



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“FRECUENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LINFOHISTIOCITOSIS  
HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME  
DE CABELLOS PLATEADOS, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE 2003 AL 2013.”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ITZEL JANITSY OSORNIO GARCÍA**

**TUTOR:**

**DR. JOSÉ ALONSO GUTIERREZ HERNÁNDEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



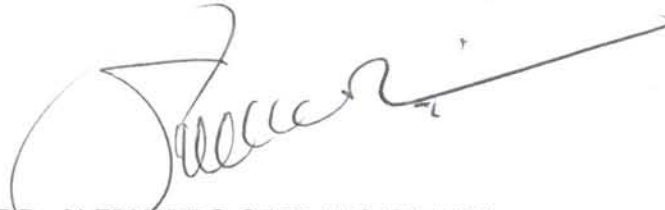
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

FRECUENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CABELLOS PLATEADOS, EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2003 AL 2013



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ ALONSO JUTIERREZ HERNÁNDEZ  
TUTOR DE TESIS

**Frecuencia y caracterización de linfocitosis hemofagocítica en pacientes con diagnóstico de síndrome de cabellos plateados, en el Instituto Nacional de Pediatría de 2003 al 2013.**

## AGRADECIMIENTOS

Porque aún en días de inminente inundación, siempre hay islas seguras. Gracias a todos los que acompañaron estos tres años de viaje. A mis padres por su incondicional apoyo y paciencia; a los amigos que entre guardias se volvieron familia; a Pame, Pedro y Vichido sin quienes esto no hubiera sido lo mismo. A todos mis compañeros y maestros por todas las enseñanzas, al Dr. Alonso por guiarme en este trabajo y a Uli por ser siempre mi puerto seguro.

## INDICE

1	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
2	ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO.....	7
3	PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
4	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
5	JUSTIFICACIÓN.....	21
6	OBJETIVOS .....	22
7	DISEÑO Y METODOLOGÍA.....	22
8	POBLACION DE ESTUDIO.....	23
9	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
10	RTERIOS DE EXCLUSION.....	24
11	HIPOTESIS .....	24
12	VARIABLES .....	25
13	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	28
14	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
15	CRONOGRAMA.....	28
16	RESULTADOS .....	29
17	DISCUSIÓN .....	32
18	CONCLUSIONES .....	36
19	BIBLIOGRAFÍA .....	37
20	ANEXO 1 .....	39
21	ANEXO 2 .....	40
22	ANEXO 3 .....	42

## **1 RESUMEN ESTRUCTURADO**

Los síndromes de cabellos plateados son un conjunto de patologías caracterizadas por un grado variable de albinismo oculocutáneo e inmunodeficiencia asociada a disfunción del tráfico lisosomal y defectos citotóxicos. Dentro de este grupo se encuentran el Síndrome de Chediak-Higashi (SCH), el Síndrome de Griscelli (SG) y el Síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP). Aunque los tres síndromes fueron descritos por separado, su fisiopatología predispone al desarrollo de Linfohistiocitosis Hemofagocítica.

La Linfohistiocitosis Hemofagocítica se trata de un trastorno de regulación inmunológico, identificado por una intensa actividad fagocítica, que provoca un estado de hipercitoquinemia responsable de signos y síntomas de inflamación extrema, así como el desarrollo de citopenias, hepatitis y trastornos del SNC. Esta entidad puede ser primaria cuando se asocia a una alteración genética como es el caso de la linfohistiocitosis familiar y la asociada a síndromes genéticos como los síndromes de cabellos plateados, y secundaria cuando se presenta con una enfermedad de base ya sea inmunológica, infecciosa u oncológica.

Por la baja incidencia de los síndromes de cabellos plateados y la linfohistiocitosis hemofagocítica se conoce poco sobre la epidemiología y mucho menos sobre la asociación de ambas patologías, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) al tratarse de un centro de referencia a nivel nacional se cuenta con una importante casuística de dichas enfermedades lo cual permite el estudio de las mismas. Actualmente se cuenta con el antecedente de 1 tesis donde se describe una serie de casos de 17 pacientes con síndromes de cabello plateado aunque no se describe su asociación con linfohistiocitosis hemofagocítica. Por lo anterior resulta de gran importancia compilar la información referente a la casuística del INP y que esta sirva de antecedente para el análisis de esta comorbilidad, con el fin de realizar estudios posteriores y así establecer medidas que impacten de manera positiva en el bienestar de estos pacientes y en la toma de decisiones para su tratamiento.

Con motivo de esta tesis se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se hizo una búsqueda en el archivo del hospital de registros entre enero del 2003 y diciembre del 2013 bajo los códigos del CIE 10 E70.3 que corresponde a Albinismo y D84.9 que corresponde a Inmunodeficiencia no especificada, con el objetivo de describir el número de eventos de Linfohistiocitosis hemofagocítica presentados en pacientes con Síndrome de cabellos plateados, así como la frecuencia de los hallazgos clínicos y de laboratorio al diagnóstico.

De la búsqueda realizada se obtuvieron 20 casos de síndromes de cabellos plateados de los cuales 14 correspondieron a síndrome de Griscelli solo teniendo acceso a 11, 3 a síndrome de Chediack Higashi y 3 a síndrome de Hermansky Pudlack. De los 17 expedientes a los que se tuvo acceso en 10 se identificó el desarrollo de linfohistiocitosis hemofagocítica siendo 7 pacientes con síndrome de Griscelli, 2 con síndrome de Chediack Higashi y 1 con síndrome de Hermansky Pudlack. No se encontró predominio de género, y se documentó una edad media de 35.6 meses con mediana de 11 meses al diagnóstico del primer evento de linfohistiocitosis hemofagocítica. En todos los casos se inició la sospecha clínica de síndrome de cabellos plateados y se confirmó por observación del pelo al microscopio y por microscopia electrónica de plaquetas en el caso de síndrome de Hermansky Pudlack. Solo en dos casos de síndrome de Griscelli se cuenta con estudio génico positivo para RAB27A.

En cuanto a los eventos de LHH, la principal causa de búsqueda de atención en los pacientes con desarrollo de LHH fue la fiebre en el 94% de los casos, por lo que el diagnóstico diferencial de proceso infeccioso siempre debe ser descartado. Entre las principales manifestaciones clínicas destacan la fiebre, seguido de Hepatoesplenomegalia 82%. En cuanto a los criterios de laboratorio, los niveles elevados de ferritina fueron el más frecuente presentándose en el 76% de los casos, seguido de la Hipofibrinogenemia presente en el 70%. En el caso de la hemofagocitosis en medula ósea, esta se encontró en 59% de los casos, en ninguno de los expedientes se encontró el reporte de actividad de NK o CD25 soluble.



En 7 de los pacientes se inició tratamiento específico; en todos los que se inició tratamiento ya con la presencia de LHH se reportó defunción, incluyendo un caso con TCPH. Se completaron otros 4 TCPH de los cuales de 3 se perdió seguimiento y solo en un caso el cual se realizó previo al desarrollo de LHH se tiene adecuado seguimiento.

La LHH es un padecimiento poco frecuente, asociado a los defectos génicos de tránsito lisosomal que en esta serie se presenta en el 59% de los pacientes con SCP. Las condiciones demográficas y socioculturales de México propician el aumento de la incidencia de las enfermedades autosómicas recesivas. Los síndromes de cabellos plateados cuentan con características clínicas que permiten una fácil identificación por los médicos de primer contacto, lo que permite su pronta referencia, siendo la meta final el inicio de tratamiento y la realización del trasplante antes de muerte asociada a Linfocitosis hemofagocítica o la presencia de secuelas por la misma. En cuanto a la presentación clínica de la linfocitosis hemofagocítica asociada a síndrome de cabellos plateados no difiere de la descrita en pacientes con linfocitosis hemofagocítica familiar.

