



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Cuadro clínico de presentación, hallazgos de laboratorio y evolución en pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA

Dra. Dulce María Urías Estrella



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“CUADRO CLÍNICO DE PRESENTACIÓN, HALLAZGOS DE LABORATORIO Y
EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME
HEMOFAGOCÍTICO”

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA
DRA. DULCE MARÍA URÍAS ESTRELLA

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL DEL HIES-HIMES

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO

DRA. MARIA DEL CARMEN GONZÁLEZ
PÉREZ
DIRECTOR DE TESIS

DRA. ADELA RASCON ALCANTAR
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi familia, que con su paciencia y amor, me han acompañado en cada momento de mi vida, sin importar lo que el tiempo y la distancia quieran imponer

A los niños de Sonora, que me enseñaron que aun en los momentos de sufrimiento, el regalo de una sonrisa es mejor que cualquier palabra de agradecimiento

INDICE

Introducción	5
Resumen	6
Planteamiento del problema	7
Antecedentes científicos	9
Objetivos	13
Justificación	14
Materiales y métodos	15
Resultados	17
Discusión	21
Conclusión	25
Anexos	26
Anexo 1.-	27
Anexo 2.-	28
Anexo 3.-	29
Bibliografía	30

INTRODUCCION

El síndrome hemofagocítico es una entidad de difícil diagnóstico, con poco índice de sospecha, debido a que sus manifestaciones clínicas iniciales son muy inespecíficas, motivo por el cual se retrasan las estrategias terapéuticas, y secundariamente se incrementa la mortalidad.

Debido a esto, es imperativo sensibilizar al personal médico sobre esta patología, para crear protocolos de diagnóstico en centros especializados para el manejo de pacientes pediátricos, se debe conocer primeramente la situación actual y partir de ahí para establecer dichos protocolos.

Además, no sólo es importante conocer el cuadro de presentación, sino también las patologías y microorganismos asociados con el síndrome hemofagocíticos, en cada población o área geográfica, e incidir en estrategias preventivas, que marquen la diferencia en la morbilidad y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes.

RESUMEN

Título: Cuadro clínico de presentación, hallazgos de laboratorio y evolución en pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico

Introducción. El síndrome hemofagocítico, es una patología, poco diagnosticada en la actualidad, se desconoce si es debido que su incidencia real es muy baja o por el bajo índice de sospecha diagnóstica, la Sociedad del Histiocito, es el organismo internacional que acuñó los criterios diagnósticos de la actualidad.

Objetivo general. Determinar las características epidemiológicas, cuadro clínico presentación, perfil de laboratorio y evolución clínica en pacientes con diagnóstico de egreso y/o diagnóstico post mortem de síndrome hemofagocítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 2000 a 2011.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, cualitativo y transversal, utilizando los expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso o diagnóstico de patología de síndrome hemofagocítico, se presenta la información utilizando medidas de tendencia central.

Resultados. Se corroboró el diagnóstico de síndrome hemofagocítico en ocho pacientes con diagnósticos varios principalmente sepsis severa y choque séptico, de acuerdo a los criterios diagnósticos de la Sociedad del Histiocito, además se identificó como principal patología asociada a la infección por *Rickettsia rickettsii* como agente causal del síndrome.

Conclusiones. En el estado de Sonora, área afectada severamente por la infección por *Rickettsia rickettsii*, es de vital importancia determinar el efecto sobre el pronóstico y evolución la presencia de síndrome hemofagocítico.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, *Rickettsia rickettsii*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome hemofagocítico es un desorden histiocítico que se caracteriza por una respuesta inmune a los antígenos, altamente estimulada, pero poco efectiva que resulta en una reacción inflamatoria y estado de hipercitocinemia que puede poner en peligro la vida.¹

A pesar que los trastornos hemofagocíticos son considerados raros, el concientizar a la población médica sobre estas patologías, ha llevado a mayor número de diagnósticos e intervenciones terapéuticas tempranas, y nuevas perspectivas sobre las vías de regulación de la respuesta inmunológica. El comprender estas vías, además ha permitido desarrollar nuevos tratamientos en situaciones de falla orgánica múltiple en pacientes críticamente enfermos y en casos graves de infecciones virales en individuos previamente sanos.²

Los desórdenes hemofagocíticos son la traducción clínica del proceso inflamatorio derivado del compromiso en la regulación de la inflamación que produce activación excesiva y expansión de los macrófagos y linfocitos T, sin vías naturales de control.³

El término histiocitosis hemofagocítica fue inicialmente adoptado por la Sociedad del Histiocito para describir el defecto heredado de forma autosómica recesiva asociado con inflamación descontrolada, sin embargo se atribuyen casos de hemofagocitosis excesiva secundaria a infecciones, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y malignas.²

En general, se ha asociado esta patología con la edad pediátrica, probablemente por las descripciones iniciales de la forma familiar, sin embargo se

puede presentar a cualquier edad. Hay descripciones recientes del diagnóstico en adolescentes, que se vinculan con cierto tipo de mutaciones. ³

Los reportes multicéntricos de esta patología, informan de una incidencia de 1.2/1 000 000, sin embargo sólo 1 de 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por lo que la verdadera incidencia del síndrome podría ser mucho mas elevada. ⁴

Existen reportes de estudios retrospectivos realizados en poblaciones latinoamericanas los cuales reportan una edad promedio al diagnóstico de 3,7 años y una mortalidad del 46.4%, la mayoría de los casos asociados a infección. ³

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el cuadro clínico de presentación, además de los hallazgos de laboratorio y evolución en pacientes diagnosticados con síndrome hemofagocítico, ya sea por clínica o por patología?

