



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**

**FRECUENCIA Y ASPECTOS CLINICOS Y PARACLINICOS AL MOMENTO
DEL DIAGNOSTICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA
REACTIVA EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
GENERAL**

**DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DE ENERO DEL 2003 A ENERO DEL 2008**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DR. FERNANDO GARCIA MARTINEZ

ASESOR

DR. SERGIO JOAQUIN FRANCO ORNELAS



MÉXICO, D.F. 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.

DR. JORGE E. MENABRITO TREJO
JEFE DE DIVISION
DE PETRIATRIA MEDICA

DR. MARIO GONZALEZ VITE
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PETRIATRIA MEDICA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA

DR. SERGIO JOAQUIN FRANCO ORNELAS
ASESOR DE TESIS
MEDICO PEDIATRA
ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
CMN "LA RAZA"

A MI HI HIJO FERNANDITO

Por haber sido la inspiración de mis objetivos

A MI HERMANA YOLA

A quien le debo todo lo que soy

A MI MAMA EVA +

Que siempre confió en mí

A MI FAMILIA

Por el apoyo siempre brindado, en especial a María del Carmen

A MIS GRANDES AMIGOS YOLA Y JAIME

Quienes compartieron conmigo todo el camino de la residencia

A MI ASESOR DR. FRANCO

Por el apoyo siempre brindado para la realización de esta tesis y su gran amistad

A todos ellos..... MUCHAS GRACIAS

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXOS.....	19

RESUMEN

FRECUENCIA Y ASPECTOS CLINICOS Y PARACLINICOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA REACTIVA EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DE ENERO DEL 2003 A ENERO DEL 2008

La Linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad que tiene en común la activación de células del sistema fagocítico mononuclear y que forma parte de un grupo de enfermedades en las que están involucradas los histiocitos. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) comprende dos tipos diferentes de la enfermedad que dificulta la distinción entre las mismas, la primaria y la forma secundaria. La primaria es una forma autónoma recesiva familiar. La forma secundaria se desarrolla por el resultado de una activación inmunológica, probablemente causada a proceso infeccioso severo.

Los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico de la enfermedad son:

Fiebre mayor o igual a 7 días, hepatomegalia y esplenomegalia.

Los criterios paraclínicos que confirman el diagnóstico son: Citopenias (bicitopenia o pancitopenia). Hipertrigliceridemia. Hipofibrinogenemia, Disfunción hepática con elevación de aminotransferasas. Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.

Criterios histopatológicos: Hemofagocitosis en medula ósea, o bazo, o nódulos linfáticos. Sin tratamiento la enfermedad usualmente es fatal en menos de 2 meses.

OBJETIVO:

Conocer la frecuencia y los aspectos clínicos y paraclínicos de la Linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva al momento del diagnóstico de la en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza, del centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social. En un periodo comprendido de enero del 2003 a enero del 2008.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaran de manera retrospectiva los expedientes de pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva del servicio de hematología pediátrica del periodo comprendido de enero de 2003 a Enero de 2008, tomando en cuenta las siguientes variables: Edad, sexo, fiebre, esplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipertrigliceridemia., hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en medula ósea, bazo, hígado y/o nódulos linfáticos

Se realizara estadística descriptiva observando frecuencia y tasas de cada una de las variables y con la información que se capture se vera la posibilidad de realizar un modelo de regresión logística

INTRODUCCIÓN

Entendemos por histiocitosis un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracteriza por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF) en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser localizada o bien generalizada.

Clásicamente la Sociedad Internacional del Histiocito (Histiocyte Society) las clasifica en tres grandes grupos: ¹

Histiocitosis Tipo I:

Histiocitosis de células de Langerhans.

Histiocitosis tipo II: Histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis cefálica benigna. Xantogranuloma juvenil, Xantoma *disseminatum*, Xantoma papular, Xantogranuloma juvenil, Histiocitoma eruptivo generalizado, Reticulohistiocitoma
- Linfocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva)
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de RosaiDorfman)

Histiocitosis tipo III: Histiocitosis malignas.

- Leucemia aguda monocítica (FAB M5)
- Histiocitosis maligna
- Linfoma histiocitario verdadero

El término linfocitosis incluye en grupo de desordenes que tiene en común lesiones acompañadas de células del sistema fagocito-mononuclear y/o células dendríticas.

La Linfocitosis hemofagocítica es una enfermedad que tiene en común la activación de células del sistema fagocítico mononuclear y que forma parte de un grupo de enfermedades en las que están involucradas los histiocitos. ¹

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) comprende dos tipos diferentes de la enfermedad que dificulta la distinción entre las mismas, la primaria ¹ y la forma secundaria. ²

La primaria es una forma autosómica recesiva familiar (LHF), tiene una incidencia de 1 en 50000 recién nacidos vivos ³, LHF es un tipo de enfermedad fatal, con una sobrevivencia media de menos de 2 meses después del diagnóstico, y se presenta principalmente durante la infancia y niños menores. ⁴ A pesar de su nombre la historia familiar es negativa, y quizá la LHF se asocia a procesos infecciosos que probablemente desencadenan la enfermedad. ⁵

La forma secundaria (sHLH) se desarrolla por el resultado de una activación inmunológica resultante de la activación del estado inmunológico, probablemente causada a proceso infeccioso severo. sHLH esta patología se describe en

inmunocomprometidos causado por procesos virales ⁶ por lo tanto la mayoría de los pacientes con sHLH se encuentren absolutamente inmunocomprometidos. El síndrome quizá desarrolla malignidad según la presentación clínica, su forma de presentación y evolución a la malignidad va a depender su evolución y tratamiento.

En la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) se encuentran involucrados diversos fenómenos patológicos.

Un incremento desproporcionado de las citocinas, secretadas por los macrófagos activados así como los linfocitos T. ⁵

Las citocinas involucradas son: interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 2 (IL-2), interleucina 12(IL-12), factor estimulante de colonias de macrófagos (FSCGM). ^{6,7}

Se ha comprobado la presencia de interleucina 18 (IL-18), ⁸ la cual es una proteína pro inflamatoria que se produce en los macrófagos y cuya función es la de inducir producción de interferón gamma, por los linfocitos T y por las células Natural Killer (NK). ⁹

También induce la expresión de una proteína específica FASL (fas ligando), en los linfocitos incrementando la capacidad de citotoxicidad y apoptosis de los mismos, se ha demostrado que los niveles séricos elevados de interleucina 18 (IL-18), se relacionan con datos de actividad en la linfohistiocitosis hemofagocítica. ⁹

La interleucina 18 (IL-18), induce potencialmente la actividad de interferón gamma (IFN- γ), solo en la presencia de otros estímulos tales como: interleucina 12 (IL-12), interleucina 2 (IL-2) y Anti – CD3.

El FASL, se considera responsable de la disfunción hepática, debido a que causa apoptosis de los hepatocitos. ⁹

La expresión de FASL, no solo es dada por las citocinas IL-2, IL-12, IL-18, sino que deben ser involucradas más citocinas.

También se ha observado actividad disminuida de las células NK, en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica, la IL-18, incrementa la actividad de las células NK. ⁹

Los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico de la enfermedad son:

Fiebre mayor o igual a 7 días, hepatomegalia y esplenomegalia. ⁷

Palidez, ataque al estado general y otros menos frecuentes:

Síntomas neurológicos menores al 25%, linfadenopatías, edema, rash en piel, ictericia. ¹⁰

Existen un gran número de manifestaciones agregadas propias a la afectación del sistema inmunológico como son infecciones bacterianas, que ocupan el mayor grupo

por su frecuencia, por agentes virales e incluso por oportunistas donde es común la afección por hongos.¹¹

Los criterios paraclínicos que confirman el diagnóstico son:

Citopenias (bicitopenia o pancitopenia)

Hipertrigliceridemia

Hipofibrinogenemia

Disfunción hepática con elevación de aminotransferasas

Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo¹²

Criterios histopatológicos:

Hemofagocitosis en médula ósea, o bazo, o nódulos linfáticos¹³.

Una de las nuevas adiciones en los criterios es baja actividad de las células NK, hiperferritinemia, niveles elevados de IL-2. Por lo tanto 5 de 8 criterios se pueden presentar, pero los pacientes con diagnóstico molecular de HLA, no necesariamente necesita de los criterios.

Diagnóstico diferencial.

