



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Linfocitosis Hemofagocítica: sospecha diagnóstica, tratamiento y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital infantil de México Federico Gómez del año 2010 al 2014”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico

PRESENTA:

Dr. Juan Carlos Iglesias Castillo

Tutor principal:

Dr. HECTOR ANTONIO CARRILLO LOPEZ



México DF Febrero 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

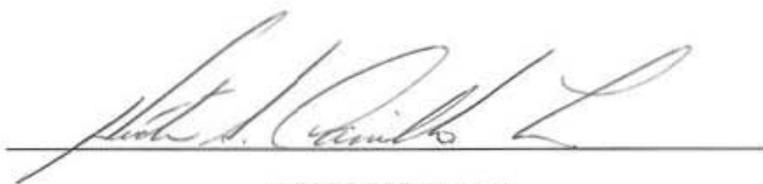


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Hector A. Carrillo Lopez', is written over a solid horizontal line.

TUTOR DE PROYECTO  
DR. HECTOR ANTONIO CARRILLO LOPEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

**Agradecimiento:**

Muchas son las personas a las cuáles tendría que agradecer en esta vida por ayudarme, guiarme, impulsarme y dirigirme hasta el lugar en cuál me encuentro actualmente. Más, el espacio disponible en esta cuartilla, es muy pequeño.

Las palabras sobran cuando el sentimiento de gratitud predomina en el ser que quiere agradecer. Es por esto, que seré breve en este apartado, ya que todo el desglose de mi gratitud se encuentra en mi interior.

Con esto solo mencionaré personas clave, sin poder enumerar a la totalidad de personas que han formado parte de esto. Cada una de estas personas ha influido de alguna forma en este camino, a veces tan sinuoso pero al final gratificante , llamado vida.

A mi Madre (QEPD, SIN TI ..... NADA HUBIERA PASADO) , mis hermanos, a mi novia Diana Guerrero (sin ti esta tesis nunca hubiera tomado forma), a mis maestros de pediatría (algunos de ellos grandes amigos y guías), a mis mentores en el terreno de la terapia intensiva pediátrica (Dr Chávez, Dr Carrillo, Dra Marroquín; gracias por tomarse el tiempo de darme consejos pero sobre todo de preocuparse por mí y mi entorno) a mis compañeros de la terapia (por el día a día y por formar parte de mi segunda familia), y a mis amigos de toda la vida.

A todos ustedes Gracias.

Dr-j Juan Carlos “Furby” Iglesias Castillo R6TIP

INDICE				Página
1.			Introducción	5
2.			Marco Teórico	6
	2.1		Historia y Antecedentes	6
	2.2		Definición	6
	2.3		Magnitud	7
	2.4		Tipos de Linfocitosis	7
	2.5		Incidencia	8
	2.6		Patogénesis	9
	2.7		Cuadro Clínico	13
	2.8		Diagnóstico	14
		2.8.1	Nuevas técnicas de Laboratorio	18
	2.9		Diagnóstico Diferencial	19
	2.10		Tratamiento	20
		2.10.1	Protocolo HLH 2004	22
	2.11		Linfocitosis y Virus Epstein Barr	25
	2.12		Linfocitosis asociada a malignidad	26
	2.13		Terapia de reactivación	27
	2.14		Terapia de Salvación	27
3.			Planteamiento del problema	29
4.			Pregunta de investigación	30
5.			Justificación	30
6.			Hipótesis	31
7.			Objetivos	31
	7.1		Objetivo general	31
	7.2		Objetivos específicos	31
8.			Metodología	32
	8.1		Diseño del estudio	32
	8.2		Descripción de la población	32
	8.3		Criterios de inclusión	32
	8.4		Criterios de exclusión	32
	8.5		Muestreo	32
	8.6		VARIABLES	33
	8.7		Medición	34
	8.8		Instrumento	34
	8.9		Análisis Estadístico	34
9.			Resultados	34
10.			Discusión	35
11.			Conclusión	45
12.			Limitantes	52
13.			Anexos	53
14.			Bibliografía	60

## 1. INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis (LHH) es una enfermedad que presenta ciertas dificultades en su diagnóstico y tratamiento. Se ha reportado por décadas como un síndrome que ocurre en distintos contextos clínicos. Para empezar, involucra dos condiciones diferentes que pueden ser difíciles de distinguir una de la otra: la forma primaria y la secundaria.

La primaria ocurre de manera “espontánea” en lactantes o pacientes a edades menores con una herencia clínica o genética clara; y la forma secundaria, que ocurre en respuesta a infecciones específicas (síndrome hemofagocítico asociado a infección), en asociación a enfermedades malignas, o en el contexto de alteraciones reumatológicas (Síndrome de activación macrofágica).<sup>1</sup>

La linfohistiocitosis hemofagocítica se presenta frecuentemente con síntomas muy parecidos a una sepsis, esto inevitablemente lleva a un diagnóstico y tratamiento retrasados. Es por esto que el médico intensivista necesita tener un alta sospecha de esta patología cuando se vea involucrado en casos de pacientes pediátricos previamente sanos que se presentan con síndromes fulminantes parecidos a choques sépticos, y que no responden a tratamiento convencional.<sup>2</sup>

La mortalidad relacionada con el síndrome es alta, reiterando que se debe entonces tener un alto índice de sospecha e iniciar de forma temprana el tratamiento con inmunoterapia y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 HISTORIA Y ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) fue descrita inicialmente y conocida como reticulosis hemofagocítica familiar, por James Farquhar y Albert Claireaux, dos pediatras escoceses de la Universidad de Edimburgo en el año 1952.<sup>2</sup> Estos pediatras describieron el caso de dos pacientes de 9 semanas de vida, nacidos con un año de diferencia de mismos padres. Dichos pacientes presentaban: fiebre, pancitopenia, esplenomegalia e ictericia; progresando de forma rápida a un estado de gravedad con desenlace letal; el cuál no pudo ser revertido con antibióticos, antipiréticos y hormona adrenocorticotrópica. El estudio postmortem reveló infiltración por histiocitos de bazo, hígado, nódulos linfáticos.<sup>3</sup>

En 1991, la Sociedad del Histiocito presentó el primer set de criterios para el diagnóstico de linfohistiocitosis y en 1994 se realizó el primer protocolo retrospectivo internacional de tratamiento (HLH-94), el cual basó el diagnóstico del mismo en 5 criterios: fiebre, esplenomegalia, bicitopenia e hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Fue en el HLH-2004 en que se añadieron 3 criterios más: actividad baja o ausente de células NK, hiperferritinemia y niveles altos del receptor soluble de IL-2. Se debe de contar con 5 de estos 8 criterios para realizar el diagnóstico a menos que exista historia familiar o diagnóstico molecular consistente con linfohistiocitosis. La HLH-2004 inducida por quimio/inmunoterapia incluye la terapia con etopósido, dexametasona, ciclosporina A y en algunos pacientes, terapia intratecal con metotrexate y esteroides.<sup>4</sup>

### 2.2 DEFINICIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico caracterizado por fiebre, esplenomegalia, citopenias y hemofagocitosis producido por activación de macrófagos.<sup>5</sup>

El nombre deriva de la apariencia histológica distintiva; en donde los macrófagos semejan tejidos infiltrados en células sanguíneas y células de la medula espinal. Las deficiencias en la función citotóxica dependiente de perforinas parece encontrarse en la mayoría de los casos con linfohistiocitosis, aunque se ha descrito ya un amplio espectro de diversidad genética.<sup>1</sup>

Por lo tanto, se presenta una hiperestimulación ineficiente de la respuesta inmune, lo cuál conlleva a altos niveles de citocinas las cuales han sido liberadas por linfocitos T y monocitos.<sup>5</sup>

Los hallazgos histopatológicos incluyen una acumulación de linfocitos y macrófagos maduros en ocasiones con hemofagocitosis en una amplia variedad de tejido, especialmente el bazo, nódulos linfáticos (adenomegalias), medula espinal, hígado y líquido cefalorraquídeo.

### 2.3 MAGNITUD

La linfohistiocitosis se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de inflamación extrema, así como desarrollo de citopenias, hepatitis, y disfunción del sistema nervioso central, pudiéndose encontrar a nivel laboratorial la presencia de hiperproteïnemia en LCR y pleocitosis moderada. <sup>4</sup>

La magnitud entonces de esta respuesta varía en su presentación, desde una citopenia con esplenomegalia leve, comúnmente asociada con infecciones virales simples, que se resuelve de manera espontánea; hasta una respuesta descontrolada caracterizada por coagulopatía, citopenias profundas y acidosis, dando como resultado la muerte.

Se han sido descritas formas genéticas y adquiridas de la LHH.

### 2.4 TIPOS DE LINFOHISTIOCITOSIS

La forma primaria es aquella en la cuál en la LHH es usualmente la única manifestación de la enfermedad (FHLH1-5, linfohistiocitosis familiar del 1 al 5); o en los casos en los cuáles se asocia a diversos síndromes (tales como el albinismo parcial), siendo la LHH la causa de muerte. Los defectos en el PRF (FHLH2); MUNC 13.4 (FHLH3), syntaxina 11 (STX11 o FHLH4), y la proteína 2 de unión a syntaxina (STXBP2 o FHLH5) se saben son causa de FLHH (linfohistiocitosis familiar), mientras que las mutaciones en el transporte lisosomal (LYST o Chediak-Higashi), RAS asociado a proteína 27A (RAB27A o Griscelli 2) y el adaptador a la subunidad de la proteína 3B1 A(P3B1 o Hermansky-Pudlak2), pueden resultar en un albinismo parcial y LHH. Otras condiciones heredadas que pueden presentarse con LHH son el síndrome linfoproliferativo ligado a X (SLP) y algunos síndromes de inmunodeficiencia tales como el SCID ligado a X y la hipogamaglobulinemia ligada a X. Los estudios genéticos han demostrado que la LHH primaria puede ocurrir realmente a cualquier edad, desde in útero con una presentación clínica de hydrops fetalis hasta incluso los 70 años de edad. <sup>6</sup>

Enfermedad	Gen	Defecto
FHLH1	Desconocido	
FHLH2	PRF1	Contenido de vesícula
FHLH4	Munc13.4	Adhesión de vesícula
FHLH4	STX11	Anclaje y fusión de vesícula
FHLH5	STXBP2	Anclaje y fusión de vesícula
Chediak Higashi	LYST	Tráfico de vesícula
Griscelli II	RAB27A	Fisión o fusión de vesícula
Hemansky Pudlak II	AP3B1	Trafico de vesícula
XLP1	SH2D1A (SAP)	Múltiples efectos incluidos citotoxicidad de células CD8 T/células. NK
XLP2	BIRC4 (XIAP)	Múltiples vías de señalización

**TABLA 1.** Defectos genéticos asociados a linfohistiocitosis hemofagocítica.<sup>6</sup>

Entre las formas adquiridas se encuentran el síndrome de activación macrofágica (SAM), síndrome hemofagocítico asociado a virus (SHAV), o síndrome hemofagocítico asociado a infección (SHAI), como agentes detonantes.<sup>5</sup>

Aunque el virus de Epstein Barr es la causa mas común asociada a linfohistiocitosis asociada a infección, se debe reconocer que por lo menos algunas de las muertes asociadas a influenza aviar, han sido debidas a linfohistiocitosis.<sup>6</sup>

La LHH secundaria puede desarrollarse también durante la aparición de procesos malignos (síndrome hemofagocítico asociado a malignidad).

## 2.5 INCIDENCIA

La incidencia de la linfohistiocitosis varia dependiendo la región geográfica. Se encuentran reportes que informan 1 en 50 000 nacimientos en Suecia, 7.5 a 10 000 nacimientos en Turquía, 1 a 100 000 nacimientos en Estados Unidos donde de igual forma se presenta 1 en cada 3000 pacientes aceptados en unidades de tercer nivel.<sup>3</sup>

En otros estudios se estima una incidencia de aproximadamente 1.2 casos por millón de individuos por año, sin embargo se cree que esto esta subestimado. La forma autosómica recesiva denominada linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tiene una incidencia estimada de 1:50,000 recién nacidos vivos.<sup>6</sup>

En México no contamos con casuística de dicho padecimiento.

La LHF (linfocitosis hemofagocítica familiar) es una enfermedad fatal con una media de supervivencia menor a dos meses posterior al diagnóstico en caso de no ser iniciado tratamiento. A pesar de su nombre, la historia familiar es frecuentemente negativa, debido a que la enfermedad es de herencia recesiva. <sup>4</sup>

La linfocitosis secundaria para desarrollarse debe partir de una agresiva activación inmunológica del sistema inmune, lo cual puede ser secundario por ejemplo a una infección grave. La mayoría de los pacientes con LHH secundaria no se muestran de manera obvia como pacientes inmunosuprimidos. <sup>4</sup>

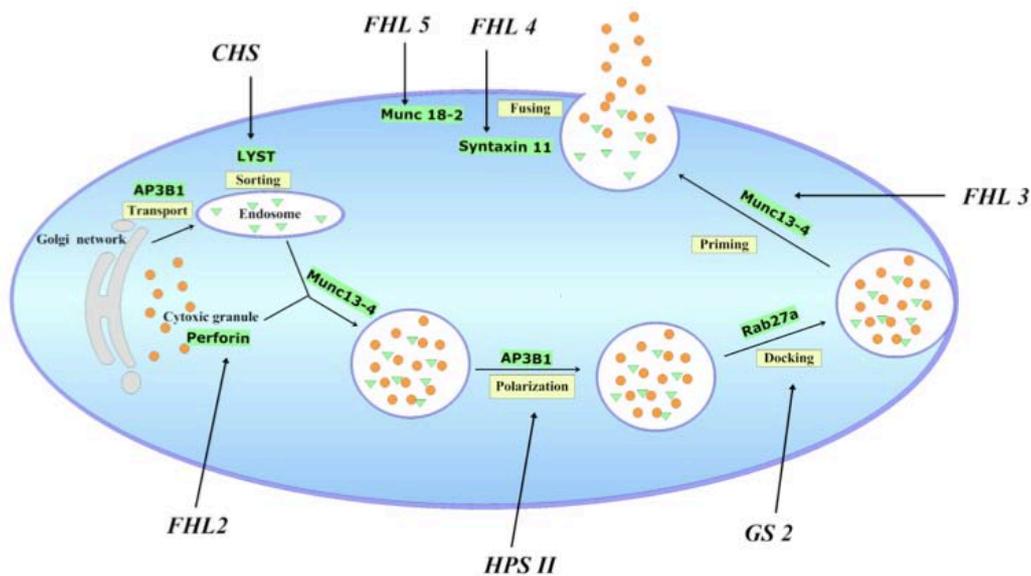
## 2.6 PATOGÉNESIS

La patogénesis de la LHH involucra defectos de la función citolítica de las células T citotóxicas y las células NK, dando como resultado una respuesta inmune exagerada pero inefectiva. <sup>5</sup>

Desde la primera descripción realizada por Stepp y cols, en 1999 sobre las mutaciones en las perforinas, se ha logrado tener un avance en cuanto a las mutaciones genéticas que llevan al fenotipo de LHH.