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una condición de hiperinflamación causada por una proliferación descontrolada de linfocitos e histiocitos activados por citocinas.⁵

Existen criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos para establecer el diagnóstico de esta enfermedad, de la que hay dos tipos, la forma primaria (genética) de LHH puede ser dividida en aquellas enfermedades es las que la hemofagocitosis es la única manifestación (linfohistiocitosis familiar de los tipos 1 al 5) en las cuales el defecto central se encuentra en la formación de perforinas y sintaxinas, y las otras que se asocian a otros defectos como albinismo parcial y otros tipos de inmunodeficiencia, pero que la mayoría de las veces estos individuos fallecen por el fenómeno hemofagocítico, y se asocian a alteraciones en el transporte lisosomal (LYST o Chediak-Higashi), en la proteína RAS (RAB27A o Griscelli 2), y Hermansky-Pudlak 2, y el síndrome linfoproliferativo ligado al X o Síndrome de Duncan⁶ y las adquiridas, que son secundarias a infecciones, neoplasias y enfermedades reumatológicas.⁵

La asociación de infecciones con el desarrollo de LHH, se debe a mutaciones la hiperreactividad secundaria la incapacidad del sistema inmunológico para eliminar las infecciones, sobre todo aquellas relacionadas con microorganismos intracelulares como los virus⁷, entre estos el mas común asociado a LHH es el virus de Epstein-Barr,⁸ el incremento en la incidencia de LHH secundaria a este virus no sólo se puede explicar por la infección *per se*, sino además a la asociación del síndrome linfoproliferativo ligado al X⁹, también se ha asociado a la LHH con la influenza

pandémica^{10,11}. Otros agentes infecciosos asociados a LHH de los que existen reportes en la literatura son *Plasmodium falciparum*⁹ e *Histoplasma capsulatum*¹², toxoplasma, babesia, micobacterias, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Borrellia*, *Ehrlichia*, aunque potencialmente todos los agentes infecciones podrían ser causa de LHH en pacientes genéticamente susceptibles.¹³

La linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF) es una enfermedad infrecuente descrita en 1952, con una incidencia de 1 cada 50.000 recién nacidos vivos, que debuta en más de un 80% de los casos en niños menores de 2 años. Las formas secundarias o reactivas de esta enfermedad, se pueden presentar a cualquier edad.¹⁴

La LHH es una entidad de difícil diagnóstico, ya que las manifestaciones clínicas se asocian comúnmente a procesos infecciosos agudos y por lo tanto no se sospecha inicialmente en esta patología, incluso en aquellos pacientes cuya evolución es tórpida y no responden al tratamiento, se debe de sospechar en pacientes gravemente enfermos que persistan con alteraciones de 2 o mas alteraciones de la serie hematológica.¹⁵

El curso clínico se caracteriza principalmente por fiebre prolongada (>7 días) que no responde a los antibióticos, hepatoesplenomegalia y citopenias. Con menos frecuencia se presentan linfadenopatías, ictericia, brotes (eritema, púrpura) o edema. Una tercera parte de los pacientes tienen síntomas neurológicos como encefalopatía, meningitis, convulsiones, posturas opistotónicas o parálisis de nervios craneales. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar un aumento de células y proteínas, en alrededor de la mitad de los casos.¹⁶

Además, se puede presentar pérdida rápida de peso, sangrado por alteración de los tiempos de coagulación (prolongación de TP y TPT), infiltrados pulmonares y compromiso cardíaco y renal.¹⁴

La hematología muestra anemia arregenerativa y trombocitopenia de aparición temprana; la mitad de los casos tienen neutropenia, y la leucopenia es menos frecuente y más tardía en el curso de la enfermedad. Tres de cada cuatro pacientes sufren pancitopenia y todos, bicitopenia. En otros estudios de laboratorio se identifica un aumento de ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y deshidrogenasa láctica e hipofibrinogenemia, que provoca disminución en la velocidad de sedimentación. El trastorno de la coagulación más frecuente es la deficiencia aislada de fibrina, como consecuencia de alteraciones en la función hepática y por la activación por IL-1 β de plasminógeno y de factor X. Aunque no es frecuente, pero sí asociada con alta mortalidad, se puede presentar coagulación intravascular diseminada por la sobreproducción de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral alfa.¹⁷

Citólisis y colestasis están asociadas con alteración de la función hepática. Interferón gama favorece el desarrollo de colestasis e hipoalbuminemia. La interacción Fas/ligando Fas en respuesta a la sobreproducción de interferón gama, explica la apoptosis y el daño del tejido hepático. Se pueden detectar otras alteraciones asociadas con el proceso inflamatorio, como hipo o hipergammaglobulinemia, Coombs directo positivo e hiponatremia asociada a secreción inapropiada de hormona antidiurética.¹⁸