Muchas condiciones pueden presentarse en la presentación de la LHH, incluyendo procesos malignos (leucemia, linfoma y otros tumores sólidos), así como enfermedades reumatológicas. En adición de estas enfermedades las cuales se pueden confundir con LHH durante su curso clínico es el síndrome linfoproliferativo y síndromes de Chédiak-Higashi y Griscelli tipo 2¹⁴. Algunos diagnósticos diferenciales son con la histiocitosis de células de langerhans, intolerancia a la proteína lisinúrica¹⁵, inmunodeficiencia combinada severa¹⁶, síndrome de DiGeorge y síndrome de Omenn¹⁷.

El síndrome de activación de macrófagos (SAM), es una seria complicación de la artritis reumatoide sistémica y de otros procesos inflamatorios en pediatría, es imperativo como causa una excesiva activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos. Esta es una complicación de enfermedades autoinmunes en adultos. El reconocimiento de SAM puede ser secundario ó a síndromes hemofagocíticos reactivos, se ha propuesto un renombre acordando la clasificación de desordenes histiocíticos¹⁸.

Sin tratamiento la enfermedad usualmente es fatal en menos de 2 meses. Con la introducción de la quimioterapia se han reportado sobrevida a más largo plazo, y el riesgo de recaídas o de segunda neoplasia es alto. Por lo que actualmente se propone el Transplante de médula ósea (TMO), reportándose tasas de sobrevida de hasta 43% de 2 a 5 años post transplante.¹⁹

En la literatura no se encuentran estudios actualizados de esta enfermedad. En base a esto, resulta relevante el estudio de la presentación clínica y la epidemiología en nuestro país, ya que actualmente no contamos con referencias nacionales al respecto basándonos únicamente en la literatura internacional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es la frecuencia y las características clínicas y paraclínicas de Linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos, en el servicio de hematología pediátrica del hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia y los aspectos clínicos y paraclínicos de la Linfocitosis hemofagocítica reactiva al momento del diagnóstico de la en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza, del centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social. En un periodo comprendido de enero del 2003 a enero del 2008.

MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal
Observacional
Descriptivo
Retrospectivo

2.- LUGAR. El estudio se realizará en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad, con área de influencia en la población del norte de la Ciudad de México y los estados de México e Hidalgo.

3.- POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 15 años 11 meses de edad de ambos sexos, que sean derechohabientes del IMSS adscritos al CMR atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de enero de 2003 a enero de 2008.

4.- METODOLOGIA

Para la realización del presente estudio se solicitara al servicio de hematologia pediatria el numero de ingresos en los últimos 5 años de un periodo comprendido de Enero del 2003, a Enero del 2008; y se dirigirá un carta con atención al jefe del departamento de Archivo Clínico del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, solicitándole de la manera más atenta se nos permita el acceso para consultar los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con dx de LHH, en el periodo de tiempo antes mencionado, entregándole previamente una relación de los pacientes captados en el servicio de hematología pediátrica de nuestro hospital con el diagnóstico mencionado, una vez logrado esto, se procederá a revisar los expedientes, para obtener la información necesaria, tomándose en cuenta las siguientes variables:

Edad
Sexo
Fiebre
Esplenomegalia
Leucopenia
Trombocitopenia
Anemia
Hipertrigliceridemia
Hipofibrinogenemia

Hemofagocitosis en medula ósea, bazo, hígado y/o nódulos linfáticos

Una vez recopilada la información se procederá al vaciado de los datos a las hojas de recolección de datos, para posteriormente continuar con el análisis de los resultados.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Se incluirán todos los pacientes pediátricos de edades entre 1 mes de vida a 15 años 11 meses.
- 2.- Se incluirán pacientes de ambos sexos
- 3.- Que sean derechohabientes del IMSS con adscripción al CMN La Raza
- 4.- Se incluirán pacientes que tengan diagnóstico de LHH

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con bicitopenia o pancitopenia en los que la causa precipitante documentada no sea LHH.

CRITERIOS DE ELIMINACION

No aplica

RESULTADOS

Se revisaron de manera retrospectiva los casos reportados de LHH en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza en el periodo de enero de 2003 a enero de 2008, obteniendo los siguientes resultados:

De un total de 3506 niños que ingresaron al servicio de hematología pediátrica, se reportaron 32 casos de LHH diagnosticada por aspirado de medula ósea (frecuencia de 0.0091). (*cuadro 1*)

Se revisaron los expedientes de dichos pacientes, excluyéndose 4 de los mismos por no localizar expediente.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 28 niños, 16 pacientes (57%) corresponden al sexo femenino, mientras que 12 (43%) son del sexo masculino. (*Grafico 1*).

Con respecto a la distribución por grupo de edad se encontró:

- De 0 a 1 mes 1 paciente (4%), de 1 mes a 1 año 11 meses 10 pacientes (36%); de 2 años a 5 años 11 meses 9 pacientes (32%); de 6 años a 11 años 11 meses 6 pacientes (21%) y de 12 años a 15 años 11 meses 2 pacientes (7%). (*Grafico 2*)

- Observando una media de edad de aparición de 4 años 9 meses, con una moda de 4 años. (*Grafico 3*)

- Los datos clínicos se analizaron encontrándose:

- Presencia de fiebre en 18 pacientes lo cual representa el 64%. Con una temperatura promedio de 38.4 en estos pacientes. (*Grafico 4*)

- La hepatoesplenomegalia se presento en 18 (64%) pacientes. (*Grafico 5*)

- Los datos paraclínicos que se incluyeron en el siguiente estudio Citopenias: anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. Observando lo que a continuación se describe:

- 26 pacientes presentaron citopenia de una o más líneas celulares (93%) y solo dos pacientes no la presento (7%)

- La anemia se presentó en 23 pacientes (82%) siendo ausente en 5 pacientes (18%). (*Grafico 6*)
- Leucopenia se encontró en 13 pacientes (46%) y con cifras de leucocitos normales encontramos 15 pacientes (54%). (*Grafico 7*)
- Encontramos trombocitopenia en 19 pacientes (68%) y 9 pacientes con cifras de plaquetas dentro de normalidad (32%). (*Grafico 8*)
- En 12 pacientes (43 %) no se encontró hipertrigliceridemia ni hipofibrinogenemia, encontrando una de estas o ambas en 16 pacientes (57%).
- Hipertrigliceridemia se presentó en 15 pacientes (54%) y en 13 pacientes con triglicéridos normales (46%). (*Grafico 9*)
- La hipofibrinogenemia se encontró en 8 pacientes (29%) y ausente en 20 pacientes (71%). (*Grafico 10*)

DISCUSION

La frecuencia de de LHH en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza se determino en base al numero de ingresos al servicio de Hematología pediátrica en el periodo comprendido de enero de 2003 a enero de 2008 con un resultado de 0.013/1000 ingresos/paciente. Observando que efectivamente se trata de una enfermedad poco frecuente, teniendo en cuenta que el estudio fue realizado en una unidad de concentración, lo que se encuentra acorde con lo reportado en la literatura internacional.³

Con relación al sexo encontramos mayor número de casos en el sexo femenino con una relación 1.3 a 1 lo cual no mostró diferencia significativa con respecto al sexo ($p = 0.47$).

Por grupo etáreo se encontró una mayor incidencia en lactantes y preescolares con un total de 19 casos, que representa el 68% de los pacientes con la enfermedad. Lo cual muestra una diferencia con la literatura internacional que señala una mayor frecuencia en lactantes presentándose en el 80% en estos con una mayor afección en menores de 6 meses.⁴

En los datos clínicos que se analizaron pudimos obtener que tanto la fiebre como la hepatoesplenomegalia se encontró en un mismo numero de pacientes (64%) siendo estos parte de los criterios diagnósticos en la presentación clínica de a enfermedad.

Las citopenias se incluyen como criterios para el diagnostico presentándose en este estudio en 26 pacientes (93%), (*Grafico 11*). La anemia (82% de los casos) fue la mas frecuente y la leucopenia la de menor frecuencia (46%).

Tanto la hipofibrinogenemia como la hipertrigliceridemia se consideran un criterio diagnostico, observando en el presente estudio que 16 pacientes (57%) presenta una o ambas alteraciones. (*Grafico 12*)

En nuestro estudio el diagnostico de LHH reactiva se corrobora en el 100% de los casos por Aspirado de Medula Ósea.