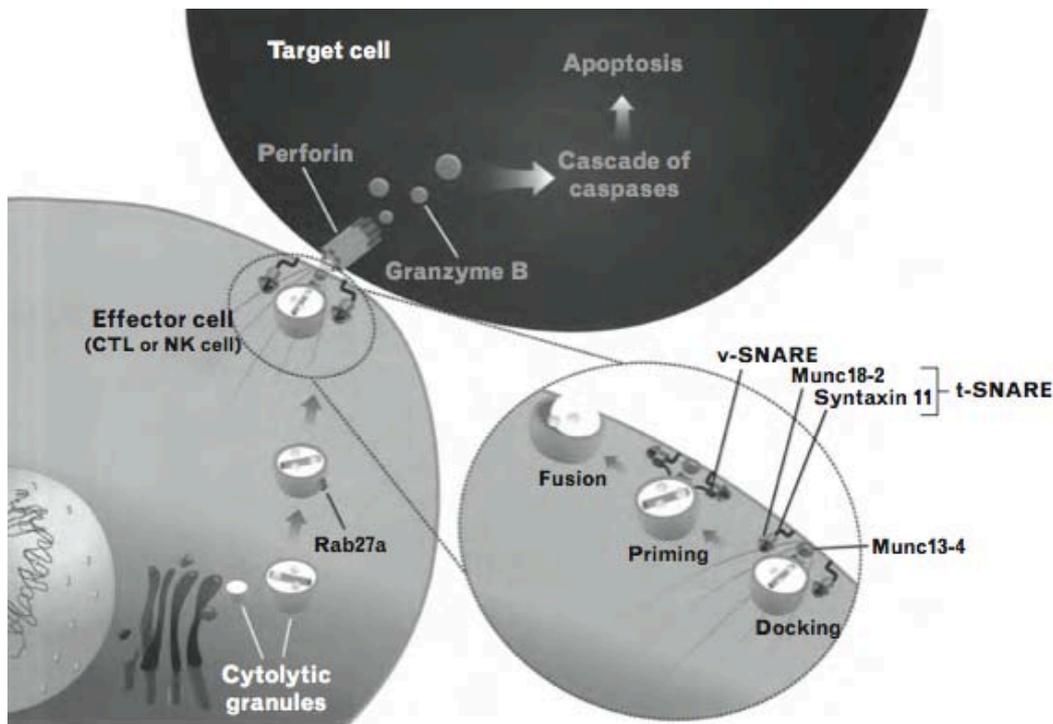
Las células citotóxicas forman un conjugado con su blanco para formar una sinapsis inmunológica, seguido del tráfico de gránulos citotóxicos que contienen perforinas y granzimas hacen la sinapsis inmunológica, anclaje, adhesión, y fusión de los gránulos citotóxicos con la membrana plasmática. El contenido de los gránulos es liberado en la sinapsis inmunológica induciendo así la destrucción de células blanco por medio de apoptosis dependiente e independiente de caspasas. Excepto por la XLP y algunas inmunodeficiencias congénitas todas las linfocitosis genéticas son causadas por defectos en proteínas esenciales en este proceso. <sup>6</sup>

Sin embargo, dependiendo del grupo etario, 20-50% involucra genes aún no conocidos y aún la patogénesis falta por ser completamente entendida. Lo que si se tiene claro es que todas las alteraciones genéticas llevan a defectos en las proteínas que juegan un papel importante en la vía secretoria citolítica. En esta vía, los gránulos que contienen a la perforina preformada y granzimas son llevados a la unión sináptica entre células citolíticas (NK y células T citotóxicas) y sus blancos. Algunas de las mismas proteínas son importantes en el transporte de otros gránulos como los melanosomas. <sup>6c</sup>



**FIGURA 1.** Diagrama esquemático de Linfocitosis y sus alteraciones genéticas. Posterior a una estimulación del TCR (receptor de células T), las granzimas y otras proteínas son secretadas fuera del aparato de Golgi, transportadas y acomodadas por endosomas, que posteriormente coalescen con gránulos contenedores de perforinas para formar así gránulos citotóxicos maduros. Los gránulos polarizan a la sinapsis inmunológica y se unen a la membrana plasmática mediante Rab27a. Estos gránulos son ahora manejados por Munc13-4 que desencadena la fusión a membrana mediada por SNARE. La fusión de membrana es facilitada por medio de la sintaxina 11 y Munc 18-2. Alteraciones en cualquier parte de este proceso pueden dar como resultado una deficiencia en la función citotóxica de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos y causar una linfocitosis hemofagocítica.<sup>7</sup>

Lykens en el 2011 demostró en un modelo animal que la clave esencial inmunológica de la LHH es el exceso agudo de linfocitos T activados. Estos hallazgos refuerzan el rol central de los linfocitos T en la patogénesis de la LHH, sugiriendo entonces que pueden tener valor diagnóstico y por lo tanto demuestra que la LHH es una alteración única de la activación de células T tóxicas. Existen sin embargo otras células inmunes que pueden jugar un papel importante. Krebs y cols. Han demostrado de manera reciente el rol crítico que juega una molécula de señalización específica, la MyD88, proviniendo el desarrollo de la enfermedad. El rol de esta molécula en los TLR (receptores Toll Like) y en la señalización de IL-1 sugiere gran importancia en las células inmunes innatas (por ejemplo, macrófagos), aunque el señalamiento específico celular vía MyD88 no se encuentra completamente claro. Esto tiene relevancia clínica, dado que seguramente se desarrollaran fármacos en el futuro que puedan actuar sobre esta vía para tratar una gran variedad de condiciones inflamatorias.<sup>1</sup>



**FIGURA 2.** Pasos involucrados en la citotoxicidad dependiente de perforina. Los gránulos citotóxicos en las células efectoras contienen perforina preformada y granzima B. Cuando se activa la célula citotóxica, el centro organizador del microtúbulo (MTOC por sus siglas en inglés) se concentra en el punto de contacto con la célula blanco en el lugar donde se realizará la sinapsis inmunológica citotóxica. Los gránulos son atados por el Rab27a y son arrastrados a la sinapsis donde se realiza el proceso de degranulación, involucrando en este momento a las proteínas SNARE, MUNC 13-4, STX11 y STXBP2, dando como resultado la liberación de perforinas y granzimas B hacia la hendidura entre el efector y la célula blanco. La perforina polimeriza a un poro que se inserta dentro de la membrana de la célula blanco permitiendo la granzima B entrar al citoplasma de la célula blanco. Es entonces cuando la granzima B inicia la activación de las caspasas llevando a apoptosis a la célula blanco.<sup>8</sup>

Existe una hipótesis alternativa en cuanto a la patogénesis de la LHH y esta involucra una falla en el retiro del antígeno, lo cual da como resultado una estimulación continua de las células efectoras inmunes.

Es posible que la falla en la depuración del patógeno (dando como resultado una estimulación antigénica continua) y una falla en la finalización de la respuesta inmune, jueguen papeles importantes en la fisiopatología de dicho padecimiento.<sup>6</sup>

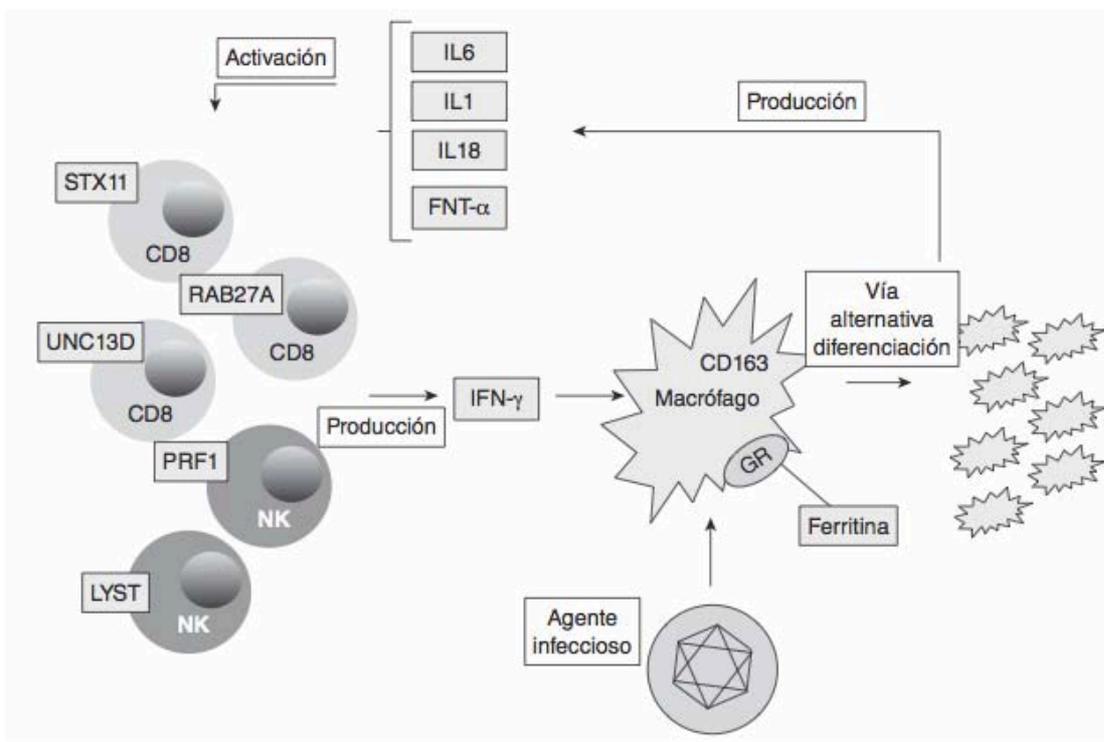
La patogénesis de la LHH adquirida o secundaria es aún menos clara, aunque se ha encontrado cada vez mas que los pacientes con formas secundarias de LHH cuentan con cambios heterocigotos o polimorfismos en los genes involucrados en la LHH familiar.<sup>6</sup>

Por su parte, la secreción excesiva de IL-2, FNT- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  por los linfocitos T activados lleva a la activación de macrófagos, lo que produce una alta secreción de niveles de IL-1, IL-6, IL-

18, y FNT- $\alpha$ , causando activación de los linfocitos TH y un círculo vicioso de sobre reactivación macrofágica. Esto lleva a una hiperinflamación sistémica y daño multiorgánico.<sup>5</sup>

Estudios en animales con LHH han demostrado que el IFN- $\gamma$  (derivado de la activación de células T) se encuentra marcadamente elevado en ratones deficientes de perforinas posterior a una infección viral y que es el mediador soluble mas importante en el desarrollo de la enfermedad. Aunque se reportaron niveles elevados de IFN-  $\gamma$  (y otras citosinas) en un número pequeño de pacientes previo a el diagnóstico de LHH, los estudios en animales fueron importantes ya que demostraron el rol único y causal de esta citosina. Sin embargo, a pesar de la claridad de estos estudios en animales, permanece poco claro que tan bien los modelos preclínicos reflejen la diversidad de LHH humana.

En los estudios realizados por Tang y cols., el IFN-  $\gamma$  dominó el perfil de citosinas sanguíneas, en contraste con el perfil de citocinas que se observa en pacientes con otros estados inflamatorios graves (tales como una sepsis bacteriana), sugiriendo que este tipo de análisis puede ayudar en el diagnóstico de LHH en pacientes críticamente enfermos, así como también pudiese tener un beneficio terapéutico el seleccionamiento contra INF-  $\gamma$  en pacientes con LHH. <sup>1</sup>



**Figura 3:** Describe una respuesta inmune desproporcionada, desencadenada por un aumento en la producción de citosinas e interleucinas, resultado de la activación excesiva de las células T. La alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada con defectos en la actividad citotóxica mediada por perforina, de las células T CD8 y NK. <sup>9</sup>

El cese de la inflamación requerirá de la activación de vías antiinflamatorias específicas que involucran especies derivadas del anión superóxido generado por NADP-oxidasa en los fagocitos.

## 2.7 CUADRO CLINICO

Se ha establecido de manera clara que las manifestaciones clínicas de la LHH se deben a:

- 1) Hiperactivación de linfocitos T CD8 y macrófagos
- 2) Proliferación, migración ectópica e infiltración de estas células dentro de varios órganos.
- 3) Hipercitocinemia con niveles persistentemente elevados de múltiples citocinas proinflamatorias, dando como resultado una disfunción orgánica progresiva que puede llevar a la muerte. <sup>6</sup>

En su mayoría, el diagnóstico se realiza en pacientes ingresados a unidades de terapia intensiva con los siguientes datos: fiebre (a mayores edades subagudas o recurrentes), pancitopenia, alteraciones del estado mental, falla hepática, falla respiratoria y coagulación intravascular diseminada (CID). Siempre se debe de considerar LHH en pacientes pediátricos que presenten cuadros clínicos similares a neumonías virales o bacterias, hepatitis, meningoencefalitis y choque séptico. <sup>1</sup>

Otras manifestaciones menos comunes que se pueden presentar de manera inicial son linfadenopatía, exantema, ictericia y edema. Entre otros hallazgos de laboratorio suele encontrarse coagulopatía, hipofibrinogenemia, transaminasemia, hiperbilirrubinemia, hiperlipidemia, hipoalbuminemia, e hiponatremia.

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes con el diagnóstico pueden tener alteraciones inespecíficas en rayos X o tomografía. Entre estas se incluyen atelectasias (25%), opacidades intersticiales (28%), consolidación, derrame pleural, edema pulmonar, neumotórax o linfadenopatía mediastinal. El estudio de imagen en abdomen (USG o tomografía) puede revelar hepatoesplenomegalia, linfadenopatía o ascitis. La tomografía de cráneo o resonancia magnética nuclear en pacientes con síntomas neurológicos puede mostrar cambios inespecíficos en sustancia blanca, pérdida de volumen cerebral, hidrocefalia, lesiones hemisféricas, edema, hemorragia parenquimatosa, infarto hemorrágico, trombosis del seno o calcificaciones parenquimatosas. <sup>10</sup>



Figura 4. Resonancia magnética que demuestra hepatoesplenomegalia y múltiples lesiones hipointensas en bazo. 18

## 2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el reconocimiento del síndrome clínico y la valoración rápida de marcadores inflamatorios (ferritina y receptor soluble de IL-2), proteínas citotóxicas y su función, e identificación de alteración genética.

El diagnóstico se ve facilitado gracias a una serie de criterios clínicos así como la toma de estudios de laboratorio inmunológicos y genéticos.

La utilidad de estos criterios ha sido previamente cuestionada por la falta de especificidad de varios de los mismos. Esto refleja una falta de entendimiento del hecho de que los criterios individuales pueden carecer de especificidad, pero es la presencia de múltiples criterios, reflejando la gravedad de la condición, lo que es importante, junto con la magnitud y progresión de las anormalidades. Ejemplos importantes de esto es el grado de hiperferritinemia y el grado de elevación de los niveles plasmáticos de la cadena  $\alpha$  del receptor soluble de la IL2 (sIL2r; sCD25) que pueden llegar a observarse. <sup>6</sup>

La ferritina es una proteína de almacenaje de hierro que juega un papel importante en la homeostasis del mismo. Es frecuentemente medida en pacientes con sospecha de anemia por deficiencia de hierro, sobrecarga de hierro y hemocromatosis; sin embargo, estudios recientes le han encontrado un papel importante en alteraciones tales como trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares y oncológicos. Aunque la causa exacta de hiperferritinemia profunda en linfocitosis no ha sido completamente esclarecida, existen varios factores importantes para su presentación que incluyen: la liberación incrementada de

ferritina secundaria a daño celular en el hígado y bazo, incremento en la secreción de macrófagos y hepatocitos, y disminución en la depuración sérica debido a disminución en la glucosilación y la regulación a la baja de los receptores de ferritina. <sup>2</sup>

En una cohorte de pacientes con niveles elevados de ferritina, los niveles máximos vistos durante la estancia intrahospitalaria fue de 15,830 µg/ml (rango 994-189,721) en pacientes con LHH, pero solo de 1,356 µg/ml (rango 512-16,367) en enfermedades autoinmunes, 1,120 µg/ml (rango 535-6,230) en enfermedades virales, y de 972 µg/ml (rango 523-7,508) en infecciones bacterianas. Los niveles de ferritina >10,000 µg/ml tuvieron un 93% de especificidad para el diagnóstico de LHH. En la experiencia de Weitzman, niveles por arriba de 30,000 pueden llegar a ser comunes en pacientes con LHH con una especificidad del 100% en ausencia de errores innatos del metabolismo. Se esta considerando incrementar el nivel mínimo requerido de ferritina para incluir como criterio diagnóstico, sin embargo, pacientes con LHH confirmada pueden llegar a tener niveles de ferritina ligeramente por arriba de lo normal. <sup>6</sup>

Debido a la importancia clínica de la hemofagocitosis (aparición de macrófagos que ingieren células sanguíneas en tejidos) para el diagnóstico de LHH, los macrófagos han asumido desde hace tiempo un rol esencial en la LHH. Sin embargo, no hay datos clínicos ni experimentales que hayan distinguido si estas células juegan un rol causal en el desarrollo de LHH o simplemente son un epifenómeno de inflamación sistémica. Es verdad, la hemofagocitosis no solo se observa en LHH, sino que también se ha reportado en pacientes con una amplia gama de alteraciones infecciosas e inflamatorias. Un estudio reciente por Zoller y cols. Ha demostrado de manera convincente el rol patológico de los macrófagos hemofagocíticos en el desarrollo de anemia aguda inducida por inflamación. Determinaron que la hemofagocitosis es disparada específicamente por interferón gamma (IFN-γ) y la acción directa del IFN-γ en macrófagos lleva al desarrollo de anemia consuntiva grave y otras citopenias. Por lo tanto, parece que la hemofagocitosis es una respuesta normal a una inflamación sostenida y grave y que puede ocurrir mas extensamente que lo antes previsto. Estas citopenias graves agudas, en pacientes graves se han asociado a peores pronósticos en el paciente críticamente enfermo. <sup>1</sup>

La medición del sIL2R (receptor soluble de interleucina-2), el cual refleja el grado de activación de las células T, es útil en el diagnóstico y seguimiento debido a que niveles muy elevados casi nunca son vistos fuera del contexto de LHH. Estudios recientes han demostrado variaciones en los niveles normales de sIL2R, lo cual no se ve reflejado en los criterios publicados y debe de ser tomado en consideración en estudios futuros. <sup>6</sup>

El hallazgo de función muy disminuida de las células NK es de gran ayuda en el diagnóstico de LHH. Sin embargo, como sucede con los niveles de sCD25 y sCD163, la medida de la función de los NK requiere de muestras enviadas a laboratorios especializados y estos resultados no siempre se encuentran disponibles para ayudar en un diagnóstico en un tiempo oportuno. Además, incluso pacientes con FLHH grave pueden llegar a tener una función normal de NK, así que la función normal de NK's no debe de excluir el diagnóstico de LHH. Los pacientes entonces tendrían que ser diagnosticados con LHH en ausencia de 5 criterios y pacientes con 5 criterios no siempre podrían tener LHH. Por lo tanto, la presentación clínica entera debe de ser tomada en consideración cuando se realiza el diagnóstico de LHH siendo esencial un juicio clínico agudo. Se debe de pensar en la LHH no como un diagnóstico específicamente raro, sino como el final grave de un espectro de síndromes de hiperinflamación, cuando la respuesta hiperinmune causa daños al cuerpo. Para reflejar esto, se ha sugerido que los criterios sean revisados para incluir una categoría designada como "Inmunopatología" (evidencia de inflamación patológica). En este modelo, el hallazgo de evidencia de inmunopatología es esencial en el diagnóstico de LHH. La evidencia de inmunopatología incluye disfunción hepática, y particularmente inflamación de la triada portal, coagulopatía por consumo, asociada en parte a las citopenias y alteraciones de la coagulación; la disfunción del SNC que se ha visto puede estar presente en un 62% de pacientes según lo reportado en el protocolo de HLH-94; y en la progresión a falla respiratoria y renal que puede llegar a presentarse. Otros hallazgos importantes como ya se mencionó que no son parte de los criterios publicados son la presencia de hiperbilirrubinemia (debido a tropismo de los histiocitos al árbol biliar), transaminasemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, elevación de Dímero D, incluso en presencia de INR y TPT dentro de lo normal, y la pleocitosis en sistema nervioso central. <sup>6</sup>

Otros evidencias de consumo son una mala respuesta a transfusión, pudiendo llegar a distinguir la citopenia inducida por LHH de citopenias por otras causas en ausencia de LHH.

