



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes  
pediátricos con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA  
CLINICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. LUIS IGNACIO CALDERÓN CASTILLO**

Tutor: Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica

Asesor de Tesis: Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez  
Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica



MÉXICO D.F., Febrero del 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes  
pediátricos con diagnóstico de linfocitosis  
hemofagocítica

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA  
**DR. LUIS IGNACIO CALDERON CASTILLO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

---

Dr. Rebeca Gomezchico

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

---

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Jefe de Departamento de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

---

Dr. Omar Josue Saucedo Ramirez

Médico Adscrito al Servicio de de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

---

Dr. Carlo Cicero Oneto

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



MÉXICO D.F., Febrero del 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES:** Por su muestra de amor incondicional.

**A MI HERMANA:** Por buscar siempre la manera de ayudarme aunque se encuentre lejos.

**PARA ELISA y LUISITO:** Por los cuáles todo vale la pena.

## ÍNDICE

<b>SECCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	10
HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	10
PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO	11
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	24
CRONOGRAMA	25
BIBLIOGRAFIA	25

## ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una condición heterogénea asociada con una alteración de la regulación inmune que puede ser mortal. **(1)** Se puede dividir en una forma primaria y una adquirida (también llamadas linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria). La forma familiar fue descrita por primera ocasión por Farquhar y Clairiaux en 1952 como una enfermedad autosómica recesiva. El inicio de la enfermedad se presenta hasta en el 70-80% de los casos en el primer año de vida. En ambas formas, se requiere de quimioterapia o inmunoterapia para la sobrevida inmediata, pero mientras que la LHH primaria requiere de trasplante de células madre hematopoyéticas para la cura permanente, los pacientes con LHH secundaria pueden tener remisión de la enfermedad sin trasplante **(2-4)**. La mortalidad temprana pretransplante sigue representando la causa más frecuente de falla al tratamiento.

La linfohistiocitosis hemofagocítica hereditaria tiene una herencia autosómica recesiva y se han reportado 4 genes con mutaciones que causan la enfermedad (PRF1, UNC13D, STX11 y STXBP2), todos codifican proteínas que se requieren para la citotoxicidad de linfocitos **(5-9)**. La frecuencia de las mutaciones relacionadas con perforina es del 20 al 30%. Las formas familiares también ocurren en las enfermedades hereditarias como el síndrome de Griscelli tipo2 **(12)**, enfermedad linfoproliferativa ligada a X **(13)**, síndrome de Chediak-Higashi **(14)** y síndrome de Hermansky Pudlak tipo 2 **(15)**.

La linfohistiocitosis secundaria se presenta en todas las edades sobre todo en mayores de 1 año y suele asociarse con infecciones virales como EB **(17)**, con neoplasias **(18)** o enfermedades reumatológicas **(19)**. En el caso del síndrome linfoproliferativo ligado a X, en el que el virus Epstein-Barr puede desencadenar una forma fulminante de linfohistiocitosis, la alteración en el receptor 2B4 (CD244) por mutaciones en el gen SH2D1A desencadena la incapacidad de las células NK para matar a las células infectadas por el virus. Se ha descrito la presencia de un cuadro similar en errores innatos del metabolismo **(20)**. En cuanto a las infecciones, no solo las infecciones virales se han descrito como desencadenantes de la linfohistiocitosis, también se ha asociado a bacterias, hongos y protozoarios **(21)**. Así mismo se ha observado que en la mayoría de los casos que se consideraban genéticos, un agente infeccioso pudo haber desencadenado la enfermedad (individuos previamente sanos) **(22,23)**. En cuanto a la relación con enfermedades autoinmunes, se le describe con el nombre de síndrome de activación macrófaga, sin embargo se ha sugerido desde 2002 que se utilice el nombre de linfohistiocitosis hemofagocítica **(24)**. En lo que respecta a la presencia de neoplasias, se ha asociado con la presencia de linfomas. En los casos secundarios pueden presentarse exacerbaciones de la enfermedad **(21)**.

La fisiopatología de la linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por la presencia de aumento en citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1), interferon gamma y un gran

número de factores de transcripción que se liberan por la estimulación de linfocitos e histiocitos, lo que produce un síndrome de hiperinflamación **(25)**.

Las citocinas inflamatorias son las responsables de los marcadores de la enfermedad tales como las citopenias, elevación de triglicéridos y la coagulopatía. La ferritina que es también un marcador importante, se encuentra también elevado debido al estrés oxidativo y puede estar relacionada con una respuesta inmune compensatoria. La activación no controlada de las células del sistema inmune puede ser secundaria a los estimulantes externos como los microorganismos, toxinas o por estímulos internos como radicales libres, daño tisular o productos metabólicos **(26,27)**.

El inicio de los síntomas suele presentarse a una edad muy temprana y la sobrevida promedio sin tratamiento se ha reportado 1-2 meses después del diagnóstico **(11)**. Los síntomas más comúnmente descritos son la fiebre recurrente, la hepatoesplenomegalia, la ictericia, el edema y síntomas neurológicos. El involucro del sistema nervioso central es común y una causa común de secuelas en los sobrevivientes. En los estudios de laboratorio podemos encontrar: citopenias, hipofibrinogenemia, coagulopatía y niveles elevados de ferritina, transaminasas y triglicéridos. Suele encontrarse infiltración de linfocitos e histiocitos a los órganos blanco, con la presencia de hemofagocitosis (lo que le da el nombre a la enfermedad aunque no siempre se encuentra presente). **(28)**. En cuanto a los hallazgos inmunológicos clásicos encontramos poca o ninguna actividad de células asesinas naturales y células T citotóxicas y niveles marcadamente elevados de citocinas, incluyendo receptor soluble de IL2 **(1)**. En los casos primarios, las alteraciones en la inmunidad son permanentes y rara vez en los casos secundarios. Se ha propuesto un papel de las células dendríticas en el control de la diferenciación y la función de varias poblaciones de NK. En la ausencia de una historia familiar de LHH o diagnóstico genético, no se puede establecer el diagnóstico únicamente por clínica o laboratoriales. Las evaluaciones funcionales de la actividad de las células NK, expresión de perforina y degranulación facilitan actualmente el diagnóstico diferencial.

En cuanto a los criterios diagnósticos, en 1991 el grupo de estudio de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar de la Sociedad del Histiocito, propuso las guías diagnósticas para la linfohistiocitosis hemofagocítica, en las cuáles se incluía la presencia de fiebre de más de 7 días de duración, esplenomegalia, citopenias que afectaran al menos 2 líneas celulares, hipofibrinogenemia y/o hipertrigliceridemia, así como la presencia de hemofagocitosis en médula ósea u otros tejidos. Actualmente los criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica de acuerdo a la Sociedad del Histiocito publicados en el 2004 son:

## Enfermedad familiar o defecto genético conocido

### Criterio clínico y de laboratorio (5/8)

Fiebre

Esplenomegalia

Citopenias: 2 líneas celulares

Hb < 9g/dl (en menores de 4 semanas < 10g/dl)

Plaquetas < 100,000

Neutrófilos < 1000

Hipertrigliceridemia (3mmol/L o más, en ayuno) o Hipofibrinogenemia (< 1.5gr/L)