Dentro de las recomendaciones internacionales para el diagnostico de LHH Reactiva se considera Baja Actividad de las células NK, por deficiencia de perforina que produce actividad anormal de estas células; la hiperferritinemia se considera de alto valor diagnostico teniendo una sensibilidad del 84%. Los niveles elevados de IL-2R se considera también como un parámetro de elevada sensibilidad (93%).

Desafortunadamente en nuestra unidad no se cuenta con los recursos para la realización de los mismos por lo cual no fueron incluidos como variables de estudio.

Se cuenta también con el diagnostico por biología molecular identificando la alteración en el gen de la perforina. Sin embargo tampoco se cuenta con este recurso en la unidad.

CONCLUSIONES

La LHH Reactiva es un padecimiento poco frecuente en nuestra unidad. Concluyéndose que no hay predominio en cuanto al género con discreta frecuencia en el sexo femenino.

El grupo atareo mas afectado son los menores de 5 años 11 meses con predominio en menores de dos años.

La fiebre y las visceromegalias son criterios diagnósticos importantes corroborándose la presencia de los mismos al diagnostico.

De los aspectos paraclínicos la citopenia es la que cuenta con un mayor peso estadístico para el diagnostico ya que se observo en el 93% de los pacientes.

La hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia fueron los paraclínicos con menor valor estadístico para el diagnostico.

Los criterios clínicos y paraclínicos estudiados son insuficientes para llegar a un diagnostico oportuno de LHH Reactiva debido a que varias entidades nosológicas presentan un cuadro inicial muy similar.

El diagnostico definitivo de Linfocitosis hemofagocítica reactiva en todos los pacientes se confirma mediante Aspirado de Medula ósea. En nuestro estudio encontramos que los signos clínicos mas frecuentes fueron la Fiebre y la Hepatoesplenomegalia que podían encontrarse como signos concurrentes en un mismo paciente o por separado. Por otra parte, dentro de los estudios paraclínicos la biometría hemática mostró la presencia de citopenias en la mayoría de los casos con una $p < 0.02$ ("Z" para proporciones); siendo los mas frecuentes la anemia seguida de la trombocitopenia. Se debe de considerar que el numero de muestra es pequeño debido a lo poco frecuente de la enfermedad por lo que si se amplia el universo a estudiar los valores estadísticos se modificarían a favor de encontrar mayor relevancia estadística en otras variables diagnosticas lo cual se podría lograr con la realización de un estudio multicéntrico. Nosotros consideramos, los resultados que obtuvimos se asemejan a lo reportado por la literatura Universal.

BIBLIOGRAFIA

1. Henter J. Soder O. Ost A. incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80: 428-435.
2. *Mourad Tiab F, Mechinaud, Harousseau JL:* Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 13: 163-78.
- 3.- *Favara, et al:* Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
3. Janka G. Elinder Gm Inashuku S et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:435-444
4. Henter J. Elinder G. Ost A. And the FHL study group of the histiocyte society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *sem Oncol.* 1991;18: 29-33.
5. Imashuku S. Ikushima S. Hibi S. Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan ; Epidemiological studies. *Int J Pediatr Hematol/Oncol.* 1994; 1:241-246.
6. Aukrust Pal.Froland Stig.release of cytokines, soluble cytokine receptors and, interleukin-1 receptor antagonist, after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood.* 1994; 84: 2136-2143.
7. KompDrane. Mac Namara James, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood.* 1989;73 (8); 2128-2132.
8. Henter J. Elinder G. Soder O. Hiper cytokinemia in familial HH. *Blood.* 1991; 78 (11), 2918-2922.
9. Takada. Hidetoshi. Ohga. Over secretion of IL-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis, a novel marker of disease activity. *British J. Haematol.* 1999; 106 (1): 182-190.
10. Kataoka. Todd S. Mariota Y. Impaired natural Killer activity and expression of interleukin 2 receptor antigen in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis *Cancer;* 1990; 65: 937-940.

11. Henter. Arico, Egeler. HLH.94; A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medical. Ped Oncol.* 1987; 28: 342-347.
12. Shinsoki Imashuku, Hibi. Tabata Biomarker and morphological characteristic of Epstein Barr virus related Hemophagocytic L. *Med Ped. Oncol.* 1998; 31: 131-137.
13. Janka GE. Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 1990; 140: 221-230.
14. Ladiseh S. Jaffe ES. The histiocytosis in Pizzo, principles and practice of pediatric oncology. *Oncol* 1989; 4: 491-504.
15. Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis; A hemophagocytic síndrome. *Semi Diagnos Pathol.* 1992; 9: 63-74.
16. Pérez. N. Vireliezer J. Impaired natural Killer activity in Lymphohistiocytosis síndrome *J. Pediatr.* 1984; 104: 569-573.
17. Ouachee-Chardin M, Elie C. de Saint Basile G. et al Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117:743-750.
18. Cooper N Rao K Glimour K et al. Stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006;107:1233-1236.
19. Jan-Inge Henter, Maurizio Arico, R. Maaten Egeler Gordan Elinder, Blaise E. Favara et al. HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; *Medical and Pediatric Oncology* 1997;28:342-247

**FRECUENCIA DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA
REACTIVA EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DE ENERO DEL 2003 A ENERO DEL 2008**

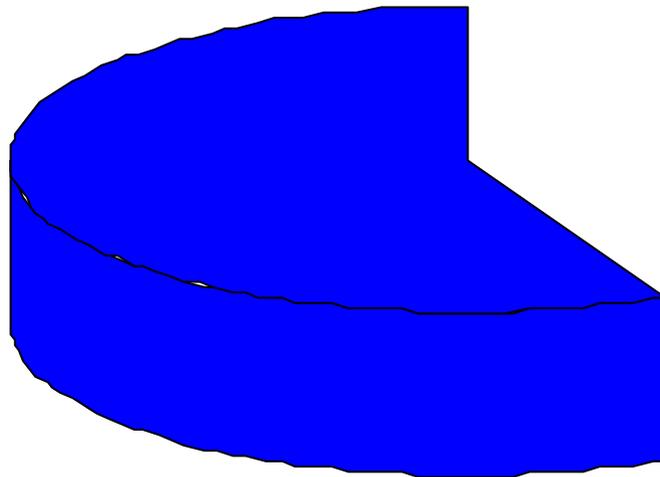
Cuadro 1

AÑO	NUMERO DE INGRESOS	NUMERO DE CASOS	FRECUENCIA
2003	679	9	0.0088
2004	705	4	0.0071
2005	736	6	0.01
2006	649	4	0.006
2007	669	9	0.013
2008	68	0	0
TOTAL	3506	32	0.0091