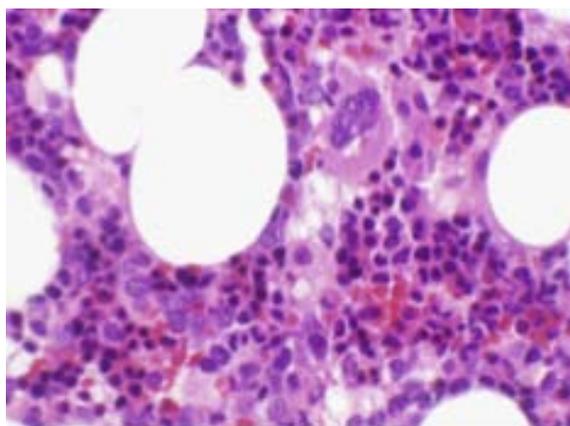
Debido a que el hígado es el órgano mas comúnmente afectado, el diagnostico de LHH en ausencia de por lo menos incremento de las transaminasas, puede llegar a ser problemático. También se ha sugerido que el diagnóstico debe de considerarse en todos aquellos pacientes con falla hepática idiopática. Un estudio reciente retrospectivo realizado en el hospital para niños enfermos de Toronto encontró evidencia de LHH en un 33% de pacientes pediátricos con diagnostico de insuficiencia hepática de etiología desconocida. <sup>6</sup>

<b>A. Diagnóstico molecular consistente con LHH:</b> Mutaciones del PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab 27 <sup>a</sup> , STX 11, SH2D1A, o BIRC4.
O
<b>B. Contar con 5 de los 8 criterios siguiente:</b> 1. Fiebre 38.3oC 2. Esplenomegalia 3. Citopenias (2 de 3 líneas celulares en sangre periférica= -Hemoglobina <9 g/dl (en menores de 4meses: Hb <10g/dl) - Plaquetas < 100,000/ml - Neutrófilos <1000/ml 4. Hipertrigliceridemia (en ayuno 265mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (< 150mg</dl) 5.Hemofagocitosis en medula espinal o bazo o ganglios linfáticos o hígado 6. Ausencia o disminución de actividad de células NK (de acuerdo a valor de referencia de laboratorio) 7. Ferritina > o igual 500ng/ml 8. CD25 soluble elevado (receptor alfa de IL-2 soluble) > o igual 2400U/ml
<b>TABLA 2.</b> Criterios diagnósticos de Linfohistiocitosis según HLH-2004 4

En cuanto a la hipertrigliceridemia, el mecanismo exacto dentro de la linfohistiocitosis es desconocido, sin embargo, parece jugar un rol central la presencia de hipercitocinemia, siendo el resultado de la inhibición de la lipoproteína lipasa. Se ha estimado la presencia de hipertrigliceridemia en LHH se presente en un 60 – 70%. <sup>2</sup>

Aunque la hemofagocitosis en estudios de biopsia es el sello distintivo en la linfohistiocitosis, no es el *sine qua non* para el diagnóstico, y la ausencia de la misma, no debe de detener al médico de iniciar el tratamiento si es que se cuenta con los otros criterios diagnósticos de manera correcta. No es poco común necesitar mas de un estudio de biopsia para lograr una adecuada evidencia microscópica de hemofagocitosis.

Es también importante mencionar que la sola presencia de hemofagocitosis en el sistema reticuloendotelial no es igual a linfohistiocitosis, ya que esta última se presenta en otros trastornos hematológicos, tales como enfermedad hemolítica y alteraciones oncológicas. <sup>2</sup>



**Figura 5.** Tinción H-E de medula espinal antemortem la cual demuestra abundantes macrófagos en células rojas.<sup>2</sup>

### 2.8.1 NUEVAS TECNICAS DE LABORATORIO

-sCD163- CD163, un receptor de complejos de hemoglobina-haptoglobina, es un marcador para la activación de vías alternativas de macrófagos. Los niveles plasmáticos de CD-163 soluble en LHH son considerablemente mas altos que aquellos encontrados en infecciones, enfermedades autoinmunes y cáncer. La correlación con un desenlace fatal se ha visto en pacientes con enfermedad hepática y sepsis. La combinación de sCD25 (producido por células T activadas y células dentríticas) y el sCD163 (macrófagos activados) puede ser útil en el diagnóstico y seguimiento de actividad de LHH.

Además de las mediciones de hipercitocinemia tales como los niveles de sCD25 y sCD163 previamente descritos, nuevas y rápidas técnicas de laboratorio se encuentran ahora disponibles para la búsqueda de algunas mutaciones genéticas asociadas a LHH. Para proteger la célula citotóxica de perforinas preformadas y granzimas, los gránulos son pareados con LAMP-1 (CD107a), que puede ser medido en la superficie celular posterior a degranulación por citometría de flujo. La ausencia o disminución de intensidad de la señalización del CD107a por lo tanto permite hacer búsqueda de causas genéticas de falla en la degranulación. La expresión de la proteína perforina también es medible por citometría de flujo, como lo es el producto de proteína de los genes XLP. El encontrar una deficiencia de estas proteínas ayuda a darle validez al diagnóstico de LHH en estas condiciones. Gracias al hallazgo de mutaciones genéticas asociadas a enfermedad, se puede ayudar en la confirmación del diagnóstico en casos difíciles de LHH, mediante la realización de un “screening” de CD107a y de la expresión de la proteína de perforina, en este tipo de pacientes.

A todos los pacientes masculinos con LHH por VEB se les debe de realizar una búsqueda específica de proteínas de XLP, y en aquellos pacientes con enfermedad recurrente y persistente, se debe de buscar de manera secuenciada en pacientes con LHH familiar y genes XLP. Además, todo paciente pediátrico con LHH sobre todo a edades tempranas, debe de tener un examen genético competente.<sup>6</sup>

En resumen, el reconocimiento de que tanto la magnitud y progresión del espectro de anomalías, junto con la utilización de una amplia gama de exámenes de laboratorio, es lo que indica el estado de hiperinflamación, y es lo que ayudará en los casos de diagnósticos difíciles de realizar. Es importante recordar que el diagnóstico necesita ser hecho de manera temprana y la terapia iniciada tan pronto como sea posible en casos graves de LHH para prevenir daño irreversible y muerte.

## 2.9 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Muchas condiciones pueden llevar a un cuadro clínico de LHH como pueden ser malignidad (leucemia, linfoma, tumores sólidos), infecciones (virales, bacterianas o parasitarias) y alteraciones reumatológicas. Además, existen enfermedades que pueden desarrollar un verdadero episodio de LHH durante su evolución, tales como el síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP), síndrome de Chédiak-Higashi y el síndrome de Griscellu (tipo 2).

Algunos diagnósticos diferenciales son la histiocitosis de células de Langerhans (que puede llegar a complicarse por una LHH) intolerancia a la proteína lisisúrica, inmunodeficiencias mixtas graves, síndrome de DiGeorge, síndrome de Ommen.

Las infecciones virales, especialmente el virus de Epstein Barr (EBV) puede desencadenar la forma primaria y secundaria de la LHH.

El síndrome de activación macrófaga, una complicación grave de la artritis reumatoide sistémica y otras alteraciones sistémicas inflamatorias en pediatría, se cree es causada por una activación excesiva y proliferación de linfocitos T y macrófagos.<sup>4</sup>

Es importante mencionar, que estudios recientes han dado una nueva percepción, con observaciones clínicas recientes que están cambiando nuestro entendimiento de la LHH. Se han publicado recientemente dos series grandes que describen a pacientes con mutaciones en el gen BIRC4, el gen ligado a X descrito más recientemente asociado a LHH. En estos se nota que una fracción significativa de pacientes cursaron con un hallazgo clínico prominente el cual fue una colitis grave o esplenomegalia crónica/recurrente (en ausencia de una obvia LHH). Estos hallazgos sugieren variaciones inesperadas en como los pacientes con predisposición a LHH, puedan presentarse.

Otra asociación clínica no esperada es aquella encontrada entre la LHH y la hipogamaglobulinemia. Estudios por Rohr y cols y por Rigaud y cols, en donde se observa que aunque se creía que el desarrollo de hipogamaglobulinemia en pacientes con LHH era único de aquellos con mutaciones en SH2D1A, en estos reportes se sugiere que estos hallazgos pueden ser un evento mas generalizado de la disregulación inmune que se observa en la LHH. <sup>1</sup>

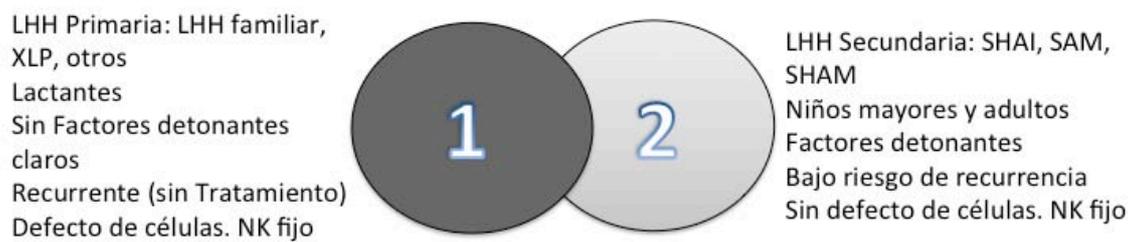
## 2.10 TRATAMIENTO

Estudios a largo plazo de pacientes tratados de acuerdo a HLH-94, reportaron que 50-60% de pacientes presentan una respuesta completa a tratamiento; aproximadamente 20% muere dentro de los primeros 6 meses posterior al diagnóstico (previo trasplante de cels. Hematopoyéticas), principalmente por un mal control de la enfermedad; y 54% tendrá una sobrevida a largo plazo. <sup>1</sup>

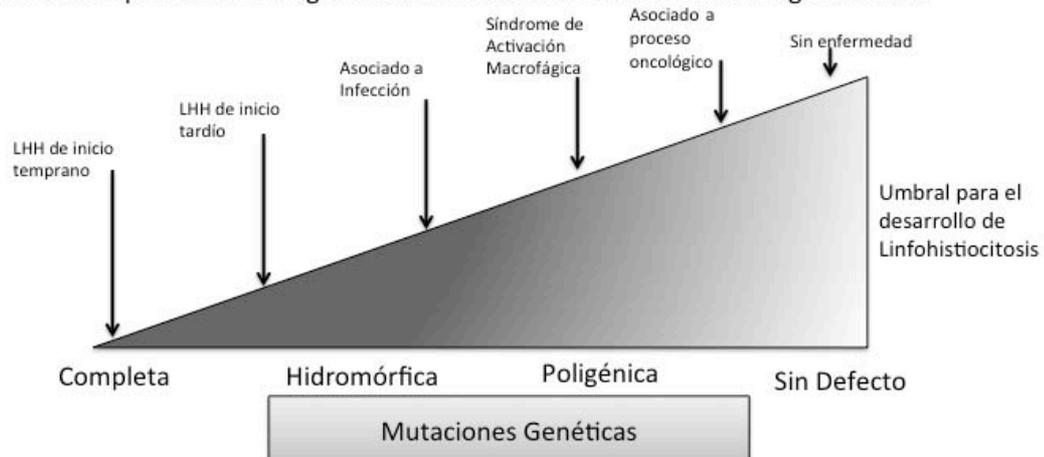
El esquema de LHH primaria y secundaria sugiere que el diagnóstico de LHH esta compuesto por dos síndromes diferentes sin embargo con grandes similitudes. Por ejemplo, pacientes con LHH primaria tienen un error innato del sistema inmune que requiere trasplante de células hematopoyéticas para una cura definitiva, mientras que la LHH secundaria se cree es una condición adquirida que no requiere de tratamiento mas allá de la inmunosupresión inicial y el tratamiento de las condiciones de base (por ejemplo la infección). Aunque esta división ha probado ser funcional en cuanto a la toma de decisiones en el uso de trasplante de células hematopoyéticas, un reconocimiento incrementado de LHH a edades mas tardías y nuevos descubrimientos en cuanto a la naturaleza de este trastorno, ha borrado la línea entre estas dos categorías. Esta concepción previa se ve desafiada por 3 aspectos importantes: Primero el inicio de LHH, usualmente en lactantes sin una infección desencadenante, ha sido interpretado de manera histórica como espontánea y sugestiva de una LHH primaria. Sin embargo, estudios en modelos animales de LHH, han demostrado de manera clara que incluso las mutaciones mas graves predisponentes a LHH no llevan a una LHH en ratones libres de un proceso infeccioso. Por lo tanto, una interpretación alternativa sobre la patogénesis de la LHH es que la LHH en estos individuos es desencadenada por una infección no aparente y desconocida. Segundo, la influenza aviar H5N1 altamente patogénica, inicialmente reconocida en el este de Asia en los 90's, tiene una extremadamente alta mortalidad, y la mayoría de los pacientes que murieron secundaria a esta han presentado manifestaciones clínicas claras de LHH (con estudios similares reportados con influenza H1N1). La alta prevalencia de una enfermedad tipo LHH en individuos aparentemente normales en presencia de un estímulo suficientemente

extremo, sugiere que la LHH se puede desarrollar en cualquier individuo. La aparición de LHH en pacientes menores sin una obvia infección desencadenante sugiere que las mutaciones asociadas a LHH disminuyen el umbral para el desarrollo de esta alteración a niveles tan bajos que un estímulo clínicamente irrelevante puede desencadenar LHH tales como infecciones no aparentes. Tercero: la LHH cada vez se reconoce más y más en pacientes pediátricos de mayor edad y en adultos, a veces en asociación con mutaciones genéticas previamente asociados a presentaciones tempranas de la enfermedad. <sup>1</sup>

▫ a) Vista histórica previa de Linfocitosis: Primaria vs. secundaria



b) Vista actual que ha ido emergiendo en cuanto a Linfocitosis: Riesgo continuo



**Figura 6.** Evolución en el concepto de Linfocitosis: <sup>1</sup>

Excepto por la LHH de origen reumatológico, todas las formas de LHH pueden ser tratadas de manera inicial con el mismo protocolo, y por lo tanto no existe la necesidad de diferenciar la forma primaria de la secundaria en el momento en el que se realiza el diagnóstico.

No debe de existir retraso en el inicio de la terapia. Eventualmente, la distinción debe de ser realizada debido al requerimiento de trasplante de células hematopoyéticas indicado en la LHH primaria. El hecho de que no se encuentre ninguna causa genética, no exenta de que existe, y aun no se conozca el defecto. En este caso, la decisión de trasplante en este paciente se basa en si la enfermedad se REACTIVA posterior a una terapia adecuada. En ese caso, se debe de pensar que existe el componente genético. <sup>6</sup>

En pacientes con LHH primaria con niveles de función de NK muy bajos, se deberá monitorear hermanos menores del paciente. Si dicho hermano desarrolla una función de NK normal a los 3 meses de edad, el o ella tienen pocas posibilidades de tener la enfermedad.

