



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS DE**  
**LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN NIÑOS. (UN ESTUDIO DE**  
**AUTOPSIAS EN POBLACION MEXICANA)**

**TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**SUBESPECIALISTA EN PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**  
**DRA. LAURA ROSARIO CÁRDENAS MASTRASCUSA**

**CIUDAD DE MÉXICO, MMXVII**



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.

TÍTULO DE LA TESIS

**“ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN NIÑOS. (UN ESTUDIO DE AUTOPSIAS EN POBLACION MEXICANA)”**



---

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

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



---

**DR. RODOLFO RAFAEL RODRÍGUEZ JURADO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**



---

**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
TUTOR DE TESIS**

## **INVESTIGADORES**

### **TESISTA**

#### **Dra. Laura Rosario Cárdenas Mastrascusa**

Médica Patóloga – Grado a Obtener: Médico Subespecialista en Patología Pediátrica

### **TUTOR**

#### **Dra. Cecilia Ridaura Sanz**

Médica Adscrita al Departamento de Anatomía Patología

Profesor Titular del Curso de Patología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría

Av. Insurgentes Sur No. 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán

### **CO-TUTOR**

#### **Dr. Eduardo López Corella**

Médico Patólogo adscrito al Departamento de Anatomía Patológica

Instituto Nacional de Pediatría

Av. Insurgentes Sur No. 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán

## **COLABORADORES**

#### **HT. José Eduardo Farfán Morales**

Adscrito al Laboratorio de Anatomía Patología

Instituto Nacional de Pediatría

Av. Insurgentes Sur No. 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán

## INDICE

<b>I. RESUMEN</b>	6
<b>II. MARCO TEORICO</b>	8-14
1.- Definición	8
2.- Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH) primaria	8
3.- Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH) secundaria	9
4.- Diagnóstico clínico	9
5.- Anatomía Patológica	10
6.- Diagnóstico diferencial entre LHH primaria vs secundaria	12
7.- Pronóstico y tratamiento	13
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	14
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	14
<b>V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	14
<b>VI. OBJETIVO GENERAL</b>	14
<b>VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	15
<b>VIII. DISEÑO</b>	15
<b>IX. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	15
<b>X. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	15
<b>XI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	15
<b>XII. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	15
<b>XIII. ASPECTOS BIOÉTICOS</b>	16
<b>XIV. RESULTADOS Y COMENTARIOS</b>	16-20
1.- Frecuencia	16
2.- Distribución por edad, sexo y antecedentes familiares	16
3.- Cuadro clínico	17
4.- Resultados de laboratorio	17
5.- Etiología	17

6.- Hallazgos histopatológicos	18
7.- Estudio inmunohistoquímico e hibridación in situ para Virus de Epstein Barr	19
8.- Correlación clínico-patológica	20
9.- Complicaciones y causas de muerte	20
<b>XV. DISCUSIÓN</b>	20
<b>XVI. CONCLUSIONES</b>	24
<b>XVII. ANEXOS</b>	
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
ANEXO 2. TABLAS	29-35
Tabla 1. Criterios diagnósticos de SHF según la Sociedad del Histiocito 2004	29
Tabla 2. Distribución y frecuencia de autopsias por décadas con diagnóstico clínico de SHF	30
Tabla 3. Distribución y frecuencia por décadas	30
Tabla 4. Distribución de los casos por edad y género	31
Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones clínicas	31
Tabla 6. Frecuencia de criterios de laboratorio para el diagnóstico de SHF	32
Tabla 7. Clasificación etiopatogénica	32
Tabla 8. Frecuencia de órganos con hemofagocitosis	33
Tabla 9. Frecuencia de hallazgos anatomopatológicos	34
Tabla 10. Hallazgos anatomopatológicos en relación con la etiología	35
Tabla 11. Frecuencia de Hemofagocitosis en Aspirado de Médula Ósea en vida	35
ANEXO 3. FOTOGRAFÍAS	36-41
<b>XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	42

## I. RESUMEN

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN NIÑOS. (UN ESTUDIO DE AUTOPSIAS EN POBLACION MEXICANA)**

**INTRODUCCIÓN:** La Linfohistiocitosis hemofagocítica ó Síndrome Hemofagocítico es una condición caracterizada por una sobreestimulación del sistema inmune que conlleva a inflamación sistémica, hipercitocinemia y fallo orgánico múltiple. Existen dos formas: la primaria con mutaciones en los genes que codifican proteínas citotóxicas de los linfocitos T y células nulas ó NK (“Natural killer”) y la secundaria ó adquirida, asociada a infecciones, malignidad, autoinmunes, entre otras. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, de laboratorio y la documentación histopatológica de hemofagocitosis.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Debido a la variabilidad etiopatogénica de esta enfermedad y a la escasez de casos informados en nuestro país, se hace necesario contribuir al conocimiento de esta entidad. **JUSTIFICACIÓN:** Los hallazgos histopatológicos son característicos y específicos de este padecimiento por lo que la autopsia permite el diagnóstico preciso.

**OBJETIVO GENERAL:** Describir las características clínicopatológicas de casos autopsiados con diagnóstico histopatológico de Linfohistiocitosis Hemofagocítica.

**DISEÑO:** Estudio retrolectivo, observacional, descriptivo de revisión de casos de autopsias pediátricas, seleccionando casos con hemofagocitosis en dos o más órganos y que cuenten con criterios clínicos y de laboratorio de Síndrome Hemofagocítico.

**METODOLOGÍA:** 1) Revisión de protocolos de autopsia y laminillas histológicas del archivo de autopsias del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría colectadas de 1971 al 2015; 2) Inmunohistoquímica para células linfoides y LMP-1 e hibridación in situ (EBER), para detección de Epstein-Barr. Se consignan las variables clínicas, demográficas y anatomopatológicas.

**RESULTADOS:** La frecuencia global fue del (0.66%) (49 en 7417 autopsias) con un aumento progresivo de hasta el 3.46% en los años 2001 a 2015. El rango de edad abarcó la edad pediátrica (1 mes a 17 años), con una mediana de 2 años 8 meses. La fiebre fue la manifestación clínica más frecuente, seguida de la hepatoesplenomegalia y datos de sangrado. La anemia y la trombocitopenia se encontró alto porcentaje (>90%), los exámenes de laboratorio específicos de esta entidad fueron: elevación de ferritina en 12/14, hipertrigliceridemia en 17/24 e hipofibrinogenemia en 17/25 casos. Cinco casos fueron categorizados como formas primarias por clínica (herencia autosómica recesiva) y sólo 1 presentó confirmación del defecto de la perforina. La forma secundaria más frecuente fue la asociada a infección (27 casos), 21 de ellos por virus y más de la mitad de los casos por infección por virus de Epstein Barr. Otras enfermedades asociadas fueron: inmunodeficiencias (7 casos), neoplasia (5 casos) y anemia aplásica (3 casos). El ganglio linfático presentó hemofagocitosis en el 100% de los casos, la médula ósea en 88%, bazo en 86% e hígado en 67%. En el Sistema Nervioso Central se encontró infiltrado linfohistiocitarios en meninges y/o parénquima cerebral y células hemofagocíticas en 14/48 (29%). El estudio de inmunohistoquímica revela proliferación difusa de histiocitos CD68 positivos. La población linfoide predominante es de estirpe T, con predominio CD8 (+). La subpoblación NK se encontró ausente. La presencia de linfocitos B (CD20 positivos) fue variable. La expresión de LMP-1 y EBER se documentó en 20 casos. El diagnóstico clínico de SHF se estableció en el 53% de los casos y la falla diagnóstica estuvo condicionada a la ausencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea en vida de los pacientes. **CONCLUSIONES:** El SHF existe en nuestro medio con una frecuencia mayor de la registrada y al parecer se ha incrementado en los últimos años. El órgano que consistentemente muestra hemofagocitosis es el ganglio linfático, por lo que se recomienda realizar estudio de biopsia de ganglio linfático en casos con sospecha

clínica del síndrome y médula ósea negativa. La distribución por grupos etarios y el cuadro clínico es similar a lo relatado en la literatura. El agente causal más frecuente es el virus de Epstein Barr. Solamente en 5 casos el SHF fue primario y solo en uno se documentó la alteración de la perforina, por lo que es necesario implementar esta prueba de diagnóstico en nuestro medio para la detección oportuna de los casos familiares y proporcionar un adecuado consejo genético.

## II. MARCO TEÓRICO

**1.- DEFINICION:** Las histiocitosis abarcan un grupo de entidades hematológicas caracterizadas por infiltración patológica de tejidos normales por una proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear (SFM)<sup>1,2</sup>. En una clasificación reciente se han agrupado en dos categorías: 1.- Desórdenes de comportamiento biológico variado (histiocitosis relacionadas con células dendríticas y relacionadas con macrófagos) y 2.- Histiocitosis malignas<sup>2</sup>. La Linfocitosis Hemofagocítica pertenece al primer grupo e incluye aquellos pacientes con trastornos relacionados con macrófagos, con una incidencia que oscila entre 0.006 y 0.12 por 100.000 niños por año en estudios realizados en Europa, con un curso natural de la enfermedad, con menos del 10% de probabilidad de sobrevida. Se han descrito dos condiciones: LHH primaria y LHH secundaria ó adquirida<sup>3</sup>.

**2.- LINFHISTIOCITOSIS PRIMARIA:** La LHH primaria también llamada Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHF) es una entidad poco común pero frecuentemente fatal, descrita en 1952 por Farquhar y Claireux<sup>4</sup>, caracterizada por fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias, linfadenopatías, rash e ictericia. Otros hallazgos de laboratorio comunes son el compromiso hepático con elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia secundaria a activación endotelial/coagulopatía, altos niveles de ferritina y de lactato deshidrogenasa (LDH). Puede presentarse también una forma severa de meningoencefalitis, con alteraciones neurológicas acentuadas (irritabilidad, convulsiones, parálisis de nervios craneales, nistagmus, ataxia, dificultad para la marcha, retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos visuales, hemiplejía ó tetraplejía, vómito y signos de hipertensión endocraneana)<sup>5</sup>. La LHF tiene una incidencia en Suecia de 1 en 50.000 nacidos y un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>6,7,8</sup>. Afecta niños menores de 6 años, la mayoría (70-80%) menores de 1 año al momento de presentación de la enfermedad<sup>9</sup>. La patofisiología planteada es una estimulación descontrolada de los histiocitos por una alteración hereditaria en la regulación de la actividad de citoquinas y se relaciona directamente con un defecto en la exocitosis de los gránulos citotóxicos o en la función de los mismos, debido a mutaciones en el gen de la perforina (FHLH-2). La perforina es una proteína citolítica formadora de hendiduras en la membrana de la célula objetivo, presente en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos (LTC) y las células nulas (CN) ó células NK ("Natural killer"), lo que favorece la entrada por difusión pasiva de una familia de proteasas pro-apoptóticas conocidas como granzimas. Otras mutaciones ocurren en los genes MUNC13.4 (FHLH-3) que regulan la maduración del gránulo citotóxico, syntaxina 11

(STX11 ó FHLH-4) que controla la exocitosis del gránulo y syntaxina unida a la proteína 2 (STXBP2 ó FHLH-5) que favorece la liberación del gránulo citotóxico<sup>10</sup>. Existe una forma genética no primaria asociada a inmunodeficiencia, caracterizada por la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas (LYST ó Chediak-Higashi), en la proteína 27A asociada a RAS (RAB27A ó Griscelli 2) ó en la subunidad de la proteína 3 B1 (AP3B1 ó Hermansky-Pudlak 2), que causan LHH por defectos en el cebado, fusión, acoplamiento y tráfico de la vesícula<sup>11</sup>.

