



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

TESIS

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA
 CASUÍSTICA Y CUADRO CLÍNICO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Alejandra Amezcua Archundia

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Antonio Zamora Chávez



MÉXICO, D.F. Febrero 2013





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.

**LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA
CASUÍSTICA Y CUADRO CLÍNICO**

TESIS

Para obtener el título de Especialista en Pediatría

Dr. Antonio Zamora Chávez

Dr. Antonio Zamora Chávez
DIRECTOR DE TESIS

Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

INDICE

	<u>Página</u>
Introducción.....	1
Antecedentes.....	1
Epidemiología.....	2
Marco Teórico.....	3
Etiología y Patogénesis.....	3
Histopatología.....	4
Diagnóstico.....	4
Cuadro clínico.....	4
Laboratorio.....	4
Otros hallazgos.....	5
Tratamiento.....	5
Planteamiento del Problema.....	8
Justificación.....	9
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	10
Consideraciones Éticas.....	12
Resultados.....	12
Discusión.....	13
Limitantes del estudio.....	15
Conclusiones.....	15
Referencias.....	16
Anexo 1. Graficas y Tablas.....	17
Anexo 2. Hoja de captura.....	23

Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria.

Casuística y Cuadro Clínico

INTRODUCCION

La Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH) es una grave enfermedad, que pone en peligro la vida, se sabe que es causada por alteración en la función de las células NK, lo cual genera activación y proliferación de las células del sistema fagocítico mononuclear con hemofagocitosis, con afección orgánica múltiple, teniendo un curso fatal en más del 50 % de los casos sin un tratamiento específico.

Existen dos formas clínicas de esta enfermedad: la primaria o familiar, de carácter autosómico recesivo y la secundaria la cual esta relacionada principalmente a infecciones y en menor proporción con enfermedades reumatológicas, neoplásicas y defectos inmunes.

El objetivo principal del presente trabajo, consiste en describir las características clínicas de este padecimiento poco frecuente, así como la casuística en la población mexicana y evitar el curso natural de la enfermedad y sus secuelas mediante un diagnóstico y tratamiento oportuno.

ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica representa un complejo de enfermedades caracterizada por una respuesta proinflamatoria exagerada, con activación y proliferación de las células que conforman al sistema fagocítico mononuclear: monocitos, macrófagos y células dendríticas; es decir las células originadas en la médula ósea a partir de un progenitor común pluripotencial hematopoyético.

Las actividades de los histiocitos se basan principalmente en la actividad fagocitaria, con la captura de partículas sólidas y microorganismos, así como el desarrollo de la respuesta inmune, concentrando a los antígenos en contacto con células cercanas y elaborando mediadores para promover la proliferación de células linfocitarias vecinas, y finalmente con función secretora de hidrolasas, lisozimas y otros productos para la degradación.

En 1952, Farquhar y Claireaux, de la Universidad de Edimburgo, reportaron un caso de un niño con una enfermedad letal en la que notaron hemofagocitosis marcada a la que llamaron reticulosis hemofagocítica familiar. Posteriormente otros autores marcaron la distinción entre la forma familiar y la secundaria por las descripciones histológicas de los pacientes con esta enfermedad, acuñando finalmente el término linfohistiocitosis.¹

La Sociedad Internacional del Histiocito, desde 1987, propuso la siguiente clasificación:

- Relacionadas con la célula dendrítica:
 - Histiocitosis de células de Langerhans, antes histiocitosis X.
 - Procesos a células dendríticas secundarios.
 - Xantogranuloma juvenil y alteraciones asociadas.
 - Histiocitomas solitarios de células dendríticas con fenotipos variables.
- Relacionadas con el macrófago:
 - Síndromes hemofagocíticos.
 - Linfocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica)
 - Síndromes hemofagocíticos secundarios (producida por infecciones, neoplasias y otras entidades)
 - Enfermedad de Rosai Dorfman (histiocitosis sinusal con adenopatías masivas).
 - Histiocitoma solitario con fenotipo de macrófago.

Alteraciones malignas

- Relacionadas con el monocito:
 - Leucemias (clasificación FAB).
 - Leucemia monocítica M5a y b.
 - Leucemia mielomonocítica M4.
 - Leucemia mielomonocítica crónica.
 - Tumor o sarcoma monocítico extramedular (contraparte monocítica del sarcoma granulocítico).
- Relacionadas con células dendríticas:
 - Sarcoma histiocítico relacionado con la célula dendrítica (localizado o diseminado) de fenotipo específico: célula dendrítica folicular, célula dendrítica interdigitante, etc.
- Relacionadas con el macrófago:
 - • Sarcoma histiocítico relacionado con el macrófago (localizado o diseminado).

EPIDEMIOLOGIA

La Linfocitosis Hemofagocítica puede afectar todas las edades, sin embargo se ha reportado que hasta el 70 % de los casos corresponde a pacientes menores de un año. Esta enfermedad se presenta con una relación hombre mujer de 1:1.

En Europa en un estudio sueco se reportó una incidencia anual de 0.12 X 100,000, mientras que en Asia la frecuencia es mayor como ocurre en Japón donde la incidencia es de 0.92 X 100,000 niños al año.

La incidencia de la forma primaria de la linfocitosis se incrementa en las poblaciones donde existen consanguinidad, por ser una enfermedad autosómica recesiva y afectando generalmente a pacientes menores de un año de edad.

Por otro lado la forma secundaria de la enfermedad se presenta en niños más grandes como preescolares y escolares, sobre todo relacionada con infecciones, trastornos autoinmunes en particular con la artritis idiopática juvenil y con padecimientos neoplásicos como los linfomas.

Sin embargo se debe señalar, que existen pocas referencias en la literatura médica con respecto a la linfocitosis secundaria, debido al sub-diagnóstico de esta entidad.

La sobrevida a cinco años en linfocitosis secundaria está relacionada con la enfermedad desencadenante, así en los casos relacionados con infección por el virus Epstein Barr la sobrevida oscila puede alcanzar hasta el 80 %², por otro lado la sobrevida es intermedia en los casos relacionados con linfoma de células B, y en los casos de linfocitosis relacionados con linfoma de células T/NK la sobrevida es menor del 15 %.

MARCO TEORICO

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La linfocitosis hemofagocítica familiar se ha relacionado con la mutación del gen de la perforina (PFR1, 10q21-22), el cual codifica para la expresión de la proteína que detiene la actividad citotóxica de las células “natural killer”, también se han observado otras mutaciones de los genes MUNC 13-4 (17q25) y STX11 (6q24).