## **2 ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO**

### **Síndromes de cabellos plateados**

#### **Definición**

Se conoce como síndromes de cabellos plateados a un grupo de patologías caracterizadas por variaciones en la pigmentación de la piel y el pelo que pueden estar asociadas a alteraciones inmunológicas y neurológicas. Entre dichas enfermedades se encuentran: el Síndrome de Chediak-Higashi (SCH), el Síndrome de Griscelli(SG) y el Síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP), todos ellos identificados por una forma de albinismo oculocutáneo y algún grado de inmunodeficiencia por disfunción del tráfico lisosomal. Éstas patologías pueden diferenciarse por las características clínicas de cada una de ellas y por las mutaciones genéticas que las provocan ya que afectan proteínas involucradas en el transporte del pigmento, entre otras sustancias asociadas a transporte lisosomal.<sup>1</sup>

#### **Tipos de síndrome de Cabellos plateados**

El SCH es una enfermedad autosómica recesiva definida por un grado variable de albinismo oculocutáneo, hemorragia anómala, infecciones recurrentes, consecuencia de un estado inmunodeficiente. El nombre hace referencia al médico cubano Alexander Moisés Chédiak y al pediatra japonés Otokata Higashi. En 1943 el médico cubano reporta el primer caso, describiendo los hallazgos hematológicos de este síndrome. Por otra parte, el pediatra Ototaka Higashi reportó los gránulos que contienen peroxidasa, que se encuentran en células de la serie mieloide y en linfocitos, los cuales son característicos de la enfermedad. <sup>2</sup>

En 1978 Griscelli describió por primera vez el SG y junto a sus colaboradores encontraron dos casos de albinismo asociado a inmunodeficiencia, en el cual la hipopigmentación del cabello se debía a la acumulación de melanosomas dentro de los melanocitos, lo que la diferenciaba del resto de los otros tipos de albinismo. Al mismo tiempo del defecto en la pigmentación, describieron la hipogamaglobulinemia, a pesar de un adecuado número de células B y T.<sup>3</sup> Mas tarde se diferenciarían tres tipos de SG: el tipo1 con mutación en MYO5A,

caracterizado por albinismo y sintomatología neurológica sin presencia de inmunodeficiencia ni desarrollo de linfocitosis hemofagocítica, anteriormente llamado Síndrome de Elejalde<sup>4</sup>; el tipo 2 asociado a una mutación en RAB27A, en el que se observa la inmunodeficiencia y el desarrollo de linfocitosis hemofagocítica, así como diversos grados de afectación a nivel de sistema nervioso central<sup>5</sup> y el tipo 3, en el cual se observa únicamente el defecto de pigmentación sin afectación neurológica ni inmunodeficiencia<sup>6</sup>.

El SHP es un trastorno multisistémico caracterizado por la presencia de albinismo oculocutáneo tirosinasa-positivo, enfermedad hemorrágica por alteraciones de la estructura plaquetaria y en algunos casos, fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa o enfermedad renal granulomatosa, enteropatía secundaria a enfermedad por depósito lisosomal de ceroides lipofuscinas. Fue descrito por primera vez en 1959, actualmente se considera como un grupo heterogéneo con poco más de ocho trastornos autosómicos recesivos relacionados que comparten una vía genética<sup>7</sup>.

### **Epidemiología**

En cuanto a la epidemiología, se desconoce tanto la incidencia como la prevalencia de las tres enfermedades lo que ha llevado a considerarlas poco frecuentes. Del SCH se sabe que hay poco más de 500 casos publicados a nivel mundial<sup>3</sup>. En Japón se reporta una serie de 15 casos en un periodo de 10 años. Gracias a una encuesta nacional en ese país asiático, se calculó la aparición de 2 casos nuevos por año<sup>8</sup>.

En lo que respecta al SG en la literatura, existen pocas series publicadas. Se han identificado varios reportes de casos en Turquía<sup>9</sup>, India<sup>10</sup>, Irán<sup>11</sup>, Corea<sup>12</sup>, Estados Unidos, México y Sri Lanka; algunos de estos datos se encuentran en reportes de incidencia de inmunodeficiencias primarias en dichos países.<sup>13</sup> En 2003 se reconocían poco menos de 100 casos a nivel mundial.

Los grupos más grandes de pacientes con HPS se han reportado en el noroeste de Puerto Rico, donde se calcula una incidencia de 1:1800. En otras partes del mundo donde se han reportado casos, se descubrió ascendencia puertorriqueña

en los involucrados. La frecuencia global en la población en general se desconoce, pero se estima menor a 1:1 000 000<sup>14</sup>.

En México no se cuenta con información epidemiológica de ninguna de las tres enfermedades, a pesar de la existencia de múltiples reportes de casos, se desconoce la incidencia de las mismas. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (SLI), en su segundo informe de 2006, no reporta de manera individual cada una de éstas patologías, únicamente detalla Inmunodeficiencias asociadas a hipopigmentación, de las cuales se reportan un total de 70 en los países participantes y 9 en México<sup>15</sup>. En el Instituto Nacional de Pediatría en el 2012 se realizó una tesis para obtener el grado de dermatología pediátrica, en la cual se reporta una serie de casos de pacientes con SCP y su relación entre el diagnóstico clínico y sus estudios histológicos, se describen 17 casos entre SG y SCH, no se describen la presencia de LHH.<sup>1</sup>

### **Fisiopatología**

Se sabe que las tres enfermedades fisiopatológicamente derivan de alteraciones en el tráfico lisosomal a nivel celular y secundariamente, afección de la función de diferentes células, células mieloides, en especial granulocitos, células NK y los Linfocitos T citotóxicos por dificultades en la movilización de los gránulos.

En el caso del SCH se presenta por una alteración del gen CHS1/LYST ubicado en el cromosoma 1q42-43, que participa en la regulación del transporte lisosomal afectando todas las células con gránulos en su interior, causando una fusión aberrante de orgánulos, observándose gránulos gigantes dentro de lisosomas, melanosomas; gránulos citosólicos y cuerpos densos plaquetarios<sup>16</sup>.

En lo que respecta al SG, hasta el momento se han descrito tres tipos:

- **Tipo 1:** se presenta con hipomelanosis y déficit neurológico primario asociado a alteraciones del gen MYO5A que codifica para miosina en el cromosoma 15q21, la alteración a este nivel afecta la unión de la miosina con la

actina como parte del mecanismo de transporte intracelular, lo que da como resultado la alteración del tráfico vesicular.

- **Tipo 2:** causado por mutación en el gen RAB27A, este locus codifica para una proteína G de unión implicada en el control del sistema inmune ya que pacientes con dicha mutación muestran datos de citotoxicidad reducida por deficiencia en la exocitosis de gránulos citolíticos, se manifiesta con hipomelanosis, deterioro inmunológico y manifestaciones de LHH<sup>5</sup>.

- **Tipo 3:** únicamente presenta manifestaciones cutáneas asociado a mutaciones en los genes *MLPH* que codifica para melanofilina, afectando sólo los tejidos presentándose con hipomelanosis, sin ninguna alteración neurológica o en el sistema inmune<sup>6</sup>.

EL SHP se presenta como el resultado de la formación anormal de vesículas intracelulares. El deterioro de la función de orgánulos específicos indica que los genes causantes codifican proteínas operativas en la formación de lisosomas y vesículas. El tipo 2 (HPS2) es causado por una mutación en el gen que codifica la subunidad beta-3A del complejo heterotetramérico AP3(ADTB3A), en el cromosoma 5, el cual se conoce por ayudar en la formación de vesículas de la red trans-Golgi o endosoma tardío; la deficiencia de dicha subunidad, conduce a alteraciones de los gránulos intracelulares de neutrófilos, NK, linfocitos T citotóxicos, plaquetas y melanocitos, provocando un movimiento anormal de los mismos y por tanto inmunodeficiencia<sup>7</sup>.

## **Clínica**

Los síndromes de cabellos plateados se caracterizan por la presencia de albinismo oculocutáneo, sin embargo, existen particularidades clínicas que permiten la diferenciación entre ellos.

Los pacientes con SCH presentan manifestaciones oculares y cutáneas por dilución pigmentaria que involucra piel cabello iris y fondo ocular así como susceptibilidad a infecciones secundarias a la disfunción de células NK y a alteraciones en la quimiotaxis de neutrófilos, su curso suele ser fatal, sobre todo una vez desarrollada la fase acelerada definida por la infiltración linfocitaria.

La hipopigmentación ocular provoca fotofobia estrabismo y nistagmos, la afectación del pelo provoca un tono plateado o dorado del mismo, la afectación de neutrófilos y la alteración en la quimiotaxis provocan infecciones frecuentes, principalmente de vías aéreas respiratorias<sup>18</sup>.

En el SG la primera manifestación del síndrome suele ser el cabello típicamente referido como plateado, según las características clínicas del paciente puede diferenciarse en:

- SG tipo 1: También conocido como síndrome de Elejalde asociado a síntomas neurológicos, tales como: hiperreflexia, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal, regresión de los hitos del desarrollo, hipertonía, nistagmo y ataxia, este no se asocia a inmunodeficiencia.

- SG tipo 2: en este caso la inmunodeficiencia esta dada por la alteración de la actividad de las células natural killer, ausente hipersensibilidad de tipo retardado, y una respuesta de proliferación celular pobre ante una estimulación antigénica<sup>18</sup>.