### **3.- LINHOHISTIOCITOSIS SECUNDARIA:**

La forma secundaria de LHH fue descrita por Risdall en 1979<sup>12</sup> y se desarrolla como una reacción la mayoría de las veces en relación con una infección severa. Entre los agentes relacionados se encuentran los virus del grupo Herpes, especialmente Epstein-Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV), virus de Varicela Zoster, Herpes Virus Humano 6-8 (HHV-6) y (HHV-8), rubeola, parvovirus, virus de hepatitis B<sup>13,17</sup>. Otros microorganismos patógenos incluyen Mycobacterium tuberculosis, Serratia Marcenses, Burkholderia Cepacia, Candida sp, Aspergillus sp, Histoplasma sp y protozoos. Además de asociarse a infección, la forma secundaria puede ocurrir en procesos malignos con mayor frecuencia neoplasias hematolinfoides (leucemias, linfomas Hodgkin y no Hodgkin), otras neoplasias sólidas (neuroblastomas, rabdomiosarcomas, tumores germinales, carcinomas) y en enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behcet) y son llamados Síndrome de Activación Macrofágica (SAM)<sup>14,15</sup>, presentando discretos cambios en la forma de presentación como citopenias menos severas, disfunción cardíaca más frecuente y coagulopatías mas acentuadas.<sup>9,11</sup>

La fisiopatología propuesta para LHH secundaria, es una estimulación descontrolada de los histiocitos (macrófagos y células dendríticas), células nulas (CN), linfocitos T citotóxicos (LTC), favoreciendo la hipercitoquinemia persistente y por ende a un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)<sup>16</sup>. La activación inmune sostenida con hipercitoquinemia persistente es la responsable del cuadro clínico de esta entidad. No está claro por qué individuos aparentemente inmunocompetentes desarrollan disfunción de las CN y LTC, luego de eventos desencadenantes tal como infecciones virales. En el caso particular del VEB, éste infecta las CN causando su proliferación y producción de citoquinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ ) e interferón  $\gamma$ , que estimula a los macrófagos a la hemofagocitosis<sup>17</sup>.

### **4.- DIAGNOSTICO CLINICO:**

A pesar de que las manifestaciones clínicas y de laboratorio son características, no existe una alteración patognomónica<sup>18</sup>. Por ello, Henter et al <sup>7</sup>, en la Guía de diagnóstico y tratamiento de LHH proponen que el diagnóstico puede ser establecido si se cumple con 1 ó 2 de los siguientes criterios consignados en la **Tabla 1**. Los puntos clave para el diagnóstico son: historia clínica completa y estudios de laboratorio para encontrar órganos afectados, realizar aspirado y biopsia de médula ósea, monitorizar los niveles de ferritina, estudio inmunológico, investigar la presencia de mutaciones específicas en las formas familiares y descartar la presencia de factores desencadenantes. Se sospechará esta entidad ante un paciente con fiebre elevada y prolongada, con disfunción multiorgánica. Un nivel de ferritina muy elevado ó que aumenta rápidamente es muy sugerente de SHF: una ferritina >10.000 µg/L tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para SHF, casi sin solapamiento con sepsis, infecciones ó falla hepática <sup>19</sup>.

#### **5.- ANATOMIA PATOLÓGICA:**

Los hallazgos histopatológicos basales consisten en la acumulación de linfocitos con inmunofenotipo T e histiocitos con una citomorfología benigna, mostrando fagocitosis activa de varias células hematopoyéticas. Existe gran variabilidad en la presentación de la enfermedad, algunos niños pueden tener compromiso multiorgánico, incluso del corazón y páncreas, mientras otros manifiestan hemofagocitosis en escasos órganos. Öst et al<sup>1</sup>, reportaron en Suecia, una serie de 27 casos de autopsias pediátricas con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica primaria, en un periodo comprendido entre 1971 a 1986 de un total de 19,543 autopsias realizadas en todo el país en ese intervalo de tiempo. El diagnóstico estaba basado en criterios clínicos (edad de inicio, signos, síntomas y patrón de herencia autosómico recesivo), debido a que la identificación de la mutación del gen de la perforina fue hecho en 1999<sup>20</sup>. Hubo notoria variación en la presentación de la enfermedad. Algunos niños demostraron compromiso generalizado (incluyendo órganos del sistema reticuloendotelial), mientras otros solo revelaron afección de uno ó pocos órganos. Los hallazgos histopatológicos fueron consistentes con LHH en 23/27 pacientes. Tres casos diagnosticados en vida y tratados con esteroides y citotóxicos, no mostraron hemofagocitosis en la autopsia probablemente por efecto del tratamiento, pero sí en las muestras tomadas antes del fallecimiento. El bazo de 24 casos estuvo disponible para análisis y se encontró expansión de la pulpa roja con depleción linfoide en la pulpa blanca y denso infiltrado de células mononucleares e histiocitos con hemofagocitosis activa en 17/24 casos (71%). En los ganglios linfáticos se observó acumulación de histiocitos en las zonas de células T y sinusoides en 17/23 casos (74%).

Adicionalmente los folículos linfoides corticales fueron escasos y en otros no existentes, asociado a depleción linfoide acentuada, aún en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento. El compromiso de la médula ósea fue visto en 9/23 pacientes, reflejándose en disminución de la celularidad y evidencia de hemofagocitosis en grados variables. En el hígado encontraron infiltración de los tractos portales por linfocitos y escasos histiocitos con menor intensidad en los lobulillos, con aumento del número de células de Kupffer, cuadro similar al observado en la Hepatitis crónica persistente de los adultos, lo cual es altamente sugestivo de LHH. Hemofagocitosis sólo se observó en 3/27 casos (11%). El timo mostró compromiso en sólo 2/11 casos (18%), con presencia de corpúsculos de Hassall a pesar de la hemofagocitosis. Otros órganos con evidencia de hemofagocitosis fueron los pulmones, corazón, intestinos, riñones y páncreas. A nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) se observó afección en 16/18 casos (89%) con cuadro de meningoencefalitis en la mayoría de los pacientes. En un estudio neuropatológico a escala nacional realizado igualmente en Suecia por Henter et al <sup>21</sup>, en un período de 21 años (1971 a 1992) en el que se incluyó a 23 niños con diagnóstico de LHH primario y se evaluó síntomas neurológicos, resultados del análisis del líquido cefaloraquídeo y los hallazgos histopatológicos. Con respecto a la apariencia del tejido cerebral macroscópicamente fue normal ó con cambios por edema en grados variables en 18/23 casos (78%). En pacientes con enfermedad avanzada el parénquima se encuentra friable, con daño de la sustancia blanca a nivel del cerebro y cerebelo. Se encontró también hemorragias en las leptomeninges y ganglios basales en 2/23 pacientes (8.6%). El cuadro histológico es variable, que va desde normal hasta deterioro avanzado, siendo mayor el compromiso meníngeo, con infiltración de linfocitos e histiocitos en las meninges en 21/23 casos (91%), formación de agregados linfohistiocitarios perivasculares en 15/23 casos (65%), infiltración difusa del parénquima en 12/23 casos (52%), necrosis (4/23-17%) y hemofagocitosis de eritrocitos y linfocitos en 20/23 casos (86%). Otro hallazgo importante de este análisis fue la presencia de células con morfología similar a los astrocitos encontrados en la enfermedad de Alzheimer tipo 2 en las regiones corticales y se correlaciona con el grado de compromiso hepático; representado por elevación de las transaminasas <sup>22</sup>. Con los anteriores hallazgos histopatológicos proponen un sistema de gradación, así:

**Estadio 0:** No anormalidades histopatológicas, **Estadio I:** Compromiso inflamatorio linfohistiocitario focal de las meninges con infiltración perivascular, **Estadio II:** Infiltrado inflamatorio perivascular y meníngeo más acentuado con extensión a la corteza

subyacente, **Estadio III:** Daño tisular severo, con infiltración difusa del parénquima y necrosis multifocal de la sustancia blanca predominantemente, gliosis reactiva, escasos histiocitos espumosos y microcalcificaciones.

En resumen, determinaron que 2/23 pacientes se encontraban en estadio 0 (9%), 8/23 pacientes en estadio I (35%), 7/23 en estadio II (30%) y 6/23 en estadio III (26%).

#### **6.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LHH PRIMARIA VS SECUNDARIA:**

Antes del descubrimiento del defecto genético en 1999<sup>20</sup>, el diagnóstico diferencial entre estas dos formas se basaba en algunas características clínicas. La forma familiar era considerada en casos de presentación muy temprana, la ocurrencia de varios individuos afectados en la familia y la ausencia de algún factor desencadenante (particularmente infección). Esto último, sin embargo, dejó de ser un criterio debido a que muchos de los casos hereditarios son desencadenados por infecciones<sup>22</sup>. En la actualidad se requiere la demostración de la mutación particularmente en casos esporádicos para el diagnóstico de la linfocitosis hemofagocítica familiar con carácter autosómico recesivo y permitir un consejo genético adecuado. No encontramos estudios que analicen las características anatomopatológicas diferenciales entre las formas primarias y secundarias de LHH, sólo reportes de casos aislados.

Existen numerosas pruebas para el diagnóstico molecular de las alteraciones genéticas relacionadas con LHF. Entre ellas, la detección de dichas mutaciones por la técnica de Next Generation Sequencing (NGS), con la cual es posible determinar los defectos genéticos ya descritos en LHF (AP3B1, MUNC13-4, ITK, LYST, MAGT1, PRF1, RAB27A, SH2D1A, SLC7A7, XIAP). Esta prueba tiene como indicaciones: 1. Confirmación del diagnóstico genético en un paciente con diagnóstico clínico de LHH ó síndrome asociado ó en aquellos en quienes las pruebas accesorias sugieren este defecto, 2. Identificación de los individuos portadores con historia familiar de LHH con base genética desconocida, 3. Evaluación de hermanos asintomáticos en riesgo como potenciales donantes de médula ósea, 4. Identificación de los portadores, 5. Diagnóstico prenatal, luego de la confirmación de la mutación en los padres. La sensibilidad clínica de este estudio oscila entre 70-95%, dependiendo de la mutación presente y la sensibilidad analítica es del 99%. Tiene como desventajas su costo, tiempo de resultado prolongado (30 a 80 días aproximadamente)<sup>23</sup>. La citometría de flujo ha sido incluida recientemente al arsenal de herramientas diagnósticas de esta patología, teniendo en cuenta que es una prueba de "screening", su sensibilidad y especificidad no son del 100% (especificidad y sensibilidad cercanas al 90%)<sup>24</sup>, por lo tanto, un resultado normal no excluye el diagnóstico ni

precluye la realización de estudios genéticos si existe alta sospecha clínica<sup>25</sup>. Dicho estudio está basado en la detección de la expresión de perforina en todos los tipos de células citotóxicas por marcación intracelular, permitiendo la identificación de pacientes con mutación del gen que codifica esta proteína. Sin embargo, el hecho de que algunas mutaciones no resulten en una disminución significativa de los niveles de la proteína y que la enfermedad puede algunas veces ocurrir en pacientes heterocigotos, hace que la sensibilidad de la citometría de flujo se vea menguada<sup>25</sup>. Oliveira et al<sup>27</sup>, en un estudio reciente ha encontrado que la expresión superficial de CD107a sobre células NK Y CTLs es usada para medir la integridad de la vía de citotoxicidad. Los pacientes con defectos en los genes de la vía citotóxica, como UNC13D, STX11, STXBP2 y RAB27A, demuestran disminución de la expresión de CD107a. En el caso contrario, los pacientes con un defecto de PRF-1, XLP, XIAP ó LHH secundaria, generalmente muestran degranulación normal, proporcionando una herramienta diagnóstica rápida y útil<sup>28</sup>, dado que pueden obtenerse resultados en aproximadamente 2 horas.

Por último, es de anotar que se han realizado estudios que precisan la importancia de la evaluación genética en los casos en los cuales hay fuerte historia familiar de LHH, ó en los pacientes con historia personal ó familiar de trastornos linfoproliferativos, linfomas, infecciones complicadas por VEB. Si se sospecha y confirma el diagnóstico genético, se hace necesario realizar las pruebas a los padres y fundamentalmente a los hermanos, tanto para definir su riesgo de evolución a la enfermedad y para determinar su idoneidad como potencial donante de médula ósea para el niño afectado. Además, un componente esencial de todo este esfuerzo es proporcionar consejería genética a la familia para los futuros hijos<sup>29</sup>.