DISTRIBUCION POR SEXO

Femenino

57%



Masculino

43%

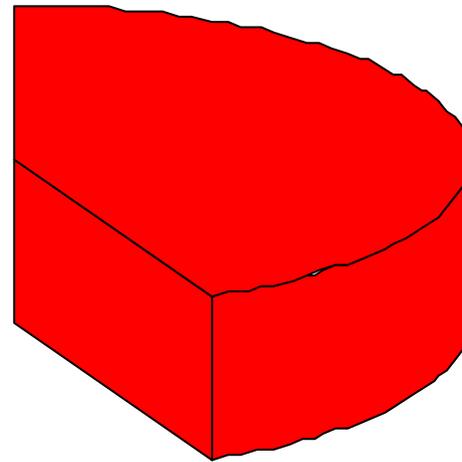


GRAFICO 1

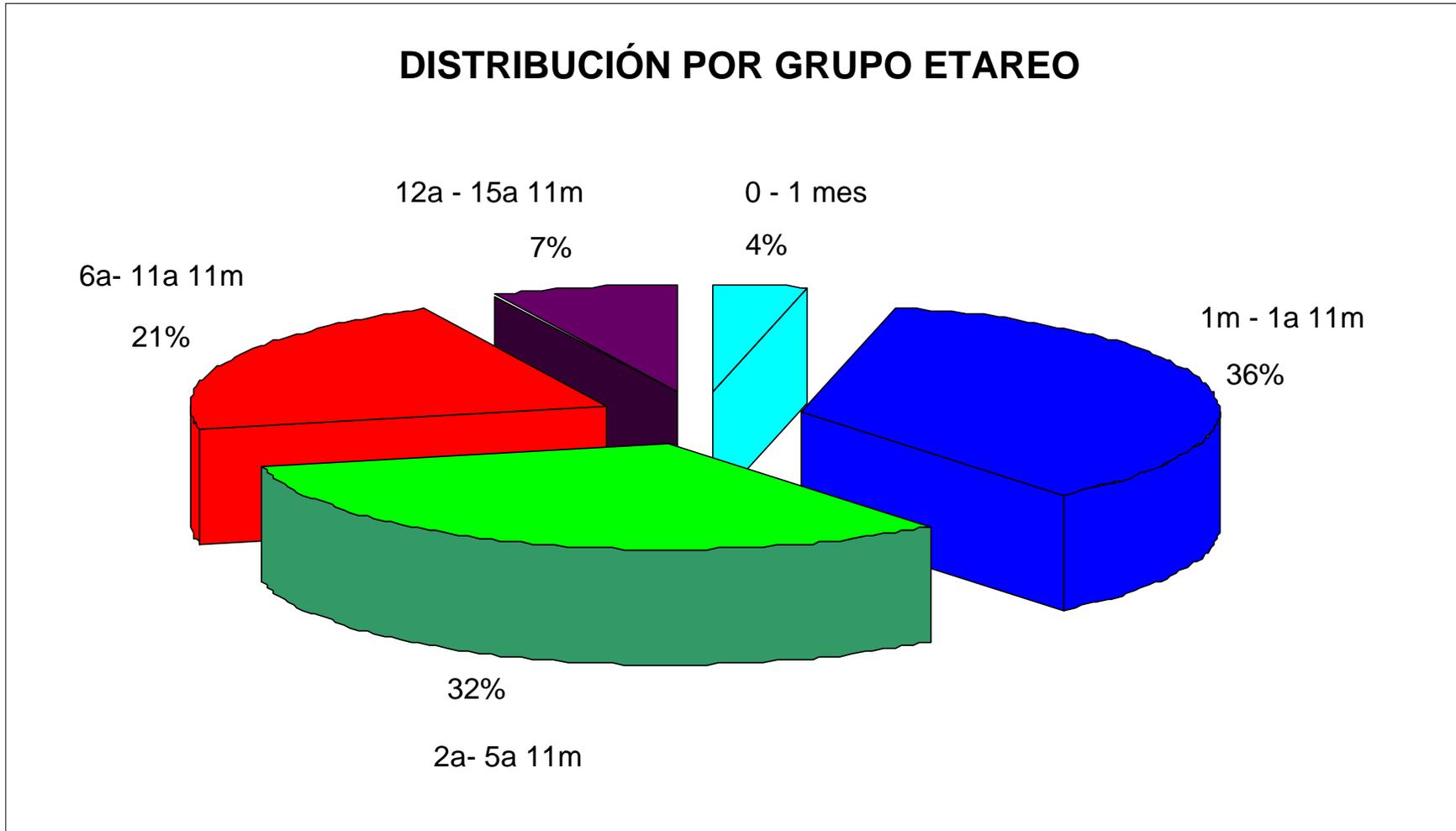