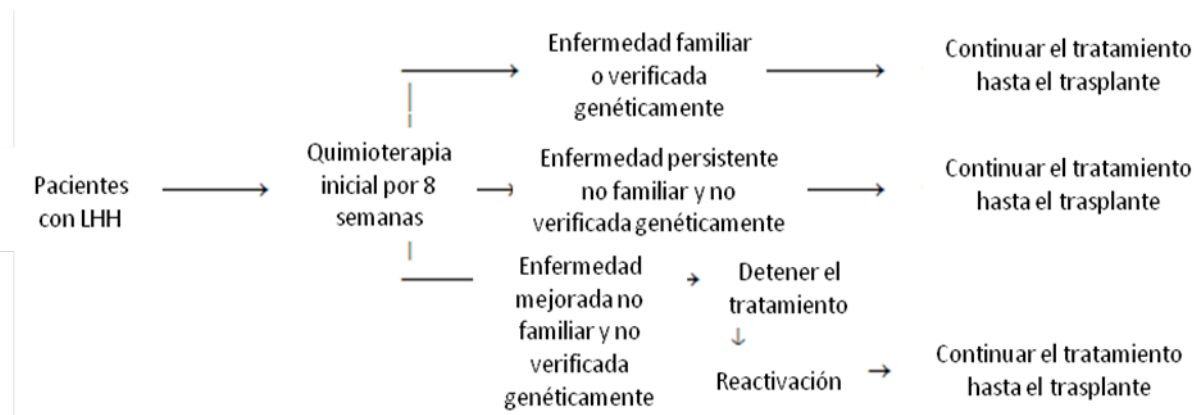
Ferritina > 500mcg/L

sCD25 > o = 2400 U/ml

Disminución o ausencia de función de NK

Hemofagocitosis en MO, LCR o linfonodos

La LHH es invariablemente fatal sin tratamiento **(10)**. De acuerdo al protocolo de la Sociedad del Histiocito, actualmente el manejo de la linfohistiocitosis hemofagocítica se divide en tratamiento inicial y tratamiento de mantenimiento. Se sugiere el siguiente diagrama de flujo para el manejo de estos pacientes **(33)**.





El tratamiento con quimioterapia inicial por las primeras ocho semanas consiste en administrar:

Etoposido a dosis de 150mg/m<sup>2</sup> intravenoso dos veces por semana (semanas 1-2) y 1 vez por semana entre las semanas 3 a 8.

Dexametasona 10mg/m<sup>2</sup> diariamente por las primeras dos semanas (semana 1-2), dexametasona 5mg/m<sup>2</sup> diariamente por otras 2 semanas (semanas 3-4), dexametasona 2.5mg/m<sup>2</sup> diariamente por otras 2 semanas (semanas 5-6), dexametasona 1.25mg/m<sup>2</sup> diariamente por otra semana (semana 7), se retira el esteroide en la semana 8.

Ciclosporina A iniciar con 6mg/Kg/día dividido en dos dosis desde la semana 1 si la función renal es normal. La dosis depende de la concentración en sangre buscándose 200mcg/L.

Quimioterapia intratecal con metotrexate y prednisolona, las dosis dependen de la edad del paciente. Se inicia posterior a las dos primeras semanas con tratamiento inicial si se presentan síntomas neurológicos o si se presenta pleocitosis y proteinorraquia en el líquido cefalorraquídeo.

Posterior al tratamiento inicial, se debe seguir un tratamiento de continuación que se puede administrar desde la semana 9 hasta la semana 40. El esquema recomendado es en base a Etoposido 150mg/m<sup>2</sup> intravenoso cada 2 semanas, pulsos de dexametasona a 10mg/m<sup>2</sup> por 3 días y ciclosporina A con dosis para alcanzar niveles de concentración en sangre de 200mcg/L. Sin embargo, se han propuesto otros esquemas de seguimiento como son el prolongar los intervalos de administración de etoposido y dexametasona a cada 4 semanas (alternadas, recibiendo tratamiento cada 2 semanas en lugar de cada semana), sin realizar cambios en la ciclosporina; excluir el Etoposido y continuar únicamente con ciclosporina y dexametasona; o excluir el etoposido y continuar únicamente ya sea con la dexametasona o con ciclosporina **(29)**.

## MARCO TEÓRICO

La mortalidad temprana de la linfocitosis hemofágocítica sigue siendo un reto para los pediatras en los Hospitales de Tercer nivel de atención. Existen muy pocos estudios que relacionen tanto criterios clínicos como de laboratorio con la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofágocítica. Un estudio que se llevó a cabo en tres ciudades de Europa (Escandinavia, Alemania e Italia) en una cohorte de 232 pacientes en los que se valoraron parámetros clínicos y de laboratorio antes del inicio del tratamiento y temprano al iniciarlo (4 meses), encontró que la presencia de hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia y pleocitosis de LCR al inicio, cada variable independiente de las otras, se consideraron marcadores de mala evolución. Los mejores predictores de mala evolución a las 2 semanas posterior al inicio del tratamiento fueron la presencia de trombocitopenia e hiperferritinemia, no se relacionó la disminución rápida de la hiperferritinemia con disminución en mortalidad. Además, la fiebre persistente, anemia y trombocitopenia después de 2 semanas de tratamiento se asociaron de manera

significativa con muerte previa a realizarse trasplante de células madre hematopoyéticas. **(33)**

Existen reportes históricos de linfohistiocitosis sin embargo debido a la falta de estandarización de diagnóstico y tratamiento, no es posible considerar posibles factores de riesgo.

En un estudio retrospectivo en Japón de 82 pacientes de linfohistiocitosis hemofagocítica no familiar, los valores de ferritina, de DHL y de algunas citocinas inflamatorias mejoraron en pacientes con adecuada respuesta a tratamiento y no en los que tuvieron mala evolución, sugiriendo que éstos pueden ser marcadores de la respuesta a tratamiento **(32)**. Horne et al presentaron estudios analíticos de 193 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica en donde el aumento en la celularidad del LCR y cantidad de proteínas, se asociaban con un aumento significativo de mortalidad, así mismo, una ligera elevación de la cuenta celular en LCR se asociaron tanto con pobre supervivencia como con un aumento en el riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo **(20)**. En un estudio analítico de Lin et al., una caída rápida de los niveles de ferritina se relacionó con una disminución en la mortalidad **(31)**. En un estudio descriptivo realizado por Trottesam et al., se encontró que los pacientes que no requieren de trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamiento, tenían una mayor edad al momento del diagnóstico, existía un predominio del sexo femenino, tenían una menor incidencia de síntomas neurológicos (pleocitosis y proteinorquia en LCR) y se presentaban con menor frecuencia hepatomegalia y con mayor frecuencia linfadenopatía e hiponatremia. En pacientes con muerte temprana se encontraba con mayor frecuencia ictericia, edema y elevación de creatinina **(32)**. En un estudio retrospectivo Chino de 63 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica, se encontró que la presencia de recuperación en el número de plaquetas después del tratamiento entre 2 y 3 semanas se encontraba relacionado de manera significativa con el pronóstico ( $p < 0.002$ ). En este mismo estudio, en pacientes en tratamiento con etoposido, la mejoría en la temperatura después de 1 día de tratamiento, se relacionó de manera significativa con el pronóstico ( $p < 0.016$ ) **(34)**.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Ya que la linfohistiocitosis hemofagocítica es una alteración de la regulación inmune poco común en población pediátrica y con una alta mortalidad, que puede presentarse de manera primaria con alteraciones genéticas características o de manera secundaria posterior a infecciones, neoplasias y enfermedades reumatológicas que son padecimientos comunes en pediatría; se busca conocer si existen en los niños con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, parámetros clínicos o de laboratorio que puedan considerarse como factores de riesgo para un desenlace fatal en ésta enfermedad en una población pediátrica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde que se establecieron los criterios diagnósticos de acuerdo a la sociedad del histiocito (2004), se han reportado 45 casos con diagnóstico de ésta enfermedad, de los cuáles, encontramos una mortalidad de 53%. Existen muy pocos estudios respecto a la linfohistiocitosis hemofagocítica en México y en ninguno de éstos se han estudiado los factores de riesgo relacionados con mortalidad en ésta enfermedad. Al conocer los factores de riesgo relacionados con mortalidad, podremos reducir la morbi-mortalidad relacionada con el tratamiento de ésta enfermedad al encaminarlo a objetivos más específicos y considerar que pacientes requieren un manejo más agresivo de la enfermedad clasificándolos como pacientes de alto riesgo para desenlace fatal. Así mismo, se podrá considerar que pacientes pueden requerir trasplante de médula ósea en una etapa temprana de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar si existen parámetros clínicos y de laboratorio que se relacionen con un desenlace fatal en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.