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, se deben principalmente a la plaquetopenia, incluyendo petequias generalizadas, pero en un inicio se puede manifestar con lesiones maculopapulares, se pueden presentar ambas manifestaciones al mismo tiempo.¹⁹

Un grupo de hallazgos clínicos y de laboratorio fueron propuestos por la Sociedad del Histiocito para facilitar el diagnóstico de LHH (ANEXO I)²⁰. Sin embargo, estos criterios pueden no tener la especificidad suficiente, en los casos cuando la enfermedad de fondo se acompaña de inflamación, como en los síndromes asociados a infección o a enfermedades autoinmunes. Para estos casos resulta más pertinente el uso de los criterios de diagnóstico propuestos para el síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil.⁹

La terapia para LHH actual está dirigida contra el linfocito T y los histiocitos hiperactivados, combinando quimioterapia proapoptótica con inmunosupresores. Este tratamiento ha producido un cambio en la supervivencia de los pacientes, aumentándola del 5% al 50%-70%.²¹ Debido a que LHH puede evolucionar rápidamente y ser fatal, el tratamiento específico debe iniciarse cuando hay suficiente sospecha clínica. La mejoría del cuadro inflamatorio se puede monitorear con los niveles de ferritina.²² El uso del protocolo HLH-94 de la Sociedad del Histiocito se ha generalizado, a pesar de que fue diseñado con base en la LHHF. Estas guías de tratamiento tenían como propósito obtener remisión del estado de inflamación y curar en forma definitiva con trasplante alogénico de células madre, se combina etopósido, dexametasona y ciclosporina A.²¹ En los pacientes con LHH que recibieron HLH-94, un 75% obtuvieron remisión clínica después de 8 semanas de tratamiento.²³

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las características epidemiológicas, cuadro clínico presentación, perfil de laboratorio y evolución clínica en pacientes con diagnóstico de egreso y/o diagnóstico post mortem de síndrome hemofagocítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 2000 a 2011.

Objetivos Específicos

- Describir las principales causas de síndrome hemofagocítico en estos pacientes.
- Determinar el número de pacientes a los cuales se les realizó el diagnóstico postmortem de síndrome hemofagocítico

JUSTIFICACIÓN

El estudio de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica a lo largo de décadas anteriores ha llevado no solo a mejoría sustancial en el cuidado y supervivencia de estos pacientes, sino también hacia una nueva visión de los defectos moleculares y la fisiopatología de una enfermedad antes considerada fatal.

Esto no puede ser posible sin la generación de un registro de pacientes con este padecimiento, como un esfuerzo colaborativo local e internacional y organizaciones de padres de pacientes que han logrado concientizar sobre el síndrome hemofagocítico.

Por lo que se pretende iniciar con el conocimiento básico necesario para establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como profundizar en el estudio del papel de la citotoxicidad en la reacción inmune, no solo mejorando el cuidado de los pacientes, sino también obtener conocimiento para futuras investigaciones.

Además de esto, no se cuenta en nuestra Institución con un antecedente sobre la caracterización epidemiológica, espectro clínico y laboratorial, así como de evolución y manejo en los pacientes con este diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo de investigación fue diseñado para conocer el cuadro clínico de presentación, patologías asociadas, y evolución en pacientes que se diagnosticaron tanto *pre* como *post mortem* con síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica, tomando este dato como variable independiente, por lo que se clasifica como descriptivo, retrospectivo y cualitativo.

La población se delimitó con los expedientes de pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) los cuales tienen diagnóstico de egreso o por patología de síndrome hemofagocítico (CIE-10: D76.1-3), en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011.

Se analizaron variables dependientes como, sexo: masculino o femenino, edad en años, fiebre: temperatura axilar mayor a 38°, esplenomegalia: bazo palpable por debajo del reborde costal o determinado por ultrasonografía abdominal, citopenas (al menos 2 series celulares afectadas); hemoglobina (Hb) menor a 9 g/dL, en recién nacidos Hb menor a 10 g/dL, recuento plaquetario menor a $100 \times 10^9/L$, neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$, triglicéridos en ayuno mayores de 265 mg/dL, fibrinógeno menor a 150 g/dL, hemofagocitosis en biopsia de bazo, ganglio linfático o médula ósea, ferritina mayor de 500 $\mu g/L$, CD25 soluble mayor a 2400 U/ml.

Dentro de los criterios de inclusión se encontraron: diagnóstico de egreso o por patología de síndrome hemofagocítico y que los pacientes hayan sido atendidos en el HIES en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011. De estos pacientes se excluyeron lo que fueron referidos a otra unidad y aquellos cuyos expedientes se encontraran incompletos o ilegibles.