GRAFICO 2

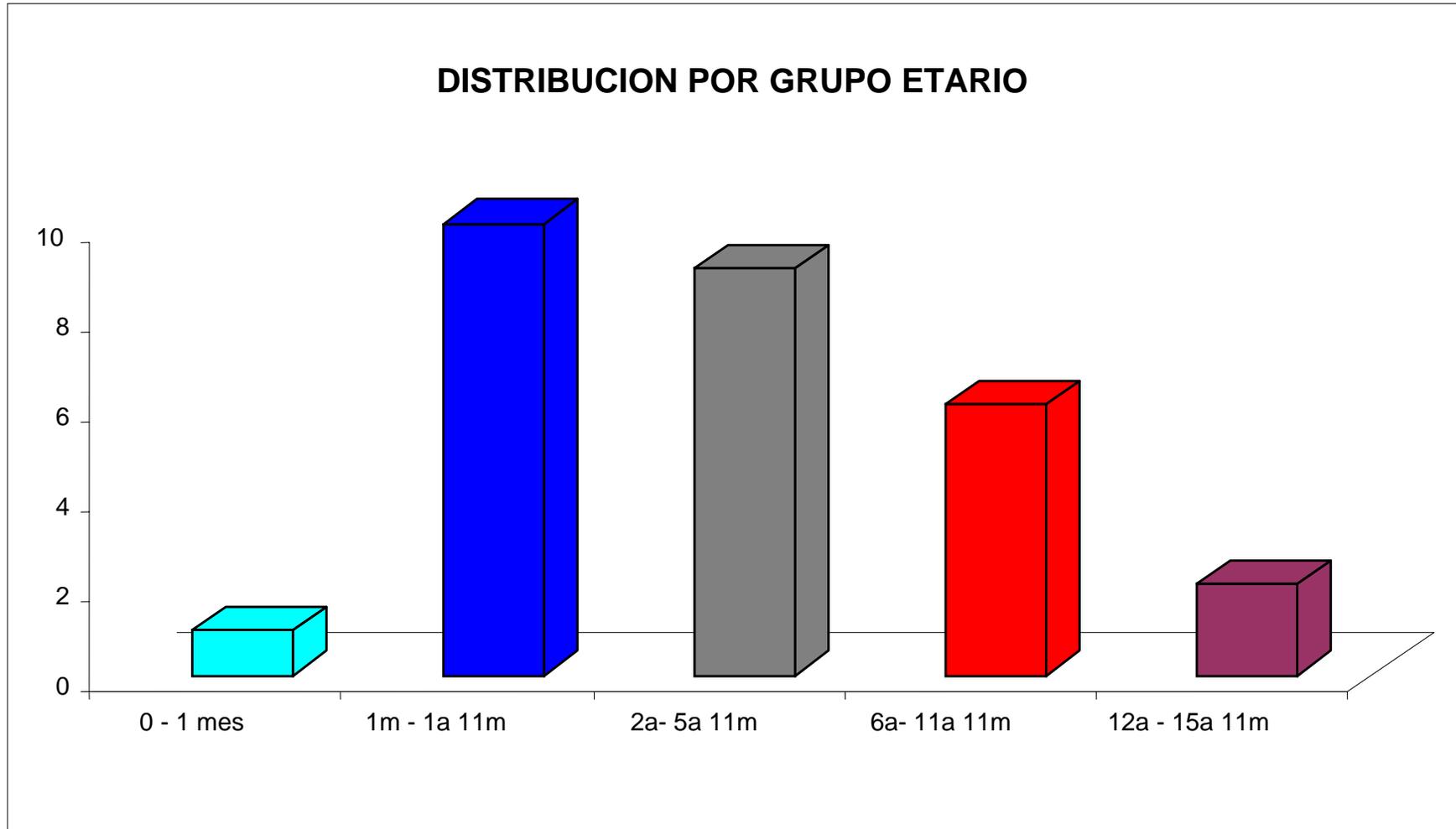


GRAFICO 3

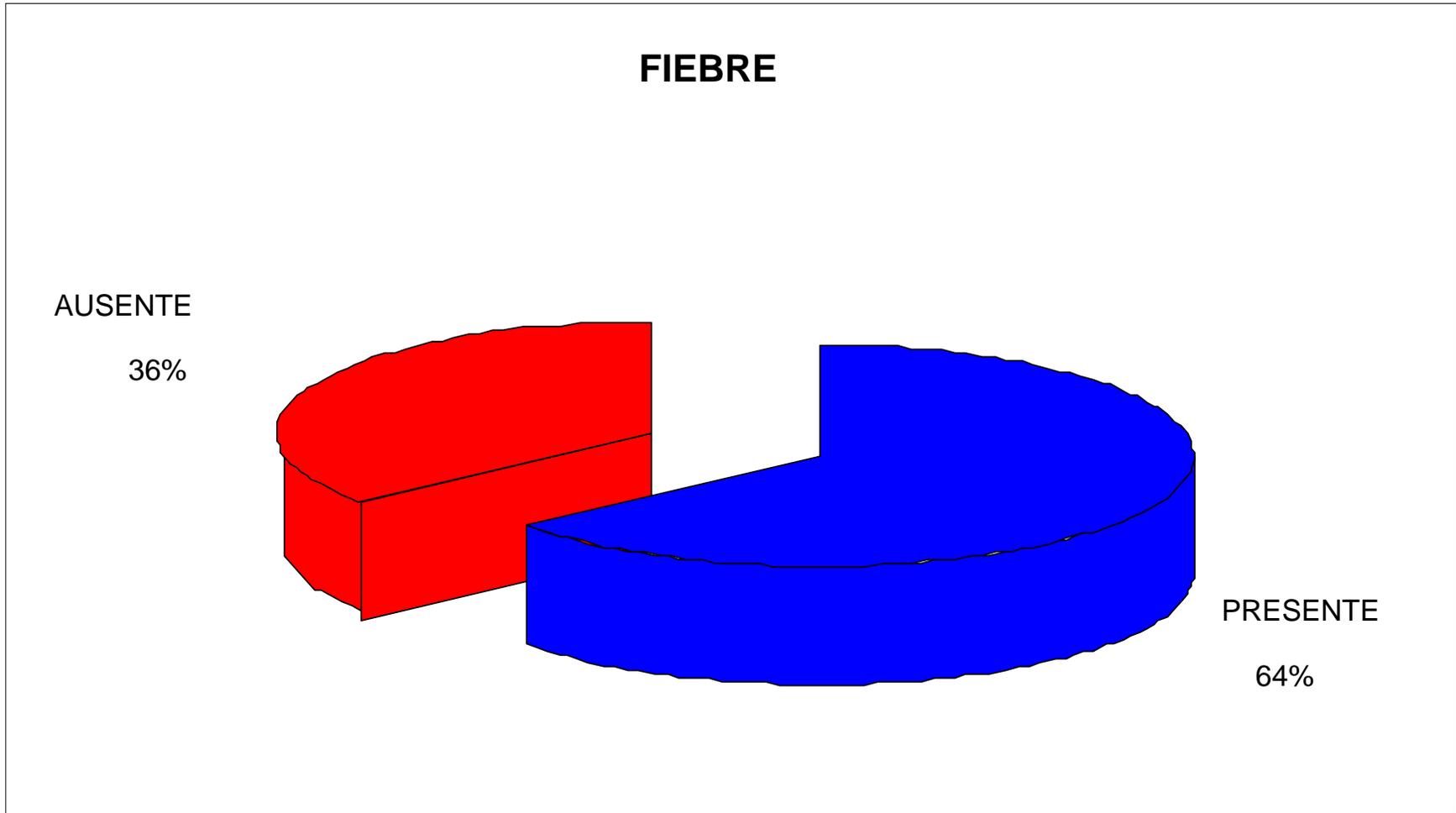


GRAFICO 4