### **Objetivos específicos:**

Evaluar si existe una correlación entre los parámetros clínicos en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica y la mortalidad de ésta enfermedad.

Evaluar si existe una correlación entre parámetros de laboratorio en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica y la mortalidad de ésta enfermedad

Determinar factores de riesgo dentro de los parámetros clínicos y de laboratorio que se relacionen con mortalidad en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica.

## **HIPÓTESIS**

Existe una correlación positiva entre parámetros clínicos y/o de laboratorio con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en una población de pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel de atención.

## **METODOLOGÍA**

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se realizó una revisión de expedientes desde el año 2004 hasta el año 2012 de pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluirán a todos los pacientes atendidos en nuestra institución con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, a la fecha son 46 pacientes diagnosticados.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Describimos las variables demográficas, clínicas y de laboratorio con frecuencias y proporciones así como estadísticos de tendencia central y dispersión.

Realizamos un análisis de riesgo en dos etapas. La primera consistió en un análisis univariado, con diferencias de proporciones entre el grupo de sobrevivientes y no-sobrevivientes, mediante  $X^2$  o exacta de Fisher de acuerdo al número de observaciones. De las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas se introdujeron a un modelo de regresión logística múltiple, en el cual además incluimos género, tiempo en meses desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico y el grupo etario (como variables clínicas relevantes a incluir en el modelo) logrando obtener un modelo significativo (LR  $X^2$  (6g-l) = 13.32;  $p=0.038$ ), observándose asociación de riesgo para mortalidad de manera significativa para la presencia de neutropenia (OR 8.96 IC95% 1.08 a 74.49,  $p = 0.042$ ). La presencia de infección clínicamente evidente al diagnóstico mostró una asociación de riesgo para mortalidad, aunque no logró significancia estadística (OR 7.17 IC95% 0.97 a 53.16;  $p= 0.054$ ). El modelo mostró que las variables hepatomegalia presente y epistaxis ausente son predictoras perfectas de sobrevida.

Finalmente realizamos un análisis de sobrevida mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo las mismas variables de la regresión logística estratificando por grupo etario. Las curvas de sobrevida mostraron al grupo de 1 a 4.9 años como el más vulnerable con una mortalidad más temprana y en mayor medida (70%), con una mortalidad del 50% alcanzada en el primer mes desde el diagnóstico. El grupo de < 1 año mostró 62% de mortalidad, con el 50% alcanzada a los 5 meses del diagnóstico. En el grupo de 5 a 10.9 años se observó una mortalidad del 66% con el 50% alcanzado a los 1.5 meses. Finalmente el grupo de > 11 años, se observó una mortalidad del 55%, con el 50% alcanzado a los 3 meses de seguimiento.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad con linfocitosis hemofagocítica.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica de acuerdo a parámetros clínicos o de laboratoriales hasta 18 años de edad.
2. Pacientes con linfocitosis hemofagocítica como enfermedad familiar conocida hasta los 18 años de edad (hijo con la enfermedad).
3. Pacientes con la presencia de una mutación que cause linfocitosis hemofagocítica

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en donde no se haya integrado diagnóstico a pesar de contar con sospecha clínica de linfocitosis hemofagocítica..

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variables independientes:

Edad, genero, tiempo de evolucion, manifestaciones cutaneas, astenia, palidez, fiebre, adenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, epistaxis, sangrado de tubo digestivo, purpura, infección, tipo de infección, grado de anemia, grado de leucocitopenia, grado de trombocitopenia, grado de hiperferritinemia, grado de hipofibrinogenemia, grado de hipoalbuminemia, grado de hipertrigliceridemia, grado de aumento de DHL, hemofagocitosis, hemotipo, infección por virus epstein Baar, infección por citomegalovirus, aspartato aminotransferasa, alanito aminotransferasa,

Dependiente:

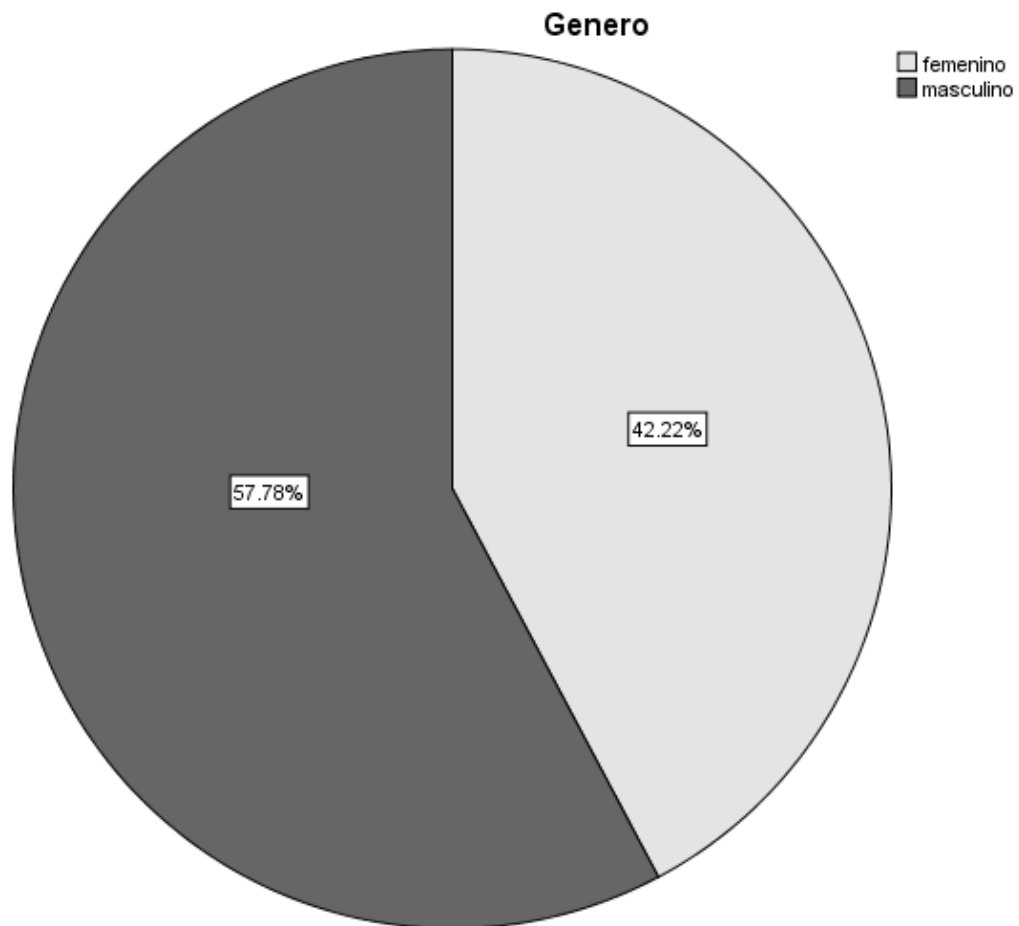
1. Mortalidad

Variable	Tipo
Edad	Cuantitativa discreta
Género	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución	Cuantitativa discreta
Manifestaciones cutáneas	Cualitativa nominal dicotómica
Astenia	Cualitativa nominal dicotómica
Palidez	Cualitativa nominal dicotómica
Fiebre	Cualitativa nominal dicotómica
Grado de fiebre	Cualitativa nominal dicotómica
Adenopatías	Cualitativa nominal dicotómica
Hepatomegalia	Cualitativa nominal dicotómica
Esplenomegalia	Cualitativa nominal dicotómica
Epistaxis	Cualitativa nominal dicotómica
Sangrado de tubo digestivo	Cualitativa nominal dicotómica
Púrpura	Cualitativa nominal dicotómica
Infección evidente al diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de Infección	Cualitativa nominal policotómica
Grado de anemia	Cuantitativa ordinal
Grado de leucopenia	Cuantitativa ordinal
Grado de trombocitopenia	Cuantitativa ordinal
Grado de hiperferritinemia	Cuantitativa ordinal
Grado de hipofibrinogenemia	Cuantitativa ordinal

Grado de hipoalbuminemia	Cuantitativa ordinal
Grado de hipertrigliceridemia	Cuantitativa ordinal
Grado de hiperDHL	Cuantitativa ordinal
Hemofagocitosis	Cualitativa nominal dicotómica
Hemotipo	Cualitativa nominal policotómica
Infección por EBV	Cualitativa nominal dicotómica
Infección por CMV	Cualitativa nominal dicotómica
Mortalidad	Cualitativa nominal dicotómica
Grupo etario	Cualitativa nominal policotómica
Hemoglobina	Cuantitativa continua
Leucocitos	Cuantitativa continua
Neutrófilos	Cuantitativa continua
Linfocitos	Cuantitativa continua
Plaquetas	Cuantitativa continua
TGO	Cuantitativa continua
TGP	Cuantitativa continua
Ferritina	Cuantitativa continua
Fibrinógeno	Cuantitativa continua
Albúmina	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Cuantitativa continua
DHL	Cuantitativa continua
Anemia	Cualitativa nominal dicotómica
Leucopenia	Cualitativa nominal dicotómica
Neutropenia	Cualitativa nominal dicotómica
Linfopenia	Cualitativa nominal dicotómica
Trombocitopenia	Cualitativa nominal dicotómica
Transaminasemia TGO	Cualitativa nominal dicotómica
Transaminasemia TGP	Cualitativa nominal dicotómica
Hiperferritinemia	Cualitativa nominal dicotómica
Hipofibrinogenemia	Cualitativa nominal dicotómica
Hipoalbuminemia	Cualitativa nominal dicotómica
Hipertrigliceridemia	Cualitativa nominal dicotómica
HiperDHL	Cualitativa nominal dicotómica

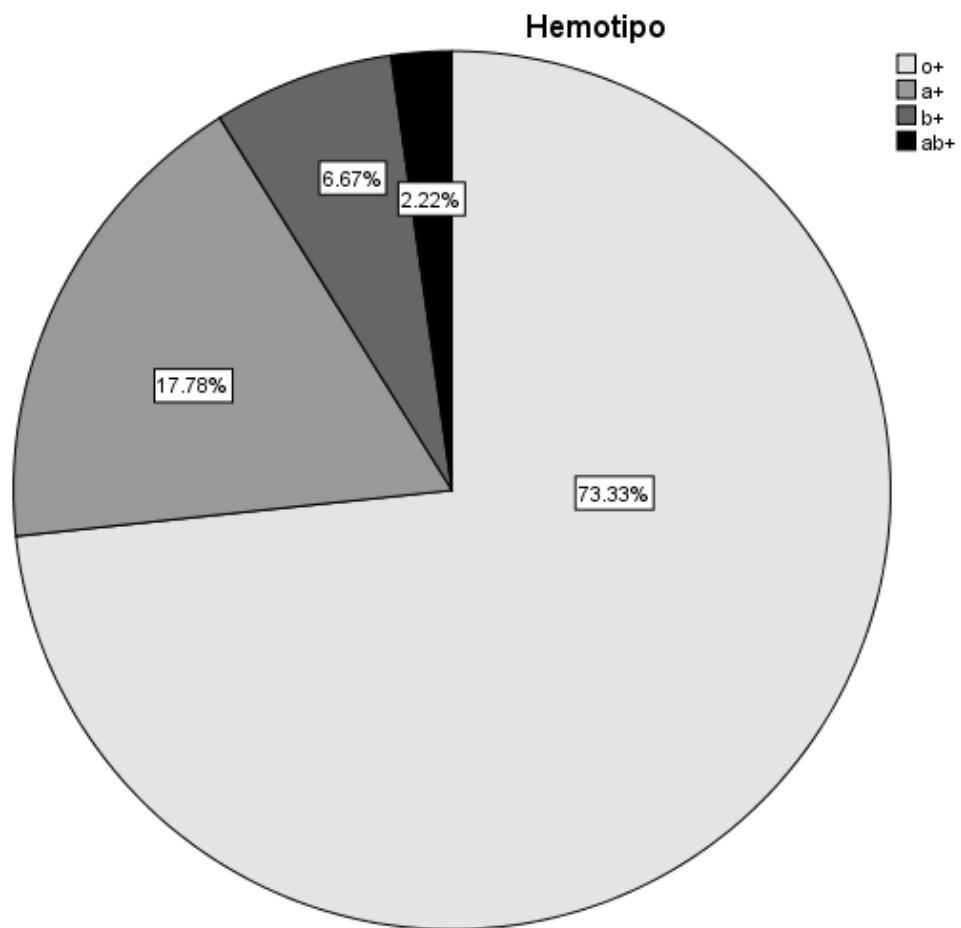
## RESULTADOS

En la muestra de 45 pacientes encontramos un predominio del sexo masculino.



