA, García-Bernabeu V, Sanchez-Alvarez MJ, López-Castilla JD, Tovaruela-Santos A. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002;56:165-167.
23. Henter JI, Arico M, Egeler M, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH. HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-347.
24. Trejo JA, Soria-Suárez N, Garduño-Espinoza J, Cerrud-Sánchez MC, Mercado-Arellano A, Jasso-Gutiérrez L. Construcción y validación de una guía clínica para el diagnóstico etiológico de hepatoesplenomegalia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:160-167.