EL SHP se caracteriza por el albinismo oculocutáneo, así como las manifestaciones secundarias al depósito de ceroides. Principalmente debutan con problemas respiratorios, fatiga, dificultad para respirar fibrosis pulmonar; por la diátesis hemorrágica presentan equimosis y en algunos casos petequias<sup>19</sup>.

### **Diagnóstico**

Como se ha mencionado, los síndromes de cabellos plateados cuentan con características clínicas que permiten la sospecha diagnóstica, en muchos casos el diagnóstico se realiza mediante la visualización del cabello por microscopia de luz directa, microscopia electrónica de plaquetas, aunque también se cuenta con pruebas moleculares. En el caso del SCH se observa la presencia de gránulos lisosomales gigantes, no sólo en los neutrófilos si no también en otras células del cuerpo, dentro de las que destacan melanocitos, células de Schwann, células tubulares renales, mucosa gástrica, neumocitos, hepatocitos y células de Langerhans, entre otras. Estos gránulos son peroxidasa, fosfatasa ácida, y esterasa positivos, por lo anterior el diagnóstico de esta enfermedad se puede realizar por biopsia y estudio histológico siendo el mas común el de la piel,

encontrándose melanina irregularmente distribuida en la capa basal de la epidermis y en algunos casos melanófagos, macrófagos con gránulos de melanina; por observación del cabello al microscopio encontrando pequeños gránulos de melanina secuestrados en algunas células distribuidos de forma regular y uniforme a lo largo de todo el cabello<sup>1</sup>o al encontrar la mutación específica en estudios genéticos. En el SG al tener la sospecha clínica se puede realizar una microscopia de pelo con luz polarizada, en donde se observan gránulos de melanina grandes y pequeños distribuidos irregularmente a lo largo del tallo, o en biopsia de piel donde se observan melanocitos basales uniformemente hiperpigmentados con queratinocitos vecinos escasamente pigmentados con ausencia de gránulos grandes<sup>1</sup>, pero el diagnóstico definitivo se realiza con la identificación de la mutación genética.

Una prueba de incubación del bulbo del pelo se puede utilizar para clasificar a los pacientes con albinismo en tirosinasa negativo o tirosinasa positivo. Todos los pacientes con síndrome de Hermansky-Pudlack tienen albinismo tirosina-positivo. Existe la detección de la mutación para el HPS tipo 1, sin embargo, para el resto dichas pruebas aún no se utilizan como método par el diagnóstico ya que se requiere de una correlación clínica con los hallazgos histológicos en piel pelo y plaquetas<sup>20</sup>.

### **Tratamiento**

No existe Hasta el momento tratamiento específico para ninguno de los tres síndromes. En el caso del SCH se sabe que una vez que este a desarrollado LHH la enfermedad puede devenir en fatalidad, siendo el único tratamiento el trasplante de medula ósea con HLA idéntico, tras tratamiento de citorreducción<sup>21</sup>. En el SG el trasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento curativo disponible que ha demostrado cierto éxito en los pacientes con síndrome de Griscelli tipo 2<sup>22</sup>. Para el SHP no hay un tratamiento específico, únicamente se utiliza terapia sintomatológica según la presentación de cada caso<sup>23</sup>.





## **Linfohistiocitosis Hemofagocítica**

A pesar de que estas tres patologías se originan de una base genética distinta, comparten características clínicas, por lo que se consideran como diagnósticos diferenciales. Una de las particularidades por las que se identifican las tres, es por el desarrollo de una complicación que comprende la infiltración linfocitaria en medula ósea y en otros órganos como hígado, bazo y SNC, conocida como Fase Acelerada o Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH)<sup>24</sup>.

### **Definición**

La Linfohistiocitosis Hemofagocítica, forma parte del grupo de Síndromes histiocíticos de comportamiento biológico variado, con afectación a nivel de los macrófagos, también conocida como síndrome Hemofagocítico. El término de Linfohistiocitosis Hemofagocítica<sup>25</sup> fue acuñado por Mac Maham en 1963, aunque esta entidad ya había sido descrita en 1952, inicialmente por Farquhar *et al*, como una reticulosis hemofagocítica familiar, y posteriormente cambió de nombre. Se trata de un trastorno de regulación inmune, identificado por una intensa actividad fagocítica, que provoca un estado de hipercitoquinemia responsable de signos y síntomas de inflamación extrema, así como el desarrollo de citopenias, hepatitis y trastornos del SNC. Por lo tanto se reconoce como una patología grave y potencialmente mortal. Puede presentarse de forma primaria, ya sea del tipo familiar o esporádico y de forma secundaria asociado a infecciones, principalmente por virus de Epstein Bar, patología autoinmune, neoplasias, entre otras<sup>26</sup>.

Esta enfermedad representa una respuesta inflamatoria sistémica desmedida, provocada por una alteración en las vías de señalización entre la respuesta inmune adaptativa e innata. Participa principalmente la activación prolongada e intensa de las células presentadoras de antígeno macrófagos e histiocitos así como las células T CD8, las cuales proliferan excesivamente, migrando de manera inadecuada. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples episodios de fiebres altas y prolongadas, hepatoesplenomegalia y citopenias presentadas habitualmente en la infancia<sup>26</sup>.

### **Epidemiología**

La prevalencia de linfocitosis hemofagocítica en general se desconoce ya que aún representa un reto su diagnóstico, por lo que se considera un sub-registro secundario. Últimos estudios realizados en Texas reportaron una incidencia aproximada de 1:100 000, sin hacer diferencia entre el tipo de LHH reportada<sup>27</sup>. En la búsqueda intencionada de la literatura en las bases de datos PubmedOVID y Ebsco, utilizando las palabras clave: "*Hemophagocyticlymphohistiocytosis and albinism*", "*Hemophagocyticlymphohistiocytosis and Griscelli syndrome*" "*Hemophagocyticlymphohistiocytosis and Chediak Higashi syndrome*" y "*Hemophagocyticlymphohistiocytosis and Hermansky Pudlack syndrome*", no se logró encontrar una cifra formalmente reportada, sino la presencia de reportes aislados de asociación de dichas patologías.

## **Fisiopatología de LHH en pacientes con síndromes de cabello plateado**

La linfocitosis hemofagocítica, es a menudo la primera manifestación de algunos síndromes genéticos; entre estos se incluyen el síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Griscelli tipo 2, el Síndrome de Hermansky - Pudlak tipo 2 y el síndrome proliferativo ligado al cromosoma. A pesar de que las bases genéticas de estos síndromes son distintas, todas se caracterizan por linfocitos T y células NK con función citotóxica alterada lo que predispone al desarrollo de la LHH. En el caso del Síndrome de Chédiak Higashi, (aunque aún no se describe claramente la función del gen *LYST/CHS1*) se sabe que las alteraciones a este nivel propician la sobre expresión del sistema inmune<sup>28</sup>. En las otras dos patologías se observa afectación a nivel de los genes *RAB27A* para el SG2 y de *AP3B1* para el SHP2, dichas alteraciones provocan la interacción de una GTPasa con Münc, por lo que se pre supone que desempeña un papel en el acoplamiento de los gránulos citotóxicos en la COMT<sup>29, 30</sup>.

Se ha propuesto en la fisiopatología de esta enfermedad, identifica una reacción inmunológica anormal, como consecuencia de la activación de linfocitos T y de macrófagos, con una alteración de los mecanismos de apoptosis normales, que conduce a inflamación sistémica exagerada. En general, en éstas patologías, es un problema de función más que una deficiencia cuantitativa celular; la infiltración tisular puede producir una linfopenia TCD8+ paradójica. Una respuesta Th1 descontrolada y una función citotóxica defectuosa son los mecanismos fundamentales en la fisiopatología de este grupo de patologías<sup>31</sup>.

## **Presentación Clínica**

La linfohistiocitosis hemofagocítica debe sospecharse en casos de aparición repentina e inexplicable de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que incluya fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia, ictericia, linfadenopatía generalizada y citopenias. Hasta un 65 % de los pacientes pediátricos también reportan tener una erupción no específica, que a menudo toma la forma de erupciones morbiliformes purpúricas, aunque los casos de eritrodermia también se han descrito. Se han hecho algunos estudios multicéntricos en los que se describen las manifestaciones clínicas de la LHH, entre estos destacan: el de la HLH en 1994, donde con una cohorte de 294 pacientes se observó la presencia de hepatomegalia en el 95%; linfadenopatías en el 33%; alteraciones del sistema nervioso central en el 33% y eczema en el 31%<sup>25</sup>. Otro estudio realizado en Europa con una cohorte de 122 pacientes, reporta fiebre en el 93% y hepatoesplenomegalia en el 97%<sup>32</sup>. Aunque es importante mencionar que en estos estudios se describen las características clínicas de LHH primaria, excluyendo la asociada a síndromes genéticos y LHH secundaria, dado lo anterior no se tiene un reporte que refleje que las características clínicas sí difieren al asociarse a síndromes genéticos tales como los síndromes de cabellos plateados.