**Grafica 1. Disposición de pacientes respecto al sexo**

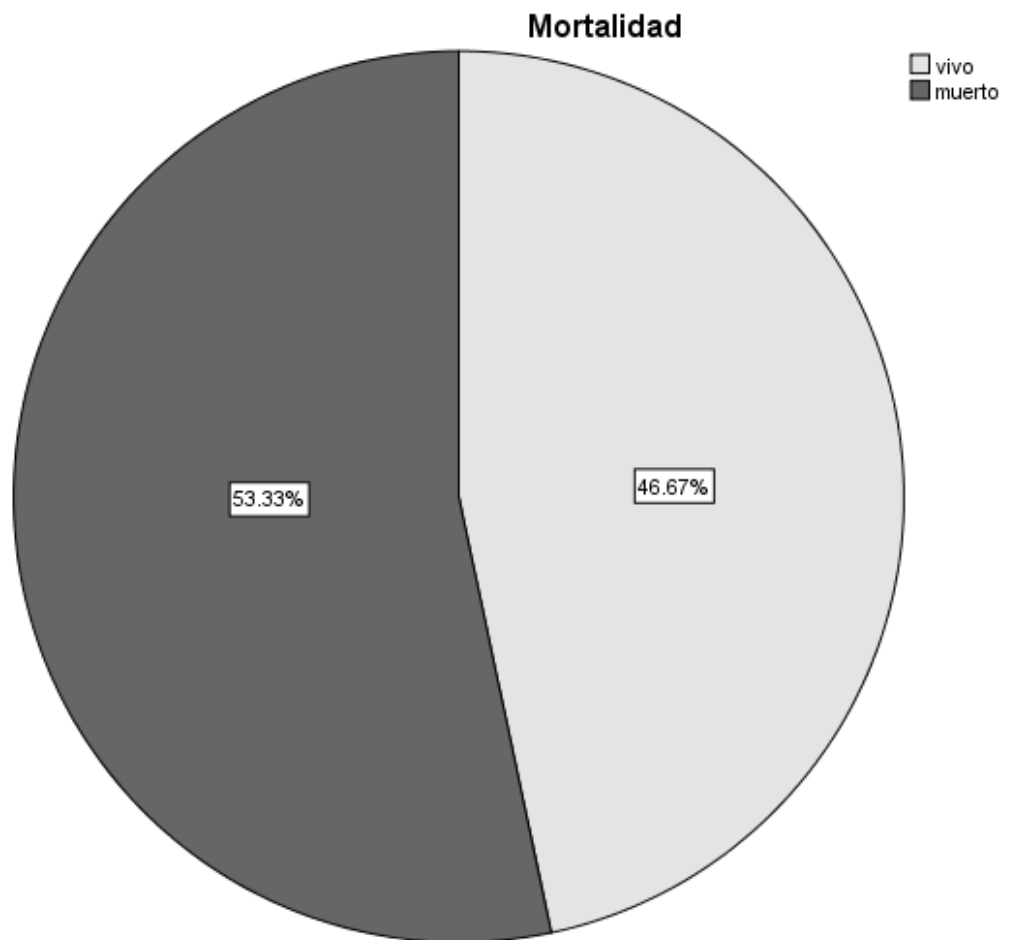
El grupo de sangre que predominó en los pacientes fue O+.



**Grafica 2. Disposición de pacientes respecto al Hemotipo**

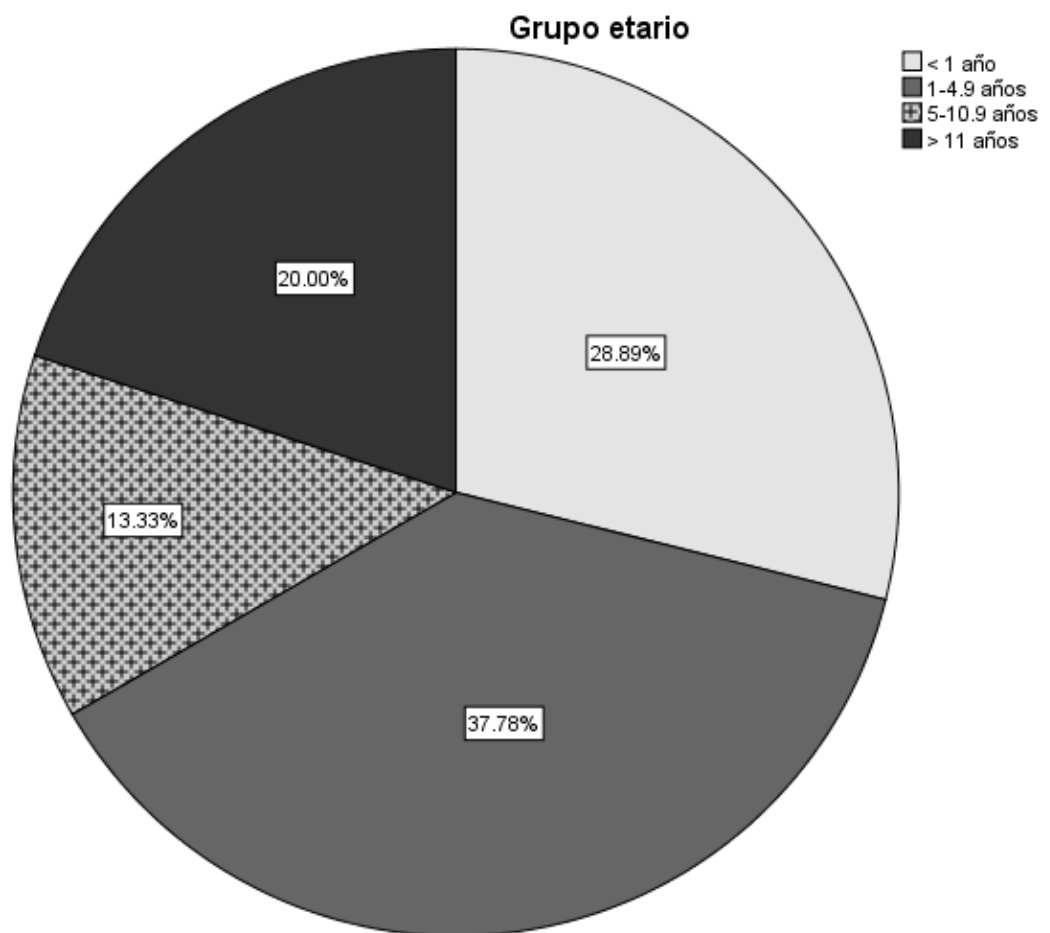


La mortalidad asociada a la linfohistiocitosis hemofagocítica fue mayor al 50%.



**Grafica 3. Mortalidad en pacientes con diagnóstico de Linfohistiocitosis Hemofagocítica**

Se presentó un predominio en cuanto al diagnóstico de la enfermedad en el intervalo de edades de 1 a 5 años.



**Grafica 4 Disposición de los pacientes según su grupo etario**

En cuanto a los hallazgos diagnósticos de la población estudiada, encontramos lo siguiente:

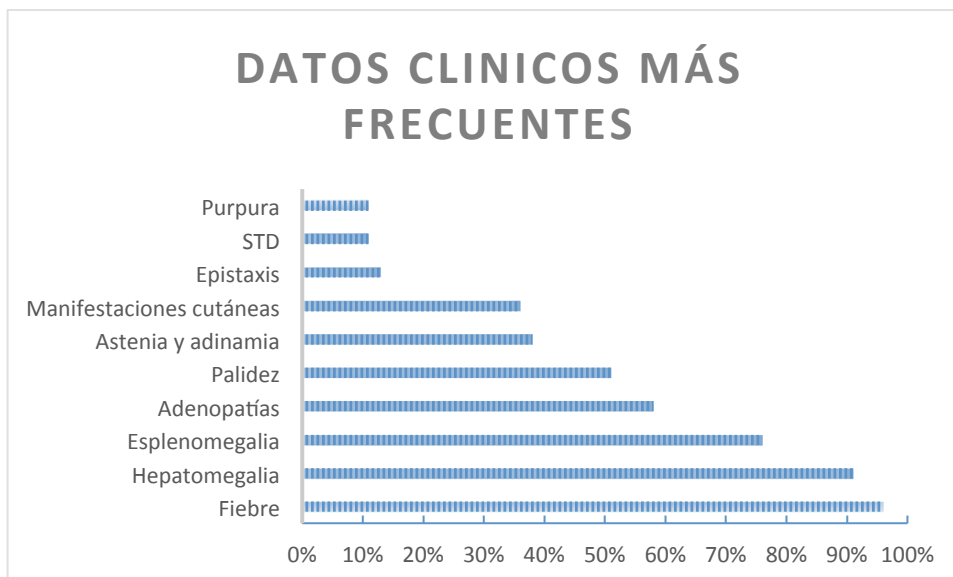
Tabla1. Hallazgos Demográficos

<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Masculino	26 (53%)
Femenino	19 (46%)
Total	45 (100%)
<b>Edad (meses)</b>	
Min	2
Max	180
Promedio	52
DS	58.44
Mediana	31
<b>Tiempo entre el primer síntoma al diagnóstico (meses)</b>	
Min	0.1
Max	84
Promedio	3.3
DS	12.38
Mediana	1
<b>Mortalidad</b>	<b>n (%)</b>
Vivos	21 (47%)
Non-vivos	24 (53%)
Choque séptico	10 (41%)
Choque hemorrágico	7 (29%)
Falla hepática aguda	1 (4%)
Deterioro de SNC	1 (4%)
Otras causas	5 (21%)