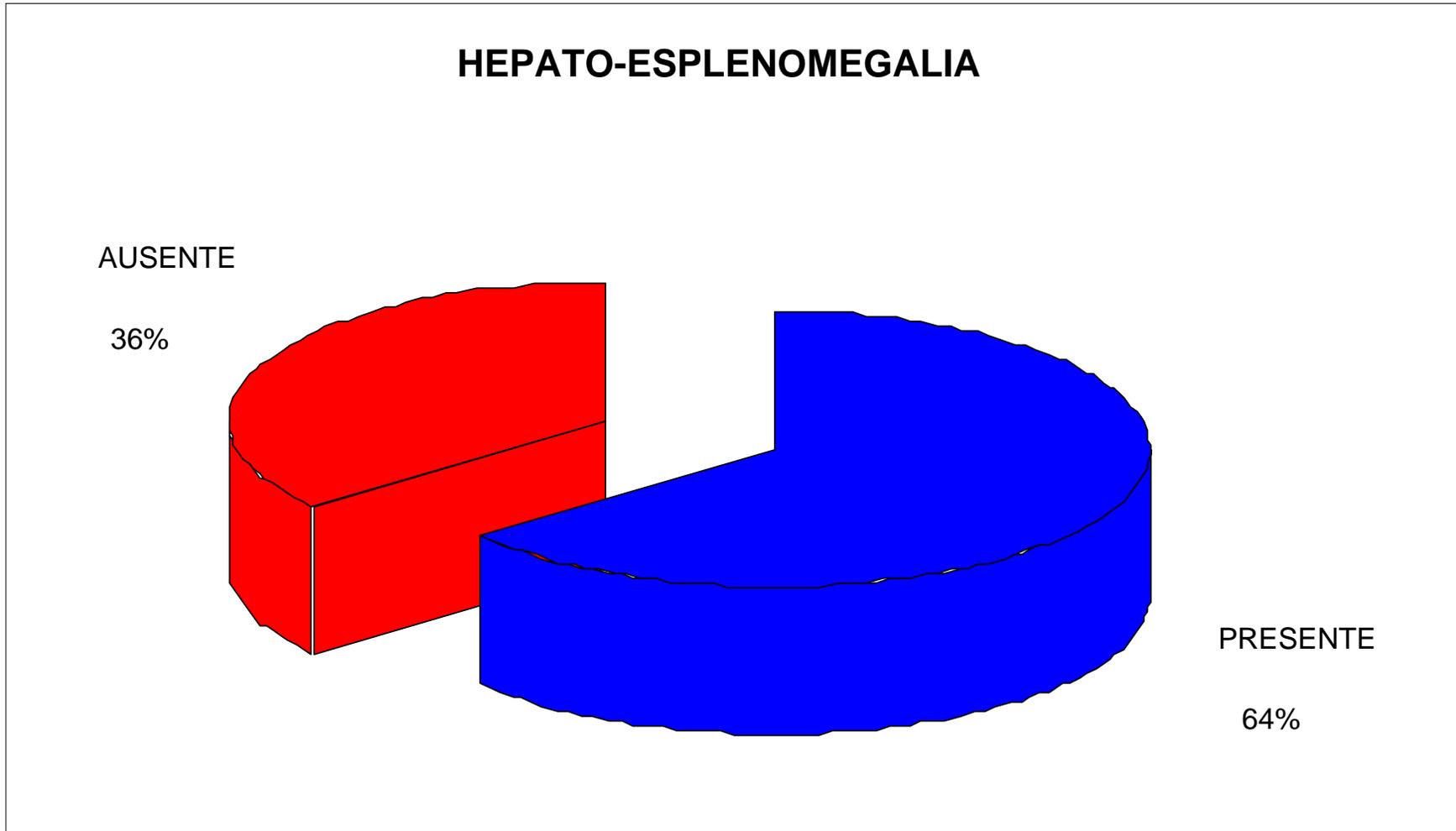


GRAFICO 5

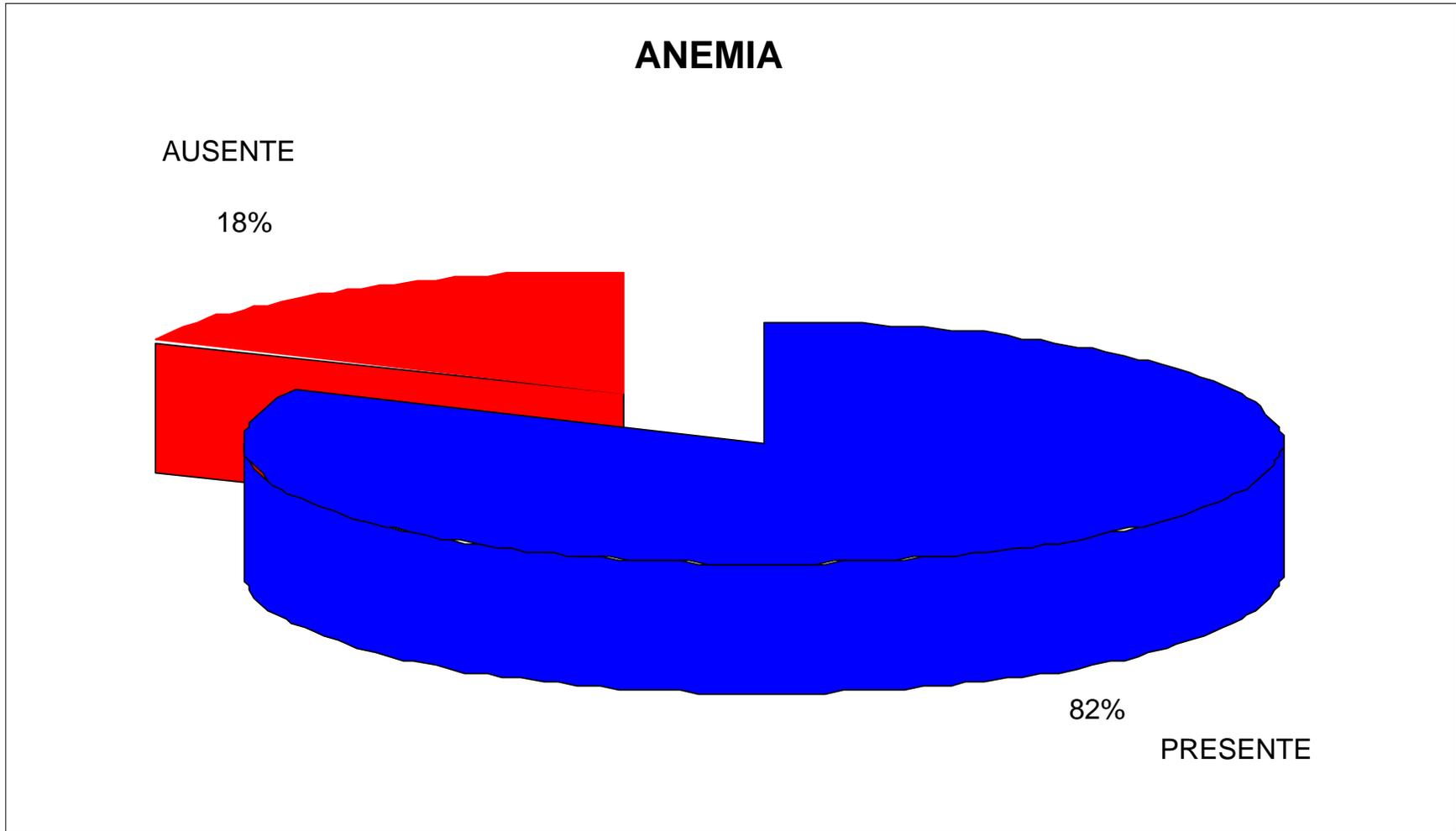


GRAFICO 6

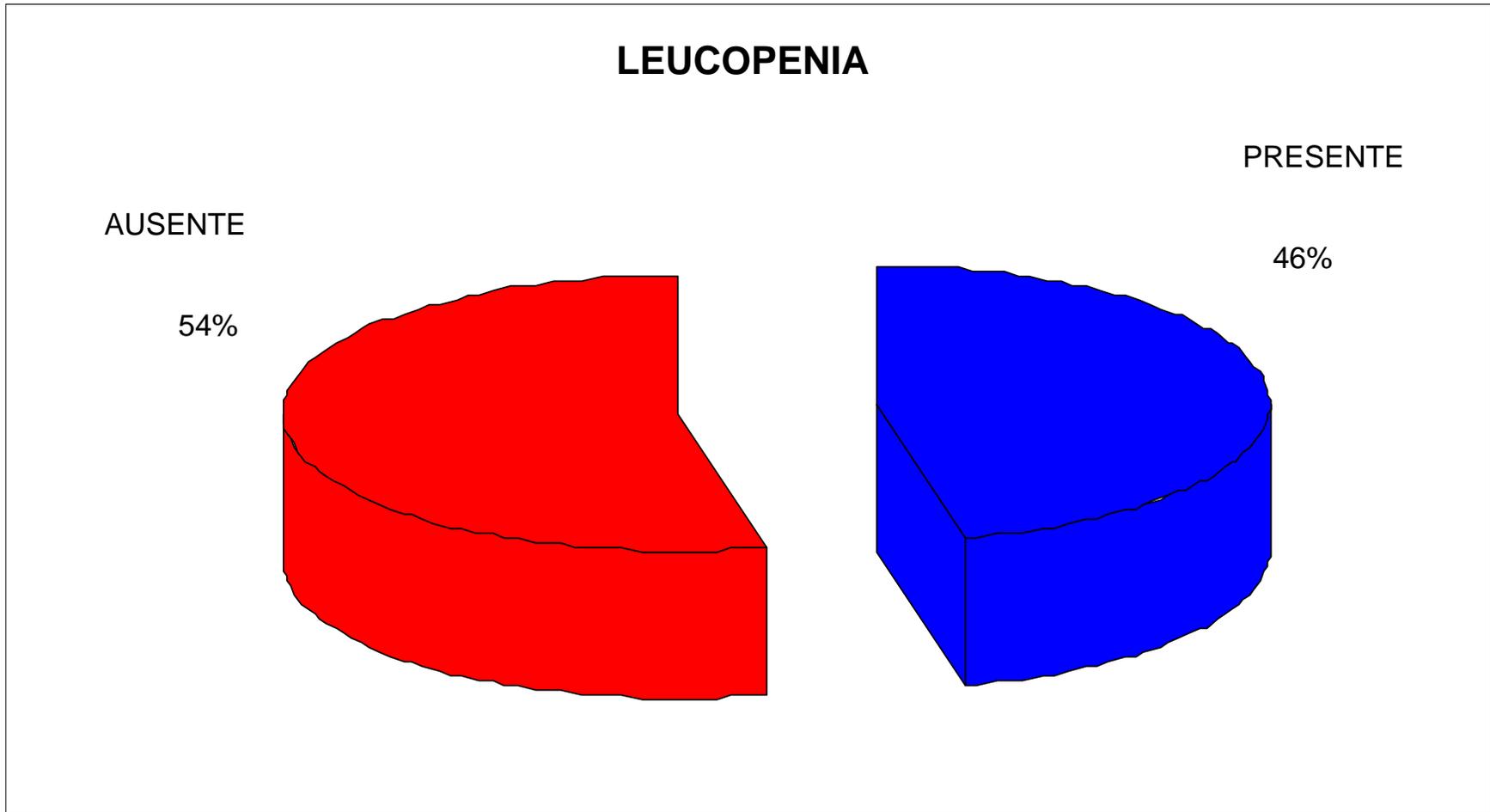