#### 2.10.1 PROTOCOLO HLH-2004

El protocolo HLH-2004 fue desarrollado para pacientes con HLH, con o sin evidencia de enfermedad genética o familiar, sin importar si existe sospecha o infección viral documentada. Los estudios japoneses han demostrado que los pacientes con infección por VEB (virus Epstein Barr) y un cuadro clínico de LHH tienen una ventaja significativa cuando son tratados bajo este protocolo. La terapia inicial (semanas 1-8) se basa en el uso de etopósido, dexametasona y ciclosporina; solo algunos pacientes recibirán metotrexate intratecal y prednisolona. En pacientes con una historia familiar conocida que presenten resolución completa de la enfermedad después de 8 semanas de terapia, el tratamiento se suspende para evitar trasplante de células madre hematopoyéticas en un paciente que podría cursar con una linfocitosis secundaria. Todos los pacientes con enfermedad familiar, así como aquellos con una presentación grave y persistente, o reactivada, continuarán con tratamiento a base de etopósido, dexametasona y ciclosporina. El trasplante deberá de realizarse tan pronto como sea posible y exista donador. <sup>4</sup>

La clase de quimioterapia más frecuentemente utilizada son: 1. los fármacos del grupo de las epipodofilotoxinas (etopósido y menos frecuentemente tenipósido), siendo los dos glucósidos semisintéticos de principio activo podofilotoxina, pero que a diferencia de esta última, no detienen las células en mitosis, sino que forman un complejo ternario con una topoisomerasa II y DNA. Este complejo ocasiona la ruptura en DNA de doble filamento, pero el paso del filamento y el “resellado” u obturación de la ruptura que normalmente surgen después de que la topoisomerasa se liga a DNA, quedan inhibidos por la acción del fármaco. La enzima queda unida al extremo libre de la cadena o filamento roto de DNA, de modo que se acumulan rupturas en el ADN y la célula muere. <sup>11</sup>. Y número 2: agentes de inmunoterapia tales como la ciclosporina A, globulina antitímocito y los esteroides.

Este modo de tratamiento inició con el protocolo HLH-94 posteriormente siendo modificado en el HLH-2004. Es importante mencionar que ambos estudios fueron hechos solo en población pediátrica con pacientes menores de 15 años en el primero y menores de 18 años en el HLH-2004. <sup>10</sup>

El protocolo incluye dos fases::

- a) Terapia Inicial: Recibiendo todos los pacientes tratamiento durante 8 semanas iniciando con dexametasona 10mgm<sup>2</sup>/día y posteriores dosis de reducción (5mgm<sup>2</sup> por 2 semanas, 2.5mgm<sup>2</sup> por dos semanas, 1.25mgm<sup>2</sup> por una semana, y una semana mas de reducción) y etopósido (150mgm<sup>2</sup>) dos veces a la semana por dos semanas y posteriormente con aplicación semanal. La terapia de soporte incluye el uso profiláctico de cotrimoxazole, un antimicótico oral, además de que se debe de tener en consideración el uso de terapia antiviral en pacientes con infecciones virales recurrentes, así como también inmunoglobulina humana -Iv IG- a razón de 0.5gr/kg, una vez cada 4 semanas durante la etapa inicial y de continuación. Si existe evidencia posterior a dos semanas de sintomatología neurológica o si se encuentra LCR anormal, se debe recomendar administración de metotrexate intratecal 1 vez por semana. <sup>4, 10</sup>
- b) Fase de continuación: El uso de terapia de continuación mas allá de 8 semanas se puede encontrar limitada a la LHH familiar, LHH secundaria persistente o aquellos en recaída. En el protocolo 2004 se indica el uso de ciclosporina en ambas fases para intensificación del régimen de inducción. <sup>4</sup>

No todos los pacientes con LHH necesitan iniciar tratamiento con el protocolo completo. Los pacientes con SAM pueden responder a esteroides de manera única o en combinación con ciclosporina o gamaglobulina IV. Las terapias recientes para SAM incluyen agentes inhibidores de TNF, inhibidores-anticuerpos de IL 1, y anticuerpos anti IL-6 también han sido usados en pacientes con LHH con SAM, sin embargo el SAM también puede ser precipitado por estos agentes.

La terapia única con esteroide puede ser intentada en otras causas secundarias de LHH, y algunos de estos pacientes responden a la monoterapia, sin embargo, el medico tratante debe de estar preparado para un cambio rápido a terapia completa (en 24-48hrs) si la enfermedad no responde o progresa de manera acelerada.

El etopósido es un fármaco anti LHH muy eficaz y parece tener actividad específica en las linfocitosis asociadas a infección por VEB. Tanto Weitzman como Parekh refieren en su artículo que en su experiencia, algunos pacientes con LHH e incluso una minoría con SAM no responden a tratamiento HASTA que se inicia etopósido. La preocupación inicial en cuanto al uso de etopósido en pacientes con altos niveles de bilirrubina conjugada parece ahora haber sido exagerada, y puede utilizarse una dosis completa del mismo a menos que exista una función renal alterada. <sup>6</sup> Entonces, a pesar del uso temprano de quimioterapia,

sólo cuando se inició el uso de etopósido, el cual actúa de manera selectiva la línea de monocitos a través de la enzima topoisomerasa-2 se empezó a ver remisión. El uso de etopósido y esteroide de manera conjunta beneficia a pacientes con LHH, actuando rápidamente dentro de las primeras 24-48hrs.<sup>12</sup> Las series previas de LHH-94 y LHH-2004 utilizaron altas dosis de dexametasona, etopósido y ciclosporina A (CSA), siendo los dos primeros la base del tratamiento inicial con pequeñas modificaciones en la mayoría del mundo; en casos de LHH con afección a SNC que no remitían posterior a 2 semanas de uso de dexametasona, se agregó metotrexate intratecal (MTX-IT).

El protocolo HLH-2004 recomienda análisis de LCR cada 4 semanas en todos los pacientes además de RMN cerebral cuando se presenten nuevas síntomas neurológicos o se documente reactivación de linfocitosis de la forma sistémica o de SNC.<sup>10</sup>

Una serie francesa que utiliza prednisolona, globulina anti-timocito y CSA muestra que dicha combinación parece inducir una respuesta en un mayor número de pacientes, y con posiblemente menos toxicidad, sin embargo presentan una mayor recaída. Todos los pacientes requirieron administración de MTX-IT posterior a corrección de la coagulación. Un estudio piloto usa etopósido, dexametasona, globulina antitimocito y MTX IT en combinación.

La diferencia entre estos abordajes a inspirado a un nuevo abordaje “híbrido” que combina elementos de cada uno, el cual se ha esta poniendo a prueba en ensayos clínicos en centros de Norte America (Hybrid ImmunoTherapy para LHH o HIT-HLH . *Hybrid ImmunoTherapy for HLH, or 'HIT-HLH', clinical trials gov. identifier: NCT01104025*). Aunque el tratamiento inicial de LHH se basa principalmente en la supresión del exceso de actividad de sistema inmune, la cura definitiva de LHH consiste en trasplante de células hematopoyéticas, lo cual previene futuras recurrencias de LHH en individuos con predisposición. Desafortunadamente, por razones aún desconocidas, en varios estudios de series largas, existen pacientes pediátricos trasplantados por LHH con un mal pronóstico. Un estudio reciente de Marsh y cols, ha demostrado que el uso de trasplante de células hematopoyéticas utilizando un régimen de acondicionamiento menos intensivo puede dar como resultados mejoría en los pronósticos, en comparación con el tratamiento actual de paciente con LHH que reciben regímenes de trasplante mieloablativos.<sup>1</sup>

Los pacientes con LHH primaria necesitan de trasplante de células hematopoyéticas para su cura, con una supervivencia posterior a trasplante mieloablativo que va de 50% con donador haploidéntico hasta 70% para donador familiar. En pacientes con una aparente LHH primaria sin mutaciones genéticas conocidas, las decisiones en cuanto a que familiar es el más adecuada para actuar como donador, pueden ser difíciles. Es bien sabido, que los miembros familiares con mutaciones idénticas se pueden presentar a diferentes edades, debido a

estímulos externos tales como el VEB para precipitar la presencia de LHH de manera clínica.

Un condicionamiento previo de intensidad reducida con fludarabina, melfalan y alemtuzumab (CAMPATH), ha demostrado recientemente una reducción en la mortalidad asociado a trasplante asociado a acondicionamiento mieloablativo (35% en el día 100) y parece mejorar significativamente la supervivencia. <sup>1</sup>

Los pacientes en remisión con realización de trasplante tienen una mejor sobrevida en la mayoría pero no en todos los estudios. Pacientes con LHHF que no logran remisión deben de someterse a trasplante de células hematopoyéticas tan pronto como logre encontrarse un donador, dado que aún tiene un 50% de sobrevivencia con el trasplante. <sup>1</sup> Es controversial si un hermano con las mismas mutaciones genéticas pero aun asintomático, deba de someterse a trasplante. Se cree q todos los hermanos con mutaciones homocigotas desarrollarán eventualmente LHH aunque el intervalo de tiempo puede variar. Someterse a trasplante de células hematopoyéticas antes de daño orgánico puede disminuir las complicaciones post trasplante, sin embargo esta prospectiva ha causado controversia y la decisión dependerá del centro de trasplante.

## 2.11 LINFOCISTIOCITOSIS Y VIRUS DE EBSTEIN BARR (VEB)

La infección por VEB es la causa infecciosa mas comúnmente asociada y una de las formas más graves de LHH secundaria; pudiendo desencadenar la LHH en pacientes con enfermedad familiar (forma predominante en países de occidente). Sin embargo la mayoría de los casos de LHH – VEB vistos en Asia ocurren en pacientes previos sanos e inmunocompetentes. <sup>14</sup> En ambos casos de LHH (primaria y secundaria), el punto “pivote” es la infección de células CD8+ y NK, con liberación de interferón gamma producido por células T CD8+; dichas células T citotóxicas defectuosas gobiernan la homeostasis inmune en los casos familiares, y producen una proliferación clonal de células T en los casos de infección por VEB. <sup>13</sup>

Estudios chinos han demostrado que la infección por la LHH – por VEB puede cursar con complicaciones infecciosas agregadas. En un estudio realizado por Qin Qiang et al, con una población de 47 pacientes, demostró que el 50% de sus casos cursaron con una complicación infecciosa de tipo bacteriana y fúngica, siendo las bacterianas las que elevan el porcentaje de morbimortalidad, siendo la razón de dicha relación el hecho de que la mayoría de los casos de LHH – VEB se suscitan en pacientes previamente sanos e inmunes. Las infecciones fúngicas suscitadas en los casos de LHH secundaria

ocurren en pacientes con inmunodeficiencias, síndromes de inmunodeficiencias adquiridas, linfomas, uso crónico de esteroides y receptores de trasplantes; y en niños con Linfocitosis primaria es una causa común de mortalidad.<sup>14</sup>

La LHH-VEB puede responder al uso exclusivo de esteroides, sin embargo cierta fracción de pacientes puede llegar a requerir terapia más agresiva incluyendo etopósido o incluso trasplante de células hematopoyéticas para su curación. En un estudio grande Japonés, la supervivencia fue significativamente mayor en terapias con etopósido iniciado de manera temprana y si más de 4 dosis de etopósido fueron administradas. Se ha sugerido que el uso de etopósido es inevitable en LHH-VEB graves o refractarias pero también su dosis acumulativa debe de ser mantenida < 3000mg/m<sup>2</sup> para minimizar los riesgos de LMA secundaria.<sup>17</sup>

Sin embargo un segundo estudio japonés llevado a cabo por Shiraishi Akira, et al; entre los años 1999 a 2010, con un corte de los 22 pacientes diagnosticados con LHH asociada a VEB (con niveles de VEB en DNA circulante >200copias/1ml de sangre periférica); concluyó que el 64% de sus pacientes remitió sin el uso de VP16, siendo la fiebre de larga evolución y los niveles altos de Receptor soluble de IL-2 un factor de riesgo independiente que requiere uso de quimioterapia. En este estudio se concluye que la inmunoterapia (dosis altas de esteroide, ciclosporina, gammaglobulina) puede tratar de forma más efectiva los casos relacionados con VEB, siendo este un campo para la investigación, ya que la teoría presume que terapia con gammaglobulina modula la activación de células T, así como la progresión natural de linfoproliferación ocasionada por VEB.<sup>13</sup>

Otra adición importante al tratamiento es el uso de rituximab, que puede eliminar células B donde prolifera el VEB. Sin embargo en LHH asociada a VEB, se ha observado que el VEB prolifera también en células T y NK y estudios cuantitativos seriados con PCR en DNA para VEB pueden mostrar recurrencia de la carga viral a pesar de ausencia de células B CD20. En estos casos, el alemtuzumab (no aprobado su uso por la FDA en el paciente pediátrico) puede ser benéfico. Algunos pacientes con LHH posterior a una infección primaria por VEB llegan a desarrollar recurrencia de LHH con VEB requiriendo de retratamiento y trasplante, a pesar de que no demuestran anomalías genéticas.<sup>6</sup>

## 2.12 LINFOHISTIOCITOSIS ASOCIADO A MALIGNIDAD

El linfoma es la causa más común de LHH asociado a malignidad. Es más común en adultos y niños, lo cual puede reflejar el hecho de que la LHH ha sido reportada primariamente con linfoma o leucemia. En Japón, la asociación de LHH con Linfoma de células T/NK positivo a VEB sucede con mayor frecuencia en adultos jóvenes, mientras que la LHH con linfoma de células B negativo a VEB se ve en pacientes mayores de 40 años.<sup>17</sup>

Las asociaciones más comunes de malignidad con LHH incluyen linfoma de células T periférico anaplásico y no anaplásico con involucro en piel, y con leucémica incluyendo la leucemia mieloblástica aguda (LMA). Se ha encontrado también la presentación de LHH durante el tratamiento de inducción a la remisión de patologías oncológicas tales como LLA precursor de células T y B. Varios casos reportados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con la presencia de LHH como primera manifestación de leucemia han sido publicados, incluyen un reporte reciente que refiere la presencia de 2 pacientes conmutación en MUNC 13.4 heterocigoto y una mutación heterocigota en la perforina (PRF), quienes ambos desarrollaron LLA a 1-4 meses posterior a la terapia con LHH, llevando a la especulación de posibles anomalías genéticas que pudiesen incrementar el riesgo de malignidad. <sup>6</sup>

El retraso en el diagnóstico de malignidad es común en LHH asociado a malignidad y el pronóstico reportado en población adulta es pobre. Los pacientes usualmente requieren de terapia específica LHH y para la patología oncológica de base. Se ha sugerido que altas dosis de quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas pueden incrementar la supervivencia. <sup>4</sup>

## 2.13 TERAPIA DE REACTIVACIÓN

La linfocitosis familiar se caracteriza por la presencia de reactivaciones frecuentes o por la presencia de una actividad mas o menos continúa. En particular, la reactivación de la enfermedad es común a medida que la intensidad del tratamiento es reducida. En teoría, una reactivación responderá a una intensificación de la terapia inicial. Las reactivaciones también pueden ocurrir posterior a un factor desencadenante de la respuesta inmune tales como infecciones o incluso inmunizaciones. En casos de reactivación, el uso de antibióticos de amplio espectro, terapia antiviral, terapia antifúngica, deben de ser consideradas como medidas terapéuticas o de soporte.

Si el paciente presenta una reactivación, se realiza intensificación, como reinicio de tratamiento a partir de la semana 2, y posteriormente se continúa con terapia modificada. <sup>4</sup>

## 2.14 TERAPIA DE SALVACIÓN

El protocolo HLH-2004 no incluye un protocolo de salvación. En este se recomienda un abordaje de posible inducción a la remisión que incluye tratamiento con esteroides, ciclosporina y globulina anti timocito.

El tratamiento de soporte, el cual puede incluir el retiro de citocinas con plasmaféresis o incluso ex sanguineotransfusión en el paciente neonatal ha ayudado en el mantenimiento de pacientes mientras el resto de las terapias empiezan a tener su efecto. <sup>4</sup>

Otras terapias de salvación incluyen pulsos elevados de esteroides y/o el uso de anticuerpos anti-CD25 tales como el alemtuzumab. El alemtuzumab suprime las células T y los histiocitos y ha probado ser una terapia exitosa de salvamento, sin embargo se debe de tener vigilancia estrecha buscando infecciosas oportunistas tales como CMV. Otras terapias utilizadas son antitrombina III, infliximab (anticuerpo anti TNF), daclizumab (anticuerpo anti CD25). En pacientes con SAM la inhibición de IL-1 e IL-6 ha sido exitosa en algunos pacientes. El rol de estas terapias en otros pacientes con LHH no ha sido establecida. La falla de la terapia de salvación debe de plantear la fuerte consideración de uso de trasplante de células hematopoyéticas.