La LHH esta caracterizada por inflamación multisistémica, proceso de reactivación causado por la activación prolongada e intensa de las células presentadoras de antígenos y células T CD8 y una proliferación excesiva de células T.³

Se ha observado la función anormal de las células NK en pacientes con todas las formas de LHH. Ya que las NK juegan un papel importante en muchas etapas de la respuesta inmune ante los patógenos. Son una línea de defensa contra virus, los cuales infectan el organismo, siendo los NK los moduladores de la respuesta inicial mediante señalización por citocinas, atenuando la señal de comunicación a las células T específicas de antígenos, así mismo mantienen el umbral de respuesta ante un estímulo nocivo externo, previniendo y controlando respuestas autoinmunes intensas y reacciones severas a infecciones virales. Otro mecanismo en la regulación de la respuesta en la inducción de la apoptosis de la población de células T.^{4,5}

Diversos estudios han revelado niveles elevados de citocinas proinflamatorias en sangre y tejidos durante la enfermedad sintomática, particularmente en LHH secundaria a infección por virus Epstein Barr (VEB).

La mutación del gen SH2D1A tiene fuerte asociación con la infección y desarrollo de la enfermedad por virus Epstein Barr; este gen codifica una proteína en la expresión primaria de células T y NK así mismo puede regular la respuesta inmunológica específica hacia el VEB⁶.

La infección por VEB provoca que las células B promuevan la proliferación policlonal de linfocitos T citotóxicos quienes estimulan a los histiocitos y macrófagos, resultando en una activación inmune descontrolada y una subsecuente hipercitocinemia. siendo el principal factor que da lugar a la disfunción orgánica progresiva que afecta a los pacientes. La afección sistémica incluye fiebre, activación endotelial, coagulopatía, insuficiencia hepática, vasculitis y desmielinización, enfermedad pulmonar, hiperplasia o aplasia medular, siendo la hemofagocitosis producto de la actividad histiocítica.

En la infección crónica por VEB, el virus activa a los linfocitos T quienes expresan tanto TH1 como Th2 promoviendo inflamación y activación de la enfermedad.

El virus Epstein Barr activa de manera rápida y descontrolada a la CD8+ y NK lo que incrementa los niveles de IL2 INF gama, FNT alfa e IL6, resultando en una amplia producción de linfocitos ^{7,8}.

En México, además de infección por VEB, se han encontrado con menor frecuencia otros agentes relacionados con la LHH, como *Histoplasma capsulatum*, *Criptococ neoformans*, *Candida albicans*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Leishmania* y *Mycobacterium tuberculosis*, con respecto a esta última se desconoce la fisiopatología, sin embargo se sospecha que existe activación de células NK, como en el caso reportado en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en un paciente de 21 años de edad con tuberculosis pulmonar. ^{9,10}

HISTOPATOLOGÍA

Los principales hallazgos incluyen una acumulación generalizada de linfocitos y macrófagos maduros, en ocasiones con hemofagocitosis, afectando especialmente eritrocitos, aunque también afecta a plaquetas y leucocitos, y órganos tales como el bazo, nódulos linfáticos, la medula ósea, el hígado y el sistema nervioso central. ¹¹

En el hígado, es común observar una imagen similar a la de hepatitis crónica persistente.

No hay hallazgos citológicos específicos o patognomónicos para esta entidad, por lo que la ausencia de hemofagocitosis no excluye la posibilidad de presentar la LHH.

DIAGNÓSTICO

CUADRO CLÍNICO

El curso típico de la enfermedad consiste en fiebre prolongada, y hepatoesplenomegalia; en un inicio pueden estar presentes síntomas neurológicos como crisis convulsivas o ataxia, a la exploración física irritabilidad, hipo o hipertonía, parálisis de nervios craneales, meningismo o datos de hipertensión endocraneana. ¹²

Otros síntomas incluyen exantemas, linfadenopatía, ictericia, edema, así como diarrea, siendo este menos frecuente. Este padecimiento tiene la característica de poder remitir parcialmente de manera espontánea y exacerbarse en cualquier momento.

LABORATORIO

La biometría hemática revela citopenias, especialmente anemia y trombocitopenia.

Las pruebas de función hepática se encuentran alteradas a expensas de transaminasemia, hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia y en otros exámenes podemos encontrar hipertrigliceridemia, elevación de ferritina e hiponatremia.

OTROS HALLAZGOS

Actividad deficiente de las células Natural Killers e hiperctocinemia en suero y en el Líquido Cefalo Raquídeo, especialmente el receptor de la Interleucina 2 (sCD25).

La Sociedad Internacional del Histiocito en la última revisión del 2004 propone los siguientes criterios diagnósticos ¹³

1. Enfermedad familiar o defecto genético conocido
2. Criterios clínicos y de laboratorio (5 de 8 criterios)
 - + Fiebre
 - + Esplenomegalia
 - + Citopenias (>2 líneas celulares):
 - Hemoglobina <9 g/dl
 - Plaquetas <100x10⁹/l
 - Neutrófilos <1x10⁹/l
 - + Hipertrigliceridemia > o igual 265mg/dl o hipofibrinogenemia (< 1.5g/l)
 - + Ferritina > o igual 500 mg/l
 - + sCD25 > o igual a 2.400 UI/ml
 - + Disminución o ausencia de actividad de células NK
 - + Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios

TRATAMIENTO

Los candidatos a recibir este protocolo de tratamiento son los que cumplen con los siguientes criterios:

- Pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos de LHH
- Pacientes menores de 18 años al inicio del tratamiento
- No haber recibido tratamiento citotóxico o ciclosporina A para LHH

MANEJO AGUDO

Al inicio de la enfermedad los pacientes están gravemente enfermos, y el objetivo principal de la terapia es mantener a los pacientes vivos y reducir las complicaciones durante esta etapa. El tratamiento inicial dura 8 semanas, incluyendo dexametasona, etoposido, ciclosporina A y algunos pacientes requieren quimioterapia intratecal.

Así mismo en la fase aguda además del tratamiento específico, debe estar cubierto el paciente con antibióticos de amplio espectro, hasta obtener los cultivos; posteriormente es necesario tratamiento profiláctico con nistatina y trimetoprim sulfametoxazol 2 a 3 veces por semana, considerar tratamiento antiviral si el paciente cursa con una infección por estos agentes, así mismo se utiliza Inmunoglobulina IV (0.5 g/kg/dosis) cada 4 semanas.¹⁴

1. ETOPOSIDO.

- 150mgm2SCd dos veces por semana (semana 1 y 2). Si la cuenta de leucocitos es menor a 500/l y la medula ósea se encuentra hipocelular, puede ser omitido.
- 150mgm2SCd una vez por semana (semana 3 y 4).