El procedimiento para la recolección de datos fue de la siguiente manera: se solicitó el listado de número de expediente de pacientes con el diagnóstico de egreso de síndrome hemofagocítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo de enero 2000 a diciembre de 2011, al servicio de informática y estadística y el listado de número de expediente de pacientes con el diagnóstico postmortem de síndrome hemofagocítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011, al servicio de patología, se solicitaron dichos expedientes al archivo clínico y se realizó el proceso de selección de los expedientes en base a los criterios de exclusión e inclusión, aplico el instrumento de recolección de datos, que incluía además de los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico, diagnósticos de ingreso, egreso y de patología, antecedentes heredofamiliares similares, días de estancia hospitalaria, resultados de cultivos, pruebas especiales (panel viral, TORCH, etc), resultados del Laboratorio Estatal de Salud Pública y estado actual de los pacientes. (ANEXO 2)

Se recolectó la información con tablas de Excel® y se analizó con el paquete estadístico Stata/SE 11.1® y la información se presentará a continuación utilizando medidas de tendencia central. Siendo este un estudio autofinanciado por el encuestador, capturista y analista de datos, el médico residente que elaboró dicho trabajo de investigación, en base al cronograma propuesto en el protocolo de investigación. (ANEXO 3)

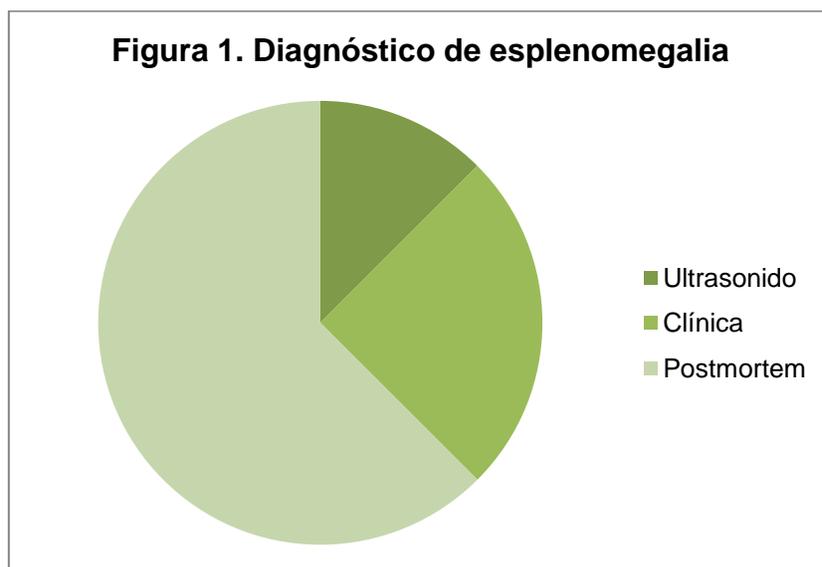
RESULTADOS

Se solicitó listado de expedientes con diagnóstico de egreso de síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome de Griscelli y síndrome de Chediak-Higashi, Hermansky-Pudlak 2, y el síndrome linfoproliferativo ligado al X o Síndrome de Duncan al departamento de estadística e informática el cual reporto 12 expedientes de pacientes, egresados entre el 2000 y 2011. Así mismo, el servicio de Patología contaba dentro de sus registros con el reporte final de 5 autopsias con diagnóstico de síndrome hemofagocítico, que correspondían con los expedientes previamente reportados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión y 8 del total de los expedientes los cumplían, por lo que se procedió a recolectar y analizar los datos.

Dentro de las características sociodemográficas, no se observó predilección respecto al sexo, ya que la mitad de los pacientes eran del sexo femenino y la mitad del sexo masculino. La edad promedio de presentación fue de 7 años (mínimo 4 meses, máximo 12 años), y el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 3.8 (mínimo 1, máximo 16), exceptuando uno de los pacientes que cuenta en la actualidad, con múltiples estancias hospitalarias.

En lo que respecta al diagnóstico de hemofagocitosis, en el 62.5% de los pacientes (n=5) se determinó postmortem, sólo en tres pacientes se determinó mediante aspirado de médula ósea. El 100% de los pacientes cumplieron con los suficientes criterios diagnósticos de la Sociedad del Histiocito, para establecer el diagnóstico de síndrome hemofagocítico, el total de los pacientes inicio su padecimiento con fiebre con promedio de 8 días (mínimo 5, máximo 22), todos los

pacientes presentaron esplenomegalia, diagnosticada ya sea por clínica 25%, ultrasonido 12.5%, o por peso incrementado del bazo en el momento de la autopsia en el 62.5%. (Figura 1)