## **Diagnóstico**

A la par de las manifestaciones clínicas se han descrito múltiples alteraciones de laboratorio que permiten identificar la LHH, entre estas destacan: las citopenias presentes en el 80% de los casos, principalmente anemia y trombocitopenia. Un alto nivel de ferritina sérica es común en LHH; en el estudio HLH-94, los niveles de

ferritina superior a 500, 5.000, y 10.000 ng/ml se observaron / en 93, 42, y 25 por ciento, respectivamente<sup>25</sup>. En estudios realizados en población pediátrica, un nivel de ferritina mayor a 10 000 µg/L mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para la enfermedad<sup>33</sup>. Como marcadores de diagnóstico se han identificado la elevación de la ferritina, de la cadena alfa del receptor soluble de IL-2 CD25, la hipofibrinogenemia y la deficiencia en la actividad de células NK<sup>34</sup>.

Un grupo de hallazgos clínicos y de laboratorio fueron propuestos por la "Histiocyte Society" para facilitar el diagnóstico de LHH, sin embargo, estos criterios pueden no tener la especificidad suficiente, en los casos donde la enfermedad de fondo se acompaña de inflamación, como en las enfermedades autoinmunes<sup>25, 32</sup>.

**El diagnóstico de LHH se puede establecer si se cumple con al menos uno de los siguientes puntos:**

**1. Diagnóstico molecular consistente con LHH.**

**2. Si se cumplen 5 de los 8 criterios siguientes:**

**Fiebre**

**Esplenomegalia**

**Citopenias (que afecta a 2-3 linajes en la sangre periférica): Hemoglobina 9g/dL (en los lactantes de 4 semanas de edad, hemoglobina 10g / dL), las plaquetas menores a 100 000/L, neutrófilos menores a 1000 / L**

**Hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia: triglicéridos en ayuno de 3,0 mmol/L (es decir, 265 mg/dL), fibrinógeno menor a 1,5g/L**

**Hemofagocitosis en AMO, bazo o ganglios linfáticos**

**Actividad de las células NK baja o ausente (de acuerdo con la referencia local de laboratorio)**

**La ferritina mayor a 500 mcg /L**

**CD25soluble mayor a 2.400 U / mL**

Los criterios de apoyo que no se consideran criterios diagnósticos incluyen, síntomas neurológicos, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, hiperbilirrubinemia conjugada y

transaminasas elevadas, hipoalbuminemia e hiponatremia, dímeros-D y DHL elevados. La ausencia de hemofagocitosis en el AMO no excluye un diagnóstico de LHH.<sup>35</sup>

En comparación con los criterios publicados en 1994 el CD25 soluble se agrega a los criterios con una sensibilidad del 93% y la ferritina con un nivel de ferritina  $\geq 2000$ mcg / L tuvo una especificidad del 70 por ciento de  $\geq 500$ mcg/L con una sensibilidad de 84%.<sup>36</sup> La sensibilidad y la especificidad de hemofagocitosis médula ósea para el diagnóstico de HLH fue 83 % y 60 %, respectivamente.<sup>34</sup>

### **Tratamiento**

La terapia para LHH actual está dirigida contra el linfocito T y los histiocitos hiperactivos, combinando quimioterapia pro-apoptótica con inmunosupresores. Este tratamiento ha producido un cambio en la supervivencia de los pacientes, aumentándola del 5% al 50%-70%. Tal como se ha mencionado, LHH puede evolucionar rápidamente y ser fatal, es por ello que el tratamiento específico debe iniciarse cuando hay suficiente sospecha clínica. La mejoría del cuadro inflamatorio se puede monitorear con los niveles de ferritina<sup>25, 31, 32</sup>.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En general las inmunodeficiencias se han considerado como padecimientos poco frecuentes, muchos de ellos asociados a alteraciones genéticas con herencia autosómica recesiva. En nuestro país las condiciones de aislamiento de muchas de las comunidades, así como los usos y costumbres de las mismas, favorecen la presencia de endogamia y consanguineidad, incrementando así la frecuencia de estas enfermedades. El INP se postula como uno de los centros de referencia más importantes a nivel nacional para el manejo de las inmunodeficiencias, lo que permite agrupar un número importante de estos pacientes.

Además del reto diagnóstico de estos pacientes, es un objetivo primordial mantener en las mejores condiciones médicas posibles a los pacientes hasta el tratamiento definitivo, que, en muchos de los casos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Por ello la importancia de analizar las comorbilidades, sobre todo aquellas que puedan ser potencialmente fatales.

Dentro de las principales inmunodeficiencias asociadas al desarrollo de la linfocitopenia hemofagocítica, destacan las inmunodeficiencias causadas por defectos en la función citotóxica, entre las que se encuentran: los síndromes de cabellos plateados; el SG tipo 2; SCH y SHP. En dichas enfermedades la presencia de la LHH empobrece de manera importante el pronóstico, por lo que la detección temprana y el tratamiento oportuno representan un reto en la atención médica.

No hemos encontrado en la literatura revisada datos acerca de la frecuencia de LHH asociada a síndromes de cabellos plateados y por ende tampoco sus características, que podrían diferenciarse de otras patologías y favorecer su tratamiento oportuno

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia y caracterización de linfohistiocitosis hemofagocítica en los pacientes con diagnóstico de síndrome de cabellos plateados, específicamente, Síndrome de Griscelli tipo 2, síndrome de Chédiak Higashi y Síndrome de Harmansky Pudlack tipo 2 en pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años?



## 5. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias son trastornos hereditarios con un patrón autosómico recesivo lo que provoca que en países como en México donde existen comunidades con alto índice de consanguinidad y endogamia, se vean con mayor frecuencia. Dentro de las inmunodeficiencias primarias los SCP, aunque poco comunes, se reconocen como patologías de alta sospecha clínica por la hipopigmentación que las caracteriza, lo que a diferencia de otras inmunodeficiencias puede llevar a un diagnóstico oportuno. Como se ha mencionado, los síndromes de cabello plateado tienen una alteración en el tráfico de vesículas, lo que favorece tanto la aparición de albinismo parcial como la presencia de inmunodeficiencia asociada y el desarrollo de LHH, esta última representando una importante comorbilidad que impacta tanto en la calidad de vida como en la supervivencia del paciente.

A pesar de búsqueda en la literatura no se encuentra información de la frecuencia ni la caracterización de la LHH en SCP. Dentro de la literatura gris encontrada se existe una Tesis de grado de dermatología del año 2012 donde se describen 17 casos de SCP, cuyo objetivo fue el análisis de biopsias de cabello y piel, sin embargo en este trabajo no se describe ni la frecuencia ni la caracterización de la LHH en SCP.

La importancia de esta investigación radica en conocer la frecuencia de la LHH en asociación a los SCP, así como en describir la presentación clínica y los principales hallazgos de laboratorio con el fin de identificar si existe algún comportamiento de la enfermedad que permita un diagnóstico oportuno. Al identificar de manera temprana la aparición de LHH en pacientes con SCP, se pretende disminuir y evitar las secuelas e impactar en la mortalidad.

## **6. OBJETIVOS**

### Objetivo primario

Describir el número de eventos de Linfohistiocitosis hemofagocítica presentados en pacientes con Síndrome de cabellos plateados diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2003 a 2013.

### Objetivo secundario.

Describir la frecuencia de los hallazgos clínicos al diagnóstico de Linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes con Síndrome de cabellos plateados diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2003 a 2013.

## **7. DISEÑO Y METODOLOGÍA**

Se realizara un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Para la obtención de datos se hará una búsqueda intencionada en el archivo clínico del hospital, donde, por causas ajenas a nuestro estudio sólo se tendrá acceso a los expedientes de los 10 últimos años. También se buscará en trabajos previos relacionados a estas patologías y se solicitará a los autores su colaboración para obtener el mayor número de pacientes posibles.

Se revisará personalmente cada expediente con el fin de documentar los eventos de LHH y en los que sea posible, se identificarán los hallazgos clínicos que presentó cada paciente y fueron considerados para su diagnóstico. Estos datos serán concentrados en el formato de captura correspondiente incluido en el anexo 1 y posteriormente concentrados en un equipo de cómputo propiedad de los investigadores, con acceso limitado mediante clave personal y se considerará como identificador el número de registro hospitalario, manteniendo el debido respeto a la confidencialidad de los datos en todo momento.

