UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DEL 2004 AL 2024.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALIDAD

EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA
DRA. ALIX SHERLYN MONROY GARCÍA

TUTOR DE TESIS
DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

TUTOR METODOLÓGICO:
DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO

CIUDAD DE MÉXICO 2025

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DEL 2004 AL 2024.

DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA

DRA. CECILIA EUGENIA LÓPEZ ANDRADE
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
PROFESOR TITULAR DEL SERVICO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.

DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA
TUTOR DE TESIS

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO
TUTOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mi familia, que siempre me ha mostrado su apoyo incondicional para lograr mis objetivos. En especial a mi madre y a mi padre que sacrificaron muchos de sus sueños para permitir que yo realizara los míos. Que mis éxitos se sientan como suyos.

A mi pareja, que ha permanecido a mi lado en los momentos más críticos de mi formación como médico. Sin sus palabras, compañía y acciones, el camino se hubiese tornado más difícil.

A las mujeres científicas que han dejado en mí una guía para el desarrollo académico y en el ámbito de la investigación. Siento admiración y cariño por todas ustedes. Siempre serán un ejemplo digno por seguir.

ÍNDICE

RESUMEN. 1
ANTECEDENTES. 3
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA..... 3
DEFINICIÓN 3
HISTORIA 3
EPIDEMIOLOGÍA..... 3
GENES DE LA ENZIMA NADPH OXIDASA RESPONSABLES DE LA EGC .. 4
MOLECULAS DE LA INFLAMACION ANORMAL EN EGC 4
PRESENTACIÓN CLÍNICA..... 4
DIAGNÓSTICO 6
TRATAMIENTO..... 7
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (HLH). 7
DEFINICIÓN. 7
PRESENTACIÓN CLÍNICA. 8
HISTOPATOLOGÍA..... 8
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HLH. 8
FISIOPATOLOGÍA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA..... 10
TRATAMIENTO..... 10
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA..... 10
MECANISMOS INMUNES ALTERADOS EN LA HLH ASOCIADA A EGC.... 11
FACTORES DESENCADENANTES DE HLH EN EGC. 14
IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA. 18
TRATAMIENTO..... 18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. 19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. 20
JUSTIFICACIÓN. 20
OBJETIVOS. 20
MATERIALES Y MÉTODOS. 21
TAMAÑO DE MUESTRA. 22
VARIABLES. 23
CONSIDERACIONES ÉTICAS. 26
MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD 26
FACTIBILIDAD 26

LIMITACIONES **26**
FINANCIAMIENTO **26**
RECURSOS **26**
RESULTADOS. **28**
DISCUSIÓN. **42**
CONCLUSIÓN. **44**
REFERENCIAS. **45**
ANEXOS. **49**

RESUMEN.

Introducción:

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es un defecto del sistema inmune innato debido a variantes patogénicas en los genes de la enzima NADPH oxidasa. Los pacientes carecen de las especies reactivas de oxígeno, las cuales son moléculas esenciales para la eliminación de bacterias y hongos, además de la regulación de las respuestas inflamatorias.

Dentro de las manifestaciones inflamatorias de la EGC se encuentra la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), principalmente asociada a infecciones bacterianas o fúngicas, sin embargo, otras manifestaciones inflamatorias pueden ser detonantes de esta entidad. La HLH en pacientes con EGC se presenta en edades que comprenden desde la etapa neonatal hasta la de adultos mayores, con mayor frecuencia en aquellos con mutaciones en el gen *CYBB* y se han identificado como los microorganismos que se asocian con más frecuencia a su desarrollo a: *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Legionella*, especies de *Burkholderia* y *Aspergillus fumigatus*.

Planteamiento del problema:

La EGC es uno de los errores innatos de la inmunidad más frecuentes en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). La observación de la presencia de HLH en EGC data del año 2004, pero las características de esta asociación aún son poco conocidas. Actualmente la HLH en EGC es difícil de reconocer y frecuentemente se diagnóstica erróneamente como sepsis. En pacientes mexicanos con EGC y HLH se desconoce su prevalencia, edad de presentación, número de eventos por paciente, y criterios del HSCORE que cumplen. Si bien, se ha descrito previamente que la HLH en EGC es detonado por agentes infecciosos, en el INP no existe información sobre cuáles son los microorganismos responsables.

Actualmente, en la literatura universal no existen pautas estandarizadas para el tratamiento de HLH en EGC, por lo que resulta importante reconocer cuáles son los medicamentos empleados en el INP y cuál fue su respuesta. Aunque se reconoce que la mortalidad en pacientes con HLH y EGC es alta, en el INP la ignoramos, por lo que resulta necesario conocer las características clínicas de esta asociación patológica, así como identificar los disparadores de HLH, edad de presentación, número de eventos presentados, tipo de gen afectado, microorganismos asociados, criterios HSCORE y la respuesta al tratamiento.