GRAFICO 7

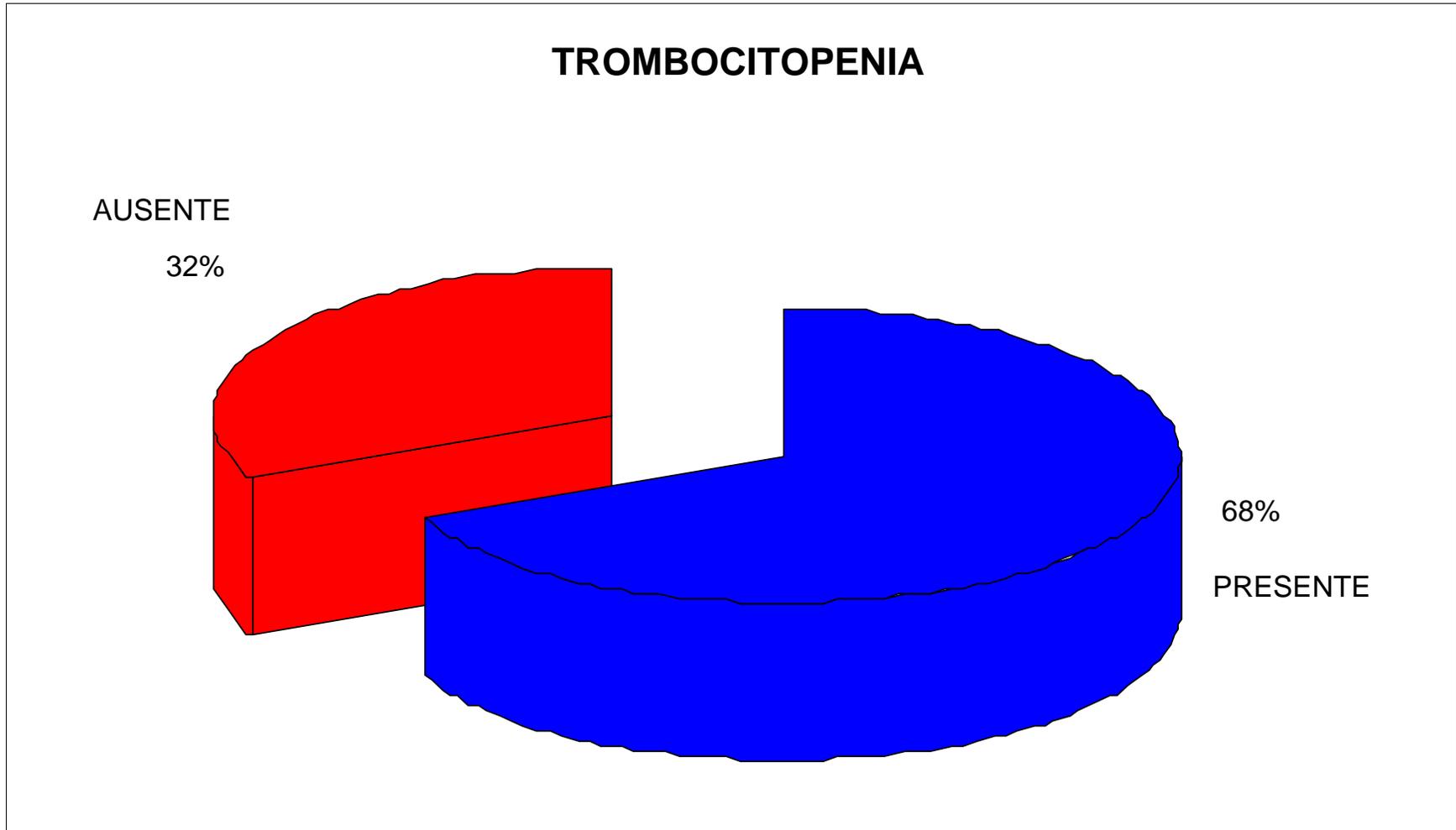


GRAFICO 8

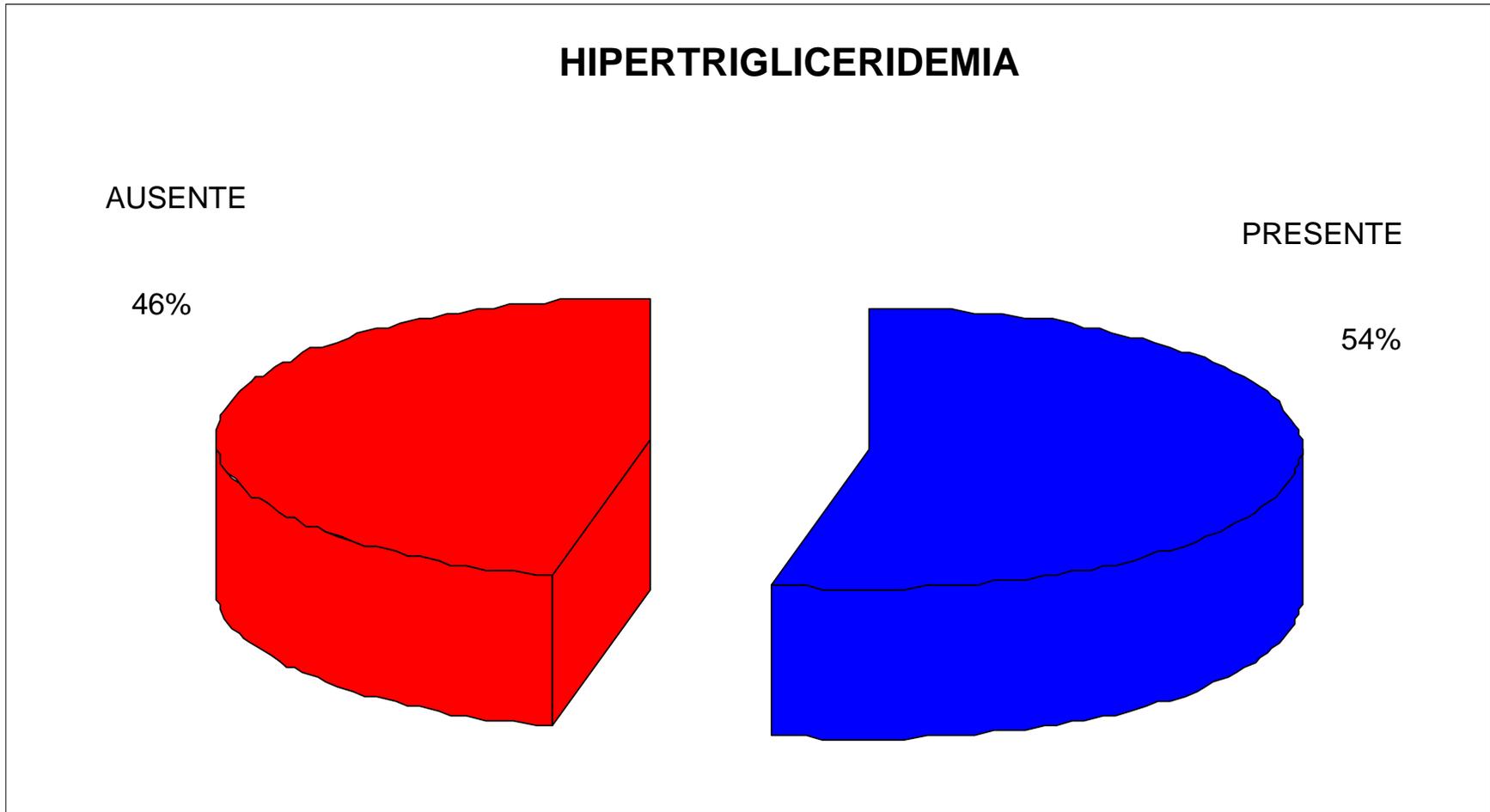


GRAFICO 9

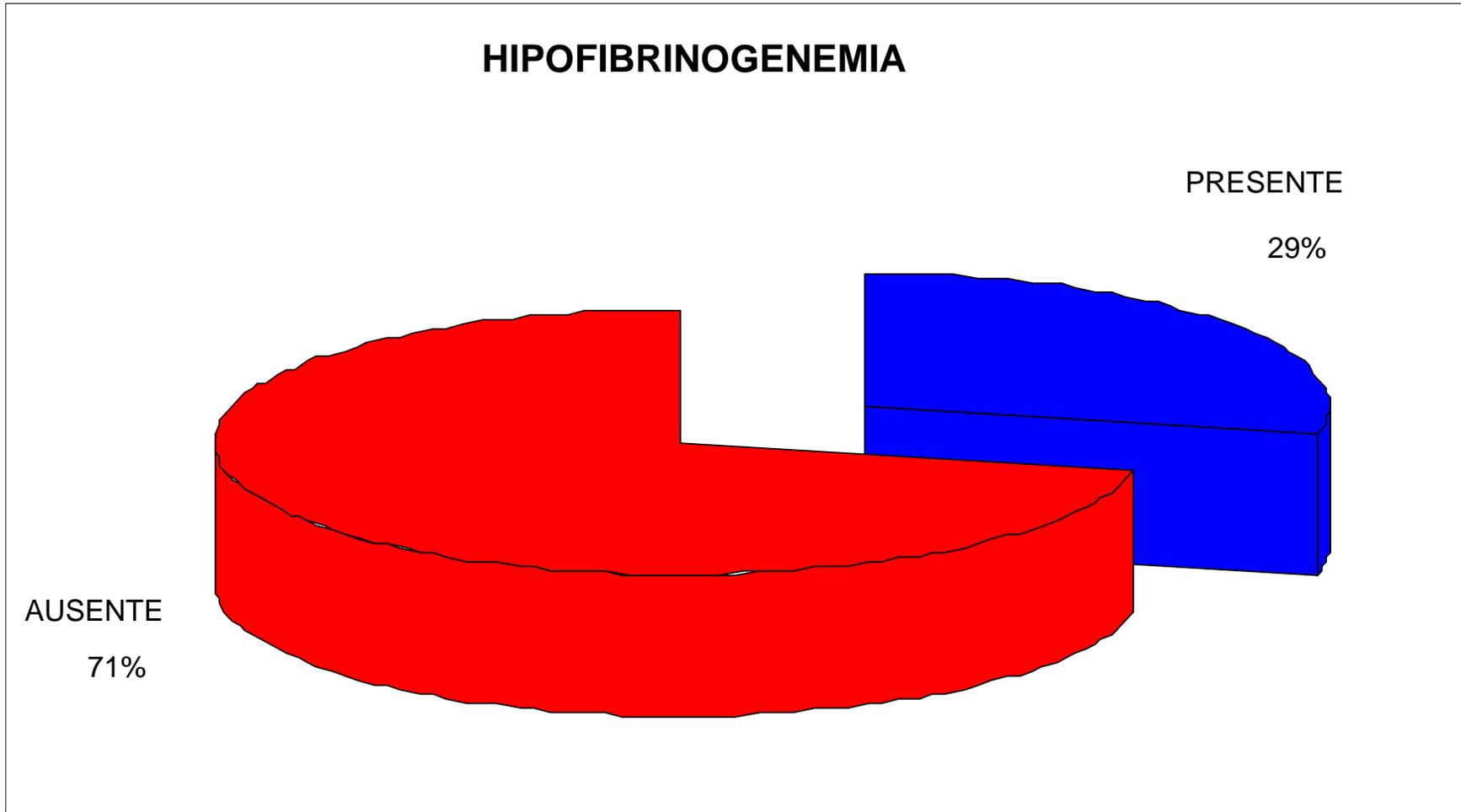