Una vez concentrada la información se hará un análisis estadístico descriptivo de las frecuencias de cada una de las variables encontradas.

Los resultados se confrontaran con la literatura existente al respecto y se pretende tener como productos finales de este ejercicio una tesis para obtener el título de pediatría con el fin de poder ser presentado posteriormente en congresos de las especialidades de pediatría y de alergia-inmunología. Finalmente se intentara lograr una publicación en una revista de alto impacto.

## **8. POBLACION DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico clínico de síndrome de pelo plateado específicamente Chédiak Higashi, Síndrome de Griscelli tipo 2 y Harmansky Pudlack, del primero de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013.

## **9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Cualquier género

Menores de 18 años al momento del diagnóstico

Diagnosticados con síndrome de cabellos plateados en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2003 y 2013.

## **10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes en quienes se inició abordaje y se descartó finalmente el SCP

Expedientes sin información que pudiera sustentar los diagnósticos

## **11. HIPOTESIS**

La linfocitosis hemofagocítica se presenta como comorbilidad en el 30% de los pacientes con síndromes de cabellos plateados y esta, puede presentarse en más de una ocasión en el mismo paciente.

La linfocitosis hemofagocítica en pacientes con síndrome de cabellos plateados presenta características clínicas y de laboratorio similares a otras linfocitosis hemofagocíticas.

## 12. VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Expediente</b>	Numero asignado al conjunto de documentos que documentan la atención médica del paciente con el fin de identificarlos	Numero asignado al expediente clínico al realizar la apertura del mismo	Variable nominal discreta cualitativa policotómica	numero de 6 dígitos
<b>Genero</b>	Conjunto de atributos socioculturales asignados a las personas a partir del sexo biológico	Sexo biológico	variable nominal discreta cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
<b>Edad de diagnóstico</b>	Edad cronológica al momento del diagnóstico de la enfermedad	Edad al diagnóstico de LHH	variable intervalar continua cuantitativa	Meses
<b>Diagnóstico Específico</b>	Conjunto de signos y síntomas que hacen compatible el cuadro clínico de un paciente con un diagnostico bien establecido, para fines de este estudio se considera el albinismo óculo cutáneo en conjunto con las características de microscopia de luz de la pigmentación del cabello.	Síndrome de Griscelli Síndrome de Chediak Higashi	Variable nominal discreta cualitativa policotómica	Síndrome de Griscelli tipo 2/ síndrome de ChédiakHigashi / Síndrome de Hermansky Pudlack
<b>Método diagnóstico</b>	Características de la pigmentación del cabello identificadas en microscopia de luz o en su caso, determinación molecular del diagnostico.	Microscopia de luz Biopsia de piel	Variable nominal discreta cualitativa policotómica	observación de cabello/biopsia de piel /estudio genético

<b>Fiebre</b>	Aumento de la temperatura corporal por encima de 38.3	Historia de fiebre por mas de 7 días al diagnóstico	variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no
<b>Hepato esplenomegalia</b>	y Aumento del tamaño del hígado 2 desviaciones estándar por arriba de lo esperado para edad y sexo	Aumento del tamaño del hígado referido a la palpación en notas clínicas y/o imagen radiológica o por ultrasonido interpretada por radiólogo compatible para genero y edad.	variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no
<b>Linfadenopatías</b>	Aumento del tamaño de los ganglio linfáticos	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos referidos a la palpación y/o estudios de imagen.	variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no
<b>Niveles de Hemoglobina</b>	Cantidad de hemoglobina en un volumen de sangre	Cantidad de hemoglobina determinada mediante citometría de flujo y expresada en g/dl por biometría hemática al momento del diagnóstico de LHH.	variable intervalar continua cuantitativa	gramos por decilitro (gr/dl)
<b>Leucocitos totales</b>	Cantidad de glóbulos blancos por campo	Cuenta leucocitaria al diagnóstico	variable intervalar continua cuantitativa	células por milímetro cubico c mm3
<b>Neutrófilos totales</b>	Diferencial de numero de neutrófilos por campo	neutrófilos totales al diagnóstico	variable intervalar continua cuantitativa	células por litro
<b>Plaquetas</b>	Número de plaquetas en un volumen de sangre	cuenta plaquetaria al diagnóstico	variable intervalar continua cuantitativa	células por milímetro cubico c mm3

<b>Hipofibrinogenemia</b>	Fibrinógeno menor a 1.5gr/dl		variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Niveles de triglicéridos mayores a 265mg/dl		variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no
<b>Ferritina</b>	Niveles de ferritina al diagnóstico		variable intervalar continua cuantitativa	microgramos por litro
<b>Hemofacitosis En AMO u otras biopsias</b>	Procedimiento por medio del cual se obtiene muestra de medula ósea para su observación en microscopio, permitiendo diagnóstico específico	Observación al microscopio del AMO con hemofagocitos	variable nominal discreta cualitativa dicotómica	si/no

### **13. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Dado que no existen trabajos previos que permitan prever la frecuencia dentro de la literatura buscada, se trabajará con la máxima muestra disponible mediante una búsqueda intencionada en la base de datos de los expedientes del hospital. Este se encuentra organizado en base al CIE-10 por lo que no se tiene un registro de los diagnósticos específicos incluidos en este trabajo. Dado lo anterior, se realizó la búsqueda de los códigos del CIE 10 E70.3 que corresponde a Albinismo, el cual agrupa al síndrome de Chediack Higashi y al síndrome de Hermansky Pudlack junto al albinismo ocular, oculocutáneo y el síndrome de Cros. Con el fin de obtener el mayor número de casos se incluirá también en la revisión el código D84.9 Inmunodeficiencia no especificada.

### **14. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente trabajo se realizara mediante la revisión de los expedientes clínicos, sin la participación de pacientes. Cada caso clínico se identificará con el número de expediente asignado por el Instituto evitando utilizar los nombres de los pacientes y toda la información obtenida del expediente se manejará respetando cabalmente su confidencialidad, manteniendo la información en un equipo de cómputo con clave de acceso sólo para los participantes del trabajo.

### **15. CRONOGRAMA**

Enero 2014 - Junio 2014	Revisión bibliográfica y realización de Marco teórico
Junio 2014 - Diciembre 2014	Realización del protocolo, material y métodos
Enero 2015 – Mayo 2015	Revisión de expedientes
Mayo 2015 – Junio 2015	Análisis y resultados



## 16. RESULTADOS

Tras la búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría de registros entre enero del 2003 y diciembre del 2013 bajo los códigos del CIE 10 E70.3 que corresponde a Albinismo y D84.9 que corresponde a Inmunodeficiencia no especificada se obtuvo un total de 941 registros de los cuales solo 20 corresponden al diagnóstico de síndrome de cabellos plateados (SG, SHP y SCH).

Los 20 casos de SCP se agruparon posteriormente según los diagnósticos específicos de acuerdo a características clínicas como SG, SCH y SHP; diagnosticándose por observación del cabello en microscopia de luz en SG, SCH y microscopia electrónica de plaquetas en SHP; solo en dos de los casos correspondientes a SG tipo 2 se corroboró el diagnóstico por estudio génico. De acuerdo a esta agrupación, 14 corresponden a SG de los cuales 3 fueron excluidos, por no tener acceso físico a la información, 3 a SCH, y 3 a SHP. Se realizó la revisión de los expedientes clínicos, encontrando que en todos los grupos se presentó LHH.

De los 17 expedientes físicos revisados, se identificaron 10 (59%) expedientes con desarrollo de LHH asociada a SCP los cuales se distribuyen de la siguiente manera: 7 de los pacientes con SG representando el 63%, 2 de los pacientes con SCH representado 66% y 1 de los pacientes con SHP representando 33%, como se muestra en la Tabla 1.1 en el Anexo 2.

Los pacientes que desarrollaron LHH se muestran en la tabla 1.2 en el Anexo 2 las características demográficas referidas en el expediente. Se encontró que para los casos de SG, 3 fueron pacientes masculinos y 4 femeninos, en los dos casos de SCH fueron 1 masculino y 1 femenino y el único caso de SHP fue 1 paciente masculino. En cuanto a la edad, los pacientes con SG se por distribuyen entre los 2 meses y los trece años (156 meses) de edad con una media de 35.6 meses, una mediana de 11 meses y moda de 3 meses; de los pacientes con SCH uno se diagnosticó al mes de vida y el otro a los 6 años por lo que la media y la mediana son de 36.5 y por último el paciente con SHP debuto al año 3 meses de edad. Se

cuenta con reporte de consanguinidad en 5(29%) de los pacientes con SG tipo 2 no se reporta en ningún caso de SHP ni SCH.