Justificación:

Poner de manifiesto las características clínicas de la asociación de HLH y EGC será una herramienta para que los médicos contemplen su diagnóstico e incluso consideren a la HLH como la primera manifestación de la EGC; de esta manera se podrá realizar una identificación oportuna de complicaciones, teniendo impacto en la disminución de los tiempos de estancia hospitalaria y los costos en la atención, lo que podrá generar un efecto positivo en su pronóstico a corto, mediano y largo plazo.

Objetivo:

Objetivo general: Describir las características clínicas de la Linfohistiocitosis hemofagocítica en EGC en los pacientes del INP. Objetivos específicos: Identificar la prevalencia de HLH en EGC en el Instituto Nacional de Pediatría, describir las características demográficas, el tipo de herencia, los criterios HSCORE, así como identificar el número de eventos y agentes patógenos, además de describir el tratamiento, su respuesta y la mortalidad.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico genético de EGC (*CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*) con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre los 0-18 años, que hayan asociado en el curso clínico de la enfermedad linfohistiocitosis hemofagocítica según los criterios HSCORE.
Criterios de exclusión: Pacientes que no cuenten con la información completa en su expediente; pacientes con atención completa de HLH en otra institución.

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

Descripción del estudio:

En el presente estudio se seleccionaron todos los pacientes que presentaron HLH y EGC, diagnosticados entre los años 2004-2024, con posterior análisis de las variables cuantitativas y cualitativas recabadas de los expedientes clínicos y realizando un análisis estructurado de las medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada.

Análisis estadístico:

Se llevó a cabo un análisis de las variables cualitativas, que se resumió en frecuencias y/o porcentajes y se presentó con gráficos. Las variables cuantitativas fueron evaluadas para determinar la normalidad de la muestra; las distribuciones normales se reportaron con promedios y desviación estándar; en caso contrario con medianas, mínimos y máximos.

ANTECEDENTES.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA.

DEFINICIÓN

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) comprende un grupo poco común de trastornos determinados genéticamente que afectan el sistema inmunológico y se caracterizan por la incapacidad de las células fagocíticas (neutrófilos y granulocitos monocitos) para eliminar ciertos microorganismos fagocitados (1).

HISTORIA

La EGC es un error innato de la inmunidad, fue descrita por primera vez en 1957 por Landing y Good, pero no fue hasta 1966 que se demostró que los neutrófilos de estos pacientes habían perdido la capacidad de erradicar patógenos intracelulares. Esta observación fundamental condujo a la identificación posterior de los mecanismos moleculares responsables del estallido respiratorio, que es la base de gran parte de nuestra comprensión actual sobre cómo el sistema inmunológico innato elimina las bacterias (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La EGC es una enfermedad rara y la incidencia es de aproximadamente 1:200 000 nacidos vivos en Estados Unidos y Europa y 1:220 000 en Japón (1). Forma parte de los defectos congénitos del número o función de los fagocitos, representando el tercer error innato de la inmunidad más común en Irán y comprende alrededor del 17,4% de todos los errores innatos de la inmunidad (3). En el registro de errores innatos de la inmunidad de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID por sus siglas en inglés), hasta el mes de abril de 2024, se han registrado 190 pacientes con EGC ligada al X por defecto en $\mathrm{gp91}^{phox}$, 17 pacientes con defecto en $\mathrm{p47}^{phox}$, 11 pacientes con defecto en $\mathrm{p67}^{phox}$ y 6 pacientes con defecto en $\mathrm{p22}^{phox}$(4).

Se han descrito reportes con una incidencia de 1 por 250 000 recién nacido vivos, considerándose que el 40% de los enfermos se ha registrado en América Latina y en México representan el 14% de los errores innatos de la inmunidad (5). En nuestro país, la cohorte más grande reportada en el periodo que va del 2011 al 2019 involucra 93 pacientes diagnosticados con EGC de 78 familias no relacionadas, con mayor predominancia en hombres (88%), todos con desarrollo de infecciones bacterianas, 30% con algún tipo de infección por hongos, 58% con complicaciones secundarias a la vacunación con BCG, tuberculosis en el 29%, granulomas en el 56%, enfermedades autoinmunes en el 15% (6).