## **7.- PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO:**

El pronóstico de LHF sin tratamiento es pobre, con una media de supervivencia de 1 a 2 meses (la gran mayoría por hemorragias ó enfermedades oportunistas) y menos del 10% de probabilidad de que los pacientes sobrevivan por 3 años. En el caso de LHH secundaria, hay mayor variabilidad en la severidad y pronóstico comparado con las formas primarias, aunque éste último puede ensombrecerse en los pacientes con LHH relacionada con malignidad y asociada a infección por VEB, con una mortalidad que oscila entre 25-100%<sup>30</sup>.

El propósito del tratamiento es suprimir la exagerada respuesta inmune con el uso de agentes inmunosupresores, teniendo en cuenta que uno de los aspectos importantes es realizar el diagnóstico lo más pronto posible para así instaurar el tratamiento. El protocolo

actual de tratamiento propuesto en la segunda reunión de la Sociedad del Histiocito en el 2004, conocido como LHH-04 <sup>31</sup>, recomienda un esquema de inducción de 8 semanas de duración, a base de corticoides (prednisolona), etoposido y ciclosporina A. Cada uno de ellos con un efecto específico. En el caso de los corticoides, su función radica en la supresión de la hipercitocinemia; mientras que la ciclosporina A inhibe la activación de los linfocitos T y el etoposido bloquea la división y proliferación celular. Al finalizar este tratamiento, dependiendo de la respuesta obtenida, los pacientes con respuesta parcial continúan con un esquema de mantenimiento con los mismos medicamentos pero con dosis menores de etoposido hasta que se les realiza trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ("Stem cell transplant"-SCT). El tratamiento con trasplante de células progenitoras mejora la supervivencia a 3 años, de 0% a 50% en los casos familiares, con reducción de los regímenes de tratamiento y mejores resultados, que van incluso hasta la curación completa. En los casos de síndrome hemofagocítico asociado a infección, malignidad ó en el síndrome de activación macrofágica, está indicado el tratamiento concomitante de la patología de base <sup>32</sup>.

### **III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a la baja incidencia reportada de LHH, a la alta tasa de mortalidad presentada en los escenarios clínicos y a la dificultad diagnóstica para distinguir los casos familiares de los esporádicos, aunado a la escasez de series de casos de autopsias reportadas en la literatura, se hace imprescindible su análisis histomorfológico para ampliar el conocimiento de su patofisiología que permita avances en el abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno.

### **IV- JUSTIFICACIÓN**

El análisis del material de autopsia permite la identificación morfológica de macrófagos con hemofagocitosis en varias vísceras, así como la expresión del daño tisular. Esto, en conjunto con los datos clínicos y de laboratorio puede integrar el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Por lo anterior los casos diagnosticados en estudios postmortem permiten conocer la verdadera frecuencia de esta entidad en nuestro medio, su relación con otras enfermedades y la posible etiopatogenia, lo cual ampliaría el panorama epidemiológico, clínico y terapéutico.

### **V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características anatomoclínicas y etiopatogénicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica en niños que fallecen con esta entidad?

### **VI.- OBJETIVO GENERAL:**

-Describir las características clínicopatológicas de casos autopsiados con diagnóstico histopatológico de Linfocitosis Hemofagocítica.

#### **VII OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1.-Clasificar los casos de acuerdo a su etiología
- 2-Conocer la frecuencia relativa de acuerdo a la posible etiopatogenia
- 3-Describir las características de los casos asociados a infección por virus de Epstein Barr, detectados en los tejidos por inmunohistoquímica e hibridación in situ
- 4-Comparar las alteraciones histopatológicas en cada órgano en función de la etiopatogenia
- 5-Establecer las complicaciones, causas de muerte y enfermedades asociadas

#### **VIII.- DISEÑO:**

-Estudio retrolectivo, observacional, descriptivo de revisión de casos de autopsias pediátricas.

#### **IX.- POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Autopsias de pacientes con diagnóstico histopatológico de LHH realizadas en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría de 1973 a 31 de diciembre de 2015.

#### **X.- CRITERIOS DE INCLUSION:**

Casos con hemofagocitosis en dos o más órganos y que cuenten con criterios clínicos y de laboratorio de Síndrome Hemofagocítico.

#### **XI.- CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1.- Casos con información clínica o anatomopatológica incompleta en más de la mitad de las variables de interés
- 2.- Tejidos inadecuados para valoración histológica
- 3.- Tejidos inadecuados para técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ.

#### **XII.- MATERIAL Y MÉTODOS:**

Del archivo de autopsias del Departamento de Patología se obtuvieron los protocolos de autopsia, las preparaciones histológicas y las fotografías anatómicas.

Se revisaron los cortes histológicos de todos los órganos.

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica (CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD68 PGM-1, S100 y LMP-1) e hibridación in situ (EBER), para la detección de virus de Epstein Barr a los órganos que muestren datos histomorfológicos de hemofagocitosis y daño tisular.

En una base de datos se consignaron las variables clínicas, demográficas y anatomopatológicas: edad al inicio del padecimiento y al momento del fallecimiento, género, antecedentes personales y familiares, síntomas y signos al ingreso, exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática, aspirado y biopsia de médula ósea, química sanguínea), datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades asociadas (infecciosas, neoplásicas, autoinmunes, etc), tratamientos instaurados y causa de muerte.

Los datos se consignaron en una hoja de recolección de datos (anexos).

### **XIII.- ASPECTOS BIOETICOS:**

Se trata de un estudio retrospectivo utilizando muestras de órganos obtenidos del estudio postmortem con autorización (autopsia), se analizó la información consignada en el expediente clínico y del protocolo de autopsia guardando la privacidad de los sujetos estudiados.

### **XIV.- RESULTADOS Y COMENTARIOS:**

**1.- FRECUENCIA:** De un total de 7417 autopsias realizadas en el período de 1971 a 2015 se encontraron 49 casos que cumplen los criterios clínicos y de laboratorio establecidos por la Sociedad del Histiocito 2004, para el diagnóstico de SHF. La frecuencia de esta entidad en el presente trabajo corresponde al 0.66% del total de las autopsias realizadas en nuestro departamento (**Tabla 2**). Es de anotar que hubo una reducción sustancial en el número de autopsias por décadas, pero con un incremento progresivo del número de casos de síndrome hemofagocítico, hasta alcanzar una frecuencia relativa de 3.46% en los años de 2001 a 2015. El aumento de los casos de SHF en las últimas décadas podría deberse a un aumento real de esta enfermedad por un incremento de las causas predisponentes como infección viral y neoplasia ó a un aumento relativo tanto por selección de la población autopsiada como por incremento de la sospecha diagnóstica en vida a partir de una mejor definición clínica de esta patología. En la **Tabla 3** se aprecia que el diagnóstico clínico de Síndrome Hemofagocítico se estableció con mayor frecuencia en los últimos 15 años, lo que sugiere que en la actualidad se conocen más las características de esta entidad y posiblemente haya también más interés en conocer el resultado postmortem.

**2.- DISTRIBUCIÓN POR EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES:** El rango de edad abarcó toda la etapa pediátrica (1 mes a 17 años), con una mediana de 2 años 8 meses y una media de 4.8 años. El grupo etario con mayor número de casos fue de 1 a 2 años con 12 pacientes, siguiendo en frecuencia los grupos de 4 a 10 años y los mayores

de 10 años con 10 casos, respectivamente. Se encontró que los niños fueron más afectados con 30 casos, en comparación con 19 casos en las niñas (**Tabla 4**). No encontramos relación alguna que pueda explicar en nuestro estudio la predilección por el sexo masculino. Podría plantearse la posibilidad de una alta frecuencia de formas primarias ligadas al cromosoma X, pero para confirmarlo se hace imprescindible el estudio del defecto genético. En 5 casos hubo antecedentes heredofamiliares para padecer la enfermedad y de estos se documentó consanguinidad en 3 pacientes, los cuales fueron 4 niñas y 1 niño.

**3.- CUADRO CLÍNICO:** La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre (98%), reflejando la hipercitocinemia característica de esta patología. La hepatoesplenomegalia siguió en frecuencia (96-98%), así como las manifestaciones hemorrágicas (42/49 casos), afectando ampliamente sistemas y órganos, en forma de melenas, hematemesis, epistaxis, hemorragia intracraneana, gingivorragia, petequias y hematuria. Otras características clínicas presentes fueron ictericia (35%); exantema macular, petequeal y papular (29%); manifestaciones neurológicas (39%) como convulsiones, somnolencia, alteración del estado de conciencia, cefalea, signos meníngeos, entre otras (**Tabla 5**).

**4.- RESULTADOS DE LABORATORIO:** Los hallazgos en la biometría hemática mostraron que la anemia y la trombocitopenia estuvieron presentes en más del 90% de los pacientes, y sólo en un poco más de la mitad de los casos hubo neutropenia (55%). Vale la pena resaltar que la cuantificación de la ferritina presentó niveles crecientes y elevados (rango: 549 µg/L hasta 58.213 µg/L). Además este dato fue documentado en los expedientes clínicos a partir del año 2004, sólo reportada en 14 casos de nuestro estudio y elevada en 12 de ellos (86%), esto debido muy probablemente a su introducción relativamente reciente como criterio diagnóstico de SHF y además a que se realizó sólo en algunos casos en los que existía la sospecha clínica de esta entidad; situación similar se observó con los niveles elevados de los triglicéridos y disminución del fibrinógeno, presentes en 17/24 y 17/25 pacientes, respectivamente. En nuestro estudio hubo anomalías de las bilirrubinas y transaminasas en 20 de 38 casos (**Tabla 6**).

**5.- ETIOLOGÍA:** Fue determinada por el diagnóstico clínico confirmado de la enfermedad de base de los pacientes y por la confirmación de laboratorio en vida ó postmortem de los agentes infecciosos involucrados. Las formas primarias familiares se encontraron en 5 casos, con antecedentes heredofamiliares positivos diagnosticados por clínica, con un patrón autosómico recesivo y 1 de estos con confirmación de defecto de perforina, el cual tenía 7 años 10 meses al momento del inicio de la enfermedad. La forma secundaria más

frecuente fue la asociada a infección con 27 casos (55%) y de estos 21 fueron por infección viral (Virus de Epstein Barr-14, CMV- 4, Parvovirus - 2, Herpes simple -1). El virus de Epstein Barr (VEB) además de ser el agente viral predominante en la forma secundaria (20/49; 41%), también es la etiología más frecuente como desencadenante del síndrome en los casos primarios. Hubo 4 casos en los que se documentó clínicamente un cuadro séptico, pero sin confirmación etiológica infecciosa en vida ni postmortem. Siete casos (14.2%), estuvieron asociados a inmunodeficiencia (S. de Griscelli, S. de Duncan, ataxia telangiectasia, inmunodeficiencia combinada severa, S. de Chediak Higashi y S. del linfocito desnudo). En el caso particular del paciente con Síndrome de Duncan se estableció serológicamente infección por virus de Epstein Barr y CMV. Los casos relacionados con neoplasias fueron un total de 5 (leucemia mieloide aguda 2, linfoma de Hodgkin 1, linfoma T pleomórfico 1 y neuroblastoma 1). Se encontraron 3 pacientes (6.1%) con SHF asociado a anemia aplásica, uno de estos con Síndrome de Turner como enfermedad de base (**Tabla 7**). En 2 casos no pudo establecerse etiología, por información clínica incompleta y material histopatológico (bloques de parafina) no disponible para estudio.