2. DEXAMETASONA

- Dexametasona 10mgm2SC, durante las primeras 2 semanas (semana 1-2).
- Dexametasona 5mgm2SC, las siguientes 2 semanas (semana 3-4).
- Dexametasona 2.5mgm2SC, las siguientes 2 semanas (semana 5-6).
- Dexametasona 1.25mgm2SC, la siguiente semanas (semana 7).
- En la semana 8 se suspenden.

3. CICLOSPORINA A

Se inicia a 6mgkg día, dividida en 2 dosis, hasta alcanzar niveles séricos de 200mcg/l, administrar siempre y cuando la función renal se encuentre normal.

4. TERAPIA INTRATECAL CON METOTREXATE Y PREDNISOLONA

El líquido cefaloraquídeo debe ser estudiado al inicio y 2 semanas después, si después de este tiempo hay evidencia de sintomatología neurológica o sin mejoría de los leucocitos y proteínas en el líquido cefaloraquídeo, debe administrarse de manera adicional 4 inyecciones intratecales semanales:

Edad	Metotrexate	Prednisolona
<1 año	6mg	4mg
1-2 años	8mg	6mg
2-3 años	10mg	8mg
>3 años	13mg	10mg

TERAPIA DE CONTINUACION

El principal objetivo es mantener la enfermedad inactiva de la semana 9 a la 40.

1. ETOPOSIDO

- 150mgm2SCd cada dos semanas

2. PREDNISOLONA

- Pulsos de dexametasona cada 2 semanas 10mgm2C por 3 días

3. CICLOSPORINA A

-Hasta alcanzar niveles de 200microgramos/l. monitorizar la función renal.

TERAPIA SUBSECUENTE.

El tratamiento en la LHH Secundaria el tratamiento no debe continuar mas alla de las 40 semanas, el tratamiento se puede detener si no hay reactivación.

A juicio del medico se puede continuar la terapia de la semana 9 a la 40, o prolongar los intervalos entre la aplicación del etopósido y la dexametasona o incluso retirar el etoposido y continuar con la ciclosporina A y la dexametasona a dosis e intervalos de la semana 9 a 40.

TERAPIA FINAL

Ésta solo esta recomendada en niños con la resolución de la enfermedad. La vigilancia incluye signos de reactivación como fiebre, hepatoesplenomegalia, alteraciones neurológicas, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, ferritina y transaminasas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LHH es una enfermedad poco frecuente, de la cual no se cuenta con información suficiente en población pediátrica mexicana, debido a su relativa baja frecuencia de presentación, así como por su inespecificidad de manifestaciones, provocando retraso en el diagnóstico, con complicaciones y secuelas lamentables, por lo que es de suma importancia tener una mejor descripción de la enfermedad.

Por lo que nos hacemos las siguientes preguntas de investigación

¿Cuál es la edad de presentación de la sintomatología de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México?

¿Cuál es la distribución geográfica de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México?

¿Cuál es la relación hombre-mujer entre los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México?

¿Cuál es la frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes Linfocitosis Hemofagocítica secundaria del Hospital Infantil de México?

¿Cuál es el principal agente etiológico relacionado en los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria del Hospital Infantil de México?

¿Cuanto es el tiempo promedio empleado en realizar el diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria desde el inicio de los síntomas, en pacientes ingresados al Hospital Infantil de México?

¿Cuáles son los principales diagnósticos de referencia de los médicos de primer contacto de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria, que ingresan al Hospital Infantil de México?

¿Cuanto es la incidencia anual de la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México?

¿Cuál es la tasa de letalidad de la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México?

JUSTIFICACIÓN

La LHH es de diagnóstico difícil debido a la falta de criterios diagnósticos, al amplio espectro de presentación clínica, así como ausencia de marcadores específicos de la enfermedad.

Tener conocimiento de este síndrome para lograr un diagnóstico oportuno, debido a la complejidad del cuadro, así evitar la evolución natural y complicaciones que éste conlleva.

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia nacional, en donde ingresan niños enviados de otros hospitales sin diagnóstico definitivo, con manifestaciones poco específicas, contando con los recursos humanos y materiales para lograr el diagnóstico de enfermedades como la LHH.

OBJETIVOS

- Objetivos Generales.

Determinar la casuística de la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en población pediátrica mexicana.

- Objetivos Específicos.

Determinar la edad de presentación de la sintomatología de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

Mencionar la distribución geográfica de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

Establecer la relación hombre-mujer entre los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

Estudiar la frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes Linfocitosis Hemofagocítica secundaria del Hospital Infantil de México

Identificar el principal agente etiológico relacionado en los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

Definir el tiempo promedio empleado en realizar el diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria desde el inicio de los síntomas.

Establecer los principales diagnósticos de referencia de los médicos de primer contacto de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria, que ingresan al Hospital Infantil de México.

Conocer la incidencia anual de la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el Hospital Infantil de México

Conocer la tasa de letalidad de la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del Estudio:

Se trata de un estudio observacional, retrolectivo, descriptivo tipo serie de casos.

- Fuentes para la obtención de pacientes:

Universo: Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria

- Método de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia.

- Tamaño de la muestra:

No requiere cálculo de tamaño de muestra

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1. Todos los pacientes con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre del 2010.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con datos incompletos o insuficientes en el expediente para su análisis.

Se revisaron expedientes clínicos en el Archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria comprendidos en el periodo de enero del año 2005 a diciembre del año 2010, posteriormente se llevo a cabo la recolección de datos en una hoja de captura previamente elaborada. (Anexo 1).

Así mismo se revisaron reportes de patología, biopsias y aspirado de medula ósea de los pacientes con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria.

Una vez plasmados los hallazgos en la hoja captura de Excel en base a las variables descritas en la tabla 1, se realiza análisis estadísticos obteniendo medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes.