GENES DE LA ENZIMA NADPH OXIDASA RESPONSABLES DE LA EGC

En todo el mundo, aproximadamente el 70% de los casos de EGC son causados por mutaciones en el gen de la cadena beta del citocromo B-558 ligado al cromosoma X (*CYBB*), que codifica la proteína gp91 ^{phox} (frecuencia del 65-70%). El resto de los casos son causados por mutaciones autosómicas recesivas (AR) en genes que codifican otras proteínas del complejo NADPH oxidasa: la cadena alfa del citocromo B-558 (*CYBA*) que codifica p22^{phox} (frecuencia del 5%), la chaperona 1 del citocromo B-245 (*CYBC1*) que codifica EROS, factor citosólico de neutrófilos 1 (*NCF1*) que codifica p47^{phox} (frecuencia del 25%), *NCF2* que codifica p67^{phox} (frecuencia del 5%) y *NCF4* que codifica p40^{phox} (frecuencia menor de 1%). Sin embargo, este no es el caso en áreas con altas tasas de matrimonio consanguíneo, donde la EGC autosómica recesiva es más común que la EGC ligada al cromosoma X (7,8).

MOLECULAS DE LA INFLAMACION ANORMAL EN EGC

Los neutrófilos de pacientes con EGC muestran una reducción de la destrucción de microorganismos, lo que resulta en infecciones recurrentes y graves a ciertas especies de bacterias y hongos, causada por un defecto en uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, responsable de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el estallido respiratorio en los fagocitos, necesarios para contener microorganismos patógenos. Las especies reactivas de oxígeno pueden interactuar con diversas biomoléculas y participar en la señalización celular; en experimentos in vitro con fagocitos de pacientes con EGC se demostró que estas células no solo activaban NF-kB y el inflamosoma NLRP3, sino que también producían niveles elevados de citocinas de forma espontánea y en respuesta a estímulos. La producción excesiva de citocinas también se observó en células carentes de gp91^{phox}, lo que sugiere que las complicaciones inflamatorias en la EGC no se deben solo a infecciones asociadas, sino que representan un fenotipo de hiperinflamación inherente (9).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

A pesar de la conocida base genética de la EGC, el curso clínico y el pronóstico de esta enfermedad es variable y se distingue por infecciones recurrentes causadas por diversos agentes etiológicos (bacterias, hongos y micobacterias) y un estado inflamatorio que resulta en la formación de granulomas (3,10).

Los pacientes con EGC presentan manifestaciones como retraso del crecimiento, linfaenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, infecciones pulmonares (neumonía, absceso pulmonar, tuberculosis), linfadenitis, osteomielitis, abscesos cutáneos (1) (**Tabla 1**).

MANIFESTACIÓN CLINICA		PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN
Retraso del crecimiento		60%
Linfadenopatía		60%
Hepatomegalia		40%
Esplenomegalia		26.6%
Infecciones pulmonares	**Neumonía**	53.3%
	Absceso pulmonar	33.3%
	Tuberculosis	13.3%
Linfadenitis		46.7%
Osteomielitis		40%
Absceso cutáneo		26.7%

Tabla 1. Porcentaje de las manifestaciones clínicas de EGC (Adaptado de la serie de casos de El-Mokhtar *et al.* (2021).

Grandes series de pacientes con EGC, documentan la neumonía recurrente como la principal condición clínica de estos pacientes, algunas veces asociada con derrame pleural. Otras manifestaciones incluyen linfadenopatías, granulomas, infecciones cutáneas, diarrea crónica, otitis, sepsis, abscesos (hígado, pulmón, área perianal, cerebro y riñón), así como infecciones del tracto urinario de repetición y osteomielitis. Se han identificado a ciertos microorganismos frecuentemente implicados en estos cuadros, dentro de los que destacan*: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Aspergillus* spp*., Serratia marcescens, Candida* spp*., Klebsiella* spp*., Salmonella, Nocardia spp*, complejo *Burkholderia cepacia*; además de las infecciones bacterianas inusuales consideradas como patognomónicas para EGC causadas por *Granulibacter bethesdensis, Chromobacterium violaceum y Francisella philomiragia* (10) (**Figura 1**).