La fiebre persistente o recurrente puede representar tanto activación presente de LHH o infecciones oportunistas. Un proceso infeccioso secundario debe de ser eliminado antes de que la terapia inmunosupresora se intensifique. Las infecciones micóticas en particular, representan una causa importante de muerte en esta población. Si no se logra encontrar una infección oportunista, es de ayuda incrementar primero la dosis de las drogas tales como esteroides y etopósido. Si es necesario otras estrategias de salvación pueden ser intentadas. <sup>6</sup>

Aunque una fracción significativa de pacientes con LHH no responderá de manera adecuada a tratamiento inicial, no es posible actualmente predecir cuales serán los pacientes con mal pronóstico. Sin embargo, Lin y cols, recientemente reportaron que el grado de disminución de ferritina es un valor de mal pronóstico. Debido a esta fracción de pacientes con muy mal pronóstico se siguen realizando grandes esfuerzos para mejorar la terapia contra LHH. <sup>1</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La identificación oportuna de la linfocitosis hemofagocítica es un reto diagnóstico debido a que el cuadro clínico presentado es compatible con una amplia gama de trastornos, dentro de los cuáles podemos mencionar: alteraciones hemato-oncológicas, infecciosas y metabólicas. Pudiendo simular condiciones ante las cuáles el intensivista debe presentar gran pericia diagnóstica como es el choque séptico.

La linfocitosis fisiopatológicamente tiene dos variantes: primaria o secundaria. Siendo la edad pediátrica, el principal grupo etario afectado.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez un hospital de tercer nivel y un centro de referencia de padecimientos linfoproliferativos, reumatológicos, así como de trastornos que conllevan a falla hepática; la linfocitosis hemofagocítica no es un diagnóstico de sospecha inicial; ameritándose un alto criterio diagnóstico, en base al conocimiento de criterios establecidos. Los cuáles de detectarse de forma oportuna ofrecen una mejor sobrevida en caso de inicio temprano de tratamiento.

Tomando en cuenta lo dicho anteriormente, los pacientes que llegan a nuestra institución cursan con un estado de gravedad que los hace candidatos a manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos, requiriendo monitoreo invasivo, soporte orgánico y manejo dinámico de las condiciones presentadas. Siendo dicha unidad, el lugar donde se realiza en la mayoría de los casos el diagnóstico e inicio de tratamiento.

#### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tiempo diagnóstico y las características demográficas, clínicas, laboratoriales más frecuentes en los pacientes con sospecha diagnóstica de linfohistiocitosis hemofagocítica que son ingresados al servicio de terapia intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez; así como su estado de gravedad y morbimortalidad?

#### 5. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la Linfohistiocitosis Hemofagocítica es una patología progresiva con un alto grado de disfunción orgánica, en la cuál el retraso en el diagnóstico conlleva un aumento considerable en su mortalidad; y al ser nuestro hospital, un centro de referencia de tercer nivel, es de suma importancia el conocimiento de las características clínicas asociadas a dicha patología para un diagnóstico oportuno.

De igual forma siendo la terapia intensiva el lugar donde se realiza el manejo de las diversas condiciones suscitadas por la falla orgánica que presentan dichos pacientes; es de suma importancia el conocer las condiciones clínicas que se presentan de forma más frecuente en esta población.

Al ser una patología que requiere de una intervención terapéutica pronta y eficaz; el diagnóstico temprano, así como el conocimiento de los esquemas y opciones terapéuticas con los cuáles se cuenta, se vuelve piedra angular en el manejo de los pacientes portadores; tomando en cuenta, las comorbilidades que dicho tratamiento trae consigo.

A pesar de que, en México no se cuenta con una casuística de dicho padecimiento, y que de forma mundial la incidencia generalmente varía entre 1 a 50 por cada 100 000 pacientes; al ser nuestra institución un centro de referencia de tercer nivel, es importante conocer los casos que se han presentado en los últimos años, así como la evolución y sobrevida que se han tenido.

## 6. HIPOTESIS

Los pacientes que ingresan a la terapia intensiva pediátrica con sospecha de linfocitosis hemofagocítica, en los cuáles se realiza de forma temprana el diagnóstico e inicio de tratamiento adecuado tienen mayor supervivencia que aquellos en los cuáles no se cumplen dichas condiciones.

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la casuística, índice de sospecha, estado de gravedad, manejo, complicaciones y mortalidad; en los pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el área de Terapia Intensiva.

### 7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

A. Determinar las características y criterios diagnósticos presentados en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez con sospecha de linfocitosis hemofagocítica

B. Describir mediante el uso de escalas pronósticas (valoradas y estandarizadas para la edad pediátrica : PIM, PRISM, PELOD), el estado de gravedad así como de disfunción orgánica múltiple con la cuál cursan los pacientes con sospecha de linfocitosis hemofagocítica que son aceptados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

C. Describir el adecuado diagnóstico de dicha patología basado en los criterios establecidos en la guías de diagnóstico dictadas por la Sociedad internacional del Histiocito en su revisión 2004

D. Describir los esquemas terapéuticos empleados en nuestra unidad en comparación con lo dictado en las guías de manejo de la Sociedad Internacional del Histiocito en su revisión 2004.

## 8. METODOLOGIA

### 8.1 Diseño del estudio

Estudio Observacional retrospectivo descriptivo, comprendido entre los años 2010 a 2014, en pacientes con sospecha diagnóstica de linfohistiocitosis hemofagocítica que ingresan al área de terapia intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### 8.2 Descripción de la población

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2010 a 2014 se presentaron 31 casos de linfohistiocitosis hemofagocítica. De dichos casos 3 expedientes no se encontraron y 3 estaban incompletos en cuanto a los registros diarios de su estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Se conto con una población de 25 pacientes, de los cuáles 20 ingresaron al área de cuidados intensivos y 5 no lo hicieron.

### 8.3 Criterios de inclusión

Pacientes ingresados al servicio de terapia intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez; con edades entre 2 meses a 18 años, teniendo como diagnóstico primario o secundario Linfohistiocitosis Hemofagocítica

### 8.4 Criterios de Exclusión

Pacientes en los cuáles los expedientes en revisión se encontraban incompletos o ausentes en el archivo; así como, aquellos que no fueron candidatos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos

### 8.5 Tipo de Muestreo

Por conveniencia

## 8.6 Variables

**Tabla 3.** Variables Cualitativas

<b>Nominal Dicotómica</b>	Sexo (masculino o femenino)	Mortalidad (sobrevivida o fallecimiento)	Fiebre ( temperatura mayor a 38oc)
	Esplenomegalia (borde esplénico 2 centímetros por debajo de reborde costal)	Hemofagocitos (presentes o ausentes en Médula osea, hígado, bazo o Líquido cefaloraquídeo)	Diagnóstico en UTIP (en base a criterios HLH 2004 se realiza diagnóstico durante su estancia en UTIP)
	Inicio tratamiento UTIP	Detección VEB (positividad mediante PCR)	
<b>Nominal Policotómica</b>	Lugar procedencia (sitio de nacimiento del paciente)	Alteraciones Dermatológicas (rash, eritema, equimosis; al ingreso a la UTIP	Alteraciones neurológicas (crisis convulsivas, edema cerebral, síntomas meníngeos)
	Alteraciones pulmonares (infiltrado intersiticial, neumotórax, derrame pleural)	Esquema Tratamiento (en base al esquema HLH 2004)	Complicaciones
	Infecciones Agregadas (durante su estancia en UTIP)		
<b>Ordinal</b>	Edad (meses)	Estado nutricional (tomando en cuenta peso talla, peso edad y talla edad)	

**Tabla 4.** Variables Cuantitativa

<b>Continua</b>	Fibrinógeno (mg/dl)	Ferritina (mcg/dl)	Hemoglobina (g/dl)
	Plaquetas	Neutrófilos totales	Triglicéridos (mg/dl)
	PIM (% en base a escala)	PRISM (% en base a escala)	PELOD (%en base a escala)
<b>Discreta</b>	Días previos al ingreso UTIP	Días estancia UTIP	

#### 8.7 Medición: revisión de expedientes

#### 8.8 Instrumento

Hoja de recolección de datos con recopilación (Anexo 1), la cuál enumera diversas variables clínicas fisiológicas y laboratoriales de importancia para la medición de las variables previamente mencionadas. Los datos recolectados son agrupados en una base de datos en el programa Excel Office.

#### 8.9 Análisis Estadístico

Se realizo el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SAS 9.3. Se obtuvieron las medidas de frecuencia y porcentajes correspondientes para las variables cualitativas y dicotómicas, así como medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Para contrastar las medidas entre los criterios diagnósticos al momento de ingreso y de diagnostico se realizó la prueba exacta de Fisher.

## 9. RESULTADOS

En el periodo que abarca de 2010 a 2014 se presentaron en el Hospital Infantil de México 25 casos de linfocitosis hemofagocítica; de los cuáles 5 no fueron candidatos de ingreso al estudio debido a dos causas:

A. El expediente no se encontró de forma física en el departamento de bioestadística

B. Los registros y notas de hospitalización se encontraban incompletos

Los 20 restantes fueron candidatos de ingreso al estudio, siendo las principales características demográficas, las enumeradas en la Tabla 1

**Tabla 5. Características demográficas, estado nutricional y servicio de procedencia previo ingreso UTIP**

<b>CARÁCTERÍSTICA</b>	<b>Total (N= 25)</b>	<b>UTIP (N=20)</b>	<b>NO UTIP (N=5)</b>
Edad en meses(media (DS))	57 (61)	61 (66)	41 (40)
Sexo (% (n))			
Femenino	60%(15)	35% (7)	60% (3)
Masculino	40%(10)	65% (13)	40% (2)
Peso kg. (media(DS))	19 (17)	20 (19)	14 (6.5)
Estado Nutricional(% (n))			
DNT aguda de intensidad leve	4% (1)	5% (1)	0
DNT aguda de intensidad moderada	4% (1)	5% (1)	0
DNT Crónico agudizada de intensidad leve	4% (1)	5% (1)	0
DNT Crónico agudizada de intensidad moderada	4% (1)	5% (1)	0
DNT Crónico compensada	28% (7)	15% (5)	40%(2)
Eutrófico	40% (10)	35% (7)	60% (3)
Obesidad	16% (4)	20% (4)	0
Días de estancia en UTIP(media(DS))	12(7.5)	12 (7.5)	0
Días de estancia en HIM previo ingreso UTIP	-----	9(12)	-----
Días de estancia previo al Diagnostico (media(DS))	8 (8)	8 (0)	8 (8)
Procedencia (% (n))			-----
Urgencias	52% (13)	65% (13)	-----
Medicina interna	15% (4)	20% (4)	-----
Quirófano	4% (1)	5% (1)	-----
No ingresa a UTIP	20% (5)	-----	-----
Otros	8% (2)	10% (2)	-----

<b>Diagnostico de ingreso * (% (n))</b>	<b>Total (N= 25)</b>	<b>UTIP (N=20)</b>	<b>NO UTIP (N=5)</b>
Hepatoesplenomegalia	32% (8)	30% (6)	40% (2)
Fiebre de larga evolución	28% (7)	15% (3)	80% (4)
Alteraciones hematológicas: anemia, bicitopenia, pancitopenia, CID	32% (8)	25% (5)	60% (3)
Alteraciones hepáticas: Falla hepática aguda, Encefalopatía Hepática	16% (4)	20% (4)	0
Infecciones: NAC, Influenza A, Neuroinfección, Histoplasmosis, Candida, abscesos	44% (11)	55% (11)	0
Infección por VEB-CMV	8.3% (2)	5% (1)	20% (1)
Sepsis grave-Choque séptico	32% (8)	4% (8)	0
Sind. Dificultad respiratoria aguda	8.3% (2)	10% (2)	0
Falla orgánica múltiple	4% (1)	5% (1)	0
Alteraciones Inmunológicas : LES, Stevens Jhonson, DRESS	16% (4)	20% (4)	0
Oncológicos: Sx linfoproliferativo, pancreatoblastoma	20% (5)	15% (3)	40% (2)
Posquirúrgicos	4% (1)	5% (1)	0
LHH / SAM	20% (5)	20% (4)	20% (1)
Alteraciones SNC: status epiléptico, hematomas, higromas	4% (1)	5% (1)	0
Retraso desarrollo psicomotor	4% (1)	5% (1)	0
<b>Defunción (% (n))</b>	<b>Total (N= 10)</b>	<b>UTIP (N=7)</b>	<b>NO UTIP (N=3)</b>
Defunción (% (n))	44% (11)	7(63%)	4(36%)
Sitio de Defunción			
UTIP		7(63%)	
PISO HIM			3(27%)
DOMICILIO			1(10%)
Causa de Muerte %(n))			
Hemorragia pulmonar	5(25%)	4(57%)	1(25%)
Sind. Dificultad respiratoria aguda	2(8%)	2(28%)	
Choque séptico	2(8%)	1(14%)	1(25%)
Hemorragia Sist. Nervioso central	2(8%)		2(50%)
Falla Orgánica Múltiple	2(8%)		
Recaída LHH	1(5%)		1(25%)

Falla Hepática Fulminante	1(5%)	1(14%)	1(25%)
Neumonía Nosocomial	1(5%)	1(14%)	
Fascitis Necrosante	1(5%)	1(14%)	
Falla Hepática Fulminante	1(5%)	1(14%)	
Neumonía Nosocomial	1(5%)	1(14%)	
Neumonía por Aspergillus	1(5%)		1(25%)
Hipertensión Endocraneana	1(5%)		1(25%)
Tumor Rabdoide muslo derecho	1(5%)		1(25%)
Leucemia Mieloide Aguda M3	1(5%)	1(14%)	

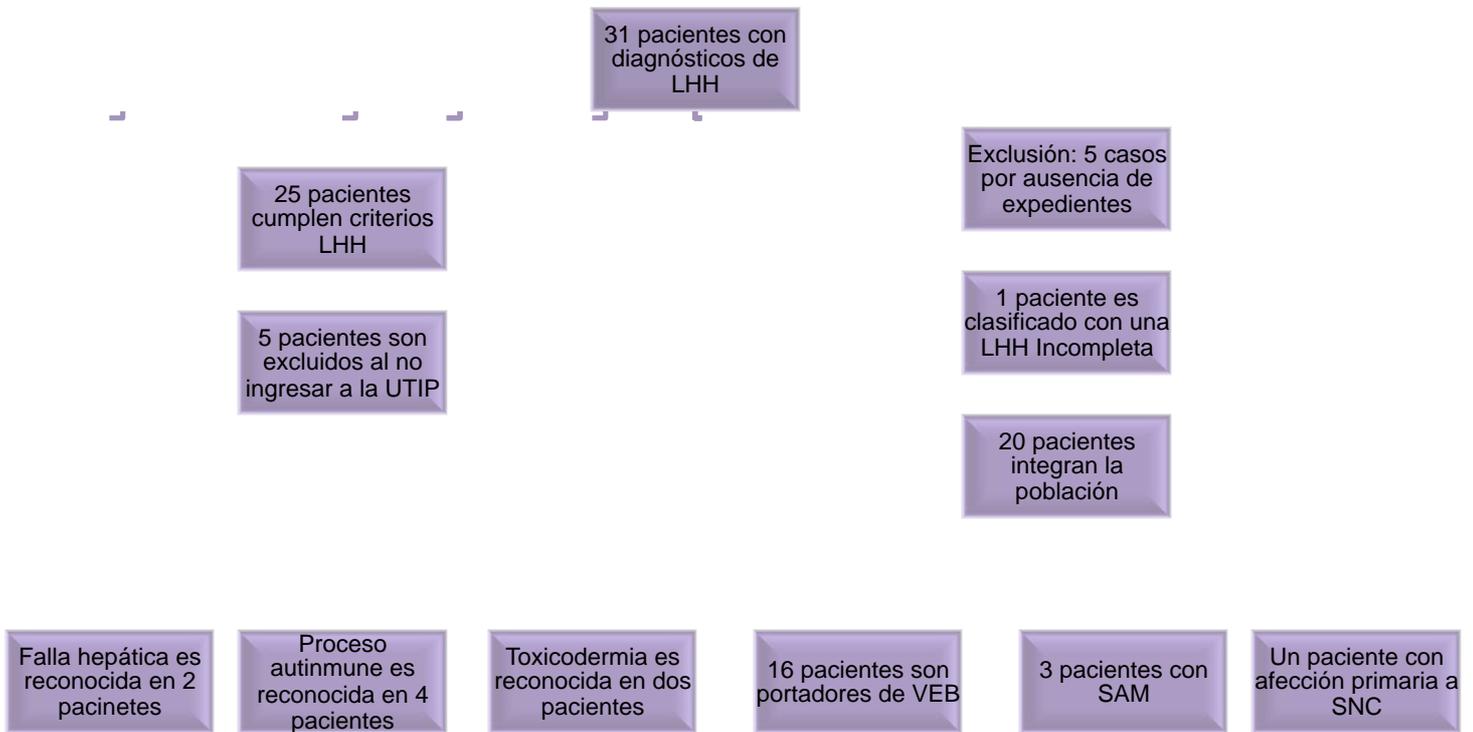
\*Diagnóstico de ingreso y causa de muerte algunos pacientes tenían mas de 2, por lo que los porcentajes suman mas de 100%. LLH: Linfohistiocitosis Hemofagocítica/ Síndrome de Activación Macrofágica

El rango de edades dentro de la población de estudio fue desde 5 meses hasta 16 años, predominando el sexo femenino sobre el masculino.