#### **6.- HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS:**

El órgano constantemente afectado con hemofagocitosis fue el ganglio linfático (100%), con grados variables de compromiso dado por depleción linfoide en 24 de 49 casos (49%), así como marcada expansión de los senos medulares con abundantes histiocitos con fagocitosis de eritrocitos y linfocitos (**Figura 1**). Le sigue en frecuencia la médula ósea 43/49 casos (88%) (**Figura 2-3**), bazo 42/48 casos (88%) e hígado con 33/49 casos (**Tabla 8**). En menor proporción hubo hemofagocitosis en amígdalas y pulmón con un porcentaje de casos del 20% y 10%, respectivamente. Se realizó estudio histopatológico del bazo en 48 pacientes (1 paciente con esplenectomía) y mostró en gran parte de los casos depleción de la pulpa blanca (26/48 casos; 54%), necrosis isquémica (9/48 casos; 18.7%) (**Figura 4**), expansión de la pulpa roja (9/48 casos; 18.7%) y presencia de histiocitos con hemofagocitosis en los sinusoides esplénicos. Los hallazgos en el hígado fueron variados, mostrando cuadros histopatológicos de hepatitis portal activa con infiltrado linfocitario en espacios portales en 30 de 49 casos (61%), con datos de esteatosis y colestasis intracelular y canalicular en 26/49 (53%) y 14/49 casos (28%) (**Figura 5**), respectivamente; otros con necrosis hepatocelular en periportal y en puente en 6 de 49 casos (12%). La hiperplasia de las células de Kupffer con células hematolinfoides en su interior, fue el dato más constante (33/49 casos) (**Figura 6**). El timo fue evaluado en

37 pacientes y presentó hemofagocitosis en 9 casos (24.3%), asociado otros hallazgos relacionados con la enfermedad de base, como depleción linfoide en 16 casos (43%) (**Figura 7**), involución aguda (9 casos; 24%), atrofia con calcificaciones en el 32% (12 casos) y 1 caso con displasia tímica (3%) en un paciente con diagnóstico clínico de inmunodeficiencia combinada severa. En los casos restantes (12 pacientes), no se examinó el órgano porque no fue encontrado en el estudio macroscópico y/o microscópico. El Sistema Nervioso Central (SNC) se exploró en 48 casos (1 caso fue autopsia con restricción del SNC) y se encontró en 14 de ellos hemofagocitosis (29%), y en 17 de 48 casos (35%) hubo infiltrado linfocitario en leptomeninges (**Figura 8-9**). Además se encontró en 5 de 48 casos (10%) extensión a la corteza cerebral con infiltrado linfocitario perivascular (**Figura 10**). Otros hallazgos documentados fueron: gliosis reactiva, daño neuronal hipóxico y edema. Los anteriores hallazgos se encuentran consignados en la **Tabla 9**. De forma esporádica se encontró hemofagocitosis en otros órganos como tubo digestivo, vesícula biliar, gónadas, riñones, vejiga y páncreas. El análisis de los hallazgos encontrados en el estudio postmortem y su correlación con la etiología (**Tabla 10**), revela que las formas secundarias con etiología infecciosa (27 casos), en particular con virus de Epstein Barr y CMV, presentaron una frecuencia elevada de los hallazgos anatomopatológicos encontrados: hepatitis portal crónica 20 casos (74%), adenomegalias 20 casos (74%), depleción linfoide 21 casos (62%), hipoplasia medular 16 casos (59%), necrosis esplénica 7 casos (26%), meningitis linfocitaria en 7 casos (26%) y encefalitis linfocitaria en 2 casos (7%). Además, la alta frecuencia de estos hallazgos en el contexto clínico de un paciente con síndrome hemofagocítico, podrían orientar hacia una probable etiología infecciosa viral y refleja el extenso daño multiorgánico provocado por estos agentes.

**7.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO E HIBRIDACIÓN IN SITU:** En 20 casos se realizó estudio inmunohistoquímica predominantemente en ganglio linfático y médula ósea con el panel: CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD68 PGM-1 y LMP-1, así como hibridación in situ para virus de Epstein Barr (EBER), con el propósito de categorizar la población linfoide y su distribución en los órganos con daño tisular. El estudio de inmunohistoquímica revela una proliferación exagerada y difusa de histiocitos CD68 positivos (**Figura 11. A-B**), los cuales son negativos para proteína S100. Además se observó una depoblación de linfocitos B (CD20 positivos) (**Figura 11. C-D**), excepto en el paciente con linfoma de Hodgkin; hay escasos linfocitos T (CD3 positivos) residuales en el sistema fagocítico mononuclear, con un predominio de la subpoblación T CD8 positivos, sobre los linfocitos

T CD4 (**Figura 11. E-F**). No hubo marcación para CD56. La expresión de RNA (EBER) y proteínas de latencia (LMP-1) para VEB, se encontró en 20 casos, con un patrón de marcación nuclear para EBER y citoplásmico y/o membrana para LMP-1 (**Figura 11 G-H**). En dos de estos casos se presentó negatividad para EBER y positividad para LMP-1, lo cual se explicaría muy probablemente por una degradación del RNA viral.

**8.- CORRELACIÓN CLÍNICOPATOLÓGICA:** El diagnóstico clínico de SHF se estableció en 26 de 49 casos (53%). La falla diagnóstica puede explicarse en algunos casos porque no se encontró hemofagocitosis en el Aspirado de Médula Ósea (AMO) en vida y por lo tanto no se documentó el criterio principal del diagnóstico que es la presencia de hemofagocitosis. En la **Tabla 11** se muestra que la mayoría de los casos no diagnosticados tienen una médula ósea negativa o no se practicó el estudio; contrasta esta situación con lo encontrado en la autopsia en la cual se corroboró la hemofagocitosis en médula ósea en 43 de 49 casos (88%), esta falta de correlación se explica porque los macrófagos son muy frágiles y suelen destruirse en las muestras por aspirado mientras que en los cortes histológicos estas células son fácilmente identificadas.

**9.- COMPLICACIONES Y CAUSAS DE MUERTE:** El tiempo de evolución osciló entre 3 días y 7 años (mediana 2 meses). Los casos que tuvieron un curso más acelerado (3 días) estaban relacionados con etiología bacteriana (neumonía y absceso cervical) y el caso con larga evolución se presentó en un paciente con S. de Chédiak-Higashi. Entre las complicaciones padecidas por los pacientes, se encontró que estaban directamente relacionadas con datos de choque (hipoxia e infartos multiviscerales, coagulación intravascular diseminada, daño alveolar difuso), infecciones bacterianas y fúngicas secundarias, colitis neutropénica, pancreatitis, hemorragias intracraneales. Otras enfermedades asociadas encontradas, tenemos apendicitis aguda, desnutrición proteicoalórica, dismadurez pulmonar y cerebral.

## **XV.- DISCUSIÓN:**

El síndrome hemofagocítico es una patología relativamente frecuente y altamente mortal, que debe sospecharse en aquellos pacientes con cuadros febriles prolongados, hepatoesplenomegalia y citopenias<sup>4,5</sup>. Esta patología está clasificada en dos categorías: una forma primaria ó genética y otra forma secundaria ó adquirida. La forma primaria descrita en 1952 por Farquhar y Claireux<sup>4</sup>, se caracteriza por un inicio más temprano (menores de 6 años) con un 70-80% de los casos en menores de 1 año. El patrón de herencia puede ser autosómico recesivo ó ligado al cromosoma X.<sup>6,7,8</sup> En este estudio solamente 5 casos correspondieron a la forma primaria y solamente en uno de ellos se

confirmó el defecto de perforina. El diagnóstico diferencial entre la forma primaria y la adquirida solo es posible con el estudio molecular ya que la demostración de un agente infeccioso en la forma primaria no la excluye. En nuestra población los casos primarios fueron casos de aparición tardía (1 año – 7 años), con un período de evolución de la enfermedad de 2 meses a 2 años. En 4 de ellos se documentó la infección por EB concomitante tal como se ha mencionado en la literatura. En un intento por detectar alguna característica diferencial en los hallazgos postmortem comparamos la patología asociada como se aprecia en la **Tabla 10** y aunque son muy pocos casos para ser concluyentes observamos una mayor predisposición a tener manifestaciones en el sistema nervioso central en los casos primarios. La forma genética no familiar asociada a inmunodeficiencia es la que se presenta en aquellos pacientes con defectos en el transporte de lisosomas (S. de Chediak-Higashi, Griscelli y Hermansky-Pudlak) <sup>11</sup>. En nuestro estudio encontramos 5 casos con antecedentes heredofamiliares en un patrón autosómico recesivo por clínica y 3 casos con consanguinidad positiva, cuyas edades oscilaron entre 1 y 8 años. El paciente que presentó el defecto en el gen de perforina era un niño de 7 años, fenómeno atípico para las formas familiares, pero se han descrito en la literatura casos de inicio más tardío <sup>9</sup>. Los casos asociados a inmunodeficiencia fueron 7, teniendo en cuenta que los pacientes con Síndrome de Duncan, ataxia telangiectasia y S. del linfocito desnudo, presentan otro tipo de defecto que los predispone a padecer infecciones. La forma secundaria ó adquirida fue descrita por Risdall en 1979 <sup>12</sup>, se desarrolla como una reacción la mayoría de las veces en relación con una infección severa, neoplasias y enfermedades autoinmunes <sup>14,15</sup>. Generalmente son niños de más de 3 años, con infecciones virales (virus del grupo Herpes, especialmente Epstein-Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV), virus de Varicela Zoster, Herpes Virus Humano 6-8, parvovirus, virus de hepatitis B), aunque otros agentes infecciosos pueden estar involucrados (bacterias, hongos ó parásitos) <sup>13</sup>. No existe predilección por sexo. Öst reporta mayor número de casos en el sexo femenino (16 niñas/11 niños) <sup>1</sup>, se ha descrito también que las formas asociadas a VEB tienden a ser más frecuentes en niñas <sup>21</sup>, hallazgo contrario a lo encontrado en nuestro trabajo, donde fueron afectados 30 niños y 19 niñas, sin tener hasta el momento datos concretos que puedan explicar este hecho. Las manifestaciones clínicas características son: fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias progresivas, linfadenopatías, rash e ictericia <sup>1,5,7</sup>. Adicionalmente en los pacientes de nuestro estudio, los datos de sangrado como manifestación de coagulopatía <sup>13</sup>, y los síntomas neurológicos ocuparon un lugar preponderante. Valores anormales en las pruebas de

laboratorio incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, elevación de ferritina, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas <sup>5,9,11</sup>. La Sociedad del Histiocito <sup>7</sup>, plantea que la elevación en las bilirrubinas y transaminasas son un reflejo directo del compromiso hepático y pueden apoyar el diagnóstico, así como los niveles demasiado elevados y/o crecientes de ferritina son una herramienta útil y altamente sugerente de SHF (sensibilidad 90% y especificidad 96%) <sup>19</sup>. Los agentes etiológicos más frecuentes son las infecciones virales, en particular el virus de Epstein Barr <sup>17</sup>, tanto en las formas secundarias ó como agente desencadenante en las formas familiares <sup>22</sup>. Otros agentes encontrados frecuentemente son CMV, Parvovirus, Virus de Herpes simple, leptospira, bacterias y en ocasiones no es posible el aislamiento del microorganismo en vida ni postmortem <sup>12</sup>. Con cierta frecuencia el Síndrome Hemofagocítico es la primera manifestación de algún síndrome de inmunodeficiencia en particular aquellos con mutaciones en genes que codifican proteínas de transporte lisosomal <sup>26</sup>, tal como se presentó en los pacientes de nuestra revisión, en quienes el diagnóstico de su enfermedad de base fue realizado de forma concurrente con el SHF. Dentro de la categoría de las neoplasias, las de origen hematolinfóide (leucemias, linfoma Hodgkin y no Hodgkin) son las más prevalentes y en menor proporción otras neoplasias no hematolinfoides como neuroblastomas, tumores germinales, rhabdomyosarcomas <sup>13</sup>. Los trastornos hematológicos no neoplásicos como la anemia aplásica, son entidades con relativa frecuencia (3 casos).