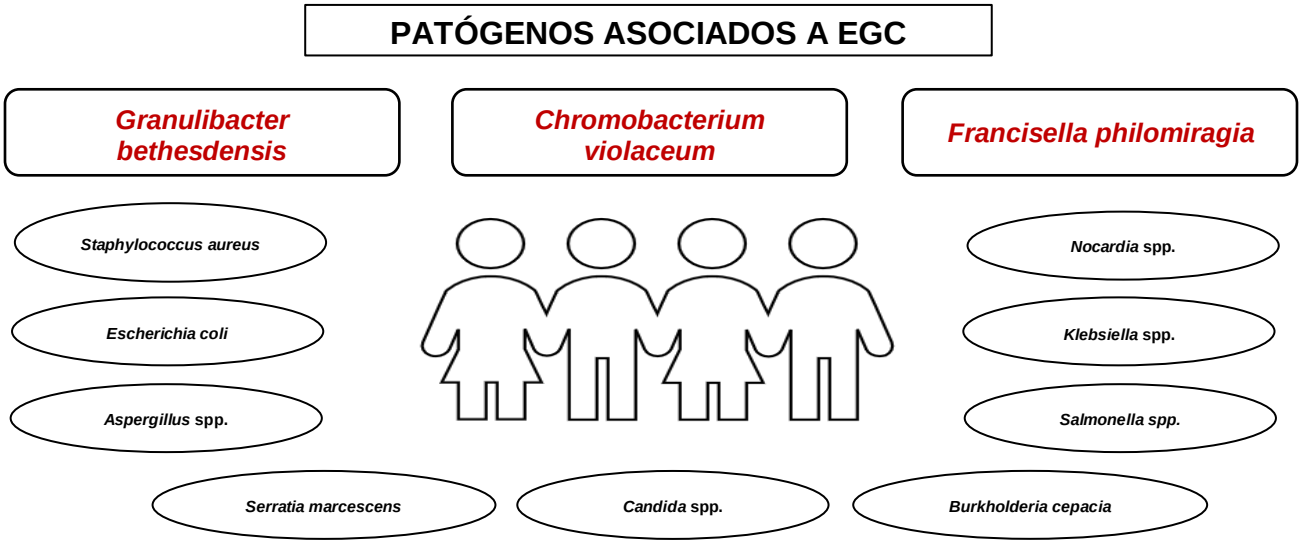


Figura 1. Principales patógenos causantes de infecciones en Enfermedad Granulomatosa Crónica. En rojo se muestran los microorganismos considerados como patognomónicos para EGC (Adaptado de López-Hernández, et al. 2019) (10).

Aunque son menos frecuentes, los pacientes con EGC también son propensos a infecciones micobacterianas y pueden experimentar complicaciones adversas después de la vacunación con *Bacillus* Calmette-Guerin (BCG). Ocasionalmente se han informado efectos secundarios raros que van desde enfermedad local/regional (BCGitis) hasta infección diseminada (BCGosis) (3).

En la cohorte de 93 pacientes reportados en 2020 por la unidad de investigación del Instituto Nacional de Pediatría, se mencionan como principales características de las manifestaciones inflamatorias en México a los granulomas en uno o más órganos en 56%, cuyos órganos afectados fueron el pulmón en el 44%, intestino 11%, piel 17%, esófago/píloro 4% y vejiga 1%; estomatitis/gingivitis en un 27%, enfermedad pulmonar en un 45%, con manifestaciones gastrointestinales poco frecuentes (11).

En la EGC las complicaciones inflamatorias gastrointestinales tienden a ser comunes, pudiendo presentar enfermedad inflamatoria intestinal sintomática que afecta hasta el 61% de los pacientes. Marciano et al. reportó que los pacientes con EGC ligada al X exhiben un número significativamente mayor de complicaciones inflamatorias gastrointestinales en comparación con la presentación autosómica recesiva. Los síntomas pueden ser variados e incluyen dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso, fiebre, náuseas y sangrado rectal. Se han descrito granulomas esofágicos, yeyunales, ileales, cecales, rectales y perirrectales similares a los observados en la enfermedad de Crohn. También se han descrito esofagitis, estenosis esofágica, diverticulitis esofágica y gastritis eosinofílica, las manifestaciones bucales incluyen gingivitis, estomatitis, ulceración aftosa e hipertrofia gingival (12).

Los pacientes con mutaciones en *NCF2* pueden presentar un espectro clínico diverso que va desde enfermedad pulmonar intersticial, en edades tempranas, hasta lupus eritematoso discoide de inicio en la edad adulta, por lo que resulta importante considerar la sospecha de EGC en pacientes con enfermedades autoinmunes inusuales o infecciones leves recurrentes (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EGC se realiza con la demostración de una actividad anormal de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) o expresión de proteínas, una incapacidad de los fagocitos para producir especies reactivas de oxígeno y la posterior identificación de la mutación genética específica. La citometría de flujo se emplea para demostrar la ausencia o reducción del estallido oxidativo en pacientes portadores de EGC. Los neutrófilos se aíslan y se estimulan con un agente detector de H_2O_2 (1,2,3 dihidrorodamina) que es oxidado por las especies reactivas de oxígeno a rodamina-1,2,3, que emite una señal fluorescente detectada por el citómetro de flujo. El análisis genético debe realizarse en todos los casos de EGC, ya que la definición de la variante patogénica permite tener certeza en el diagnóstico y un asesoramiento genético más preciso (13).