Al ser nuestra institución un hospital pediátrico de tercer nivel, el estado nutricional de nuestros pacientes es algo que no puede pasar por alto. Tomando en cuenta lo anterior; en nuestra población en estudio destaca que un 8% cursa con una desnutrición aguda de intensidad variable, un 36% con una desnutrición crónica de intensidad variable, un 16% con algún grado de obesidad y solo un 40% en un rango eutrófico. Lo anterior y sin ser el motivo de dicho estudio, demuestra el problema nutricional con el cuál cuenta nuestra población mexicana.

La estancia de los pacientes dentro de la unidad de terapia intensiva pediátrica varió entre 4 a 30 días, con una media de 12 días. De forma previa se encontraron en diversos servicios, siendo urgencias el principal sitio de origen. En dichos servicios la estancia tuvo un rango de 0 a 36 días , con una media de 8. Es importante mencionar que dos de los pacientes tuvieron un doble ingreso a la unidad días después a su egreso secundario a complicaciones infectológicas, durante dicha estancia ambos fallecieron.

Dentro de los diagnósticos de ingreso al hospital y a la terapia intensiva pediátrica, cinco son los más frecuentes: infecciones, hepatoesplenomeglia, alteraciones hematológicas, fiebre de larga evolución.



**Figura 7.** Diagrama de Flujo de pacientes: destaca diagnóstico de LHH incompleta, el cuál solo recibió tratamiento con Dexametasona y sobrevivió.

De los 25 pacientes en los cuáles se les realizo diagnóstico 10 fallecieron; de estos casos, tres se suscitaron en algún de los servicios de hospitalización del Hospital Infantil de México Federico Gómez:

- A. Terapia Intermedia 2010: Paciente de 18 años de edad, ingresa a terapia quirúrgica secundario a procedimiento de Whipple por presentar pancreatoblastoma. Por mala evolución se sospecha de LHH, la cuál se diagnóstica en dicha terapia. Recibe tratamiento en base a dexametasona y etopósido, sin iniciarse ciclosporina por estado de gravedad. Egres a 10 días posterior de unidad de terapia intensiva quirúrgica. 48 horas posteriores a su salida presenta dehiscencia de anastomosis y herida quirúrgica. Dos semanas después paro cardiaco secundario a hipoxia, y de forma secuencial falla orgánica múltiple y muerte
- B. Oncología 2010: paciente de 2 año de edad, el cuál sufre recaída de LHH, posterior a recibir ciclo completo de tratamiento en base a dexametasona, ciclosporina y etopósido; con segundo aspirado de médula ósea y LCR positivo para hemofagocitos, por lo que reinicia ciclo de quimioterapia. 5 meses tras su salida de terapia intensiva pediátrica y tras el inicio de nuevo ciclo de quimioterapia se diagnóstica tumor rabdoide muslo derecho; requiriendo internamiento en dicho servicio, durante el cuál tiene como complicación hemorragia de tallo cerebral y como causa de muerte choque séptico

C. Urgencias 2012: paciente de 5 años de edad quién a su salida de terapia intensiva es diagnosticado con LHH. Cumple esquema HLH 2004, con recaída de LLH y detección de VEB 10 meses después, reiniciándose HLH 2004. Con segunda neoplasia de tipo LMA- M3. Ingresando 2 años 6 meses posterior con datos de falla hepática fulminante, falleciendo en dicho internamiento

A los pacientes que fueron candidatos a ingreso a nuestra unidad, se les realiza la medición de tres escalas pronosticas, las cuáles han sido validadas para su uso en población pediátrica. Las escalas usadas fueron las siguientes:

- PIM
- PRISM
- PELOD

**Tabla 6:** Comparación escala pronóstica vs mortalidad

ESCALA	VIVO (N= 9)	DEFUNCION (N=11)	VALOR DE P*
PIM % (Media(DS))	20 (30)	24 (29)	0.7753
PELOD %(Media(DS))	34 (30)	42 (39)	0.6048
PRISM %(Media(DS))	34 (24)	20 (19.5)	0.1644

El objetivo de realizar dichas escalas, es el correlacionar el estado de gravedad al momento de ingreso a la UTIP de los pacientes con sospecha diagnóstica de LHH. Siendo una de las hipótesis de este estudio el confirmar que existe una relación directamente proporcional entre porcentaje de cada escala y riesgo de muerte. La escala que mejor se correlaciona con el riesgo de mortalidad es PELOD.

Aunque no hay ningún resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ); clínicamente si hay diferencias en las escalas PELOD Y PIM; donde los pacientes que fallecen claramente tienen una media mas alta. Podemos atribuir que la ausencia de significancia estadísticas es debido al tamaño de la muestra; sin ser esto sinónimo de ausencia de relevancia clínica.

En cuanto a los criterios estandarizados y descritos en la últimas guías de tratamiento de la sociedad internacional del Histiocito HLH 2004, en nuestra institución encontramos que el diagnóstico se realiza en base a:

**Tabla 7.** Lugar de diagnóstico, criterios presentes, días entre internamiento y diagnóstico, presencia de criterios diagnósticos de LHH al momento del ingreso y del diagnóstico.

Lugar de diagnóstico		(%)(n)
UTIP		64% (16)
NO UTIP		36% (9)
		(Media(DS))
Cantidad de criterios (Media(DS))		5 (1.3)
Días entre internamiento y diagnóstico (Media(DS))		8 (8)

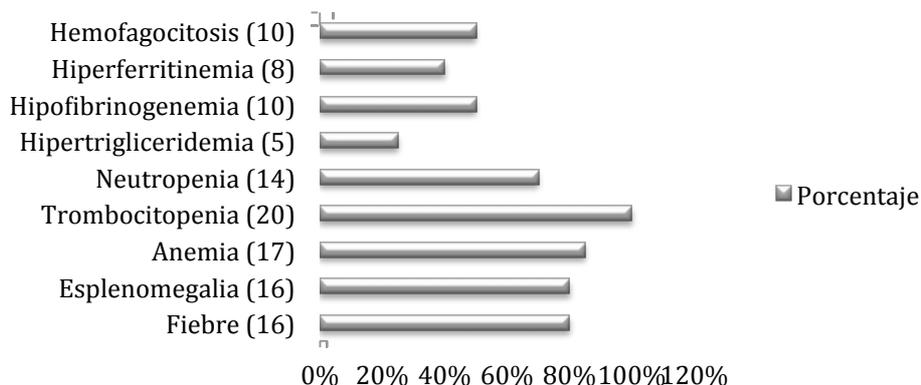
CRITERIOS DIAGNOSTICOS	AL INGRESO A UTIP (N=20“)	AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (N=20“)	VALOR DE P**
Fiebre	80% (16)	40% (8)	0.5765
Esplenomegalia	80% (16)	60% (12)	0.0021
Citopenias			
Anemia (Hb <9 mg/dl)	85% (17)	75% (15)	0.0017
Trombocitopenia (Plq < 150,000)	100% (20)	100% (20)	-----
Neutropenia ( < 1500)	70% (14)	85% (17)	<0.0001
Hypertrigliceridemia * (>260 mg/dl)	25% (5)	10% (2)	0.1429
Hipofibrinogenemia * (<150 mg/dl)	50% (10)	40% (8)	0.0210
Hemofagocitos en Médula Osea, Hígado, Ganglios o LCR	50% (10)	5% (25)	0.6146
Ferritina > 500 µg/L *	40% (8)	-----	
CMV/VEB	65% (13)	-----	
Síntomas Neurológicos	30%(6)		
Rx patrón intersticial	20% (4)	-----	
Derrame Pleural	25% (5)	-----	
Consolidación	10% (2)	-----	

“ Los pacientes que no ingresaron a UTIP fueron excluidos

\*No se cuenta con resultados de todos los pacientes

\*\*Prueba exacta de Fisher

## Hallazgos clínicos y de laboratorio



**Grafica 1.** Hallazgos clínicos y de laboratorio en 20 pacientes a su ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica. Las barras representan el porcentaje de pacientes con los hallazgos positivos. Los números en paréntesis indican el número de pacientes a los cuales se les realizó el estudio.

Del 100% de la población de pacientes con diagnóstico de LHH, el 64% (16) se realizó en el área de terapia intensiva y el 36% (9) se diagnosticó en algún otro servicio del hospital. El tiempo entre el ingreso del paciente con sospecha hasta la realización del diagnóstico, se presenta con una media de 8 días.

Los criterios con los cuáles se realizaron diagnósticos, se cumplen en número de 4 a 6, con una media de 5; tomando en cuenta que para la HLH 2004, se requieren mínimo 5 criterios para realizar el diagnóstico. Los criterios diagnósticos que se presentan de forma más común al ingreso de la unidad de terapia Intensiva pediátrica son: Trombocitopenia, Neutropenia, Fiebre, Esplenomegalia, Anemia.

Subdividiendo el momento en que son tomados en cuenta dichos criterios tenemos dos momentos:

- a. ingreso a la unidad de terapia intensiva
- b. inicio de tratamiento de LHH.

Lo anterior; tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes ingresa con una sospecha diagnóstica y en muy pocos casos, el tratamiento se inicia el mismo día de ingreso a la unidad. Los criterios más frecuentes son muy similares en ambos momentos, teniendo casos en los cuáles el factor determinante para el inicio de tratamiento es la presencia de hemofagocitos en médula ósea, hígado, ganglios o líquido cefalorraquídeo. Cabe destacar que la medición de ferritina solo se realiza en un momento, sin tener seguimiento o determinaciones posteriores.

Aunque en menor porcentaje, el número de casos de pacientes con alteraciones radiológicas o del SNC no son nada despreciables, y aunque no son criterios diagnósticos su presencia eleva la probabilidad de diagnóstico.

En los casos que integran la población en estudio, el lapso de días desde su ingreso hasta el inicio del tratamiento tiene un rango de 0 a 15 días, con una media de 4 días.

Cabe mencionar que los esquemas terapéuticos administrados resultan variados; y no en todos los casos se siguió la pauta dada en las guías de tratamiento HLH 2004: el cuál basa el tratamiento en dexametasona, etopósido y ciclosporina.

En la Tabla 4 se enumera los tipos de tratamiento y el número de pacientes en los cuáles fue aplicado.

**Tabla 8.** Terapéuticas Empleadas

TRATAMIENTO (N=24*)	
Días de internamiento al inicio del tratamiento (media(DS))	% (n)
Dexametasona	10% (2)
Dexametasona + Gammaglobulina	5% (1)
Dexametasona + Ciclosporina + Gammaglobulina	5%(1)
Dexametasona+Ciclosporina	15% (3)
Dexametasona+Ciclosporina+Etopósido	25% (5)
Ciclosporina+Etopósido	5% (1)
Dexametasona+Ciclosporina+Etopósido+Gammaglobulina	30%(6)
Dexametasona+Ciclosporina+Etopósido+Gammaglobulina+Rituximab	5% (1)

Tomando en cuenta que dentro de la población pediátrica la linfocitosis hemofagocítica secundaria se debe en gran medida a procesos infecciosos y de estos, el agente que ha mostrado mayor grado de complicaciones y mortalidad es el VEB; en la siguiente tabla se enumeran los pacientes que fueron infectados por VEB. Destaca que dentro de las defunciones el 45% estuvo presente el VEB y en los pacientes que siguen vivos el 88%.

Es de recalcar que la diferencia entre portadores y no portadores en cuanto a PELOD no es estadísticamente significativa; pero en los pacieres que fallecieron, se ve claramente que los portadores obtienen una escala de PELOD mas alta, lo cual lo hace clínicamente significativo. En cuestión de los vivos la comparación no se puede hacer ya que solo hay un paciente con VEB negativo así que la media es solo su porcentaje de PELOD.

**Tabla 9** Asociación entre pronóstico, presencia de VEB y defunción

PACIENTES EN UTIP	VIVOS (N=9)			DEFUNCION (N=11)		
	VEB+	VEB-	P*	VEB +	VEB -	P*
N %	8 (88%)	1(12%)	0.0701	5 (45%)	6 (55%)	0.2511
PEOLD (media(DS))	27 (25)	84		58 (41)	29 (36)	

\*T de Student para diferencia de medias

En cuanto a la relación del estado nutricional con el grado de mortalidad no existe una asociación estadísticamente significativa. Más clínicamente se puede observar que la mayor parte de los pacientes con DNT fallecieron, por lo que si pudiera existir una asociación clínica . Tabla 6

**Tabla 10.** Asociación entre estado nutricional y defunción

ESTADO NUTRICIONAL	VIVO	DEFUNCION	VALOR DE P*
DNT aguda de intensidad leve	0	4% (1)	0.4304
DNT aguda de intensidad moderada	0	4% (1)	
DNT crónico agudizada de intensidad leve	4% (1)	0	
DNT crónico agudizada de intensidad moderada	0	4% (1)	
DNT crónico compensada	16% (4)	8% (2)	
DNT crónico compensada/eutrófico	0	4% (1)	
Eutrófico	28% (7)	12% (3)	
Obesidad	8% (2)	8% (2)	

\* Prueba exacta de Fisher

Dentro de las complicaciones propias de la linfohistiocitosis hemofagocítica podemos encontrar un alto grado de disfunción orgánica múltiple. En nuestra población se evidencia que la complicación más frecuente es la Hemorragia Pulmonar en un 20%, seguido del Sangrado de Tubo Digestivo Bajo en un 12%, SDRA en un 8%. Dentro de la presentación de Infecciones asociadas destacan: Neumonía por *pneumocystis Jirovecci*, Aspergillosis Pulmonar, Neumonía por atípicos en un 15%.

**Tabla 11.** Complicaciones e infecciones asociadas.

<b>COMPLICACIONES (N=25)</b>	<b>% (n)*</b>
Infiltración SNC	4% (1)
Sangrado de Tubo Digestivo Bajo	12% (3)
Fascitis Necrosante	4%(1)
Hemorragia Pulmonar	20% (5)
Pancreatitis	4% (1)
SDRA	8% (2)
Vasculitis Cerebral	4% (1)
Trastornos del Ritmo	4% (1)
Linfoma de Hodgkin	4% (1)
<b>INFECCIONES (N=25)</b>	<b>%(n)</b>
Histoplasmosis	4%(1)
Sepsis relacionada a catéter ( <i>E.Cholli</i> )	4%(1)
Neumonía por <i>Pneumocystis</i> <i>Jirovecci</i>	15%(3)
Aspergillosis Pulmonar	15%(3)
Neumonía por atípicos	15%(3)
Bcegeitis	4%(1)

## 10. DISCUSIÓN

Es importante mencionar, que aun es difícil distinguir entre las formas familiares y secundarias de LHH a pesar de los avances en el diagnóstico molecular, ya que en nuestro país no contamos con dichas técnicas de forma habitual.

Las formas asociadas a infección de LHH pueden remitir de manera espontánea, sin embargo en la mayoría de los casos suelen asociarse a mayor mortalidad.

Debido a esta línea borrosa que distingue entre una LHH primaria y secundaria, se ha preferido describir este espectro clínico de LHH como un riesgo continuo. La función normal citotóxica de los linfocitos previene la activación grave de células T, que puede llevar a LHH; creando un umbral alto para el desarrollo de la enfermedad en individuos normales. Las mutaciones que afectan estas vías, disminuyen el umbral de manera que se puede desencadenar una LHH por varios procesos infecciosos o por otros estímulos inmunes en individuos con mutaciones completas o graves. Individuos con mutaciones hipomórficas (missense or splice site) pueden desarrollar LHH solamente ante algunas alteraciones inmunes específicas tales como infección por VEB o autoinmunidad sistémica, o en circunstancias especiales (el desarrollo de un linfoma). Entonces, este esquema sugiere que la LHH puede ser una condición verdaderamente poligénica en ciertos individuos aunque esto aun no ha sido demostrado. <sup>1</sup>

Nuestro estudio constó de un análisis descriptivo, retrospectivo, transversal en el cuál se detectaron en un lapso de 4 años un total de 30 casos con el diagnóstico primario o secundario de linfocitosis hemofagocítica, de los cuáles solo pudieron ser incluidos en el estudio 20 pacientes, ya que 5 fueron descartados por ausencia de expediente clínico o expediente incompleto, y los otros 5 se descartaron al no tener estancia en la UTIP.