<u>Variable</u>	<u>Definición</u>	<u>Tipo de variable</u>
Edad	Al inicio de la sintomatología	Cuantitativa discreta
Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Procedencia	Entidad Federativa	Cualitativa nominal
Fiebre	Expresada en grados centígrados, de larga evolución	Cualitativa nominal dicotómica
Esplenomegalia	Polo esplénico palpable debajo del borde costal izquierdo	Cualitativa nominal dicotómica
Citopenias	Definido como alteración en 2 líneas celulares, Hemoglobina <9 g/dl, Plaquetas <100x10 ⁹ /l, Neutrófilos <1x10 ⁹ /l.	Cualitativa nominal dicotómica
Hipertrigliceridemia	Presente en la enfermedad, mayor o igual 265mg/dl	Cualitativa nominal dicotómica
Hipofibrinogenemia	Presente o ausente si es menor 1.5g/l	Cualitativa nominal dicotómica
Ferritina	Presente o ausente mayor o igual 500 mg/l	Cualitativa nominal dicotómica
Hemofagocitosis en medula ósea, LCR o ganglios.	Presencia de hemofagocitos en dichos órganos.	Cualitativa nominal dicotómica
Agente etiológico	Definido como presencia de infección aguda demostrada mediante prueba positiva para algún microorganismo; presencia de éste en algún órgano o tejido. Enfermedad autoinmune u oncológica de base presente.	Cualitativa nominal
Diagnóstico de referencia	Diagnóstico integrado en la hoja de referencia del médico de primer contacto.	Cualitativa nominal
Tiempo empleado en realizar el diagnóstico.	Expresado en días o meses, desde el inicio de los síntomas a, diagnóstico definitivo.	Cuantitativa discreta
Defunciones	Expresado como fallecimiento del paciente durante el periodo de enfermedad.	Cualitativa nominal

Tabla 1. Variables de estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

El tipo de investigación realizado, no tiene riesgo alguno para los pacientes por lo que no requiere hoja de consentimiento.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 18 expedientes del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes con diagnóstico de Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria en el periodo de enero del año 2005 a diciembre del año 2010, obteniendo los siguientes resultados.

De los 18 pacientes, 7 correspondieron al sexo femenino y 11 al sexo masculino (Figura 1). En relación a la presentación de la enfermedad por grupos de edad, 7 (38%) pacientes eran menores de un año, 1 (5.5%) de 1 a 2 años, 8 (44%) de 2 a 5 años, 1(5.5%) de 6 a 12 años y 1(5.5%) mayor de 12 años (Figura 2). Respecto al lugar de procedencia, 9 (50%) provenían del Estado de México, 3 (16%) del Distrito Federal, 2 (11%) de Veracruz, 2(11%) de Chiapas, 1 (5.5%) de Morelos y 1(5.5%) de Oaxaca (Figura 3).

En cuanto a las manifestaciones clínicas encontradas al ingreso del paciente fueron 18 con fiebre y ataque al estado general, 15 con hepatoesplenomegalia y 15 con adenomegalias, otras manifestaciones referidas son ictericia en 2 pacientes, lesiones dérmicas en 2 pacientes y ascitis en 1 paciente, todas se encuentran enlistadas en la Figura 4.

En relación a los estudios de laboratorio realizados al ingreso, se documento bicitopenia en 4 pacientes, correspondiente al 22% del total de los pacientes, aunque de manera aislada se encontró anemia en 12 pacientes, neutropenia en 8 pacientes y trombocitopenia en 12 pacientes; así como pancitopenia en 6 de los pacientes estudiados (Figura 5).

Respecto a los niveles de triglicéridos en 10 de los pacientes fueron mayor a 250mg/dl, sin embargo 2 de los pacientes no contaban con dichos niveles al ingreso. Así mismo 7 de los pacientes tenían hipofibrinogenemia, sin tener reporte al ingreso en 5 del total de los pacientes. Por otro lado 11 pacientes tuvieron transaminasemia, 18 hipoalbuminemia y 5 hiponatremia. (Figura 6). Elevación de la ferritina se vio en 12 (66%) pacientes con una media de 35,723mg/l con un valor máximo de 89,900mg/l (Figura 7).

Se observó presencia de hemofagocitosis en 12 Aspirados de Medula Ósea, en 1 biopsia de medula ósea, en 2 biopsias de ganglios linfáticos y en una biopsia de hígado. En uno de los casos se vio hemofagocitosis tanto en medula ósea como en ganglio linfático (Figura 8).

El agente etiológico que se relacionó con mayor frecuencia fue la infección por virus Epstein Barr comprobada en 8 pacientes (44%), otras entidades relacionadas fueron infección por *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, tuberculosis meníngea; Linfoma no Hodgkin de Células B tipo Burkitt, Histocitosis de células de Langerhans, y Enfermedad de Chediak Higashi (Figura 9). En dos pacientes hubo concomitancia de infección por virus de Epstein Barr con linfoma y sarcoma histiocítico respectivamente. En tres pacientes no se encontró agente etiológico, y en dos pacientes se observó relación con hepatitis fulminante y pancreatitis respectivamente.

Los principales diagnósticos de referencia fueron 22% (n=4) con hepatoesplenomegalia y fiebre, 16% (n=3) con afección hepática (hepatitis, falla hepática, hepatitis fulminante), 11% (n=2) leucemia, 11% (n=2) síndrome colestásico; todos se expresan en la tabla 2.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico definitivo; el tiempo empleado en realizar el diagnóstico definitivo desde el ingreso del paciente al HIMFG, así como el tiempo desde los primeros síntomas al momento de ingresar al Hospital Infantil de México se encuentran plasmados en la figura 10 y tabla 3.

La incidencia anual de los casos de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria reportados en el HIMFG se observan en la figura 11.

La tasa de letalidad de pacientes con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica en el periodo estudiado fue de 44%.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron 18 casos con diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria en un periodo de 5 años, en los cuales la casuística de la población estudiada fue la siguiente: respecto que la enfermedad fue más frecuente en varones en un 60% de los casos, sin embargo no hay un predominio notable hacia este sexo. Los grupos etarios afectados con mayor frecuencia fueron los lactantes menores y preescolares; la literatura reporta que en pacientes menores de un año es más frecuente la forma familiar y no la secundaria, siendo esta última más frecuente en escolares, lo cual no correlaciona con los resultados obtenidos en el estudio. Los lugares de procedencia en donde se reportaron más casos fueron el Estado de México y el Distrito Federal, sin embargo no podemos tomarlo en consideración como factor de riesgo para la enfermedad, puesto que son pocos casos en una sede, que a pesar de

centro de referencia, existen otras Instituciones que pudieran contar con mas casos, se requeriría un estudio multicéntrico y en base a los resultados, ver si existe alguna relación.