Confirmar el diagnóstico de EGC es importante ya que los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento profiláctico con IFN-γ, trimetoprima/sulfametoxazol e itraconazol reducen individualmente las infecciones en estos pacientes (14).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la EGC está conformado por cuatro ejes fundamentales que involucran: profilaxis, tratamiento de la infección, tratamiento antiinflamatorio y trasplante de células madre hematopoyéticas (13) (**Tabla 2**).

TRATAMIENTO	
PROFILAXIS	Antibiótico y antifúngico regular (Trimetoprima-sulfametoxazol e itraconazol).
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN	Uso agresivo y rápido de antibióticos y antifúngicos apropiados, dirigidos empíricamente contra los organismos asociados con EGC hasta la confirmación del aislamiento.
TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO	Corticoesteroides sistémicos, agentes ahorradores de esteroides (azatioprina, sulfasalazina).
TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS.	La terapia de trasplante tiene una tasa de supervivencia global de más del 90% en niños menores de 14 años.

Tabla 2. Ejes fundamentales en el tratamiento de la EGC (Adaptado de Gennery AR. 2021) (13).

La terapia génica se encuentra en etapa experimental, basada en lentivirus o la edición genética como terapia curativa cuando el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no es apropiado para un paciente y elimina el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped. Es un método prometedor que implica la inserción de una copia funcional de un gen en las células correctas, donde el éxito depende de vectores virales (15).

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (HLH).

DEFINICIÓN.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico caracterizado por fiebre, esplenomegalia, citopenias y hemofagocitosis por macrófagos activados (16). Es una enfermedad rara que resulta de la activación exagerada de histiocitos o macrófagos, linfocitos T y B, que aumentan en demasía en número y se acumulan en varios órganos (piel, bazo, cerebro, riñones, corazón e hígado) llevando al aumento del tamaño y al daño de estos órganos. La HLH puede ser heredada de forma autosómica recesiva o puede ser adquirida o secundaria a una fuerte activación del sistema inmunológico que puede ser causada, por ejemplo, por una infección grave (17).

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Típicamente se presenta fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, otros hallazgos incluyen hipertrigliceridemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia, disfunción hepática, niveles elevados de ferritina y transaminasas séricas y síntomas neurológicos que pueden estar asociados a hiperproteinemia de LCR y pleocitosis moderada; menos frecuentemente se presenta linfadenopatía, erupción cutánea, ictericia y edema (18). La HLH es un síndrome de activación inmune patológica caracterizado por signos y síntomas de inflamación extrema, cuyos criterios diagnósticos reflejan la presencia de una inflamación hiperactiva y patología inmunomediada (19).

HISTOPATOLOGÍA.

Como hallazgos histopatológicos se describen la acumulación generalizada de linfocitos y macrófagos maduros, a veces con hemofagocitosis, que afecta especialmente al bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea, el hígado y el líquido cefalorraquídeo (LCR). A nivel hepático comúnmente se encuentra un cuadro histológico similar a la hepatitis crónica persistente. También se ha descrito una disminución en la actividad de células asesinas naturales (NK) y una hipercitocinemia, en particular niveles elevados del receptor de interleucina 2 soluble en suero y LCR (18).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HLH.

En 2014 Laurence Fardet, *et al.* describieron al HSCORE como la evaluación que permite estimar el riego de que una persona presente síndrome hemofagocítico reactivo, estableciendo las siguientes variables (20) (**Tabla 3**):

- Inmunosupresión subyacente conocida (virus de inmunodeficiencia humana positiva o que recibe terapia inmunosupresora a largo plazo; es decir, glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina).
    - No (0 puntos)
    - Sí (18 puntos)
- Temperatura (°C)
    - <38.4°C (0 puntos)
    - 38.4-39.4 °C (33 puntos)
    - >39.4°C (49 puntos)
- Organomegalia
    - No (0 puntos)
    - Hepatomegalia o esplenomegalia (23 puntos)
    - Hepatomegalia y esplenomegalia (38 puntos)
- Número de citopenias (definida como nivel de hemoglobina ≤9.2 g/dL y/o un recuento de leucocitos de ≤5 000/mm3 y/o un recuento de plaquetas de ≤ 110 000/mm3.
    - 1 linaje (0 puntos)
    - 2 linajes (24 puntos)