No se contó con ningún caso de linfocitosis primaria confirmada, siendo todos los casos clasificados como secundaria.

Dentro de la descripción demográfica destaca el número de pacientes con algún grado de desnutrición, ya que solo el 50% se encontraba en una condición eutrófica. Aunque estadísticamente el grado de desnutrición no se asoció con el riesgo de mortalidad de manera significativa, clínicamente si se observó que los pacientes que sufrían algún grado de desnutrición fallecieron, por lo que consideramos que en caso de tener una muestra más grande y descartando otras variables la asociación si puede ser estadísticamente significativa. Los días de internamiento en la unidad de cuidados intensivos se encontraron

en un rango de 4 a 30 días con una media de 12 días, siendo el principal sitio de ingreso el servicio de urgencias.

Dos pacientes contaron con reingresos a la unidad de terapia intensiva pediátrica durante los cuáles fallecieron: el primero de ellos se le hizo el diagnóstico en nuestra unidad iniciándosele tratamiento, con estancia en piso de 8 días y reingreso secundario a neumonía nosocomial, se suspende tratamiento en base a esquema HLH 2004, presentando sepsis relacionada a catéter – sepsis por hongos y fascitis necrosante. En el segundo caso el paciente tiene una estancia de 5 días en nuestra unidad, portador de lupus eritematoso sistémico y con diagnóstico de síndrome de activación macrófaga, recibiendo durante su estancia en terapia intensiva bolos de ciclosporina. Este es egresado y reingresa 12 días después con un cuadro de pancreatitis y aspergilosis pulmonar (recibiendo en su segundo internamiento tratamiento con etopósido), falleciendo. En estos pacientes los ingresos que fueron tomados en cuenta para el análisis fue el primer ingreso, tomando en cuenta su fallecimiento dentro de la mortalidad total.

Dentro de los principales diagnósticos de ingreso destaca las infecciones, alteraciones hematológicas, choque séptico y alteraciones hepáticas; las cuáles entran en el espectro de falla orgánica múltiple que generan la respuesta inflamatoria desproporcionada que presenta la LHH. Lo anterior hace alertar al intensivista que los cuadros de LHH pueden traslaparse dentro de procesos sépticos o fallas multiorgánicas. Ya que el nexo potencial entre la dis- regulación de macrófagos y el desbalance de citocinas aún sigue siendo incierto; basado en la inmunosupresión que produce la sepsis. En la LHH, las anomalías primarias producen activación macrófaga activada por citocinas en contra de una deficiencia inmune preexistente, lo cual lleva hacia una hemofagocitosis y una disfunción orgánica. Con esto ambos eventos fisiopatológicos pueden traslaparse siendo la LHH de difícil diagnóstico.<sup>12</sup>

El índice de mortalidad encontrado en nuestro estudio es similar al reportado en la literatura. Al momento de realizar una búsqueda en PUBMED sobre algún referente en alguna unidad de cuidados intensivos pediátricos solo se encuentra una serie de casos reportados por Mehta en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital St Mary de Londres; en el cuál 3 de 5 casos con LHH fueron ingresados al servicio de UTIP por falla orgánica múltiple posterior a choque séptico. La acidosis metabólica refractaria a corrección se presentó en los tres. Los otros dos casos fueron infecciones localizadas que posteriormente desarrollaron un involucro multisistémico. El diagnóstico se confirmó en 4 de 5 casos posterior a la admisión en terapia intensiva, en base a características histopatológicas de los órganos biopsiados. Las características clínicas consistentes con LHH incluyeron fiebre, falla

hepática, hiperlipidemia y acidosis. Estos pacientes ameritaron de apoyo intensivo multiorgánico. Biopsias de médula ósea, hígado y ganglio confirmaron el diagnóstico en 3 casos durante la enfermedad.<sup>10</sup>

Existe un estudio de similares características al nuestro realizado en una unidad de cuidados intensivos de adultos por Sophie Buyse et al en una unidad de Francia, donde la mortalidad fue del 48%.<sup>12</sup> Las causas de muerte son variadas pero el principal órgano afectado, que concuerda con el mayor número de complicaciones es el pulmón. En nuestra población, el 57% de los casos presenta hemorragia pulmonar, la cuál pudiese ser explicada por la presencia de alteración en la membrana alveolo-capilar secundaria a lesión endotelial aunado a la disminución en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea debido a la infiltración de la médula ósea por hemofagocitos.

Dentro de los objetivos de este estudio, se correlacionó el uso de escalas pronósticas (PIM, PRIMIS, PELOD), con el grado de gravedad presentada por los pacientes al ingreso a nuestra unidad. Cabe recordar que la medición de dichas escalas es en base a condiciones propias del paciente constantes fisiológicas, apoyo orgánico (ventilación), y laboratoriales. Cada una de las escalas realiza una medición en diferentes momentos (Anexo 3, se encuentra las diferentes variables que mide cada una de estas escalas):

- PIM :al ingreso a la unidad de cuidados intensivos
- PRISM: en las primeras 24 horas de estancia
- PELOD: toma en cuenta toda la estancia.

En base a estas se observó que a pesar de no tener una significancia estadística; la escala que mejor correlaciona con el riesgo de defunción es el PELOD, encontrando una media más alta de dicha medición en los casos que fallecieron. Probablemente el tamaño de la muestra es un factor que con injerencia directa, considerando que en caso de aumentar la muestra de estudio se pudiera encontrar una asociación estadísticamente significativa.

El diagnóstico de la linfocitosis en ocasiones se vuelve todo un reto. Los criterios diagnósticos han sido revisados y actualizados por la sociedad internacional del Histiocito y para realizar el diagnóstico se requieren 5 de los 8 criterios ya establecidos en las guías HLH 2004.

De forma adicional a dichos criterios, la evidencia de: células inflamatorias en el LCR (linfocitos o macrófagos) así como proteinorraquia y las alteraciones en el cerebro observadas mediante resonancia magnética son altamente sospechosas de LHH.

Existen otros datos que aunque no se encuentran dentro de los criterios son orientativos en el diagnóstico de la LHH:

A. Los síntomas neurológicos que se presentan en los pacientes con LHH abarcan un amplio espectro desde letargia, parálisis nerviosas, convulsiones y coma.<sup>8, 21</sup>

B. En cuanto a la función hepática la mayoría de los pacientes pueden presentar alteraciones secundario a la hepatitis ocasionada (la LHH debe de ser un diagnóstico diferencial de falla hepática aguda en el caso de encontrar linfocitos que infiltran dicho órgano); cabe mencionar que la combinación de trombocitopenia, coagulación vascular diseminada, falla hepática y disfunción plaquetaria somete a estos pacientes a un alto riesgo de sangrado gastrointestinal y del sistema nervioso central.

C. Las complicaciones pulmonares desarrollan disfunción respiratoria que requiere ingreso a una unidad de cuidados intensivos así como el apoyo con ventilación mecánica invasiva, presentando diversas alteraciones radiológicas como pueden ser: atelectasias, condensaciones, derrames pleurales.<sup>20</sup>

D. Hallazgos diversos: rash, linfadenopatías, hepatomegalia, ictericia, hiper bilirrubinemia con patrón directo, transaminasemia, hipo albuminemia, hiponatremia, elevación de dímero D, elevación de LDH.<sup>18</sup>

En la población que nos compete; hubo diferencias estadísticamente significativas con los siguientes criterios: esplenomegalia y citopenias; observándose un mayor número de pacientes con criterios positivos al momento del ingreso, lo que hace suponer que en más pacientes se pudo haber hecho el diagnóstico temprano, y de esta forma recibir el tratamiento de forma previa.

Puntos importantes a mencionar: Solo en un 55% de los casos se tuvo identificación de hemofagocitos en médula ósea, LCR o biopsia hepática; en el resto de los casos este criterio no se cumplió o no se realizó (4 casos). En cuanto a los niveles de ferritina y en comparación a lo reportado en la literatura mundial en nuestro estudio no encontramos niveles tan altos o mayores a los 5000 µg/ml; teniendo en cuenta que por arriba de este limite esta reportado que la sensibilidad y especificidad aumenta, llegando a tener hasta un 99% con niveles mayores a 10 000 µg/ml.

En cuanto a los triglicéridos, no se realizaron en nuestra unidad mediciones seriadas, por lo que no podemos reportar una disminución en sus niveles; lo anterior tomando en cuenta lo descrito por Okamoto, et al., en 2009 donde reportó en su serie de 28 pacientes con LHH secundaria, que los niveles de triglicéridos correlacionaban positivamente con los niveles de ferritina, el grado de hepatoesplenomegalia, así como con la necesidad de uso de quimioterapia. También demostró que la media en los niveles de triglicéridos disminuía de

manera significativa en aquellos pacientes que mostraron mejoría clínica posterior al tratamiento. <sup>19</sup>

La media que encontramos entre el ingreso y el diagnóstico es de 8 días con una desviación estándar de 8 días, existiendo un retraso en dos pacientes (9 y 15 días respectivamente) en el inicio del tratamiento. Sin embargo, en el 70% de los casos el tratamiento fue iniciado en las primeras 48 horas.

Tomando en cuenta los criterios enumerados en las guías del HLH 2004; cabe mencionar que en nuestro estudio ninguno de los pacientes cuenta con una determinación de Células NK o receptor soluble de IL – 2 realizados o solicitadas por nuestro hospital, sin embargo uno de los pacientes fue trasladado ya con diagnóstico de deficiencia de células NK; lo anterior tema a debate, pudiendo considerar que la mayoría de los pacientes que atendemos son de nivel socioeconómico medio – bajo a bajo; y dichos estudios son realizados en laboratorios extra institucionales con un costo extra. Quedando en el aire la posibilidad de conseguir los medios para la determinación de dichos factores en nuestros laboratorios de investigación de hemato-oncología.

Al no tener disponibilidad de dichos factores; la cantidad de criterios que se cumplen en nuestra población, presentan una media de 5, con desviación estándar de 1.3, presentándose 1 caso de un paciente portador de enfermedad granulomatosa crónica, el cuál fue diagnosticado como una LHH incompleta a la par de una bcgeitis; recibiendo tratamiento propio de la enfermedad en base a interferón gamma, e inicio de protocolo de trasplante de médula ósea.

Como se mencionó de forma previa, existen características que aunque no entran dentro de los criterios orientan hacia el diagnóstico de LHH, dentro de ellos se encontraron 17 casos con presencia de alteración neurológicas o radiológicas pulmonares; lo cuál ratifica la importancia de dichas alteraciones.

El tratamiento se describió de forma previa en este escrito. Antes del inicio de los regímenes terapéuticos modernos, la sobrevida a 1 año de pacientes pediátricos con LHH familiar era cercana a 0%. El primer protocolo terapéutico organizado el HLH-94 dio como resultado una sobrevida de un 55%, con una probabilidad de supervivencia de 62% para pacientes con FLHH posterior a trasplante de células hematopoyéticas. Con la introducción de condicionamiento de intensidad reducida, una experiencia en crecimiento, la supervivencia posterior a trasplante ha mejorado hasta de un 92%. Las mortalidades reportadas en LHH secundaria varía de entre 8 y 22% en LHH de origen reumatológico (SAM) hasta un 18-24% el LHH por VEB. El retraso en el diagnóstico e involucro

multiorgánico se asocian a peor pronóstico, y ya sea una LHH primaria o secundaria, el tratamiento debe de ser iniciado de manera pronta para prevenir daño tisular irreversible.<sup>6</sup>

El tratamiento se encuentra basado en tres medicamentos: Dexametasona, Ciclosporina, Etopósido. Existiendo casos especiales en los cuáles el uso de inmunoterapia de tipo gammaglobulina y monoclonales de tipo rituximab, han mostrado efectividad y disminución de la mortalidad. En nuestro estudio el 55% de los pacientes recibieron esquemas basados en dexametasona, ciclosporina y etopósido, y en un 30% de los casos a dicho esquema se le agrego gammaglobulina. En un expediente se encontró el uso de anticuerpos monoclonales, dicho paciente portador de forma inicial de un Síndrome de Dress al cuál se le agrego como segundo diagnóstico una LHH.

El 45% de los pacientes recibió esquemas diferentes, secundario a causas no especificadas o encontradas dentro del expediente. Con esto podemos concluir que tenemos que estandarizar el tratamiento de nuestros pacientes tomando en cuenta la guías internacionales así como las nuevas tendencias presentadas en cuanto a inmunoterapia se refiere, siendo este un campo prolífico de investigación.

El tratamiento de la LHH no solo se debe de dar en base a la severidad del padecimiento, se debe de tomar en cuenta la causa de base que produjo el padecimiento. El tratamiento debe de incluir la supresión de la respuesta inflamatoria exagerada, la eliminación de las células infectadas por el patógeno, el re establecimiento de la función habitual de los órganos y el tratamiento de la patología de base.

Una de las principales causas infectológicas que se ha asociado como desencadenante en la LHH es la presencia de Virus Epstein Barr; siendo clara la relación en pacientes asiáticos y portadores de inmunodeficiencias. El VEB se aloja en los linfocitos B.

En nuestra revisión se encontró que de los 20 casos 13 (65%) fueron positivos para dicho agente, y de las 11 defunciones 6 se asociaron con VEB. Con esto se corrobora dicha aseveración y se enfatiza la necesidad del diagnóstico pronto y oportuno, ya que se ha mostrado en diversos estudios que mientras se inicie de forma más temprana el tratamiento la mortalidad disminuye, además de que estudios recientes señalan el beneficio de iniciar inmunoterapia en los casos asociados con VEB. Ejemplo de esto es el estudio publicado por DeepakBaby Chellapandian et al., en el año 2013 donde se demuestra que el uso de monoclonales anti CD 20 de tipo rituximab, disminuye la carga viral, los niveles de ferritina, los síntomas inflamatorios.<sup>22</sup>

Dentro de las complicaciones encontradas en la evolución de los pacientes ingresados en UTIP con LHH podemos destacar la Hemorragia Pulmonar y la presencia de sangrados de

tubo digestivo, lo cuál es compatible con la fisiopatología del padecimiento; y es algo que como intensivistas tenemos que tener en mente, para el manejo oportuno de dichos padecimientos. Ahora bien no podemos dejar pasar por alto la presencia de infecciones agregadas por microorganismos oportunistas como pueden ser la Aspergillosis Pulmonar y el *Pneumocystis Jirovecci* condicionado por la desregulación del sistema inmune así como por la depresión medular ocasionada por el tratamiento (quimioterapéuticos).

## 11. CONCLUSION

La LHH es una patología que ha sido objetivo de gran investigación en los últimos años, con lo cuál se ha logrado disminuir en gran medida el porcentaje de mortalidad. Aún así aún continua presentando un riesgo elevado de mortalidad. Se puede sub clasificar en dos tipos primaria o secundaria; la primera ocasionada por alteraciones genéticas bien establecidas y la segundo “disparada” por factores desencadenantes como pueden ser: infecciones, inmunodeficiencias o alteraciones sistémicas. Investigaciones y estudios recientes refutan dicha sub clasificación mencionando que las alteraciones genéticas son la base de dicho padecimiento en todos los casos.

Se debe de tener una alta sospecha diagnóstica ya que el espectro secundario a las alteraciones propias de citosinas y respuesta inflamatoria puede traslaparse en casos de sepsis o choque séptico. Los criterios diagnósticos se encuentran bien establecidos y actualmente se estudian opciones moleculares para un diagnóstico mas pronto y eficaz.

Pudimos observar que nuestra población tiene un comportamiento similar a lo evidenciado en reporte de casos y estudios aislados a nivel mundial. Ya que hasta la fecha no se cuenta con un estudio multicéntrico por la complejidad del cuadro. Al ser nuestra institución un Hospital de tercer nivel, la casuística presentada en los años estudiados es importante, lastimosamente sin poder completar el análisis de todos los casos por falta de expedientes o parte de estos. Ahora bien, existe algunos casos de remisión espontánea que no cursan en ningún momento con alteraciones orgánicas que requieran su ingreso a una unidad de terapia intensiva pediátrica. Dentro del espectro de pacientes, contamos con toda la gama de presentaciones del LHH: asociada a malignidad, síndrome de activación de macrófagos, secundaria a infecciones.