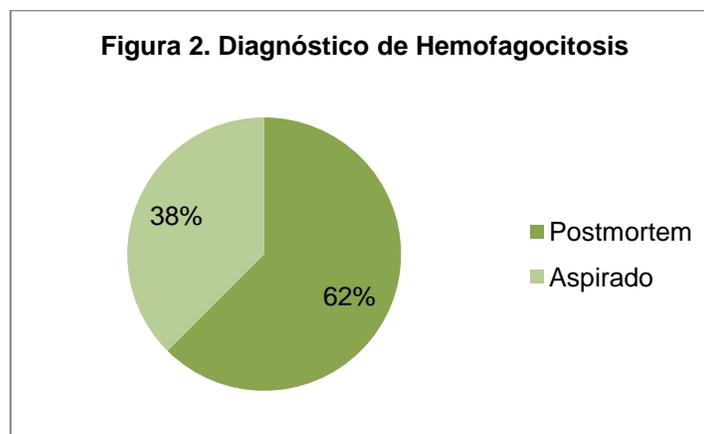
Las alteraciones hematológicas esperadas en los pacientes coincidieron en su mayoría con los criterios diagnósticos, en el caso de la hemoglobina todos los pacientes presentaron anemia, sin embargo sólo cuatro pacientes estuvieron dentro de los rangos diagnóstico menores de 9.0 g/L, con una media del total de los pacientes de 9.7 y de los que cumplían con el criterio de 8.0 g/L (máximo 12, mínimo 4.8); en el recuento plaquetario sólo dos pacientes se encontraron sobre el nivel diagnóstico de menos de 100 000 / μ L, el resto se encontró incluso por debajo de las 20 000 / μ L, con una media en el total de los pacientes de 71 766 / μ L (máxima 420 000, mínimo 7 000), la cuenta de neutrófilos fue el criterio diagnóstico que menos pacientes cumplieron, con una media de 3 038 / μ L (máxima 21 000, mínima 370).

Sólo los pacientes que contaban con la sospecha diagnóstica *pre mortem*, cuentan con reporte de cifras de triglicéridos y ferritina. En el caso de los triglicéridos,

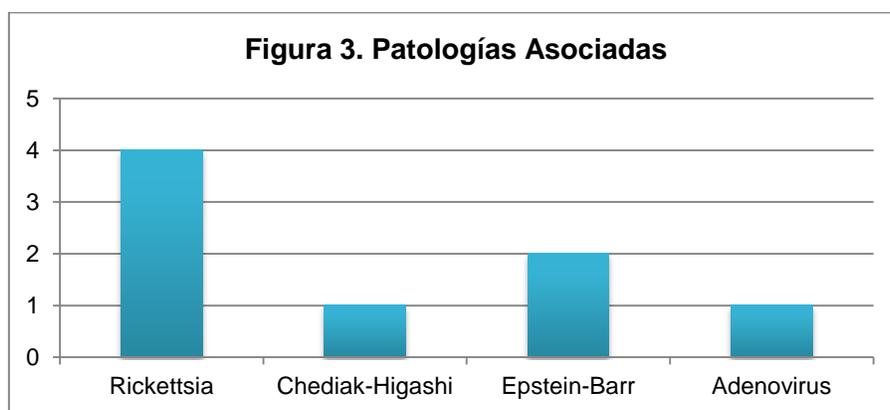
los tres pacientes del grupo que contaban con reporte de laboratorio se encuentran por encima de los 250 mg/dL para cumplir el criterio con una media de 309 mg/ dL (máximo 366, mínimo 255). En cambio los niveles de ferritina se encontraban muy por encima de los criterios diagnósticos, con una media de 6044 µg/L, (mínimo 1114, máximo 1010).

Todos los pacientes contaban con resultado de laboratorio con tiempos de coagulación, no obstante sólo 10 pacientes contaban con reporte de fibrinógeno y de ellos 9 cumplían con el criterio diagnóstico con una media de 76.3 (máximo 223, mínimo 50). Ningún paciente, incluyendo aquellos con el diagnóstico *pre mortem* contaba con resultados de CD25.

El total de los pacientes contaba con el criterio de hemofagocitosis, dentro de los pacientes con sospecha diagnóstica se confirmó con aspirado de médula ósea en el 37.5% de los pacientes, uno de ellos posteriormente falleció y se encontró además hemofagocitosis en ganglio linfático, en el grupo de pacientes con diagnóstico por autopsia fue la mayoría de los pacientes: 62.5%, de ellos hubo hemofagocitosis en bazo en el 40%, ganglios linfáticos: 40% y médula ósea: 20%. (Figura 2)