El diagnóstico oportuno de esta entidad es un reto, debido a que requiere la integración de al menos 5 de los criterios clínicos y de laboratorio establecidos (**Tabla 1**), los cuales no son específicos en el contexto de un paciente críticamente enfermo, en muchas ocasiones no están presentes al inicio del padecimiento <sup>1,7,26</sup> ó no es posible su documentación, como sucede con la demostración de hemofagocitosis en el aspirado ó biopsia de médula ósea, ya sea porque no se realiza el estudio o porque los histiocitos fagocitando no están presentes. Por lo anterior, en los casos con médula ósea negativa para hemofagocitosis, puede recurrirse al estudio histopatológico ó aspiración con aguja fina de ganglio linfático de fácil acceso ó biopsia hepática percutánea, debido a que son órganos con alta frecuencia de hallazgo de hemofagocitosis. El bazo también es otro órgano frecuentemente afectado, incluso en etapas iniciales de la enfermedad, pero su análisis en vida implica mayores riesgos <sup>1,32</sup>. Favara en su revisión <sup>22</sup>, sugiere que en manos experimentadas el aspirado del bazo es un procedimiento seguro y provee un material útil para el diagnóstico temprano. La citometría de flujo es una herramienta útil,

rápida y efectiva para el “screening” de defectos en las perforinas en aquellos pacientes con alta sospecha clínica<sup>24,25</sup>, pero en muchas instituciones, no se ha implementado esta prueba y por ende no es utilizada rutinariamente. En el caso de nuestro instituto, el análisis por citometría de flujo es enviado a laboratorios especializados, con retrasos en los resultados y costos elevados, por esto sólo fue realizada sólo a 2 pacientes de nuestra casuística.

Los hallazgos en el estudio postmortem varían considerablemente de acuerdo al curso clínico del paciente, tratamiento y complicaciones, además de la prontitud para la realización de la autopsia, con el fin de minimizar los cambios por autólisis. En el pasado, aquellos pacientes que fallecían sin diagnóstico y por tanto el tratamiento sólo era de soporte, muestran cuadros floridos y difusos de infiltración linfocitaria y hemofagocitosis multivisceral<sup>22</sup>. El tratamiento con esteroides y/o drogas citostáticas puede atenuar ó eliminar los hallazgos típicos, contrapunteando con los cambios tisulares presentados en aquellos pacientes que han recibido transfusiones de hemoderivados (eritrofagocitosis y hemosiderosis). Dentro de los datos histopatológicos principales se encontró depleción linfocitaria en ganglio linfático, bazo y timo con hemofagocitosis en grados variables, aún en aquellos casos sin antecedente de tratamiento con inmunosupresores, reflejando la patogénesis de esta entidad. Otro hallazgo en una proporción importante de pacientes (61.2%) fue el cuadro histológico de hepatitis portal activa, caracterizado por infiltrado linfocitario en tractos portales con expansión linfocitaria al lobulillo hepático, asociado a hiperplasia de células de Kupffer con hemofagocitosis activa, esteatosis de macro y microvesicular, colestasis intracelular y canalicular<sup>1,22,26</sup> y en menor grado necrosis hepatocelular periportal y en puente. Se documentó además, hemofagocitosis en amígdalas, pulmón y en otros órganos (tubo digestivo, vesícula biliar, gónadas, riñones, vejiga y páncreas)<sup>1,9,26</sup>. El compromiso del SNC es frecuente (20%) y debe incluirse en el estudio postmortem para una adecuada interpretación de los hallazgos, debido a que no son patognomónicos y deben ser analizados en el contexto clínico. La presencia de hemofagocitosis en cerebro y cerebelo es variable, siendo más acentuada conforme avanza la enfermedad y se observa con más frecuencia en leptomeninges. Puede presentarse infiltrado predominantemente histiocitario en leptomeninges pero en ocasiones hay predominio linfocitario con extensión al parénquima y distribución perivascular con necrosis tisular<sup>21</sup>.

Los casos relacionados con infecciones virales (Epstein Barr y CMV), presentaron daño multiorgánico de forma más frecuente y severa que los casos con otras etiologías y/o

infecciones relacionadas, atribuido a la patogenicidad de estos virus y a su pobre respuesta a los agentes antivirales<sup>8,17</sup>.

El análisis inmunohistoquímico reveló en los casos con lesiones típicas, un dominio de linfocitos T con representación de las poblaciones CD4 y CD8, con predominio de la subpoblación CD8. La población de linfocitos B (CD20 positivos) puede ser normal, disminuida o incluso ausente. Las células NK muestran ausencia de expresión con la tinción de inmunoperoxidasa - CD56. Los histiocitos son morfológicamente benignos con positividad para CD68 y negatividad para proteína S100<sup>9,22</sup>. Encontramos alta frecuencia de expresión de EBER y LMP-1, lo que confirma que muchos de estos pacientes presentan genoma viral integrado y por lo tanto predisposición a padecer procesos monoclonales relacionados con VEB<sup>8,12,17,18</sup>.

El pronóstico del SHF sin tratamiento es pobre, con una alta tasa de mortalidad (25-100%) aún con tratamiento<sup>14,20,26</sup>, presentando complicaciones por hemorragias ó enfermedades oportunistas<sup>30</sup>.

#### **XVI. CONCLUSIONES:**

- 1.- El SHF existe en nuestro medio con una frecuencia mayor de la registrada y al parecer se ha incrementado en los últimos años.
- 2.- El SHF está subdiagnosticado y la causa más frecuente del subdiagnóstico es la negatividad de hemofagocitosis en la medula ósea en vida.
- 3.- Los hallazgos histopatológicos revelan que el órgano que consistentemente muestra hemofagocitosis es el tejido linfoide ganglionar, por lo que una de las aportaciones del presente estudio es la recomendación de realizar estudio de biopsia de ganglio linfático en casos con sospecha clínica del síndrome y médula ósea negativa.
- 4.- La distribución por grupos etarios y el cuadro clínico en este estudio es similar a lo relatado en la literatura. Es importante señalar que la mayoría de nuestros casos no contaban con los exámenes de laboratorio requeridos como criterios para establecer el diagnóstico en vida. Esta situación se ha ido modificando con el tiempo ya que hay más conocimiento de esta enfermedad y es de esperar que en el futuro se cuente además con la documentación molecular del defecto molecular indispensable para un adecuado consejo genético.
- 5.- Comprobamos, como ya se ha señalado en la literatura, que el agente causal más frecuente es el virus de Epstein Barr.
- 6.- La infección por virus de Epstein Barr también se presentó en los casos primarios, por lo que no debe ser criterio diferencial entre formas primarias y secundarias.

7.- Encontramos una tendencia mayor a presentar daño en SNC en las formas primarias, sin embargo se necesita una casuística mayor para ser concluyente.

8.- Se encontró una proliferación anormal de linfocitos T con predominio de linfocitos citotóxicos en el sistema linfóide.

## XVII. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LA LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN NIÑOS. (UN ESTUDIO DE AUTOPSIAS EN POBLACION MEXICANA)

AUTOPSIA No. \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES PERSONALES

NOMBRE: \_\_\_\_\_

1. SEXO: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

2. EDAD: \_\_\_\_\_ 3. Procedencia: \_\_\_\_\_

4. TIEMPO DE EVOLUCIÓN: \_\_\_\_\_

5. EDAD DEL PADRE: \_\_\_\_\_ EDAD DE LA MADRE: \_\_\_\_\_

6. CONSANGUINIDAD: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_

7. AHF: \_\_\_\_\_

8. FIEBRE: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ DESCONOCE \_\_\_\_\_

CUANTIFICADA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ CIFRA: \_\_\_\_\_

TIEMPO: > 7 días \_\_\_\_\_ < 7 días \_\_\_\_\_

9. RASH: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_

10. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

TIPO \_\_\_\_\_

11. HEPATOMEGALIA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

12. ESPLENOMEGALIA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

13. DATOS DE SANGRADO: SI \_\_\_\_\_ TIPO: \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

14. MANIFESTACIONES HEMODINÁMICAS: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Fecha de inicio \_\_\_\_\_

Palidez Taquicardia Disnea Astenia Adinamia Cianosis Otros

15. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INGRESO:

16. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE EGRESO:

---

17. TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

Esteroides Dosis:\_\_\_\_\_ Duración:\_\_\_\_\_

Etopósido Dosis:\_\_\_\_\_ Duración:\_\_\_\_\_

Ciclosporina Dosis:\_\_\_\_\_ Duración:\_\_\_\_\_

Transfusiones Tipo:\_\_\_\_\_ No.\_\_\_\_\_ Fecha de última\_\_\_\_\_

TCH: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ Fecha\_\_\_\_\_

### **PRUEBAS DE LABORATORIO**

1. ANEMIA (<9 g/dl) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
2. TROMBOCITOPENIA (<100.000/mm<sup>3</sup>) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
3. NEUTROPENIA (<100/mm<sup>3</sup>) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
4. HIPERTRIGLICERIDEMIA (≥265 mg/dl) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
5. HIPOFIBRINOGENEMIA (≤1.5g/L) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
6. FERRITINA (≥500 µg/l) SI\_\_\_\_\_ VALOR\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_
7. ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

RESULTADO\_\_\_\_\_

### **HISTOPATOLOGÍA**

1. HEMOFAGOCITOSIS: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

Órganos:\_\_\_\_\_

2. ERITROFAGOCITOSIS: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

Órganos:\_\_\_\_\_

3. EXPRESIÓN DE LMP-1: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

4. EXPRESIÓN DE EBER: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

5. CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD68, LMP-1, EBER:

---

6. DEPLECIÓN LINFOIDE: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

Órganos:\_\_\_\_\_

7. HIPOPLASIA – APLASIA MEDULAR: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

8. HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE-LIKE: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

### **AUTOPSIA**

1. ENFERMEDAD DE BASE:\_\_\_\_\_

2. INFECCIÓN: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ Etiología\_\_\_\_\_

3. CULTIVO POSTMORTEM: \_\_\_\_\_

4. CULTIVO EN VIDA: \_\_\_\_\_

5. NEOPLASIA: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ Cual\_\_\_\_\_

6. INMUNODEFICIENCIA: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ Cual\_\_\_\_\_

7. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

8. PESO DE HÍGADO: \_\_\_\_\_ VS \_\_\_\_\_

9. PESO DEL BAZO: \_\_\_\_\_ VS \_\_\_\_\_

10. ADENOMEGALIAS: SI\_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_ Localización\_\_\_\_\_

11. CAUSA DE MUERTE:\_\_\_\_\_

## ANEXO 2. TABLAS

### Tabla 1. Criterios diagnósticos de SHF según la Sociedad del Histiocito 2004

1.- Diagnóstico molecular consistente con LHH

2.- Criterios diagnósticos (5 de 8):

A. Criterio diagnóstico inicial (evaluar en todos los pacientes con LHH)

-Fiebre

-Esplenomegalia

-Citopenias (afectando  $\geq 2$  de 3 linajes en sangre periférica):

Hemoglobina  $< 90$  g/L (en niños  $< 4$  semanas: hemoglobina  $< 100$  g/L)

Plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$

Neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/L$

-Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia

Triglicéridos  $\geq 3.0$  mmol/L

Fibrinógeno  $\leq 1.5$  g/L

-Hemofagocitosis en médula ósea, bazo ó ganglios linfáticos

-No evidencia de malignidad

B. Criterios diagnósticos nuevos:

-Actividad mínima ó ausente de CN (valores de acuerdo al laboratorio de referencia)

-Ferritina  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$

-CD25 soluble  $\geq 2.400$  U/ml

---

Comentarios: 1. Es de anotar que si no se demuestra actividad hemofagocítica al momento de presentación de los síntomas y signos, debe buscarse posteriormente. Si la médula ósea no es conclusiva, puede obtenerse material de otros órganos. Aspirados seriados de médula ósea pueden aportar información. 2. El hallazgo de pleocitosis de linfocitos, incremento de proteínas en líquido cefalorraquídeo ó cuadro histológico de hepatitis crónica persistente (HCP), pueden orientar el diagnóstico. 3. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio que sugieren LHH son: síntomas cerebromeningeos, adenomegalias, ictericia, edema y rash cutáneo, anormalidades en pruebas de función hepática, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL $\uparrow$ , HDL $\downarrow$ .