Los parámetros clínicos de la población estudiada fueron los siguientes:

Tabla 2. Hallazgos clínicos

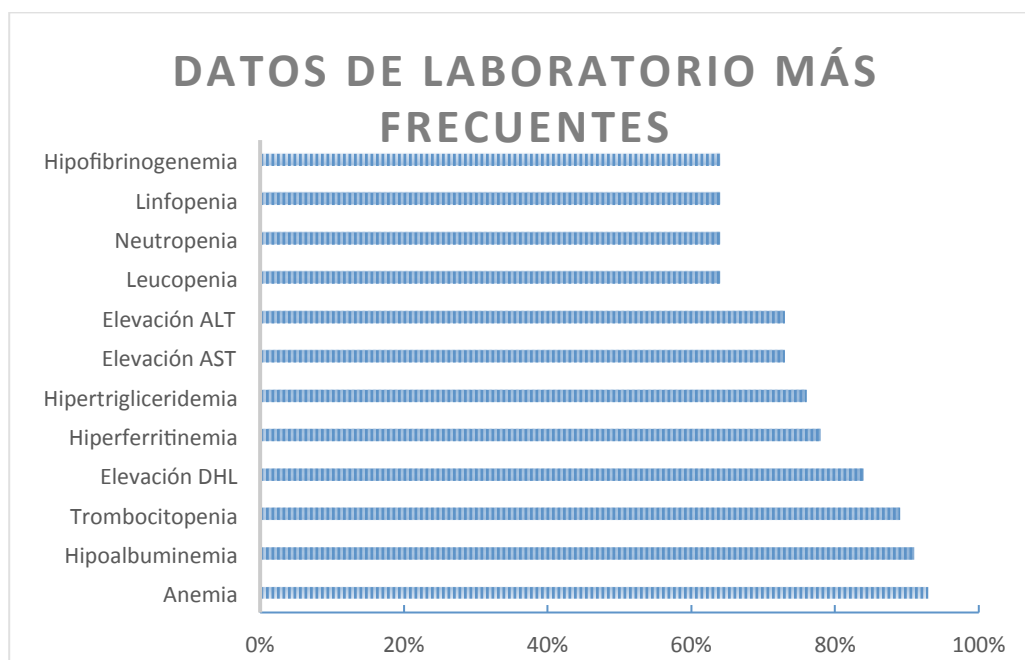
	n	%
Hallazgos en piel	16	36
Astenia y adinamia	17	38
Palidez	23	51
Fiebre	43	96
37.5-38°	17	39
38-39°	22	51
>39°	4	9
Linfadenopatía	26	58
Hepatomegalia	41	91
Splenomegalia	34	76
Epistaxis	6	13
Sangrado gastrointestinal	5	11
Purpura	5	11
Infección evidente	28	62
Neumonía	14	50
Gastrointestinal	2	7
SNC	2	7
Otro	10	35



En cuanto a la medición de laboratorios encontramos:

Tabla 3. Hallazgos de Laboratorio

Parametro	n	%	Parametro	n	%
Anemia	42	93	Hipoalbuminemia	41	91
9-5g/dL	31	74	2-3g/dL	18	44
<5g/dL	11	26	2-1g/dL	22	53
Leucopenia	28	62	Hipertrigliceridemia	34	76
4000-1500cell/mm3	13	46	150-500mg/dL	26	76
1500-1000cell/mm3	6	21	500-1000mg/dL	8	23
500-1000cell/mm3	6	21	>1000mg/dL	1	3
<500cell/mm3	3	11	DHL elevada	41	91
Trombocitopenia	38	84	400-1000mg/dL	19	46
150,000-100,000/mL	2	5	>1000mg/dL	22	64
100,000-50,000/mL	4	11	Hemofagocitosis	32	71
50,000-10,000/mL	18	47	Infección por VEB	15	33
<10,000/mL	14	37	Infección por CMV	1	2.2
Elevación de enzimas hepáticas	33	73.3	Tipo de Sangre		
Hiperferritinemia*	35	78	O+	33	73.33
500-3000	12	34	A+	8	18
>3000	10	29	B+	3	7
Hipofibrinogenemia	29	64	AB+	1	2
150-100mg/dL	19	65			
<100mg/dL	10	30			



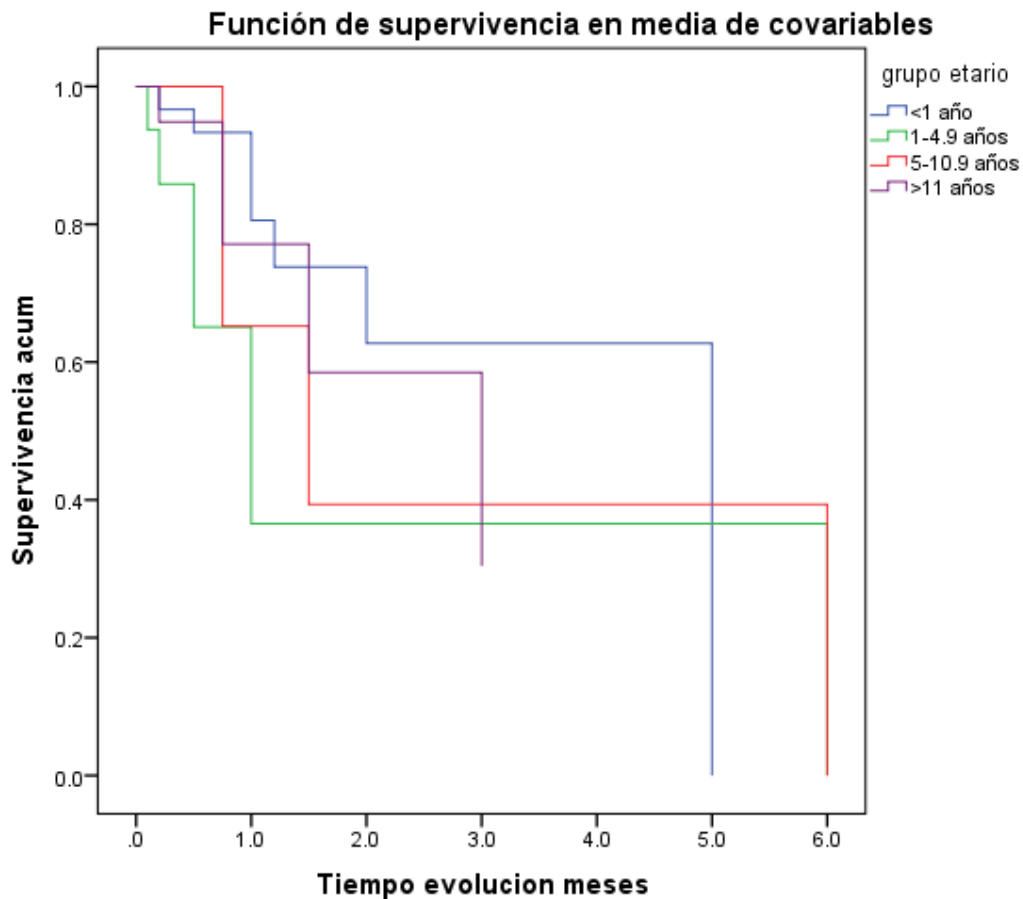
Al realizar una comparación entre las diferentes variables en pacientes vivos y fallecidos, se encontro lo siguiente:

Tabla 4. Diferencias entre pacientes vivos y fallecidos por análisis univariado de riesgos

	Vivos (n=21)	Fallecidos (n=24)	X <sup>2</sup> p	OR	IC95%
Parametro	n (%) del grupo	n (%) del grupo			
<b>Hallazgo clínico</b>					
Femenino	7 (33)	12 (50)	0.25	1.36	0.79-2.34
Hallazgos en piel	8 (38)	8 (33)	0.74	0.90	0.50-1.63
Astenia y adinamia	10 (48)	7 (29)	0.23	0.67	0.35-1.28
Palidez	12 (57)	11 (46)	0.45	0.81	0.46-1.40
Fiebre	20 (95)	23 (96)	0.92	1.07	0.26-4.39
<b>Linfadenopatía</b>	<b>16 (76)</b>	<b>10 (42)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.52</b>	<b>0.30-0.91</b>
<b>Hepatomegalia</b>	<b>21 (100)</b>	<b>20 (83)</b>	<b>0.005</b>	<b>0.54</b>	<b>0.35-0.83</b>
Esplenomegalia	16 (76)	18 (75)	0.92	0.97	0.52-1.81
<b>Epistaxis</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (25)</b>	<b>0.0005</b>	<b>2.0</b>	<b>1.35-2.97</b>
Sangrado					
Gastrointestinal	2 (9)	3 (12)	0.73	1.14	0.52-2.48
Purpura	3 (14)	2 (8)	0.57	0.72	0.24-2.20
<b>Infección clínica evidente</b>	<b>9 (43)</b>	<b>19 (79)</b>	<b>0.03</b>	<b>2.30</b>	<b>1.06-5.03</b>
<b>Hallazgos de laboratorio</b>					
Anemia	18 (86)	24 (100)	0.25	4.55	0.33-61.72

Leucopenia	10 (48)	19 (79)	0.06	2.09	0.96-4.54
<b>Neutropenia</b>	<b>9 (43)</b>	<b>20 (83)</b>	<b>0.02</b>	<b>2.75</b>	<b>1.14-6.67</b>
Linfopenia	11 (52)	18 (75)	0.15	1.65	0.82-3.31
Trombocitopenia	16 (76)	24 (100)	0.14	7.17	0.49-103.10
AST elevada	14 (67)	19 (79)	0.38	1.38	0.66-2.87
ALT elevada	12 (57)	21 (87)	0.07	2.54	0.92-7.01
Hiperferritinemia	16 (76)	19 (79)	0.81	1.08	0.54-2.16
Hipofibrinogenemia	10 (48)	19 (79)	0.06	2.09	0.96-4.54
Hipoalbuminemia	18 (86)	23 (96)	0.36	2.24	0.40-12.51
Hipertrigliceridemia	15 (71)	19 (79)	0.57	1.23	0.60-2.50
Elevación de DHL	17 (81)	21 (87)	0.58	1.29	0.52-3.18
Hemofagocitosis	12 (57)	20 (83)	0.10	2.0	0.86-4.80
Infección por VEB	9 (43)	6 (25)	0.24	0.66	0.33-1.32
Infección por CMV	0 (0)	1 (5)	0.40	1.43	0.61-3.35

Las variables que resultaron significativas en el análisis de riesgo univariado, se introdujeron en un modelo de regresión logística múltiple, que resulto significativo (LR  $X^2(6 \text{ g.l.}) = 13.32$ ;  $p=0.038$ ), observándose asociación de riesgo para mortalidad de manera significativa para la variable de neutropenia (OR de 8.96 IC95% 1.08 a 74.49,  $p = 0.042$ ). La presencia de infección clínicamente evidente al diagnóstico mostró una asociación de riesgo para mortalidad, aunque no logro significancia estadística (OR 7.17 IC95% 0.97 a 53.16;  $p=0.054$ ). El modelo mostró a las variables hepatomegalia presente y epistaxis ausente como predictoras perfectas de sobrevida.



## DISCUSIÓN

La mortalidad de la linfocitosis hemofagocítica continúa siendo un reto para los médicos. Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, se examinaron características clínicas y de laboratorio, para encontrar posibles predictores de mortalidad.

El estudio que realizamos incluye un total de 45 pacientes con diagnóstico establecido de linfocitosis hemofagocítica. Encontramos en nuestra muestra un predominio del sexo masculino, lo cual es diferente a lo reportado en la literatura presentándose por lo general, en la mayoría de los estudios, sin predominio de sexo. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que en niños menores de 1 año se presenta una mayor prevalencia de pacientes masculinos con linfocitosis hemofagocítica, debido a la variante familiar de la enfermedad.

En lo que respecta al grupo sanguíneo de los pacientes, encontramos que el predominio fue de grupo O+, sin presentarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.



En cuanto a la mortalidad en nuestro estudio, es superior a la reportada actualmente en la literatura (53% vs 45%), sin embargo, debemos tener en cuenta que el grupo de pacientes menores a 1 año, podría presentar una mortalidad elevada relacionada con un posible componente familiar en algunos casos. Se ha descrito que en éste grupo de pacientes (<1año) la mortalidad puede aumentar hasta 73%, en relación con los diagnósticos de linfocitosis hemofagocítica familiar. El tratamiento con trasplante de médula ósea mejora de manera significativa la supervivencia de éstos pacientes. (30)

Los resultados de los hallazgos clínicos y de laboratorio, sugieren que la presencia de neutropenia, dentro de los hallazgos de laboratorio y la presencia de una infección clínica evidente y de epistaxis dentro de los hallazgos clínicos, se relacionaron con un mal pronóstico, cada hallazgo de manera independiente.

La presencia de neutropenia se asoció con mayor mortalidad de manera significativa. En lo que respecta a la presencia de infección evidente, se presentó una asociación con mortalidad, sin embargo sin resultados estadísticamente significativos.

Por otro lado, llama la atención el haber encontrado datos clínicos que se asocian a buen pronóstico, tanto la presencia de hepatomegalia como la ausencia de epistaxis, se relacionaron con aumento en supervivencia, en los artículos publicados respecto a los factores de riesgo relacionados, no se refiere la presencia de factores protectores para la evolución de la enfermedad, los resultados pueden encontrarse alterados debido a que el estudio se realizó en una muestra pequeña de pacientes.