Respecto a las manifestaciones clínicas se encontraron las esperadas ya reportada en la literatura. Todos los pacientes cumplieron con los criterios clínicos de fiebre y esplenomegalia, lo que llama la atención es que además se encontró hepatomegalia en un 83% de los pacientes, así como alteraciones en la función hepática; que asociándolo a los diagnósticos de envío o referencia, encontramos que en un 50% se menciona dicha afección. Por otro lado, encontramos que la presencia de adenomegalias, es tan frecuente como la esplenomegalia, por lo que es mandatorio buscarlas intencionadamente. En conjunto la fiebre, hepatoesplenomegalia y las linfadenopatias nos hacen sospechar en un síndrome infiltrativo, en donde para su abordaje requerimos de herramientas diagnosticas como el AMO, BMO y biopsia de ganglios para llegar al diagnostico definitivo, sin embargo requiere personal capacitado e infraestructura para su realización.

El agente etiológico que se logro identificar en 44% de los casos fue VEB, lo cual correlaciona con la literatura¹⁵, otros agentes etiológicos relacionados fueron tuberculosis, histoplasma y aspergillus, sin embargo de estos últimos se desconoce la fisiopatología del daño, aunque si se han reportado. En adolescentes se ha encontrado mayor relación de la LHH secundaria a linfomas, nosotros encontramos un caso de linfoma en un preescolar. Se reportaron 2 pacientes en los cuales había tanto infección por VEB como enfermedad oncológica concomitante. En la literatura mencionan una relación estrecha entre VEB y linfomas¹⁵.

Se reporta un caso donde se diagnosticó Chediak-Higashi, con Linfocitosis hemofagocítica, sin embargo por ser tratarse de una inmunodeficiencia primaria, se tendría que catalogar dentro de la forma primaria¹⁵.

En cuanto al tiempo se encontró que la media de tiempo de inicio de síntomas al ingreso al hospital es de 30 días y de ingreso al momento del diagnostico son otros 30 días por lo que son un promedio de dos meses en que el paciente no recibe un tratamiento específico. Como se comenta en la revisión de literatura el pronóstico de esta enfermedad esta relacionado con tiempo de inicio del tratamiento. La tardanza en enviar al paciente y llegar al diagnostico definitivo, puede ser debida a la falta de conocimiento de esta enfermedad y lo cual conlleva a no sospecharla y retrasar el manejo integral del paciente, que aun ya recibiendo atención en un Instituto con todas las herramientas e instalaciones suficientes, la letalidad alcanza casi un 50%, lo que representa que se necesita mayor conocimiento de la enfermedad para llevar a cabo intervenciones oportunas.

Se observa mayor numero de casos diagnosticados en los últimos años, sin embargo desconocemos si antes existía sub-diagnostico, y en realidad había menos casos; habría que llevar el estudio a mas años para describir si existe mayor numero de casos.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

- Solo se revisaron expedientes de pacientes con diagnostico de LHH del año 2005 al año 2010.
- Debido a la naturaleza descriptiva del estudio no se podrán establecer asociaciones ni causalidad.
- Al ser una enfermedad rara, no hay suficientes casos diagnosticados, para su estudio.

CONCLUSIONES

1. Se encontró el mayor número de casos en la población de niños lactantes y preescolares.
2. El cuadro clínico encontrado es el de una enfermedad sistémica grave, donde los síntomas mas frecuentes incluyeron fiebre, hepato-esplenomeglia, anemia y linfadenopatías.
3. El agente etiológico más frecuente fue el virus de Epstein Barr, sin embargo se deben realizar diversos estudios para descartar otros posibles agentes o factores desencadenantes de la LHH.
4. Se debe de realizar el diagnostico definitivo de LHH en menor tiempo, para poder ofrecer un tratamiento oportuno, por lo cual es necesario tener la sospecha de la enfermedad desde el inicio de la presentación de los síntomas.
5. Es necesario que se realicen otras investigaciones a futuro sobre la Linfocitosis Hemofagocítica que permitan tener una mayor información sobre la epidemiología y el comportamiento de la enfermedad en la población infantil de México.

REFERENCIAS

1. Farquhar J, Claireaux A. Familial Haemophagocytic Reticulosis. Arch Dis Child 1952; 27: 519-525.
2. Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndrome. Consultative Hematology II: Dificult Pediatric Consultation, Hematology 2011: 178-183.
3. Svarch E, Arteaga R, Pavón V, González A. Las Histocitosis, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001; 17: 151-163.
4. Janka G, Stadt U. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Hematology 2005: 83-86.
5. Grom AA. Pathogenic Mechanisms in Macrophage Activation Syndrome. Pediatric Rheumatology Online Journal 2005; 3: 184-194.
6. Grunebaun E, Roifman C. Gene Abnormalities in Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. IMAJ 2002; 4: 366-369.
7. Menard F. et al. Hodgkin Lymphoma – Associated Hemophagocytic Syndrome: A disorder strongly correlated with Epstein Barr Virus. CID 2008; 47: 531 – 534.
8. Fox C.P. et al. Epstein Barr Virus – Associated Hemophagocytic Syndrome in Adults Characterized by High Viral Genome Load within Circulating Natural Killer Cells. CID 2010; 51(1): 66-69.
9. Posadas J, Gutiérrez H, Chacón H, Caballero R, Domínguez G. Síndrome hemofagocítico y tuberculosis pulmonar. Comunicación de un caso clínico. Med Int Mex 2007; 23 : 172 -176.
10. Frankel- Salamón M y cols. Síndrome hemofagocítico en pediatría. An Med Asoc Med Hosp ABC 2001; 46:137 -141.
11. Buyse S. Et al . Critical Care management of patients with hemophagocytic lymphohistocytosis. Intensive Care Med 2010; 36 : 1695- 1702.
12. Herrero A y cols. Síndromes Hemofagocíticos. An Esp Pediatr 1998; 49: 230-236.
13. Henter J. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004. HLH 2004, Jan 2004: 1 – 36.
14. López- Sánchez M, et al. Fracaso multiorgánico como forma de presentación de síndrome de activación macrofágica en la enfermedad de Still infantil. An Pediatr (Barc) 2010
15. Roupheal N, Talati N, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7: 814-822.

Anexo 1. Tablas y figuras.

Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria (n=18).