Dentro de las propuestas que podemos realizar a partir de este estudio es el abordaje completo, pronto y eficaz, ante la sospecha diagnóstica con lo cuál se pueda iniciar de forma temprana un tratamiento adecuado. Tomando en cuenta ls nuevas opciones terapéuticas en cuanto a inmunoterpia se refiere, las complicaciones de la quimioterapia, y el tener claro que parte fundamental del tratamiento es la eliminación del proceso que condujo a él. Se debe de trabajar en forma conjunta con el servicio de genética con el fin de corroborar alteraciones puntuales ya conocidas que conlleven al desarrollo de dicha patología, tomando en cuenta el importante sustrato genético que tiene.

## 12. LIMITANTES

A. No se pudo diferenciar mediante estudios genéticos los casos en los cuáles contábamos con alteraciones genéticas, tomando en cuenta la historia familiar, asumimos que todos los casos son de tipo secundario

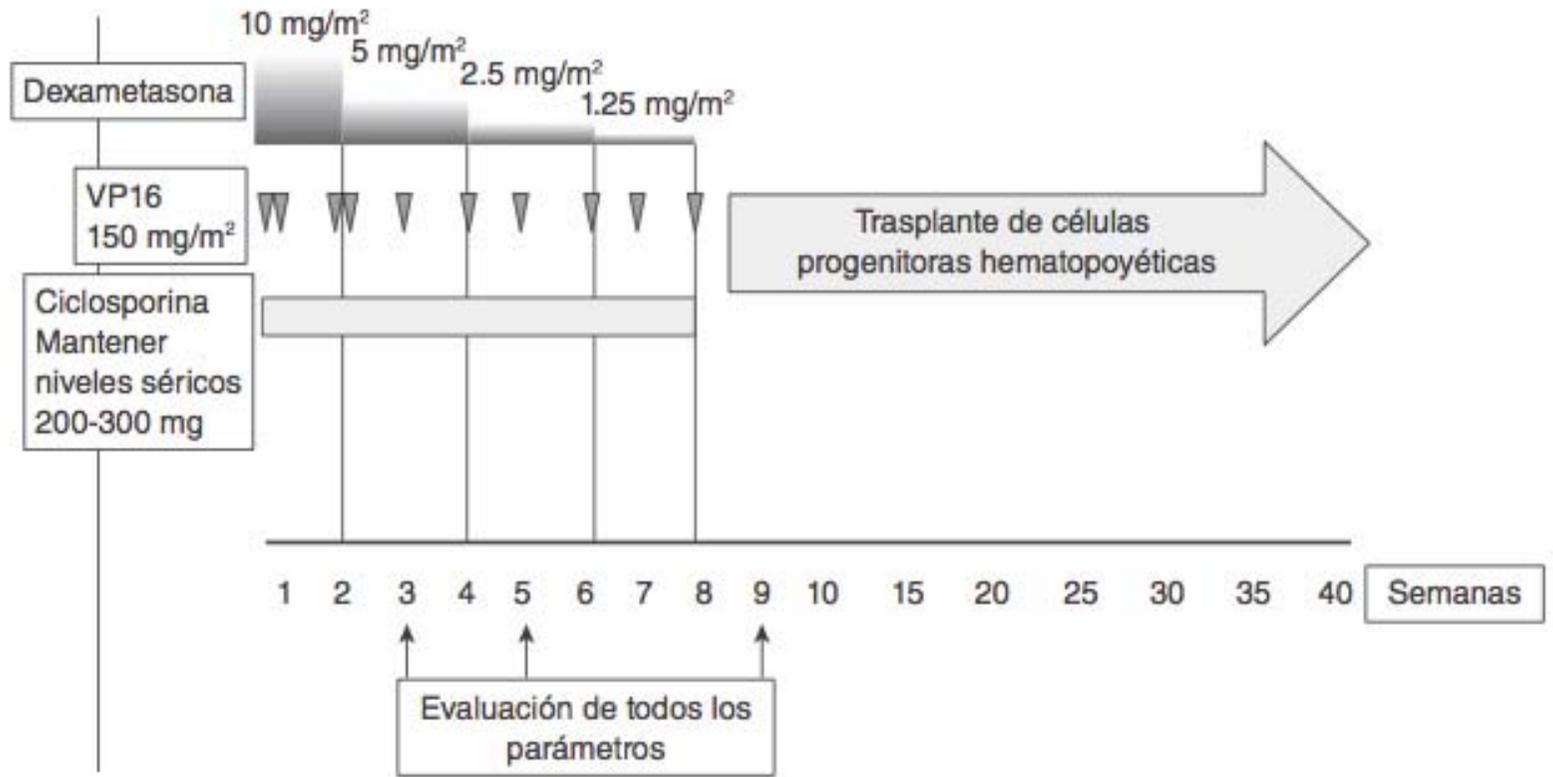
B. El tamaño de la muestra es pequeño, razón por la cuál algunas de las mediciones aunque tuvieron relevancia clínica no mostraron lo mismo en el análisis estadístico, dentro de estas encontramos: correlación PELOD vs mortalidad, correlación VEB vs mortalidad, relación estado nutricional vs mortalidad

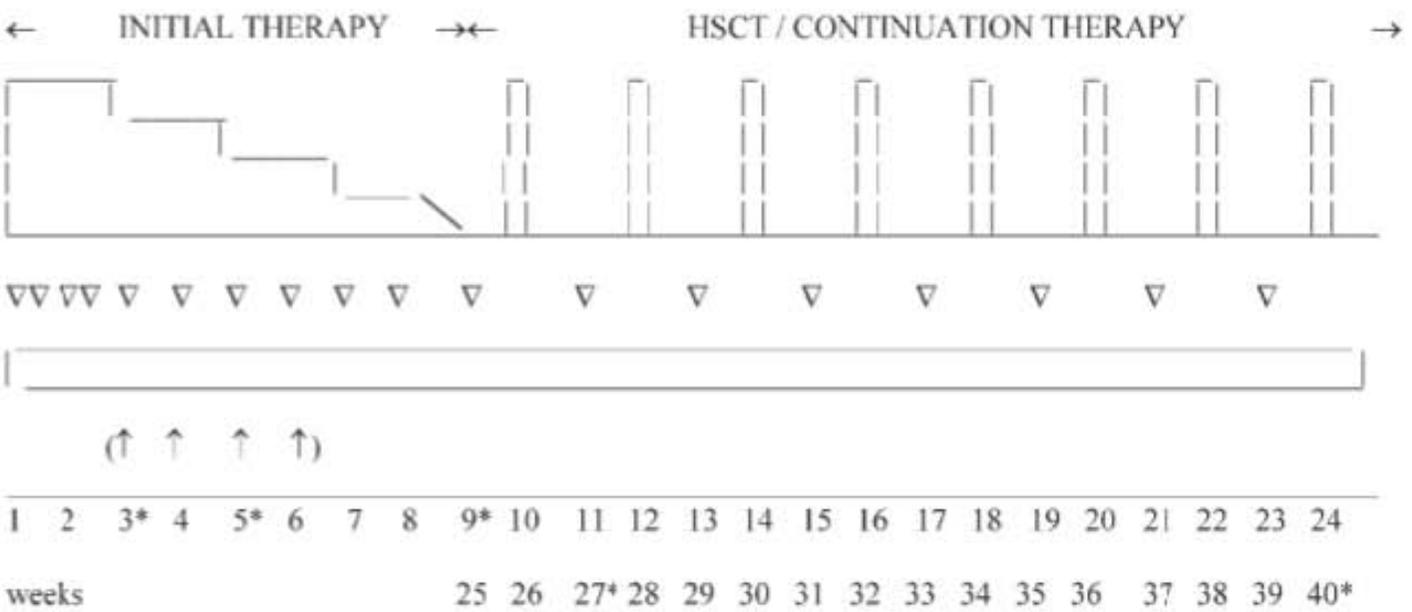
C. No contamos con mediciones seriadas de triglicéridos o ferritina; D. No se realizó en ningún caso la medición de células Nk o factor soluble de Il 2

D. Los esquemas terapéuticos no estuvieron apegados a lo normado en un porcentaje nada despreciable

## 13. ANEXOS

ANEXO 1. PROTOCOLO HLH-2004: FASE INICIAL DE TERAPIA





**ANEXO 2. TRATAMIENTO ESQUEMATIZADO COMPLETO DEL PROTOCOLO HLH-2004.**

VP-16: Etopósido, I.T.: Terapia intratecal, HSCT: trasplante de células madre hematopoyéticas. <sup>4</sup>

**ANEXO 3. PELDOD**

## (SCORE DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA LOGÍSTICA PEDIÁTRICA)

SCORE	0	1	10	20
<b>Neurológico</b> - E. Coma Glasgow - Reacción pupilar	12-15 y Ambas reactivas	7-11 -	4-6 o Ambas fijas	3 -
<b>Cardiovascular</b> - Frecuencia cardíaca (lat/min) < 12 años ≥ 12 años - Presión arterial sistólica (mm Hg) < 1 mes 1 mes-1 año 1 año-12 años ≥ 12 años	≤ 195 ≤ 150 y > 65 > 75 > 85 > 95	- - - - - -	> 195 > 150 o 35-65 35-75 45-85 55-95	- - - < 35 < 35 < 45 < 55
<b>Renal</b> - Creatinina (μmol/L) < 7 días 7 días-1 año 1 año-12 años ≥ 12 años	< 140 < 55 < 100 < 140	- - - -	≥ 140 ≥ 55 ≥ 100 ≥ 140	- - - -
<b>Respiratorio</b> - PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> - PaCO <sub>2</sub> (Kpa) - Ventilación mecánica	> 9,3 y ≤ 11,7 y No ventilación	- - - Ventilación	≥ 9,3 o > 11,7	- -
<b>Hematológico</b> - Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L) - Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	> 4,5 y ≥ 35	1,5-4,4 o < 35	< 1,5 -	- -
<b>Hepático</b> - Transaminasa aspartato (IU/L) - Tiempo de protrombina o INR	< 950 y > 60 (< 1,40)	≥ 950 o ≤ 60 (≥ 1,40)	- -	- -

- Letourtre S, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19:399-410.
- Letourtre S, et al. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.

## ANEXO 4 PIM II

### (INDICE PEDIATRICO DE MORTALIDAD)

Variables	Valores (sí = 1; otros casos = 0)	Beta
Ingreso electivo		0
Recuperación post-procedimiento invasor		0
Post-CCV extracorpórea		0
Diagnóstico de alto riesgo		0
Diagnóstico de bajo riesgo		0
No respuesta pupilar a la luz intensa (> 3 mm y ambas fijas)		0
Ventilación mecánica En cualquier momento durante la 1ª hora en UCIP		0
Presión arterial sistólica (mm Hg)	(120, si no se dispone)	0,01395
Exceso de base (mEq)	0	0,1040
FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> 100/PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	0	0,2888
<b>Índice de muerte predecible</b>		

- Shann F, et al. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997;23:201-7.

XIX. 20. PEDIATRIC RISK OF MORTALITY SCORE (PRISM III)

Cardiovascular/neurológico/signos vitales (1-6)

Tensión arterial sistólica (mm Hg)		
Medida:	Score = 3	Score = 7
Neonato	40-55	< 40
Bebé	45-65	< 45
Niño	55-75	< 55
Adolescente	65-85	< 65

Frecuencia cardíaca		
Medida:	Score = 3	Score = 4
Neonato	215-225	> 225
Bebé	215-225	> 225
Niño	185-205	> 205
Adolescente	145-155	> 155

Temperatura	
Medida:	Score = 3
Todas las edades	< 33 °C o > 40 °C

Reflejos pupilares		
Determinaciones:	Score = 7	Score = 11
Todas las edades	Una fija	Ambas fijas, una reactiva

Estatus mental	
Medida:	Score = 5
Todas las edades	Estupor/Coma (Glasgow < 8)

**Acido-base/gases sanguíneos (1, 2, 7, 8)**

Acidosis (CO <sub>2</sub> total (mmol/L) o pH)		
Medida:	Score = 2	Score = 6
Todas las edades	pH 7,0-7,28 o CO <sub>2</sub> total 5-16,9	pH < 7,0 o CO <sub>2</sub> total < 5

CO <sub>2</sub> total (mmol/L)	
Medida:	Score = 4
Todas las edades	> 34,0

pH		
Medida:	Score = 2	Score = 3
Todas las edades	7,48-7,55	> 7,55

PaO <sub>2</sub>		
Medida:	Score = 3	Score = 6
Todas las edades	42,0-49,9	< 42

PCO <sub>2</sub> (mm Hg)		
Medida:	Score = 1	Score = 3
Todas las edades	50,0-75,0	> 75

**Test bioquímicos (1, 2, 9)****Glucosa**

Medida:	Score = 2
Todas las edades	> 200 mg/dl

**Potasio**

Medida:	Score = 3
Todas las edades	> 6,9

**Creatinina**

Medida:	Score = 2
Neonato	> 0,85 mg/dl
Bebé	> 0,90 mg/dl
Niño	0,90 mg/dl
Adolescente	1,30 mg/dl

**BUN**

Medida:	Score = 3
Neonato	> 11,9 mg/dl
Resto de edades	> 14,9 mg/dl

**Test hematológicos (1, 2)****Leucocitos (cel/mm<sup>3</sup>)**

Medida:	Score = 4
Todas las edades	< 3,000

**Tiempo de protrombina**

Medida:	Score = 3
Neonato	PT > 22,0 o PTT > 85,0
Resto de edades	PT > 22,0 o PTT > 57,0

**Plaquetas (cel/mm<sup>3</sup>)**

Medida:	Score = 2	Score = 4	Score = 5
Todas las edades	100.000-200.000	50.000-99.000	< 50.000

Total PRISM III score: .....

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. RISMA, Kimberly, et al., Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Current Opinion in Pediatrics* 2012, 24:9-15.
2. OKABE Toshimasa, What Intensivists Need to Know About Hemophagocytic Syndrome: An Underrecognized Cause of Death in Adult Intensive Care Units, *J Intensive Care Med* 2012 27: 58 originally published online 21 January 2011
3. TOTHOVA Zuzana, et al., Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management. *Journal of Intensive Care Medicine*. (2014) 1-12.
4. HENTER Jan-Inge, et al., HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
5. PAREKH, Chintan, et. al., Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with chronic granulomatous disease. *Pediatric Blood Cancer* 2011;56:4660-462
6. WEITZMAN Sheila, Approach to Hemophagocytic Syndromes. *American Society of Hematology, Consultative Hematology II: Difficult Pediatric Consultations*. Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, 2011, 178-183
7. TANG, Yong-Min, Xu Xiao-Jun, Advances in Hemophagocytiv Lymphohistiocytosis: Pathogenesis, early diagnosis /differential diagnosis, and treatment *The Scientific World Journal* (2011) 11, 697-708.
8. FILIPOVICH, Alexandra H, et. al., The Expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 11: 512-516.
9. ESPINOZA y cols. Síndrome Hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta de México*. 2013;149:431-7
10. MEHTA N, et al. Proceedings of the Intensive Care Society and Riverside Group "State of the Art Meeting" Abstracts: Haemophagocytic Lumphohistiocytosis (HLH) on the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 84 (5):659P – 92P (2000)

11. GOODMAN & GILMAN Las Bases farmacológicas de la Terapéutica 12a. Edición, 2011.
12. BUYSE, Sophie et al., Critical care management of patients with hemophagocytiv limphohistiocytosis, *Intensive Care Medicine* (2010) 36:1695-1702
13. SHIRAISHI, Akira, et al., Treatment of Choice of Immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2012;59: 265-270
14. QIANG, Qin, et al., Prevalenco of coinfection in children with Epstein-Batt virus-associated hemophagocytiv lymphohistiocytosis. *Pediatric Hematology Oncology* 2012;34:e45-48
15. MEHTA Rotesch, Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Medical Oncology* (2013) 30: 740
16. IMASHUKU S, et al., Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:2665-2673.
17. BREakey V, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis onset during induction therapy for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2008;30:956-958.
18. BHASIN Aarti, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A diagnostic Dilemma: Two cases and Review. *Clinical Pediatrics*, 2013 52:297
19. OKAMOTO M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine*. 2009;48(10):775-781.
20. USMANI, et al. Advances in understanding the pathogenesis of HLH; G. Naheed Usmani, Bruce A. Woda, Peter E. Newburger; *British Journal of Hematology* 2013
21. HADDAD E, et al. Frecuency and severity of central nervous system lesión in hemophagocytic limphohistiocytosis; *Blood* 1997

22. CHELLAPANDIAN; DeepakBabu Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens; *British Journal of Hematology* 2013