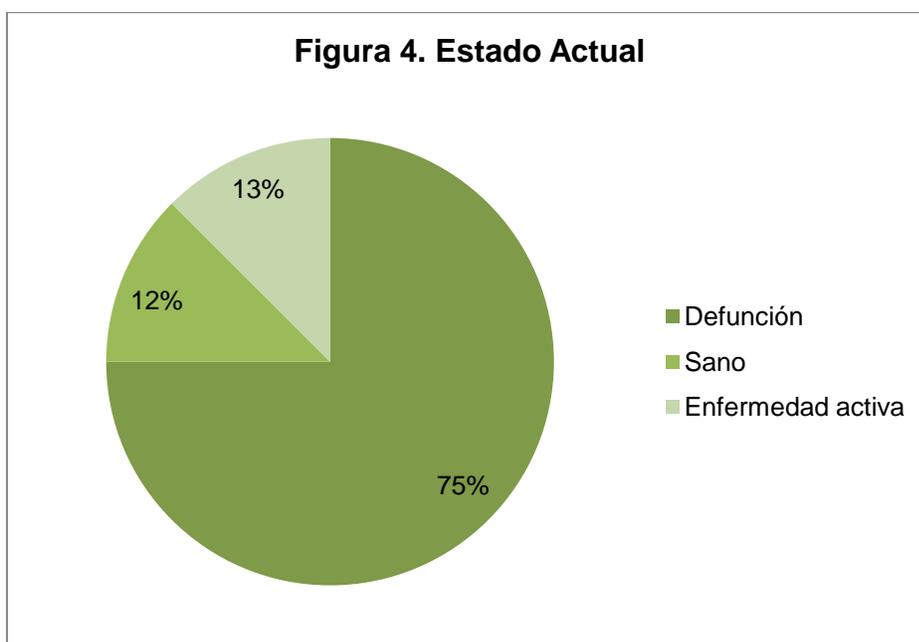


Dentro de las patologías asociadas (Figura 3), de los ocho pacientes que se reportan uno de ellos contaba con fenotipo de Chediak-Higashi con la asociación de hemofagocitosis y cabello platinado, sin antecedentes familiares, dos pacientes con panel viral positivo para virus de Epstein-Barr (VEB), en un paciente sólo se reportaron pruebas positivas para adenovirus, el resto de los pacientes contaban con cuadro clínico y asociación epidemiológica con infección por *Rickettsia rickettsii*, de los cuales no fue posible realizar pruebas confirmatorias, ya que todos los pacientes fallecieron antes de los 10 días, pero se catalogaron por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria como fiebre manchada de las montañas Rocosas, por criterios clínicos y epidemiológicos, según se informaba en el respectivo estudio epidemiológico.



Los reportes de cultivos se reportaron positivos para *Candida albicans* en el paciente con pruebas adenovirales positivas con 7 días de estancia hospitalaria, del resto, uno de los pacientes con VEB, con múltiples estancias hospitalarias presentó complicaciones infecciosas con cultivo de absceso positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, en resto de los pacientes presento cultivos negativos.

Como diagnósticos principales de ingreso y egreso se catalogaron los pacientes como casos de sepsis severas con choque séptico sin microorganismo aislado, leptospirosis, coagulación intravascular diseminada, mononucleosis infecciosa, Síndrome de Chediak-Higashi.



En lo que respecta al estado actual de los pacientes, del total de ocho pacientes, seis de ellos fallecieron en su primer ingreso hospitalario, dos se encuentran vivos, de ellos uno sano, el cual no acudió nuevamente a consultas posteriores a su egreso y otro paciente actualmente con enfermedad activa, que ya cuenta con pruebas negativas, para VEB, sin embargo con 2 recaídas, candidato a trasplante de médula ósea. (Figura 4)

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es una entidad aún no familiar para el médico pediatra. Los ocho pacientes analizados en esta investigación no fueron ni estudiados, ni tratados en forma uniforme. El diagnóstico no fue sospechado en la mayoría de los pacientes, y se realizó *postmortem*, al igual que en la mayoría de las series de pacientes reportados en la literatura.¹

En el caso de la asociación de síndrome hemofagocítico e infecciones la primera descripción de esta asociación relacionó con infección viral en adultos con trasplantes de órganos; los casos se identificaron como LHH asociado a virus sin embargo en la población analizada, se observaron principalmente bacterias intracelulares como *Rickettsia rickettsii*, dato de gran importancia para la zona geográfica estudiada, ya que en la actualidad el número de casos de fiebre manchada se ha incrementado notablemente, así como la severidad de los casos y el número de pacientes que no sobreviven, existen reportes en la literatura, donde la LHH, y la infección por bacterias del género rickettsia, sin embargo esta se presenta con otras especies como *R. coronii* y *R. tsutsugamushi*, dichos pacientes se presentan con cuadros clínico que evolucionan hacia la severidad en menor tiempo y con mayor morbilidad y mortalidad.^{24, 25}

En muchos de los casos no se identifica una inmunosupresión o inmunodeficiencia de fondo que explique la asociación entre infección y LHH. Muchos virus pueden desencadenar LHH, sin embargo, más del 50% de los casos están asociados con virus herpes, y dentro de ellos, VEB es el más frecuente, lo que se correlaciona con la población estudiada, ya que la principal etiología viral se

realcionó con VEB ya que es más común en población pediátrica y es de mal pronóstico, como lo demuestra el paciente, que a pesar de contar con serología negativa para VEB, ha presentado dos recaídas, incrementando su morbimortalidad.

²⁶ En la presente serie de pacientes, no se encontraron casos de síndrome hemofagocítico relacionados con la pandemia del 2009 de influenza A H1N1¹⁰, se desconoce si la causa de esto sea debido a que no se hayan realizado suficientes autopsias en pacientes afectados.

Cabe destacar que ninguno de los pacientes de esta serie, incluso aquellos en los que se realizó el diagnóstico *premortem*, contaba con resultados de laboratorio de CD25, que como se reporta en la literatura es en conjunción con la ferritina los marcadores más sensibles y específicos de la activación de los macrófagos y que se utilizan tanto como para diagnóstico y seguimiento del tratamiento en los pacientes con síndrome hemofagocítico.³

Gran parte de los ingresos de terapia intensiva se deben a cuadros infecciosos, que pueden desencadenar la hemofagocitosis. El síndrome hemofagocítico, se caracteriza por la presencia de citopenias en al menos dos líneas celulares en el examen de la sangre venosa periférica, Stéphan y cols hallaron al síndrome como causa de trombocitopenia en más del 50% (12/20) de los pacientes inmunocompetentes ventilados mecánicamente con sepsis o shock séptico. Existen series de pacientes, en los cuales más del 62% de los pacientes de terapia intensiva y que son catalogados como sepsis severas, tienen aspirados de médula ósea con evidencia de hemofagocitosis, lo que justificaría la realización de marcadores como

triglicéridos, y ferritina en pacientes graves con pobre respuesta al manejo antibiótico, con estancias prolongadas y que la mayoría de ellos fallecen.²⁷