GRAFICO 10

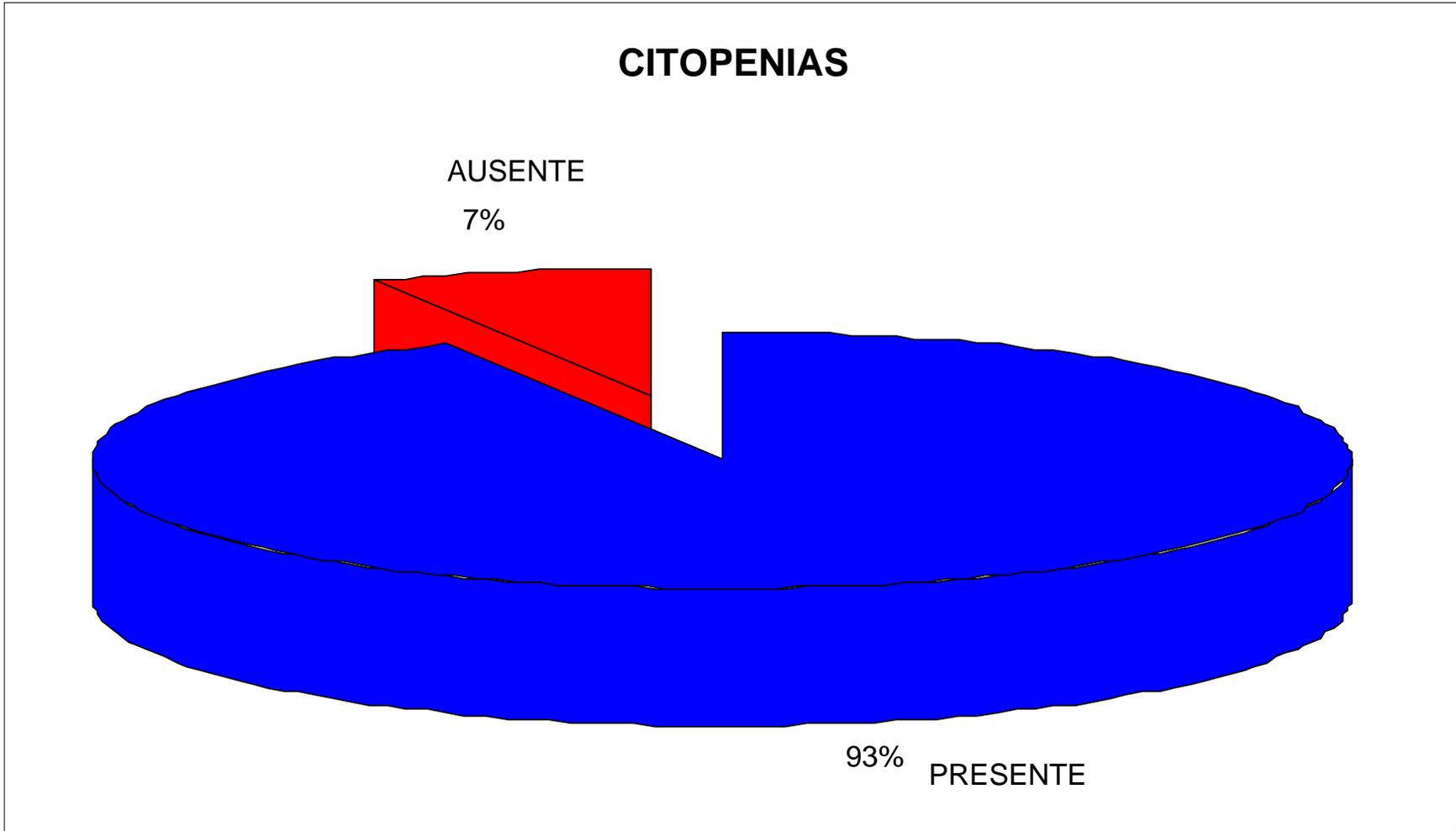


GRAFICO 11

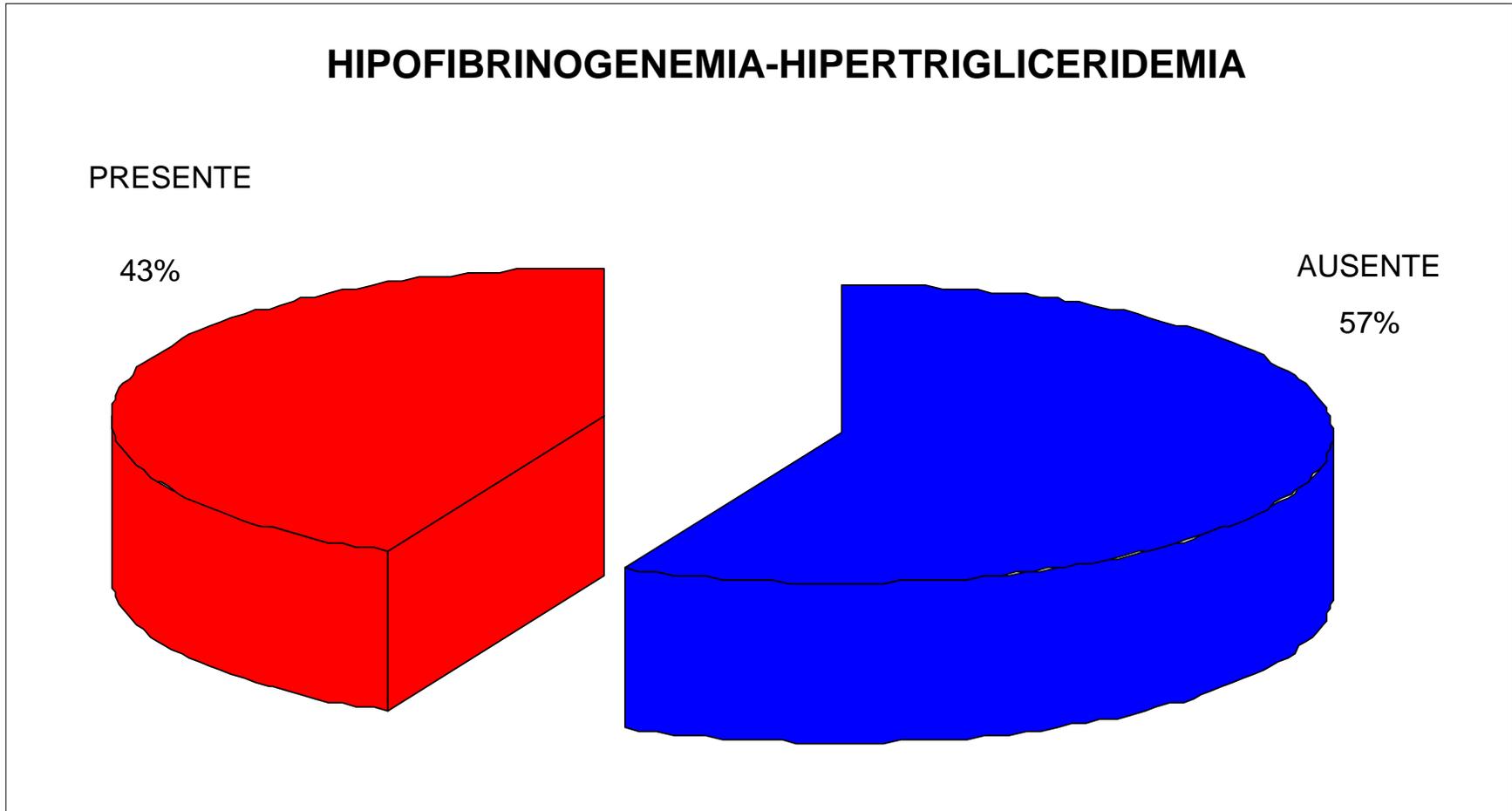


GRAFICO 12