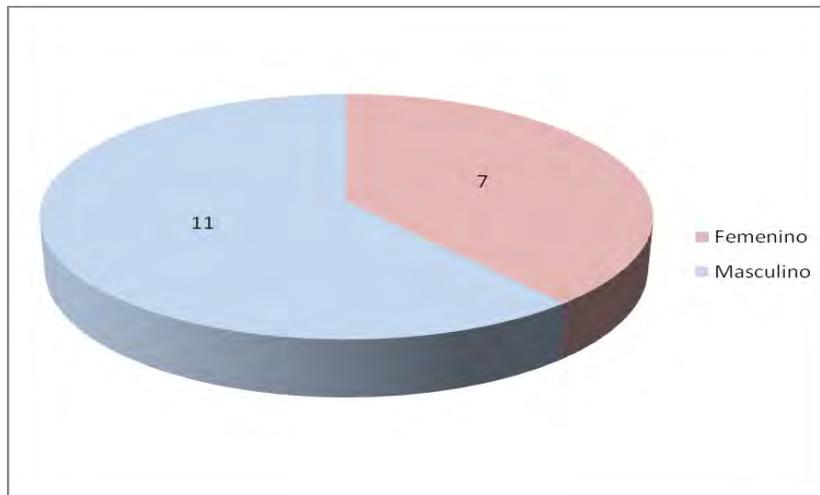


Figura 2. Distribución de presentación de Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria por grupo de edad (n=18).

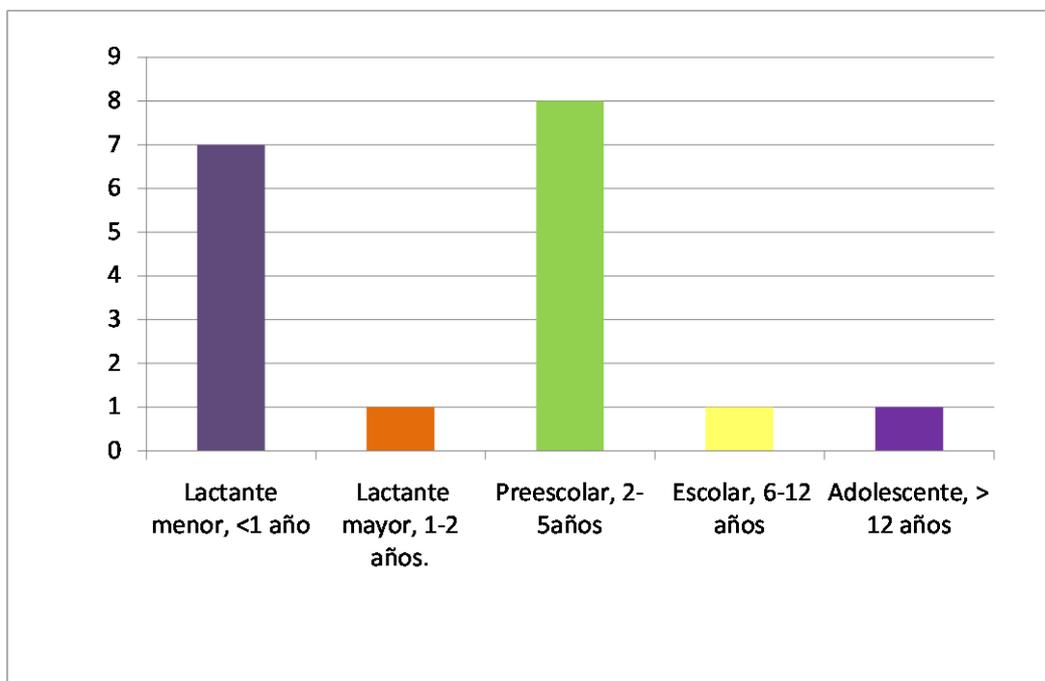


Figura 3. Lugar de Procedencia de pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria.

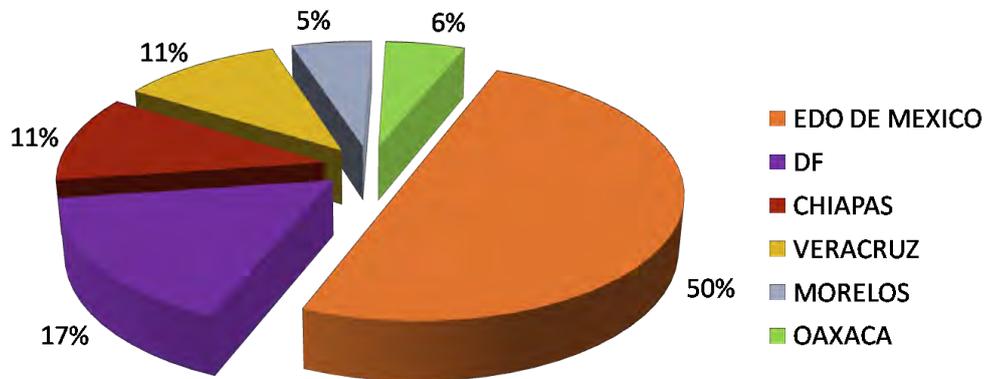


Figura 4. Manifestaciones clínicas al ingreso de los pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria

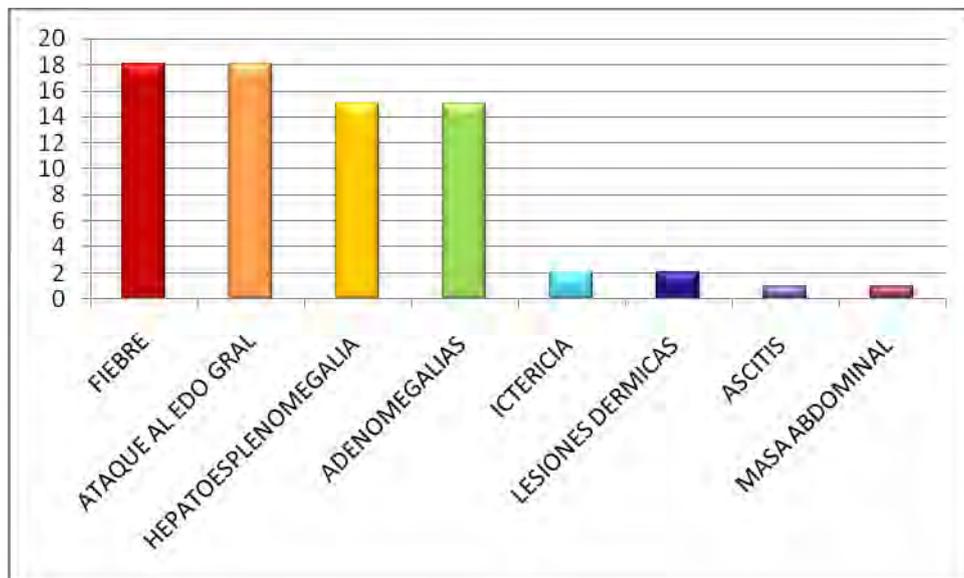


Figura 5. Hallazgos en la Biometría Hemática de los pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria.