Se sabe muy poco en la literatura acerca de los factores predictores en pacientes con linfocitosis hemofagocítica. Se ha asociado la presencia de baja actividad de células NK y de involucro de SNC como marcadores de mal pronóstico, sobre todo en pacientes menores de 2 años. (30). Shinsaku Imashuku et al., estudiaron un grupo de pacientes menores de 2 años de edad, con presencia de involucro de sistema nervioso central y deficiencia de actividad de células NK y lo compararon con un grupo control, encontraron una asociación entre el involucro de sistema nervioso central con una disminución en la actividad de las células NK en niños menores de 2 años. Se sugiere un monitoreo clínico de los síntomas en sistema nervioso central, resonancia magnética cerebral y medición de actividad de células NK como indicadores útiles en predecir una mala evolución en pacientes con linfocitosis hemofagocítica en menores de 2 años de edad.

Helena Trottestam et al., encontraron la presencia de hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia y pleocitosis de LCR como marcadores de mal pronóstico en pacientes con linfocitosis hemofagocítica, así mismo, encontraron a la trombocitopenia y la hiperferritinemia como los mejores predictores de mejoría de la enfermedad posterior a 2 semanas de tratamiento y se relacionaron a la presencia de fiebre persistente, anemia y trombocitopenia después de 2 semanas de tratamiento como marcadores de mal pronóstico para muerte pre-trasplante.

LU Wen-Xian et al., encontró que la recuperación de plaquetas después del tratamiento entre 2-3 semanas y recuperación de la temperatura al 1er día de inicio del tratamiento,

son factores que influyen el pronóstico de pacientes con linfocitosis hemofagocítica en los niños. En nuestro estudio no fue posible evaluar los diferentes parámetros posterior a dos semanas de tratamiento, por un lado debido a que los esquemas de tratamiento fueron diferentes entre los pacientes y por otro lado, es difícil en nuestra población de estudio el realizar medición de algunos marcadores de manera rutinaria.

## **CONCLUSIONES**

La linfocitosis hemofagocítica es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 5 en 100,000, con una alta mortalidad de hasta 50%. En la población mexicana, no contamos con estudios que evalúen los factores de riesgo relacionados con mortalidad de la enfermedad.

En 45 pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez encontramos una mortalidad de 53% en pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica. Como factores de riesgo encontramos la presencia de neutropenia. Se encontró igualmente una relación con la presencia de infecciones, sin ser estadísticamente significativa.

Por otro lado, en éste estudio encontramos factores posiblemente protectores en relación a mortalidad en pacientes con linfocitosis hemofagocítica, los cuales fueron la ausencia de epistaxis y la presencia de hepatomegalia.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Debido a ser un estudio retrospectivo, únicamente podemos describir los resultados que se presentaron, sin poder influir en la evolución de los pacientes. Las determinaciones de algunos de los parámetros de laboratorio no fueron establecidos en los intervalos de tiempo que aconseja la Sociedad del Histiocito que deben de realizarse, para poder evaluar de manera adecuada la evolución de la enfermedad.

No fue posible identificar a los pacientes con mutaciones que causen linfocitosis hemofagocítica ya que no se realizan éstos estudios en México.

Debido a que a los pacientes no se les realiza de manera rutinaria punción lumbar, es difícil establecer la relación que puede presentarse entre la presencia de enfermedad en sistema nervioso central como marcador de mal pronóstico.

Los resultados de éste estudio no se pueden extrapolar a la población mexicana ya que los pacientes que se tomaron en cuenta son pacientes que se atendieron en un hospital de 3er nivel de la ciudad de México, requiriendo muchos de ellos el manejo en terapia intensiva y recibiendo un manejo multidisciplinario.

## CRONOGRAMA

Fecha de inicio: (mes/año)	MENSUAL											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Noviembre 2012	X	X	X	X	X							
ACTIVIDAD												
Inclusión de pacientes	X	X	X	X	X							
Consulta de expedientes			X	X	X	X	X					
Análisis de parámetros clínicos y laboratoriales					X	X	X	X				
Presentación de resultados								X				

## BIBLIOGRAFIA

1. Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Paediatr* 2009; 221: 278–85.
2. Henter JI, Horne A, Arico` M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
3. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135–51.
4. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93: 1869–74.
5. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957–9.
6. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc 13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003; 115: 461–73.
7. our Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JI, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 827–34.

8. Coˆ te M, Me´nager M, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, et al. Munc18-2 deficiency causes hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 3765–73.
9. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 482–92.
10. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico` M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367–73.
11. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 40: 221–30.
12. Pachlopnik Schmid J, Moshous D, Boddaert N, Neven B, Dal Cortivo L, Tardieu M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Griscelli syndrome type 2: a single-center report on 10 patients. *Blood* 2009; 11: 211–8.
13. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2001; 2: 1522–9.
14. Rihani R, Barbar M, Faqih N, Halalsheh H, Hussein AA, Al-Zaben AH, et al. Unrelated cord blood transplantation can restore hematologic and immunologic functions in patients with Chediak-Higashi Syndrome. *Pediatr Transplant* 2011; (Epub) DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01461.x.
15. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 2006; 108: 81–7.
16. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of the literature. *Hematol Oncol* 2011; 29: 100–6.
17. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 35–9.
18. Machaczka M, Vaktna` s J, Klimkowska M, Ha`gglund H. Malignancy- associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011; 2: 613–9.
19. Gupta AA, Tyrrel P, Valani R, Benseler S, Abdelhaleem M, Weitzman S. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis / macrophage activating syndrome at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 81–4.
20. Mandel, H., Gozal, D., Aizin, A., Tavori, S. & Jaffe, M. (1990) Hae- mophagocytosis in hereditary fructose intolerance: a diagnostic dilemma. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 13, 267–269
21. Janka, G., Imashuku, S., Elinder, G., Schneider, M. & Henter, J.-I. (1998) Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematological and Oncological Clinics of North America*, 12, 435–444.
22. Henter, J.-I., Ehrnst, A., Andersson, J. & Elinder, G. (1993) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Pæ- diatrica*, 82, 369–372.

23. Arico, M., Janka, G., Fischer, A., Henter, J.-I., Blanche, S., Elinder, G., Martinetti M. & Rusca M.P. (1996) Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia*, 10, 197–203.
24. Ramanan, A.V., Baildam, E.M. & Wynn, R.F. (2002) Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis – need for the right terminology. *Journal of Rheumatology*, 29, 115.
25. Henter, J.-I., Elinder, G., Soöder, O., Hansson, M., Andersson, B. & Andersson, U. (1991a) Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 78, 2918–2922.
26. Jerome, K.R., Tait, J.F., Koelle, D.M. & Corey, L. (1998) Herpes simplex virus type 1 renders infected cells resistant to cytotoxic T-lymphocyte-induced apoptosis. *Journal of Virology*, 72, 436–441.
27. Tsuji, Y., Ayaki, H., Whitman, S., Morrow, C.S., Torti, S.V. & Torti, F.M. (2000) Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Molecular and Cellular Biology*, 20, 5818–5827.
28. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95–109.
29. Chairman: Jan-Inge Henter et al., Treatment Protocol of the Second international HLH Study 2004.
30. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352–7.
31. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 154–5.
32. Trottestam H, Horne AC, Arico` M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemo-immunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577–84
33. Helena Trottestam et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis, *Foundation Acta Paediatrica* 2012 101 pp 313-318.
34. LUWenXian et al., Prognostic factors for hemophagocytic lymphohistiocytosis in children, *hinJContempPediatr* Aug.2012
35. Shinsaku Imashuku et al., *Low Natural Killer Activity and Central Nervous System Disease as a High-Risk Prognostic Indicator in Young Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*, American Cancer society 2002.