**Tabla 2. Distribución y frecuencia de autopsias por décadas con diagnóstico clínico de SHF**

<b>AÑO</b>	<b>TOTAL DE AUTOPSIAS</b>	<b>SHF</b>	<b>%</b>
<b>1971-1980</b>	3248	2	0.06
<b>1981-1990</b>	2279	8	0.35
<b>1991-2000</b>	1081	11	1.01
<b>2001-2015</b>	809	28	3.46
<b>TOTAL</b>	<b>7417</b>	<b>49</b>	<b>0.66</b>

**SFH: Síndrome Hemofagocítico**

**Tabla 3. Frecuencia y distribución del SHF por décadas**

<b>AÑO</b>	<b>SHF</b>	<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>%</b>
<b>1971-1980</b>	2	1	50
<b>1981-1990</b>	8	3	37.5
<b>1991-2000</b>	11	4	36.3
<b>2001-2015</b>	28	18	64.2
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>26</b>	<b>53</b>

**Tabla 4. Distribución de los casos de SHF por edad y género**

<b>EDAD</b>	<b>TOTAL</b>	<b>NIÑAS</b>	<b>NIÑOS</b>
<6 meses	6	1	5
>6 – 12 meses	4	0	4
>1 – 2 años	12	6	6
>2 – 4 años	7	3	4
>4 – 10 años	10	4	6
> 10 años	10	5	5
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>19</b>	<b>30</b>

**Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones clínicas**

<b>MANIFESTACIÓN</b>	<b>CASOS</b>	<b>%</b>
Fiebre	48/49	98
Esplenomegalia	47/49	96
Hepatomegalia	48/49	98
Datos de sangrado	42/49	86
Ictericia	17/49	35
Manifestaciones neurológicas	19/49	39
Exantema	14/49	29

Tabla 6. Frecuencia de criterios de laboratorio para el diagnóstico de SHF

<b>CRITERIO DE LABORATORIO</b>	<b>CASOS</b>	<b>%</b>
Anemia	43/48	<b>90</b>
Trombocitopenia	46/48	<b>96</b>
Neutropenia	27/49	<b>55</b>
Hipertrigliceridemia	17/24	<b>71</b>
Hipofibrinogenemia	17/25	<b>68</b>
Hiperferritinemia	12/14	<b>86</b>
Hemofagocitosis en AMO	22/36	<b>61</b>
Defecto de perforina	1/2	<b>50</b>
Hiperbilirrubinemia	20/38	<b>53</b>

Tabla 7. Clasificación Etiopatogénica del SHF

<b>SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO</b>	<b>No. CASOS</b>	<b>%</b>
<b>NO CLASIFICADOS</b>	<b>3</b>	<b>6.1</b>
<b>PRIMARIO (FAMILIAR) *</b>	<b>5</b>	<b>10.2</b>
<b>SECUNDARIO asociado a infección</b>	<b>27</b>	<b>55</b>
Virus de Epstein Barr (VEB)	<b>14</b>	
Citomegalovirus (CMV)	<b>4</b>	
Parvovirus	<b>2</b>	
Herpes simple	<b>1</b>	
Leptospira	<b>1</b>	
Bacteriana (cocos Gram +)	<b>1</b>	
No determinado	<b>4</b>	

<b>SECUNDARIO asociado a Neoplasia</b>	<b>5</b>	<b>10.2</b>
Leucemia	2	
Linfoma	2	
Neuroblastoma	1	
<b>SECUNDARIO asociado a Inmunodeficiencia</b>	<b>7</b>	<b>14.2</b>
S. de Griscelli	2	
S. de Duncan**	1	
Ataxia telangiectasia	1	
Inmunodeficiencia combinada severa***	1	
S. de Chediak Higashi	1	
S. del linfocito desnudo	1	
<b>SECUNDARIO a trastorno hematológico</b>	<b>3</b>	<b>6.1</b>
Anemia aplásica	3	
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

\* Tres asociados a VEB, otro con mielodisplasia y leucemia mieloide

\*\* Asociado a VEB y CMV

\*\*\* Asociado a infección por virus BK

Tabla 8. Frecuencia de órganos con hemofagocitosis

<b>ÓRGANO</b>	<b>CASOS</b>	<b>%</b>
Ganglios linfáticos	49/49	100
Médula ósea	43/49	88
Bazo	42/48	88
Hígado	33/49	67
Sistema Nervioso Central	14/48	29
Timo	7/37	19
Amígdalas	5/25	20
Pulmón	5/49	10

**Tabla 9. Frecuencia de hallazgos anatomopatológicos**

<b>Hallazgo Anatomopatológico</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
<b>Hepatitis crónica</b>	30/49	61
<b>Esteatosis macro y microvesicular</b>	26/49	53
<b>Colestasis intracelular e intracanalicular</b>	14/49	28
<b>Necrosis hepática</b>	6/49	12
<b>Aplasia/hipoplasia medular</b>	24/49	49
<b>Depleción linfoide timo</b>	16/37	43
<b>Adenomegalias</b>	31/49	63
<b>Depleción linfoide ganglio linfático</b>	24/49	49
<b>Depleción linfoide bazo</b>	26/48	54
<b>Necrosis esplénica</b>	9/48	18
<b>Expansión pulpa roja</b>	9/48	18
<b>Meningitis linfocitaria</b>	17/48	35
<b>Encefalitis linfocitaria</b>	5/48	10

**Tabla 10. Hallazgos anatomopatológicos en relación con la etiología**

Hallazgo anatomopatológico	Infeciosa	Neoplásica	Inmunodef.	Hematológica	Primaria
Hepatitis crónica	20 74%	1 20%	5 71%	0 0	4 80%
Depleción linfoide	21 78%	2 40%	5 71%	2 67%	4 80%
Aplasia/hipoplasia medular	16 59%	1 20%	3 43%	2 67%	2 40%
Adenomegalias	20 74%	3 60%	3 43%	0 0	5 100%
Necrosis esplénica	7 26%	0 0	2 29%	0 0	0 0%
Expansión pulpa roja	3 11%	0 0	1 14%	0 0	4 80%
Meningitis linfocitaria	7 26%	1 20%	4 57%	2 67%	2 40%
Encefalitis linfocitaria	2 7%	1 20%	0 0	0 0	1 20%
<b>TOTAL</b>	<b>27 casos</b>	<b>5 casos</b>	<b>7 casos</b>	<b>3 casos</b>	<b>5 casos</b>

**Tabla 11. Frecuencia de hemofagocitosis en Aspirado de Médula Ósea en vida**

Aspirado de Médula ósea	TOTAL	Diagnóstico clínico	
		SI	NO
Hemofagocitosis SI	22	22	0
Hemofagocitosis NO	14	3	11
No practicado	13	1	12
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>26</b>	<b>23</b>

### ANEXO 3. FOTOGRAFÍAS

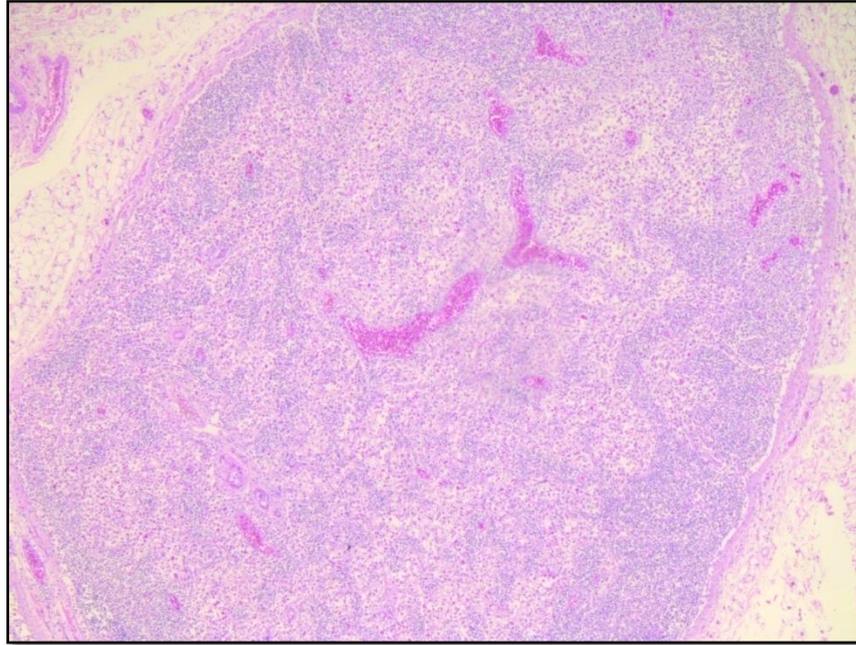


Figura 1. Microfotografía (4x) de ganglio linfático con acentuada expansión de los senos medulares, depleción de los folículos linfoides corticales y congestión vascular.

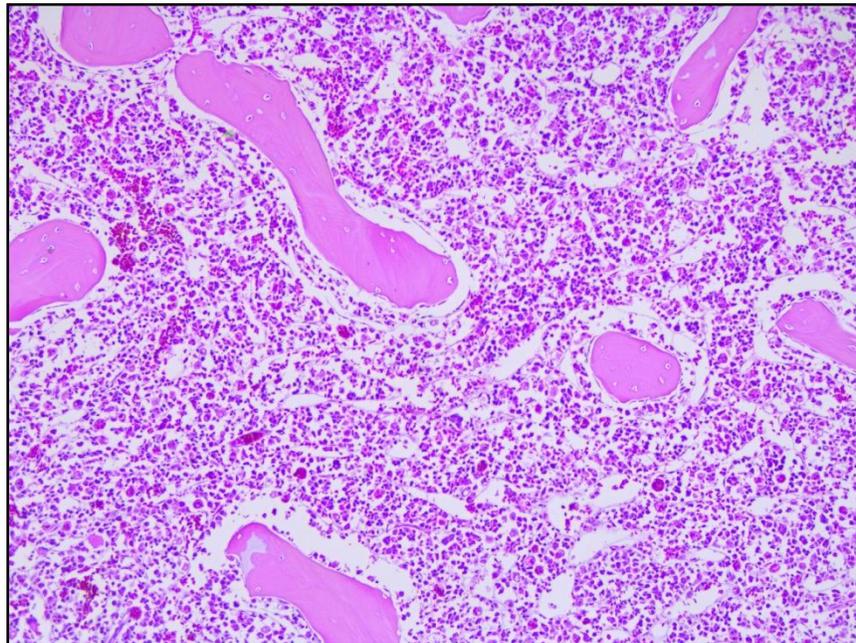
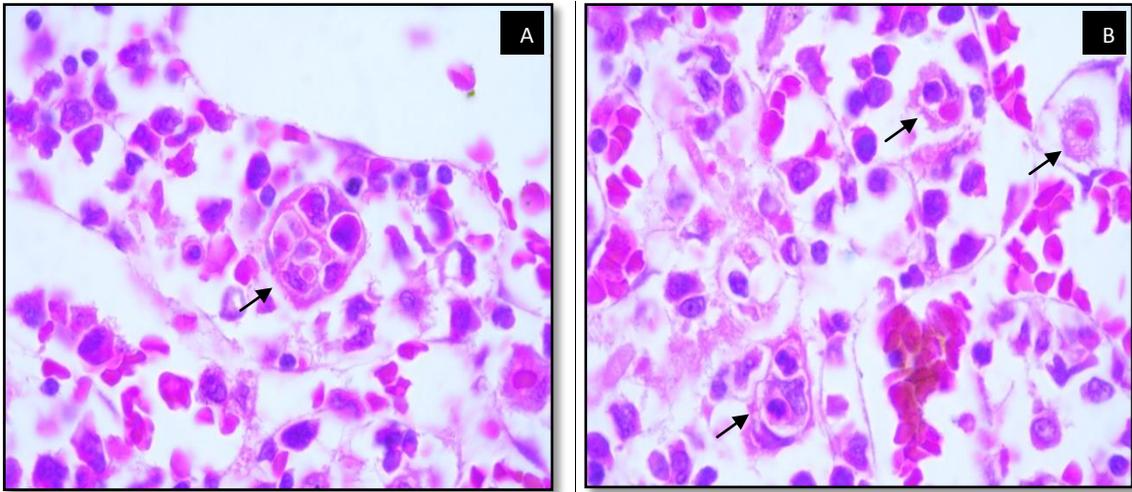
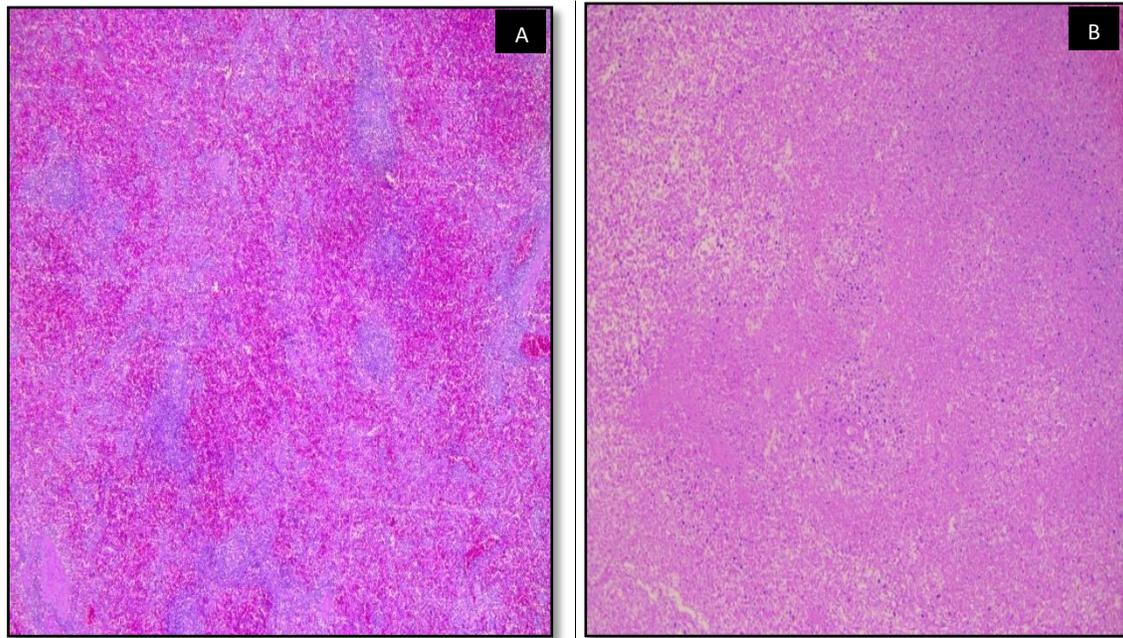