    - 3 linajes (34 puntos)
- Ferritina (ng/ml)
    - <2000 (0 puntos)
    - 2000-6000 (35 puntos)
    - >6000 (50 puntos)
- Triglicéridos (mmol/litro)
    - <1,5 (0 puntos)
    - 1,5-4 (44 puntos)
    - >4 (64 puntos)
- Fibrinógeno (g/litro)
    - >2.5 (0 puntos)
    - ≤2.5 (30 puntos)
- Transaminasa glutámico-oxalacética sérica (aspartato aminotransferasa) (UI/litro)
    - <30 (0 puntos)
    - ≥30 (19 puntos)
- Características de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea
    - No (0 puntos)
    - Sí (35 puntos)

PROBABILIDAD DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SEGÚN HSCORE	
PUNTUACIÓN	**PROBABILIDAD DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO**
90	<1%
100	1%
110	3%
120	5%
130	9%
140	16%
150	25%
160	40%
170	54%
180	70%
190	80%
200	88%
210	93%
220	96%
230	98%
240	99%
250	>99%

Tabla 3. Probabilidad de síndrome hemofagocítico según HSCORE (traducción adaptada del trabajo original de Fardet *et al.* 2014) (20).

FISIOPATOLOGÍA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA.

La función de las células presentadoras de antígenos requiere de la intervención de las perforinas, proteínas almacenadas en gránulos citoplasmáticos que se expresan primordialmente en los linfocitos y macrófagos y tiene como función la formación de poros en la membrana de las células blanco. Si la perforina es deficiente, las células presentadoras de antígenos no pueden eliminarse de manera efectiva, lo cual provoca la estimulación constante de las células T; además un defecto en la perforina produce un síndrome hemofagocítico de curso fatal, debido a la disminución de la capacidad de los pacientes para controlar las infecciones virales (21).

La patogénesis de HLH implica una función citolítica defectuosa de las células T citotóxicas y las células NK, lo que resulta en una respuesta inmune exagerada pero ineficaz. La secreción excesiva de IL-2, TNF-α e IFN-γ por los linfocitos T auxiliares activados conduce a la activación de los macrófagos, que secretan altos niveles de IL-1, IL-6, IL-18 y TNF-α, lo que provoca la activación de células T auxiliares y un círculo vicioso de sobre activación de macrófagos. Esto desencadena hiperinflamación sistémica y daño multiorgánico, debido a los niveles altos de citoquinas liberadas por los linfocitos T y monocitos (22).

Se han descrito formas genéticas y adquiridas de HLH; estas últimas han sido denominados síndrome de activación de macrófagos (SAM), síndrome hemofagocítico asociado a virus (SVA) o síndrome hemofagocítico asociado a infección (SIA), en función de los agentes desencadenantes (22).

TRATAMIENTO.

Las estrategias terapéuticas primarias se centran en agentes inmunosupresores con dexametasona y etopósido para amortiguar la inflamación hiperactiva, sin embargo, en situaciones en las que la inflamación hiperactiva refleja la presencia de una infección no resuelta, debido a una inmunodeficiencia subyacente, la instauración de dichas terapias inmunosupresoras puede ser contraproducente (19).

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

Un grupo bien definido de pacientes en los que se ha descrito HLH, está representado por los pacientes con errores innatos de la inmunidad, distintos a linfohistiocitosis hemofagocitica familiar y síndromes linfoproliferativos ligados al X. Sin embargo, existen pocos análisis sistemáticos de las características clínicas y de laboratorio de HLH en estos pacientes en comparación con aquellos con asociación a defectos en la citotoxicidad de los linfocitos (23).

Los pacientes con EGC parecen tener un mayor riesgo de desarrollar HLH. La fisiopatología no se comprende bien y, si bien puede estar relacionada con la enfermedad subyacente, la HLH parece ser una respuesta desregulada a la infección que está relacionada con la inmunosupresión (24).

MECANISMOS INMUNES ALTERADOS EN LA HLH ASOCIADA A EGC.