En todos los casos fue posible el diagnóstico de SCP por características clínicas, realizándose observación de cabello al microscopio para diferenciar entre SG y SCH y microscopia electrónica de plaquetas para los casos con sospecha de SHP, solo en 2 casos se encontró el reporte en el expediente de la realización de estudio génico en ambos reportándose positivo para mutación RAB27A en uno de los casos se realizó la prueba por antecedente familiar de un hermano afectado y en el otro por preparación de TCPH.

En el 60% de los expedientes, se realizó el diagnóstico de SCP a la par del primer episodio de LHH al buscar atención médica por la presencia de fiebre, solo en 2 pacientes uno con SG y uno con SCH se hizo el diagnóstico en la edad neonatal por antecedente de hermano afectado por mismo diagnóstico.

En cuanto a los eventos de LHH, se registraron 17 eventos en 10 expedientes, como se muestra en la gráfica 1.1 del Anexo 3, distribuyéndose de la siguiente manera pacientes con SG 10 eventos en 7 pacientes, presentándose recaída de LHH en 3 pacientes; SCH 4 eventos presentando cada paciente 1 recaída y en el caso de SHP se presentaron en un solo paciente 3 eventos de LHH.

En los pacientes que desarrollaron LHH la principal causa de búsqueda de atención médica fue la fiebre 94% de los casos. El principal motivo de ingreso fue la sospecha de infección, sin embargo en ninguno de los expedientes se logró identificar un agente particular.

Como se muestra en la tabla 1.3 del Anexo 2 entre las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes se encuentran la fiebre encontrada en el 94% de los casos, seguido de Hepatoesplenomegalia presente en el 82% de los casos en cuanto a las linfadenopatías y el síndrome neurológico, solo se reportaron en el 6% de los casos lo que corresponde a 1 paciente. En la tabla 1.4 del anexo 2 se muestra que dentro de los criterios de laboratorio destacan los niveles elevados de ferritina presentes en 13 de los 17 eventos (76%) siendo el valor mínimo 76mcgr/L, el valor máximo 14,086mcgr/L y la media 3599.7mcgr/L; la hipofibrinogenemia fue

el criterio que le siguió en frecuencia presentándose en 12 de los 17 eventos (70%) siendo el valor mínimo 89mg/dL, el máximo de 527mg/dL y la media de 195mg/dL; en el 66% de los eventos se presentaron por lo menos una citopenia, 36% bicitopenias y 12% aplasia medular. El 10(59%) de los eventos presentaron trombocitopenia siendo el mínimo 19, 000plaquetas/mm<sup>3</sup> el máximo 324, 000plaquetas/mm<sup>3</sup> y la media 118, 800 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 6 (35%) de los eventos presentaron anemia con cifras de Hemoglobina minima de 8.5mg/dLmaxima de 18,6mg/dL y media de 10,4mg/dL, en 13(76%) eventos se identificó leucopenia sin embargo solo 6 (35%) fue por presencia de neutropenia con valor mínimo de 333 neutrofilos/mm<sup>3</sup>, máximo de 11,260neutrofilos/mm<sup>3</sup> y media de 2,650neutrofilos/mm<sup>3</sup>; por último la hipertrigliceridemia se presentó en 7 de los 17 eventos (41%) con un valor mínimo de 8mg/dL valor máximo de 4848mg/dL y media de 2618mg/dL.

Se encontró reporte de aspirado de medula ósea en 12 de los 17 eventos; encontrándose datos de hemofagocitosis en 10 (59%) de los casos tomándose como tal la presencia de por lo menos 1 célula hemofagocítica en el aspirado, con un rango entre 1-25 células. Solo en un expediente se encontró reporte de biopsia de ganglio linfático con presencia de hemofagocitosis. En ninguno de los expedientes se encontró el reporte de actividad de NK o CD25 soluble.

En todos los expedientes con diagnóstico de LHH se documentó inicio de tratamiento específico según s guías propuestas por la "Histiocyte Society" en 2004, de los 10 pacientes con desarrollo de LHH solo en 3 todos con SG se ha completado el TCPH y en un paciente, también con SG, se logró previo al desarrollo de LHH. De los 10 expedientes en los que se documentó el desarrollo de LHH en 4 se tiene reporte de defunción 3 antes de completar TCPH y en uno de ellos en los primeros 100 días post TCPH, en 2 casos mas se reporta pérdida de seguimiento.

## 17. DISCUSIÓN

La LHH es un padecimiento poco común cuya incidencia a nivel mundial se desconoce, se han realizado diversos esfuerzos en diferentes países para conocer tanto sus características clínicas como epidemiológicas, sin embargo en la mayoría de los estudios solo se incluyen pacientes con LHH familiar excluyendo a los que cursan con LHH asociada a otros síndromes genéticos como es el caso de los pacientes con SCP que desarrollan LHH. En México por las características demográficas del país y los usos y costumbres se favorece la endogamia y consanguinidad, lo que incrementa la incidencia de las patologías genéticas con herencia autosómica recesiva, dentro de las que se encuentran los SCP; sin embargo no se encuentra en la literatura consultada estudios epidemiológicos ni de LHH ni de su asociación a SCP. En éste trabajo, logramos compilar una serie de 17 pacientes con SCP dentro de los cuales se identificó la presencia de LHH en el 59% de los casos, la cual consideramos de gran relevancia para estos pacientes por las secuelas y mortalidad a la que pueden asociarse.

Para éste grupo de pacientes la edad promedio al diagnóstico de SCP fue de 11.3 meses, lo que implica que el diagnóstico se realiza relativamente en forma lenta, ya que estos pacientes tienen características visibles desde el nacimiento, siendo importante resaltar que en el mayoría de los casos el diagnóstico se hizo en el mismo momento de ambas patologías, lo que implica un retraso al diagnóstico de SCP la edad media de presentación del primer evento de LHH fue de 30.8m con mediana de 11m esto es importante resaltarlo ya que en 2 pacientes se detectó la LHH a los 6 y 13 años, mientras que en 2 casos se presentó en los primeros 2 meses de vida lo que incrementa la edad media y no así la mediana. En los reportes de casos encontrados en la literatura se describe una edad media de 12-24, lo que es similar a la mediana reportada en esta serie.

Con los datos anteriores, interpretamos que en el 60% de los pacientes el diagnóstico de SCP y LHH se realiza al mismo tiempo lo que implica que se debe trabajar para lograr un diagnóstico más temprano de SCP. El diagnóstico oportuno en estos pacientes es posible debido a las características clínicas que presentan;

se sugiere que en todos los pacientes con albinismo y en especial en aquellos con albinismo parcial, todo médico de primer contacto tenga una alta sospecha de síndrome genético asociado y se realice una referencia oportuna a dermatología para la observación del pelo en microscopia de luz y así identificar aquellos con alteración en el tránsito de vesículas como es el caso de los SCP, para que puedan tener una pronta referencia a un servicio de Inmunología e iniciar seguimiento siendo la meta el TCPH lo antes posible.

En esta serie se encontró que el diagnóstico de SCP en todos los pacientes se confirmó por observación de pelo al microscopio en el caso de SH y SG y por microscopia de plaquetas para los casos de SHP, en 3 de los casos se cuenta con biopsia de piel. Solo en 2 expedientes se encontró estudio genético positivo para RAB27A. En el INP no se cuenta con la infraestructura necesaria para la realización de esta prueba y aunque se tiene el proyecto en conjunto con la torre de investigación para lograr que todos los pacientes con diagnóstico de SCP en especial aquellos con SG cuenten con ella, la ausencia de esta no es un límite para el manejo del paciente.

Al igual que en otras series, no se identificó predominio de algún género ni al diagnósticos de SCP ni en el desarrollo de LHH. En lo que respecta a la consanguineidad, a pesar de tratarse de una enfermedad con herencia autosómica recesiva, solo en el 29% de los casos se logró corroborar la presencia de la misma sin embargo se sabe que la mayoría de los pacientes provienen de comunidades endogámicas.

La fiebre representa el principal síntoma clínico de la LHH por lo que un diagnóstico diferencial son los procesos infecciosos. En esta serie se reportó fiebre como causa de búsqueda de atención médica en el 94% de los casos, por lo que aunque es importante la realización de policultivos para descartar a un agente infeccioso como causa del cuadro clínico, hay que mantener la sospecha diagnóstica de LHH y buscar otros criterios como las alteraciones hematológicas que permitirían establecer el diagnóstico diferencial. Aunque en esta serie se

buscaron agentes infecciosos , no se lograron identificar como disparadores específicos en el desarrollo de LHH.