Gauvin describió dos casos pediátricos de sepsis con falla orgánica múltiple y síndrome hemofagocítico, ya que ambas entidades comparten desencadenantes infecciosos. En ambas está presente un nivel aumentado de citoquinas. Si bien esto no es prueba de su vinculación, se podría inferir que ambas se encuentran relacionadas a estados proinflamatorios con incremento en la activación de macrófagos y células T, alterando de manera secundaria la función citotóxica, ya que la función de las células NK esta disminuida o ausente.²⁸

El tratamiento de la sepsis y del síndrome hemofagocítico difieren completamente. La respuesta al tratamiento es en general mejor en pacientes pediátricos que en los adultos afectados por el síndrome, por razones no conocidas totalmente.⁵ Los objetivos principales del tratamiento son suprimir la hiperinflamación responsable de los síntomas y destruir a las células infectadas presentadoras de antígeno. Según el protocolo de la Sociedad del Histiocito revisado en el año 2004 (LHH2004), la terapéutica inicial consiste en esteroides con adecuada penetrancia al SNC como la dexametasona, ciclosporina A (CSA) y etopósido.²¹ Los esteroides son citotóxicos para los linfocitos e inhiben la expresión de citoquinas, la CSA impide la activación de los linfocitos, el etopósido tiene alta actividad en las enfermedades histiocitarias y es particularmente útil en el síndrome hemofagocítico por virus Epstein-Barr. En pacientes con síntomas menos graves, como el paciente que se reporta sano actualmente, la asociación de esteroides e inmunoglobulinas puede ser suficiente. Dos grandes series han mostrado resultados promisorios con el uso de

gammaglobulina intravenosa, especialmente en el síndrome hemofagocítico secundario a infecciones^{1 7}. Debe enfatizarse que el tratamiento dirigido solamente contra el patógeno no es suficiente, con la posible excepción de la leishmaniasis, en la cual el tratamiento con anfotericina B suele ser curativo.²⁹

CONCLUSION

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico requiere de alto índice de sospecha, sobre todo considerar que cualquier paciente con infecciones severas, o estados proinflamatorios como neoplasias y enfermedades autoinmunes que no respondan a terapias habituales pueden estar asociados a hemofagocitosis.

En lo que respecta al hallazgo de que la mayoría de los pacientes con hemofagocitosis diagnosticados postmortem corresponden a casos con diagnóstico por asociación epidemiológica y cuadro clínico con *Rickettsia rickettsii*, es de suma importancia en el medio de estudio, ya que en la actualidad se considera a la rickettsiosis como un verdadero problema de la salud pública, por lo que es imperativo conocer las implicaciones en respecto al pronóstico y evolución en pacientes en los que se asocian ambas entidades patológicas, y mejorar las estrategias actuales sobre diagnóstico integras y manejo.

Cabe destacar que el estudio de pacientes que se presenten con citopenias y fiebre se debe complementar con los principales criterios diagnósticos que usualmente no se consideran como lo son la ferritina y triglicéridos, ya que son recursos de fácil acceso en los centros que estudian y manejan este tipo de pacientes.

El mejorar continuamente el estudio de los pacientes pediátricos, no sólo se debe de considerar en pacientes graves, sino en todos los pacientes que potencialmente se puedan acompañar de la patología en cuestión, para hacer esto posible, era necesario presentar la situación actual en la que se encuentran el diagnóstico y evolución en los pacientes de manera retrospectiva.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Hemofagocítico ²⁰

Criterios Diagnósticos

Criterios Clínicos:

- Fiebre > 7 días
- Esplenomegalia mayor de 3 cms

Criterios de laboratorio

- Bicitopenia
 - Hemoglobina <9 g/L
 - Plaquetas < 100 000 / μ L
 - Neutrófilos < 1000 / μ L
- Hipertrigliceridemia (> 250 mg/dL en ayunas)
- Hipofibrinogenemia (< 1,5 g/L)
- Ferritina >500 μ g/L
- CD25 soluble >2400 IU/ml