El mecanismo inicialmente propuesto de hiperinflamación en EGC es una disminución de la degradación del material fagocitado debido a una generación deficiente en la fagocitosis. Se sugiere que el material fagocitado se acumula en fagocitos deficientes en NADPH oxidasa, lo que provocaría una activación celular persistente. La degradación deficiente podría implicar al material microbiano fagocitado restante o a los neutrófilos apoptóticos fagocitados por los macrófagos. El nivel de producción de radicales libres de oxígeno (ROS), determina el tipo de respuesta inflamatoria y, por tanto, la muerte de microorganismos específicos. La respuesta alta de ROS mejora la eliminación de patógenos que normalmente se encuentran en pacientes con EGC, por ejemplo, *S. aureus, Aspergillus*, mientras que la respuesta baja de ROS mejora la defensa contra *influenza*, *Cryptococcus*, etc. Estas ventajas se ven contrarrestadas por desventajas: la respuesta alta de ROS se asocia con un aumento de daño tisular dependiente, incluidas enfermedades vasculares, neurodegeneración y trastornos pulmonares crónicos. Por otro lado, se observa inflamación duradera y una mayor incidencia de trastornos autoinmunes en caso de baja respuesta a ROS (25).

El cese de la inflamación requiere de la activación de vías antiinflamatorias específicas que también involucran especies reactivas de óxido (ROS) derivadas del anión superóxido generado por la NADPH oxidasa en los fagocitos. Una falla en la generación de ROS conduce a un estado de hiperinflamación y liberación excesiva de citoquinas en pacientes con EGC. Por lo tanto, una alta incidencia de infecciones, acompañada de una respuesta inflamatoria inapropiadamente aumentada y una liberación excesiva de citoquinas, puede poner a estos pacientes en riesgo de desarrollar HLH (16).

Se ha observado que en pacientes con EGC la deficiencia de especies reactivas de oxígeno se ha asociado con defectos de los mecanismos autofágicos (26) implicados principalmente en la defensa contra agentes infecciosos intracelulares, incluidas *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Legionella*, especies de *Burkholderia* y *Aspergillus fumigatus* que suelen ser responsables de infecciones graves y mortales en este grupo de pacientes (27). Se plantea la hipótesis de que la presencia de infección con patógenos como *Burkholderia cepacia* podría perjudicar aún más la actividad de la NADPH oxidasa y, como consecuencia, la respuesta inflamatoria y condicionar la asociación de HLH en pacientes con EGC (28).

Se ha descrito que el T6SS (sistema de secreción de bacterias patógenas gram negativas, esencial para la virulencia) de *B. cepaci*a induce una respuesta

proinflamatoria en macrófagos, que depende de la activación del inflamosoma NLRP3 y da como resultado la estimulación de la secreción de IL- 1β de manera dependiente de caspasa-1 que finalmente conduce a la muerte celular por piroptosis; sugiriendo que la expresión de T6SS desempeña un papel proinflamatorio, que provoca un daño de la membrana fagosómica con la subsecuente liberación de mediadores bacterianos de la inflamación acumulados en su luz. Además de que se estipula que *Burkholderia cepacia*, también interfiere con la maduración del fagosoma y la disminución de la actividad de la NADPH oxidasa de los fagocitos, contribuyendo a la desregulación de la respuesta inmune (28,29).

La fisiopatología de la HLH es controvertida, pero la característica común de sus variantes es una función alteradas de las células T citotóxicas y asesinas naturales y sus mecanismos reguladores; indicándose también la participación crucial de NADPH oxidasa en la inflamación mediada por células T, poniendo de manifiesto que en los pacientes con EGC la disminución de NADPH oxidasa no solo reduce la producción de ROS y la posterior eliminación de patógenos, sino que también afecta la capacidad del huésped para regular la respuesta inflamatoria (30).

Se sabe que los monocitos en la EGC producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias y tal fenómeno podría ser parcialmente responsable del desarrollo de HLH. Los pacientes con EGC presentan un defecto en la respuesta oxidativa de los fagocitos, pero no en su activación inicial, lo que resulta en una destrucción ineficaz de las bacterias y un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-α que, en el medio proinflamatorio producido por la sepsis, favorece el desequilibrio inmunológico, con la subsecuente activación masiva de macrófagos y linfocitos, que conlleva el desarrollo de HLH. Como hallazgo interesante, se describe también que la deficiencia de NADPH oxidasa disminuye la señal del receptor de linfocitos T, y este fenómeno parece favorecer la producción de citocinas Th1 en modelos murinos con EGC; siendo estas citocinas las que propician la activación de granulocitos-macrófagos, lo que puede estar relacionado con el desarrollo de HLH (31).

El cese de la inflamación requiere la activación de vías antiinflamatorias específicas que involucran especies reactivas de oxígeno (ROS) derivadas de la NADPH oxidasa en los fagocitos, al existir una falta de generación de ROS, se presenta un estado de hiperinflamación y liberación excesiva de citocinas (31). (**Figura 2**).