El cuadro clínico de la LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenomegalias en esta serie las características clínicas de mayor frecuencia fueron fiebre en el 94% y hepatoesplenomegalia en 82 % de los eventos, llama la atención que las linfadenomegalias que en las series de LHH familiar se reportan hasta en el 75% de los casos, en esta serie solo se reportaron en el 6% de los casos lo que corresponde a un paciente; esto pudiera explicarse por un sesgo de captura del reporte de linfadenomegalias en los expedientes revisados.

En lo que respecta al síndrome neurológico, a pesar de que o figura dentro de los criterios clínicos, es una de las características clínicas que pueden reforzar el diagnóstico significando afección a nivel neurológica. El caso en el que se describió síndrome neurológico, se trata de un paciente con diagnóstico de SG en quien se descartó encefalitis infecciosa, después se catalogó como SG tipo 1 por la extensa afectación a nivel de SNC pero que al finalizar el abordaje diagnóstico e iniciar tratamiento con importante mejoría se concluyó se trataba de LHH con afección a SNC, a este respecto valdría la pena realizar una revisión de casos similares de pacientes que con diagnóstico de SG tipo 1 o encefalitis en búsqueda de otros criterios diagnósticos de LHH.

Dentro de los criterios de laboratorio, al igual que en la literatura, los que se presentaron con mayor frecuencia en esta serie fueron los niveles elevados de ferritina que con un punto de corte  $>500\mu\text{g}$  se presentaron en el 76% de los casos, la hipofrinogenemia con un valor de corte menor a 150mg/dL que se presentó en el 70% de los casos. La hemofagocitosis en AMO se presentó en el 59% cifra más alta que la reportada en las series asiáticas de LHH asociada a infecciones del 16%; esto puede explicarse porque en esta serie se tomó como positivo la hemofagocitosis en AMO a partir de una célula hemofagocítica, en la literatura no existe hasta el momento un consenso sobre el número de células que se deben de observar para considerarse positivo. En esta serie al igual que en la mayoría de las publicadas hasta el momento, no se cuenta con suficiente información para

reportar el conteo de células NK ni el valor de CD25, ya que estos por la infraestructura del hospital no se han realizado en todos los pacientes. Es importante tener en cuenta que la revisión para el diagnóstico y tratamiento de LHH realizada por la sociedad del histiocito en 2004 aclara que los criterios tanto clínicos como de laboratorio no necesitan presentarse todos al mismo tiempo si no durante el desarrollo de la enfermedad, por lo que se debe vigilar todos los criterios clínicos durante el desarrollo de la enfermedad.

Según el último reporte de la sociedad del histiocito publicado en el 2004 el tratamiento de elección para la LHH se divide en tratamiento inicial de 8 semanas de duración con dexametasona y etoposido (VP-16) un tratamiento de continuación terapia intratecal con metrotexate si hay afectación a nivel de sistema nerviosos central y el TCPH, de esta serie en 7 pacientes se inició tratamiento, en 5 de los cuales fue posterior al desarrollo de LHH, de estos 5, se reportó defunción en 4 antes del término de tratamiento y en otro se reportó defunción durante los primeros 100 días post trasplante. Se logró completar trasplante en 3 pacientes más aparte de los 2 ya mencionados en los cuales se reportó pérdida de seguimiento; por lo anterior se desconoce la sobrevida real de los pacientes.

## 18. CONCLUSIONES

La LHH es un padecimiento poco frecuente, asociado a los defectos génicos de tránsito lisosomal que en esta serie se presenta en el 59% de los pacientes con SCP. Las condiciones demográficas y socioculturales de México propician el aumento de la incidencia de las enfermedades autosómicas recesivas. En específico los síndromes de cabellos plateados representan una de las pocas inmunodeficiencias autosómicas recesivas cuyas características clínicas permiten una fácil identificación, por lo anterior se debe propiciar que los médicos de primer contacto identifiquen a los pacientes con albinismo parcial para su pronta referencia, siendo la meta final el inicio de tratamiento y la realización del trasplante antes de muerte asociada a Linfocitosis hemofagocítica o la presencia de secuelas por la misma.

En cuanto a la presentación de la Linfocitosis hemofagocítica, la fiebre y la hepatoesplenomegalia son los principales síntomas clínicos al diagnóstico, la hiperferritinemia es el criterio de laboratorio que se presenta con más frecuencia seguida de la hipofibrinogenemia, con lo anterior podemos concluir que la presentación clínica de la linfocitosis hemofagocítica asociada a síndrome de cabellos plateados no difiere de la descrita en pacientes con linfocitosis hemofagocítica familiar.



## 19. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carrillo A, Ridaura C, Duran C, Ruiz R. Distribución del pigmento melánico en la piel de pacientes con síndrome de pelo plateado. 2012.
- 2 Imran T, Zafar L, Rehan M, Nasir A, Tariq PA, Batool I. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase. *J CollPhysiciansSurgPak* 2012 Aug;22(8):539-541.
- 3 Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *CurrOpinHematol* 2008 Jan;15(1):22-29
- 4 Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, Certain S, Sanal O, Jabado N, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *NatGenet* 1997 Jul;16(3):289-292
- 5 Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *NatGenet* 2000 Jun;25(2):173-176
- 6 Menasche G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J ClinInvest* 2003 Aug;112(3):450-456
- 7 Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata F, Hazelwood S, Shotelersuk V, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998 Apr 30;338(18):1258-1264.
- 8 Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, et al. **Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan.** *PediatrBloodCancer* 2013 Octubre;60(10)
- 9 Haraldsson A, Weemaes CM, Bakkeren JA, Happle R. Griscelli disease with cerebral involvement. *Eur J Pediatr* 1991 Apr;150(6):419-422
- 10 Panigrahi I, Suthar R, Rawat A, Behera B. Seizure as the Presenting Manifestation in Griscelli Syndrome Type 2. *PediatrNeurol* 2015 Jan 26
- 11 MansouriNejad SE, YazdanPanah MJ, TayyebiMeibodi N, AshrafZadeh F, Akhondian J, BeiraghiToosi M, et al. Griscelli syndrome: a case report. *Iran J Child Neurol* 2014 Fall;8(4):72-75
- 12 Meschede IP, Santos TO, Izidoro-Toledo TC, Gurgel-Gianetti J, Espreafico EM. Griscelli syndrome-type 2 in twin siblings: case report and update on RAB27A human mutations and gene structure. *Braz J MedBiol Res* 2008 Oct;41(10):839-848
- 13 de Silva NR, Gunawardena S, Rathnayake D, Wickramasingha GD. Spectrum of primary immunodeficiency disorders in Sri Lanka. *AllergyAsthmaClinImmunol* 2013 Dec 27;9(1):50-1492-9-50.
- 14 Harmon KR, Witkop CJ, White JG, King RA, Peterson M, Moore D, et al. Pathogenesis of pulmonary fibrosis: platelet-derived growth factor precedes structural alterations in the Hermansky-Pudlak syndrome. *J LabClinMed* 1994 Apr;123(4):617-627.
- 15 Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J ClinImmunol* 2007 Jan;27(1):101-108.
- 16 Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J MedGenet* 2002 Feb 15;108(1):16-22.
- 17 Spritz RA. Molecular genetics of the Hermansky-Pudlak and Chediak-Higashi syndromes. *Platelets* 1998;9(1):21-29.
- 18 Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Karacali S, Kutukculer N, Devenci R, et al. Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *PediatrInt* 2001 Jun;43(3):298-301
- 19 Wei AH, Li W. Hermansky-Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis. *PigmentCell Melanoma Res* 2013 Mar;26(2):176-192
- 20 Kurnik K, Bartsch I, Maul-Pavicic A, Ehl S, Sandrock-Lang K, Bidlingmaier C, et al. Novel mutation in Hermansky-Pudlak syndrome type 2 with mild immunological phenotype. *Platelets*. 2012
- 21 Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlich P, Vilmer E, et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995 Jun 1;85(11):3328-3333
- 22 Schuster F, Stachel DK, Schmid I, Baumeister FA, Graubner UB, Weiss M, et al. Griscelli syndrome: report of the first peripheral blood stem cell transplant and the role of mutations in the RAB27A gene as an indication for BMT. *BoneMarrowTransplant* 2001 Aug;28(4):409-412