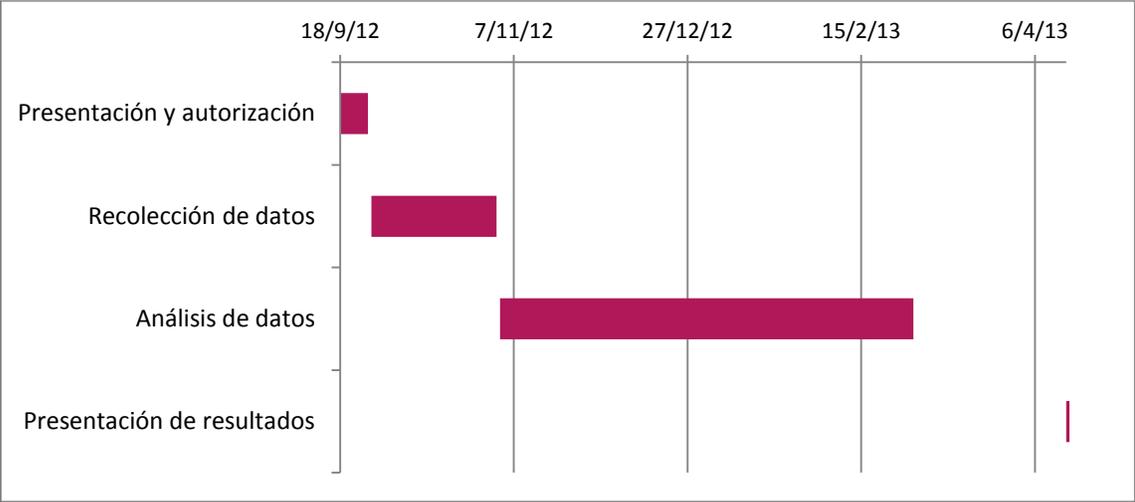
Criterio histológico

- Evidencia de hemofagocitosis e médula ósea, bazo o ganglio linfático

Anexo 2. Instrumento para la recolección de datos

Exp	Edad	Sexo	Dx ingreso	Dx egreso	Dx patologia	EIH	Fiebre	Espleno	Hb	Plt	Neutrofilos	Tg	Fb	Ferritina	Hf	Cd25	AHF	PESP	LESP	Cultivos	EA	

Anexo 3. Cronograma



BIBLIOGRAFÍA

1. Tang, Y.-M. and Xu, X.-J. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *TheScientificWorldJOURNAL* 2011:697–708. DOI 10.1100/tsw.2011.62.
2. Filipovich, A. H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Other Hemophagocytic Disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 28 (2008) 293–313
3. Porras, O. Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica. *Acta Médica Costarricense* 2001. ISSN 0001-6002/2011/53/2/71-78
4. Gholam, C. Systematic Review of Diagnostic Criterria and Clinical Features of Familiar Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2008; 121; S125. DOI: 10.1542/peds.2007-2022EEEE.
5. Escobar S. M. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Informe de un caso de síndrome linfoproliferativo ligado al X. *Patología*. 2010;48(4):256-257
6. Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, et al. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. *Blood*. 2005;106(4):1203-6.
7. Jenson HB. Epstein-Barr virus. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. 2011;32(9):375-83; quiz 384.
8. Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatric clinics of North America*. 2012;59(2):329-44.

9. Willekens C, Cornelius A, Guerry M-J, Wacrenier A, Fourrier F. Fulminant hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by pandemic A (H1N1) influenza: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5(1):280.
10. Mou SS, Nakagawa T a, Riemer EC, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection. *Pediatrics*. 2006;118(1):e216-9.
11. Chemlal, K. Hemophagocytic syndrome during *Histoplasma capsulatum* infection. *Haematologica* 1997; 82:726
12. Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat FJ, et al. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Int J Mol Med*. 1999;4:127-133.
13. Pérez-Caballero, C. Linfocitosis hemofagocítica familiar. Presentación de dos nuevas observaciones. *An Esp Pediatr* 1998;49:71-74.
14. Horne A, Zheng C, Lorenz I, et al. Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in haemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance. *British journal of haematology*. 2005;129(5):658-66.
15. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British journal of haematology*. 2008;140(3):327-35.
16. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Annals of medicine*. 2006;38(1):20-31

17. Bhattacharyya M, Ghosh MK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis--recent concept. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2008;56(Table 1):453-7.
18. Morrell DS, Pepping M a, Scott JP, Esterly NB, Drolet B a. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Archives of dermatology*. 2002;138(9):1208-12.
19. Porras O. Revisión Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica. *Acta Medica Costarricense* 2011:71-78.
20. Henter J-I, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(7):2367-73.
21. Blanche S, Caniglia M, Girault D, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single-center study of 22 cases. *Blood*. 1991;78(1):51-4.
22. Stéphan JL, Donadieu J, Ledest F, et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood*. 1993;82(8):2319-23.
23. Dierberg KL, Dumler JS. Lymph node hemophagocytosis in rickettsial diseases: a pathogenetic role for CD8 T lymphocytes in human monocytic ehrlichiosis (HME)? *BMC infectious diseases* [Internet]. 2006 Jan [cited3];6:121.

24. Cascio A, Giordano S, Dones P, Venezia S, Iaria C, Ziino O. Haemophagocytic syndrome and rickettsial diseases. *Journal of medical microbiology* 2011;60(Pt 4):537–42.
25. Rathi NB, Rathi AN, Goodman MH, Aghai ZH. Rickettsial diseases in central India: proposed clinical scoring system for early detection of spotted fever. *Indian pediatrics*. 2011;48(11):867–72
26. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai a, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood*. 1999;93(6):1869–74.
27. Stéphan F, Thioliere B, Verdy E and Tulliez M. Role of Hemophagocitic histiocytosis in the etiology of trombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 1159-64.
28. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 3341-45.
29. Cascio a, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012;16(10):1324