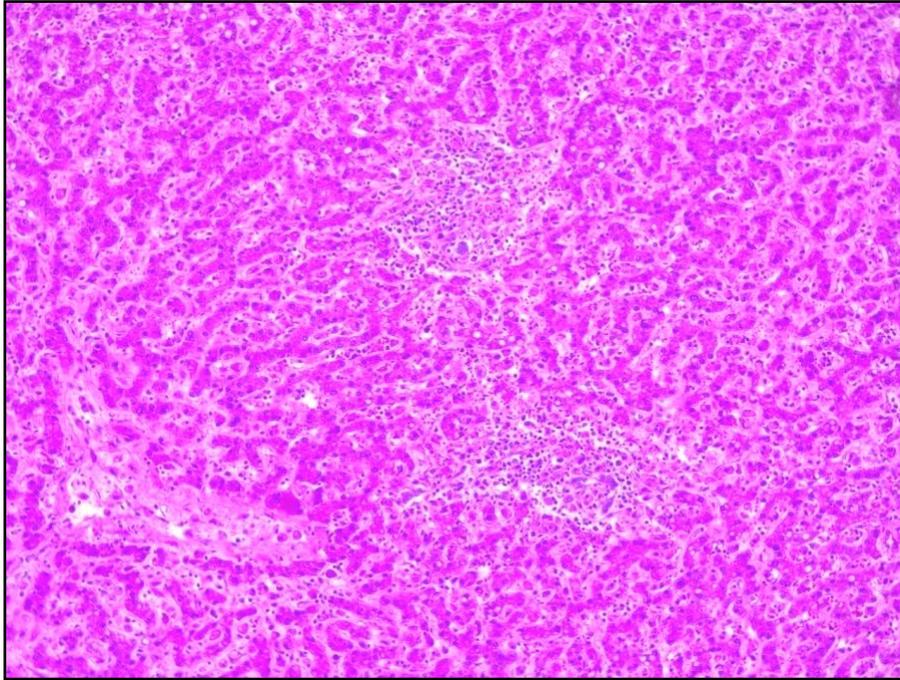
Figura 2. Microfotografía (4x) de médula ósea aparentemente normocelular, con proliferación difusa de células grandes, citoplasma vacuolado de aspecto histiocítico.



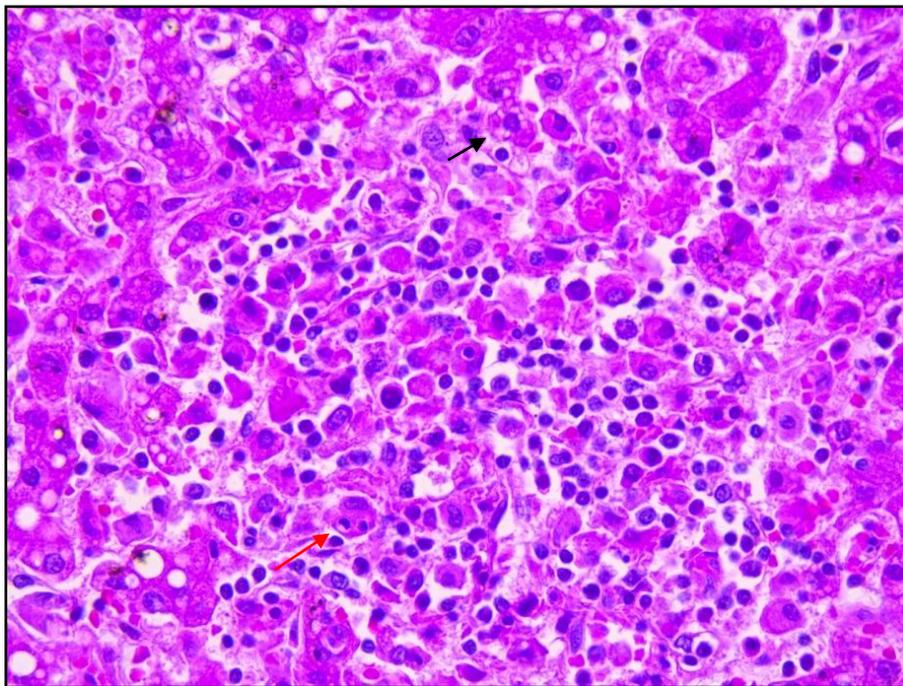
**Figura 3. Microfotografía (100x) A y B, de médula ósea con histiocitos hemofagocitando eritrocitos, linfocitos y restos celulares (flechas).**



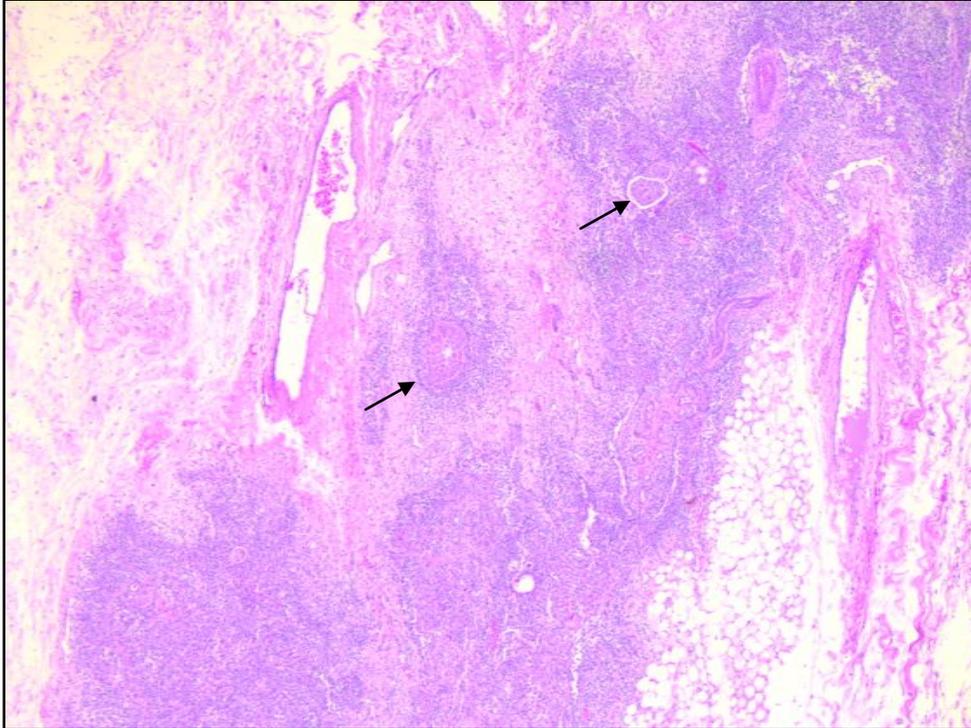
**Figura 4. Microfotografía (4x) A, Parénquima esplénico con depleción de la pulpa blanca. B. Bazo con extensa necrosis coagulativa.**



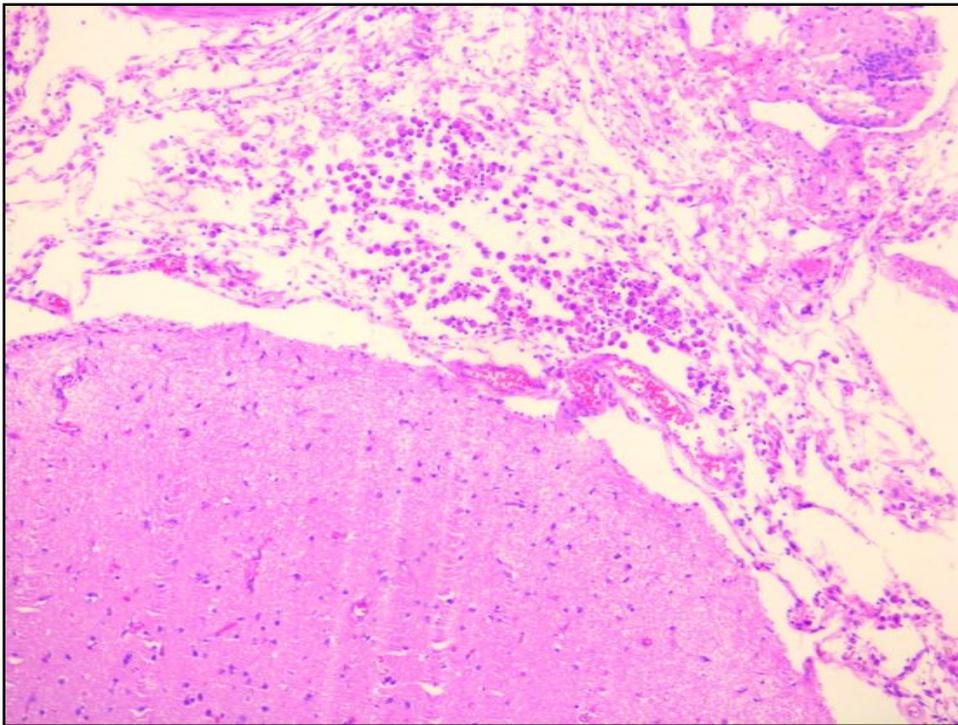
**Figura 5. Microfotografía (10x). Se observa tejido hepático con denso infiltrado inflamatorio linfohistiocitario en espacios porta, dilatación sinusoidal y esteatosis microvesicular.**