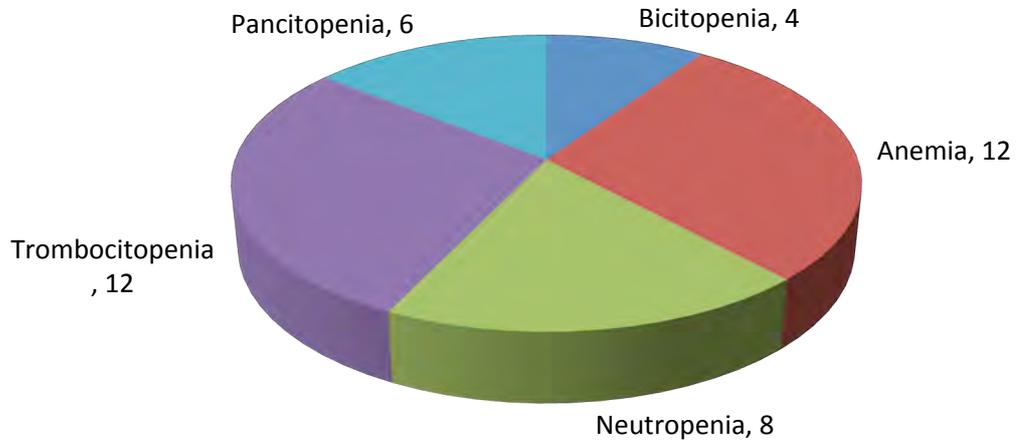


Figura 6. Alteraciones en los laboratorios al ingreso de pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria (n=18).



Figura 7. Porcentaje de distribución de Valores de Ferritina de pacientes con Linfocitosis Hemofagocítica secundaria (n=18).

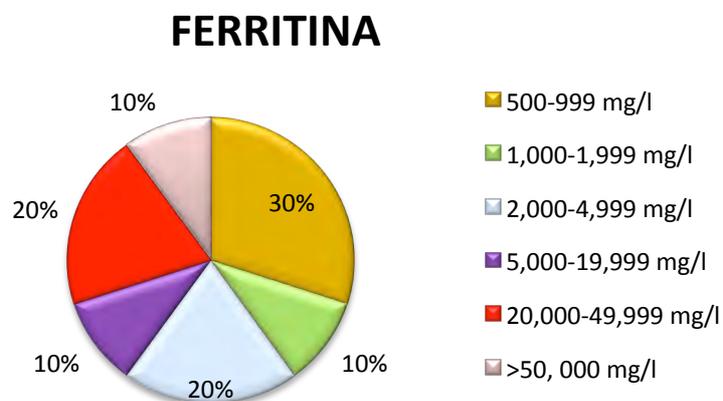


Figura 8. Presencia de hemofagocitosis en pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria. AMO: aspirado de medula ósea, BMO: biopsia de medula ósea.

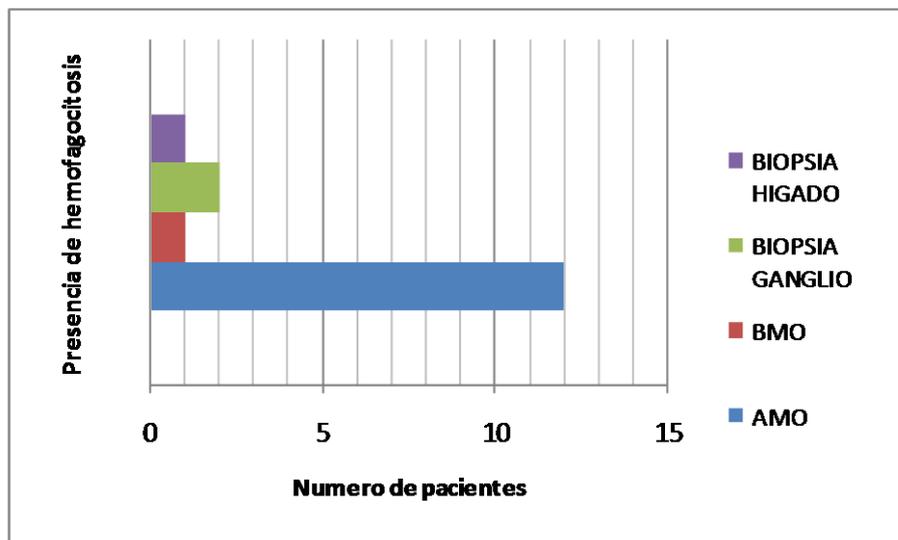


Figura 9. Agentes etiológico de los pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria.

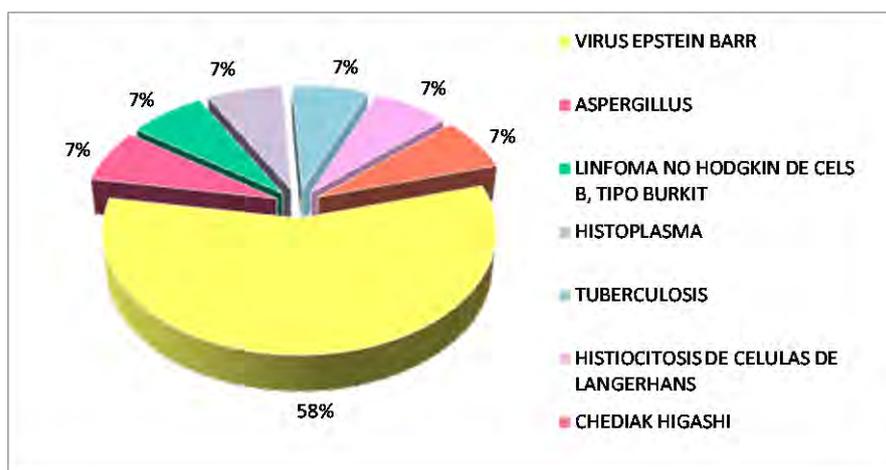


Tabla 2. Diagnósticos de referencia de los pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria (n=18).