- 23 Dimson O, Drolet BA, Esterly NB. Hermansky-Pudlaksyndrome. *PediatrDermatol*. Nov-Dec 1999;16(6):475-7.
- 24 Janka G, zurStadt U. Familial and acquired hemophagocyticlymphohistiocytosis. *Hematology Am SocHematolEducProgram* 2005:82-88
- 25 Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocyticlymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011 Oct 27;118(17):4577-4584
- 26 Rosado FG, Kim AS. Hemophagocyticlymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J ClinPathol* 2013 Jun;139(6):713-727
- 27 Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin AM, McClain KL. Hemophagocyticlymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *PediatrBloodCancer* 2010 Mar;54(3):424-428
- 28 Nielsen C, Agergaard CN, Jakobsen MA, Moller MB, Fisker N, Barington T. Infantile hemophagocyticlymphohistiocytosis in a case of chediak-higashi syndrome caused by a mutation in the LYST/CHS1 gene presenting with delayed umbilical cord detachment and diarrhea. *J PediatrHematolOncol* 2015 Mar;37(2):e73-9.
- 29 Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, Davies G, Diestelhorst J, et al. The risk of hemophagocyticlymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Blood* 2013 Apr 11;121(15):2943-2951
- 30 Cetica V, Hackmann Y, Grieve S, Sieni E, Ciambotti B, Coniglio ML, et al. Patients with Griscelli syndrome and normal pigmentation identify RAB27A mutations that selectively disrupt MUNC13-4 binding. *J AllergyClinImmunol* 2014 Oct 10
- 31 Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocyticlymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am SocHematolEducProgram* 2013;2013:605-611
- 32 Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter J, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocyticlymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10(2):197.
- 33 Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *ClinInfectDis* 2003 Feb 1;36(3):306-312
- 34 Goel S, Polski J, Imran H. Sensitivity and Specificity of Bone Marrow Hemophagocytosis in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Ann CLin Lab Sci* 2012: 42(1): 21-25
- 35 Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes. *Hematology Am Soc Hematol* 2011:178-183
- 36 Henter J, Horne A, Arico M, Egeler M, Filipovich A, Imashuku S, et al HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Feb;48(2):124-31

# ANEXOS

## Anexo 1. Formato de Captura

Formato de Captura de Datos

No. de hoja \_\_\_\_

Tesis: Frecuencia y caracterización de linfocitosis hemofagocítica en pacientes con diagnóstico de síndrome de cabellos plateados, en el Instituto Nacional de Pediatría de 2003 al 2013

Autor: Itzel Osornio García

Tutor: Alonso Gutiérrez Hernández

Expediente : \_\_\_\_\_

Genero: \_\_\_\_\_

Diagnóstico específico: \_\_\_\_\_

Método diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Características clínicas al diagnóstico:

Fecha del evento

Fiebre	
Hepatomegalia	
Linfadenopatías	
Niveles de Hemoglobina	
Leucocitos totales	
Neutrófilos totales	
Plaquetas	
Hipofibrinogenemia	
Hipertrigliceridemia	
Ferritina	
Hemofagocitosis en AMO	
Hemofagocitosis en otras Biopsia	

## Anexo 2. Tablas

Diagnóstico	Método diagnóstico	No. Casos de SCP registrados en el INP 2003-2013	No. Casos de SCP + LHH registrados en el INP 2003-2013	%
Síndrome de Griscelli (SG)	Observación de cabello al microscopio o biopsia de piel múltiples gránulos pequeños y grandes irregularmente distribuidos	11(14)	7	63.6
Síndrome de Chediack Higashi (SCH)	Observación de pelo al microscopio con múltiples granos muy pequeños a lo largo del tallo en distribución regular	3	2	66%
Síndrome de Hermansky Pudlack (SHP)	Microscopia electrónica de plaquetas	3	1	33.3%
Todos los Sx de cabello plateado		17	10	59%

Tabla 1.1 Número de casos de SCP y número de casos con presencia de LHH

\*Se identificaron 14 casos de SG, solo estuvieron disponibles para revisión 11 expedientes de los cuales 7 presentaron LHH, 3 casos de SCH de los cuales 2 presentaron LHH y 3 de SHP de los cuales solo en 1 se documentó LHH.

	SCP n=17	SCP + LHH n=10	Características demográficas por diagnóstico específico		
			SG	SCH	SHP
Masculino/Femenino	7/10	5/5	3 / 4	1 / 1	1 / 0
Edad media	11.3m	30.8m	35.6m	36.5m	14m
Consanguineidad	5(29%)	3(30%)	3 (71%)	0	0

Tabla 1.2 Características demográficas de pacientes con SCP al diagnóstico y al primer episodio de LHH

Anexo 2. Tablas

	SG n=10	SCH n=4	SHP n=3	Total n=17/%
<b>Criterios clínicos</b>				
Fiebre	10	3	3	16/94%
Hepatoesplenomegalia (HM)	10	2	2	14/82%
Linfadenomegalias (LH)	1	0	0	1/6%
Síndrome Neurológico	1	0	0	1/6%
<b>Criterios de laboratorio</b>				
Anemia	3	1	2	6/35%
Leucopenia	8	3	2	13/76%
Neutropenia	4	1	1	6/35%
Trombocitopenia	6	0	4	10/59%
Hipofibrinogenemia	7	2	3	12/70%
Hipertrigliceridemia	5	1	1	7/41%
Niveles de ferritina elevados	8	2	3	13/76%
Células Hemofagocíticas en AMO	8	0	2	10/59%

**Tabla 1.3 Frecuencia de criterios clínicos y de laboratorio de LHH presentados en pacientes con SCP según diagnóstico específico.**

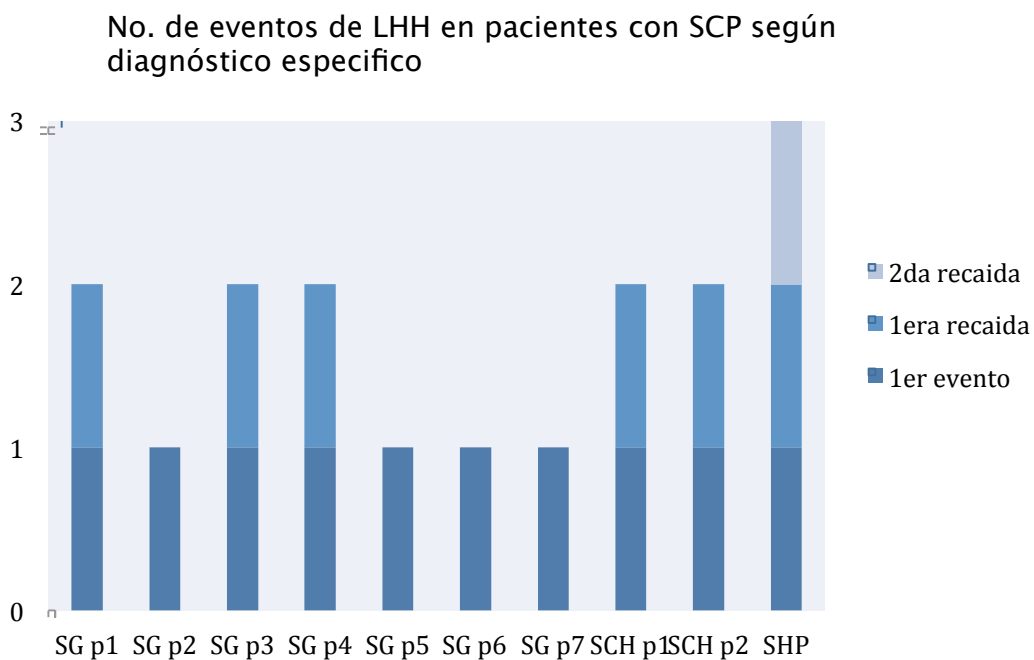
**Estadísticos**

	Cifra de Hb inicial	Cifra de Leucos inicial	Cifra de Neutros totales	Cifra de Plaquetas	Valor de Fibrinogeno inicial	Valor de Triglicéridos inicial	Valor de Ferritina inicial
N Válidos	17	17	17	17	17	16	16
N Perdidos	0	0	0	0	0	1	1
Media	10,4588	8964,71	2652,94	118823,53	195,27	261,81	3599,75
Desv. típ.	2,39376	13353,274	2855,700	92236,947	98,823	123,425	4656,824
Varianza	5,730	17830992	8155020,6	85076544	9766,020	15233,629	2168600
Mínimo	8,50	1000	333	19000	89	88	76
Máximo	18,60	59300	11267	324000	527	484	14086

**Tabla 1.4 Estadística de frecuencia criterios de laboratorio LHH en pacientes con SCP**

### Anexo 3. Graficas

□



Grafica 1.1 No de eventos de LHH en pacientes con SCP según diagnóstico específico