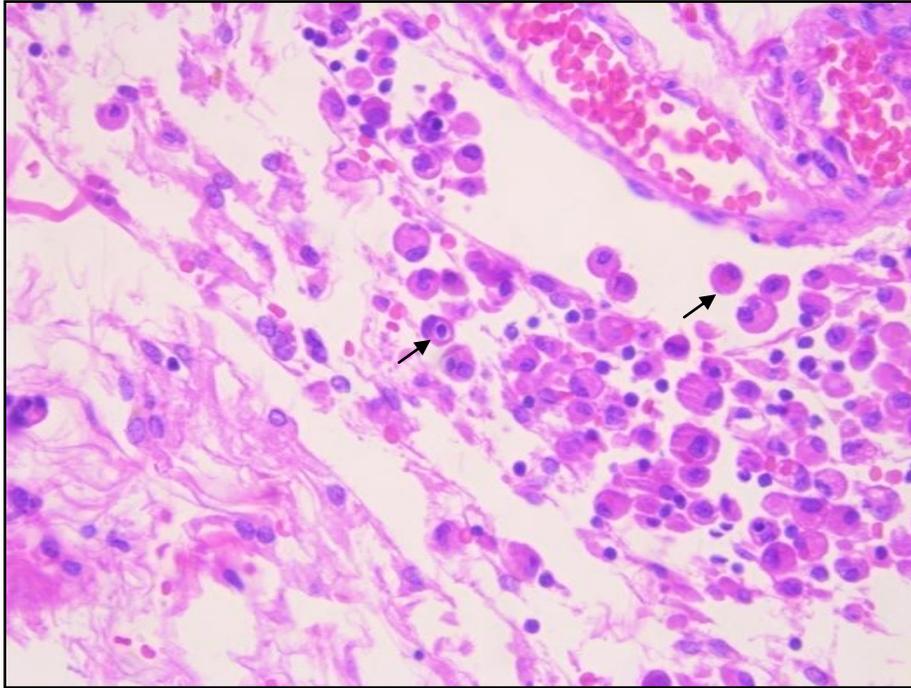
**Figura 6. Microfotografía (40x). Espacio porta con infiltrado linfohistiocitario con hemofagocitosis (flecha roja) e hiperplasia de células de Kupffer (flecha negra)**



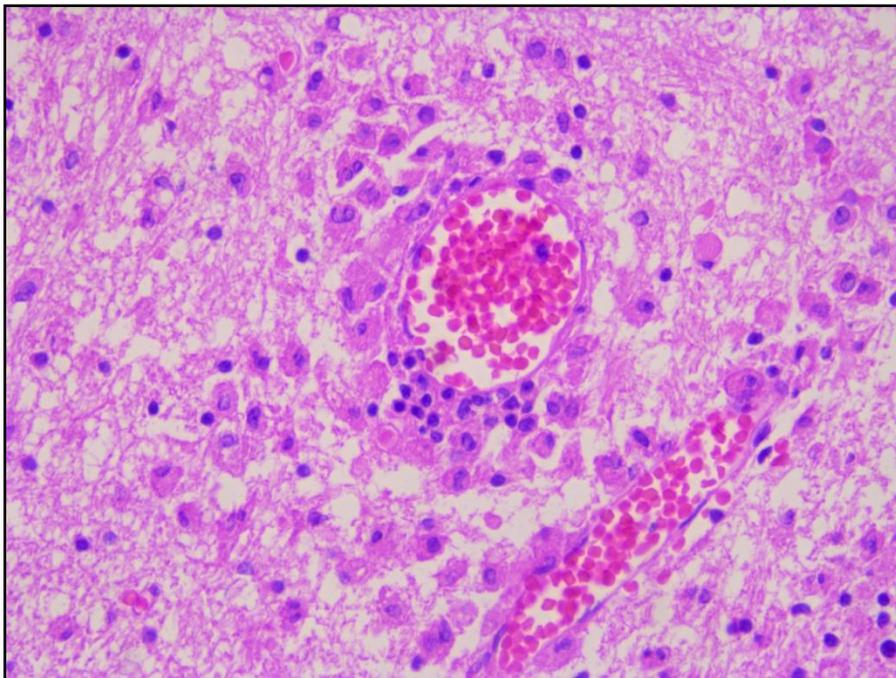
**Figura 7. Microfotografía (4x). Tejido tímico con depleción linfoide, fibrosis y escasos corpúsculos de Hassall con centro necrótico (flecha).**



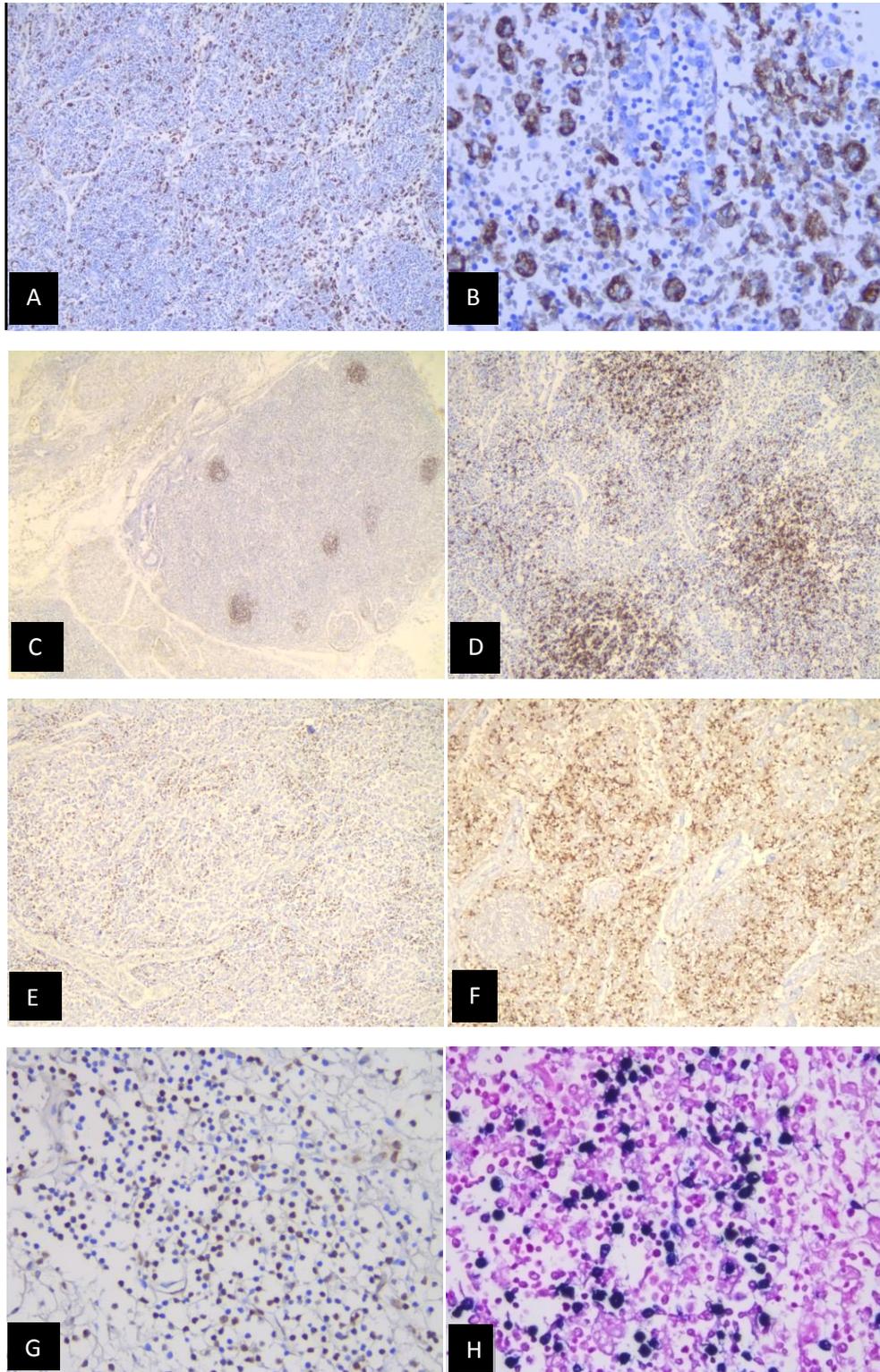
**Figura 8. Microfotografía (4x) de corteza cerebral con denso infiltrado linfohistiocitario en leptomeninges.**



**Figura 9. Microfotografía (40x). Se observan numerosos histiocitos con hemofagocitosis (flecha) entremezclados con infiltrado de linfocitos maduros.**



**Figura 10. Microfotografía (40x). Parénquima cerebral con denso infiltrado linfohistiocitario perivascular y degeneración del neuropilo.**



**Figura 11.** A y B. Ganglio linfático con inmunotinción para CD68, con positividad en citoplasma de numerosos histiocitos en los senos medulares. C. Ganglio linfático con tinción de inmunohistoquímica para CD20, con escasos y pequeños folículos linfoides sin centro germinal. D. Ganglio linfático teñido con CD20, con población linfoide B preservada. E. Ganglio linfático con tinción para CD4, con escasos linfocitos T CD4 positivos. F. Ganglio linfático teñido con CD8, con numerosos linfocitos T CD8 positivos. G. Inmunohistoquímica para LMP-1 en ganglio linfático, con positividad en citoplasma de linfocitos B. H. Hibridación in situ para VEB (EBER) con positividad difusa nuclear en médula ósea.

## **XVII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Öst A, Nilsson-Ardnor S, Henter IJ. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998; (32): 310-6.
2. Amir H, Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic disorders. En: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. *Pediatric Hematology*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2008. p. 340-59.
3. Aricò M, Danesino C, et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 761-769.
4. Farquhar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 25:519-25.
5. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European Journal Pediatrics* 2007; 166:95-109.
6. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes – An update. *Blood Reviews* 2014; 28:135-142.
7. Henter JI, Horne AC, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 48:124-131.
8. Hashemi-Sadraei N, Vejpongsa P, et al. Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis: hematologic emergency in the critical care setting. *Case Reports in Hematology* 2015; 2015; Article ID: 491567, 6 pages.
9. Campos FPF, Lima PP et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis of indeterminate cause: a fatal adult case. *Autopsy and Case Reports* 2012; 2(2):11-20.
10. Chandrakasan S, Filipovich A. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *The Journal of Pediatrics* 2013; 163(5):1253-1259.
11. Espinosa K, Garcíadiago P, León E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México* 2013; 149:431-7.
12. Janka G, Imashuku S, et al. Infection and Malignancy associated Hemophagocytic Syndromes. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998;12 (2):435-444.
13. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine* 2014; 5:69-86.
14. Nair V, Das S, Sharma A, et al. A Clinicopathological analysis of 26 patients with infection-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of bone marrow phagocytosis for the early initiation of immunomodulatory treatment. *Postgrad Med J* 2013; 89:185-192.
15. Usmani N, Woda B, Newburger P. Advances in understanding the pathogenesis of HLH: Review. *British Journal of Haematology* 2013; 161:609-622.

16. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunology Allergy Clinics of North America* 2008; 28:293-313.
17. Torti L, Larocca LM, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Haemophagocytic Syndrome. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2012; 4: Open Journal System.
18. Mostaza-Fernandez JL, Guerra J, Carriedo U, Ruiz de Morales JMG. Actualización clínica: Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnostic y dilema terapéutico 2014; 214(6): 320-327.
19. Allen CE, YU X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:1227-35.
20. Hayden A, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Reviews* (Article in Press) 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>.
21. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *The Journal of Pediatrics* 1997; 130(3): 358-365.
22. Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1992; 9:63-74.
23. Cincinnati Children's Human Genetics-Cytogenetics and Molecular Genetics Laboratories. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Panel by Next Generation Sequence (NGS). [www.cchmc.org/genetics](http://www.cchmc.org/genetics)
24. Gifford C, Weingartner E, Villanueva J, et al. Clinical Flow Cytometric Screening of SAP and XIAP Expression Accurately Identifies Patients with SH2D1A and XIAP/BIRC4 Mutations. *Cytometry B Clin Cytometry* 2014; 86B:263-271.
25. Cancer and Blood Diseases Institute-Diagnostic Immunology Lab. Cincinnati Children's Hospital. <https://www.cincinnatichildrens.org/service/c/cancer-blood/hcp/diagnostic-lab/assay>
26. Rosado F, Kim A. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An update on Diagnosis and Pathogenesis. *American Journal of Clinical Pathology* 2013;139:713-727.
27. Oliveira J, Notarangelo L, Fleisher T. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:499-509.
28. Kogawa K, Lee S, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002; 99:61-66.
29. Johnson T, Villanueva J, Filipovich A, et al. Contemporary diagnostic methods for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. *Journal of Immunological Methods* 2011; 364:1-13.

30. Ishii E, Ohga S, et al. Review of the hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2005; 53: 209-223.
31. Katano H, Cohen J. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *British Journal of Haematology* 2004; 128:739-750.
32. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour K, Gaspar H. Familial Haemophagocytic lymphohistiocytosis: Advances in the genetic bases, diagnosis and management. *Clinical and Experimental Immunology* 2011; 163: 271-283.