Diagnóstico de referencia	Numero de pacientes
Hepatoesplenomegalia y fiebre	4
Hepatitis /Falla hepática/ hepatitis fulminante	3
Leucemia	2
Síndrome colestásico	2
Síndrome mieloproliferativo	1
Pancitopenia	1
Pénfigo	1
Síndrome nefrótico	1
Masa abdominal	1
Sin diagnóstico	1

Figura 10. Distribución del tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas al ingreso al hospital, tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas al diagnostico definitivo y tiempo empleado desde para realizar el diagnostico desde el ingreso al Hospital Infantil de México en pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria (n=18).

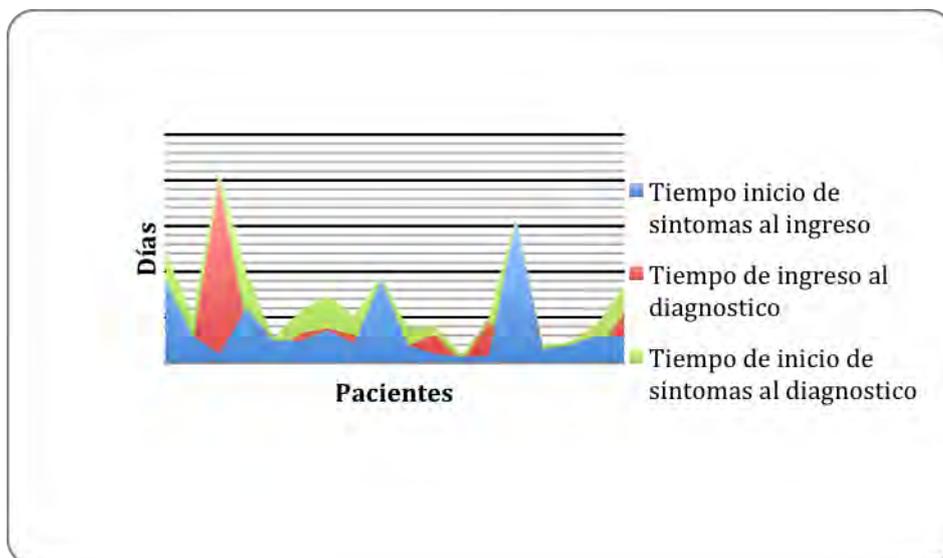
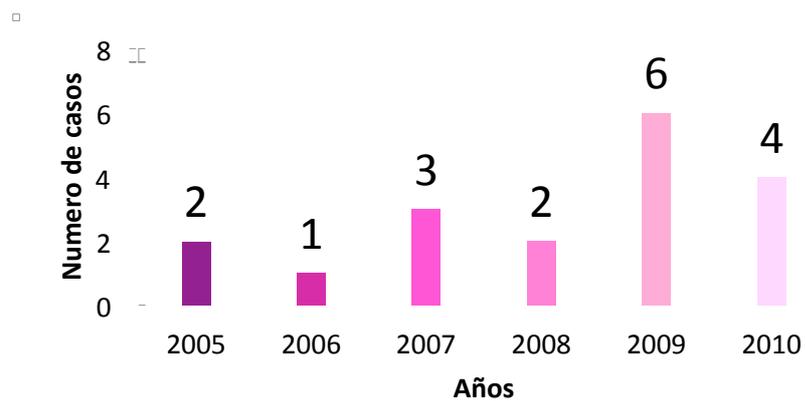


Tabla 3. Tiempo promedio en días de la evolución de la enfermedad.

	MEDIA Días	MEDIANA Días	MINIMO Días	MAXIMO Días
Tiempo inicio de síntomas al ingreso	38	24	7	158
Tiempo de ingreso al diagnóstico	32	26	1	199
Tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico	69	51	8	210

Figura 11. Incidencia anual de Linfocitosis Hemofagocítica secundaria



Hospital Infantil de México Federico Gómez

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA SECUNDARIA

HOJA DE CAPTURA DE VARIABLES A ESTUDIAR

Nombre:

Nota inicial, fecha:

No. de Expediente: _____

F.N. _____

Edad al estudio: ____a ____meses

Sexo:F/M

Procedencia _____

CUADRO CLINICO INICIAL

- Fiebre de larga evolución si no otros síntomas:
- Hepatoesplenomegalia si no
- Anemia si no
- Adenomegalias si no
- Ataque al estado general si no

LABORATORIO INICIAL

- Biometría Hemática
 - Hemoglobina: _____mg/dl
 - Leucocitos: _____mg/dl
- Plaquetas: _____
- Química Sanguínea
 - BUN: _____
 - Creatinina: _____
 - Acido úrico: _____
- Pruebas de Función Hepática
 - Bilirrubina Directa: _____
 - Bilirrubina Indirecta: _____
 - TGO/AST: _____
 - TGP/ALT: _____
 - Fosfatasa Alcalina: _____
 - GGT: _____
 - DHL: _____
 - Albumina _____
 - TP: _____
 - Fibrinógeno: _____
- Colesterol: _____
- Triglicéridos: _____
- Ferritina: _____
- Electrolitos Séricos Sodio: _____

AGENTE ETIOLÓGICO:

CMV

VEB

PARVOVIRUS

OTRO

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO INICIAL/DIAGNÓSTICO DE ENVÍO_____

TIEMPO DE EVOLUCION DE INICIO DE SINTOMAS AL DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

- Fecha de inicio de síntomas:_____
- Fecha de diagnostico definitivo:_____
- ____días____ meses

COMPROBACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

- Frotis de sangre periférico fecha
- Aspirado de médula ósea fecha
- Biopsia de medula osea :_____
- Biopsia si no hígado / bazo / ganglio / otro órgano:_____
- No. patologia

TRATAMIENTO

Tiempo de inicio del tratamiento a partir del diagnostico definitivo:

Inmunoglobulina IV dosis:_____

Fármacos usados

Etoposido: dosis _____mg/m ²	tiempo de administración:	
Dexametasona: dosis _____mg/m ² /dia	tiempo de administración:	semanas
Ciclosporina A: dosis _____mg/kg/dia	tiempo de administración:	
Metrotexate intratecal: dosis _____mg	tiempo de administración	
Prednisolona Intratecal: dosis _____mg	tiempo de administración	

MEJORA CLINICA

FALLECIÓ si no