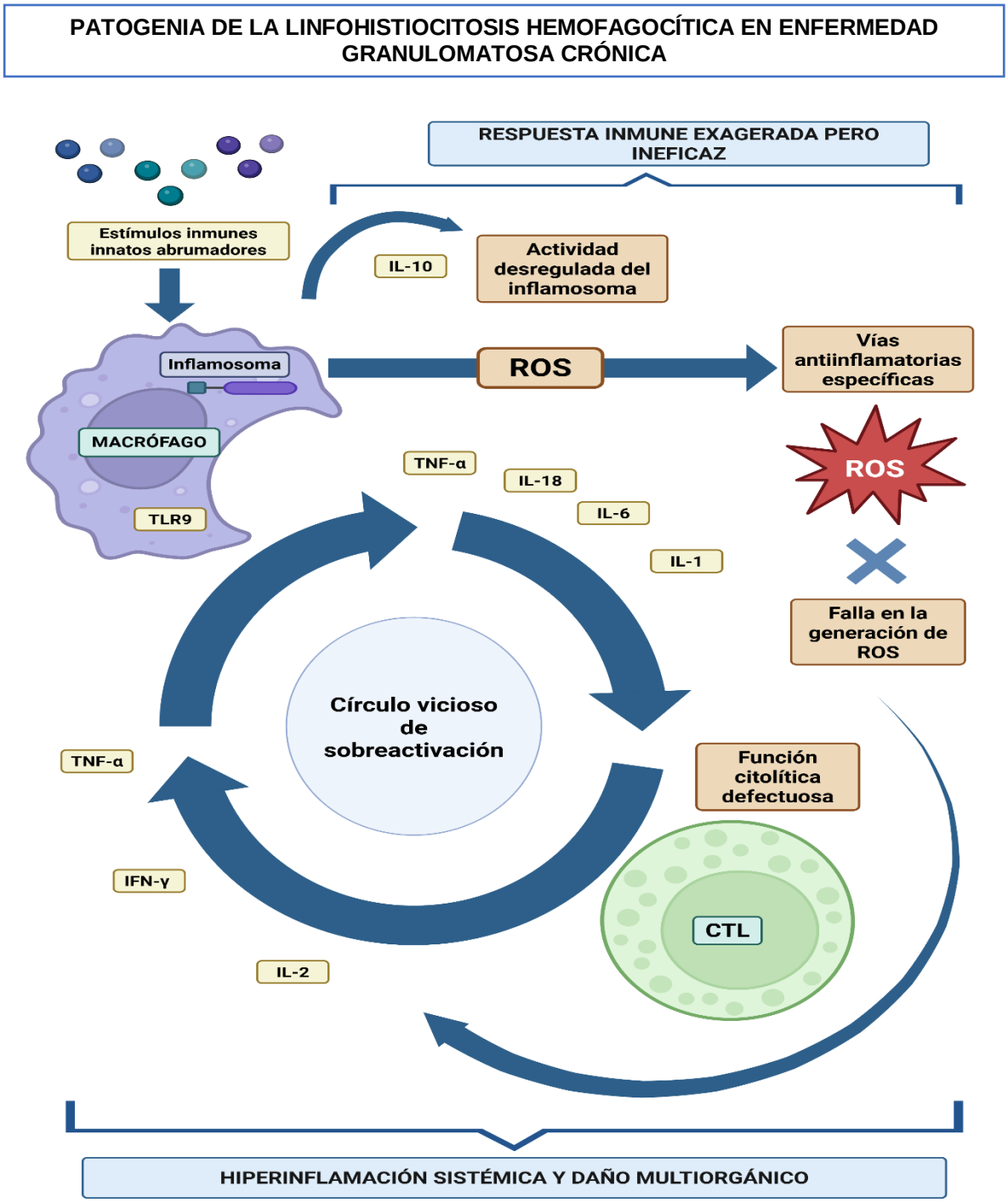


Figura 2. Patogenia de la HLH en la EGC. La secreción excesiva de IL-2, TNF-α e IFN-γ por los linfocitos T colaboradores activados conduce a la activación de los macrófagos, que secretan altos niveles de IL-1, IL-6, IL-18 y TNF-α, lo que provoca una activación de las células T colaboradoras generando un círculo vicioso de sobre activación de los macrófagos, desencadenando una hiperinflamación sistémica y daño multiorgánico. El cese de la inflamación requiere la activación de vías antiinflamatorias dependientes de especies reactivas de oxígeno (ROS), la falla en su generación conduce a hiperinflamación y liberación excesiva de citocinas en pacientes con EGC. (Imagen creada en https://BioRender.com).

FACTORES DESENCADENANTES DE HLH EN EGC.

La HLH en relación EGC, puede estar asociada a la presencia de una infección (síndrome hemofagocítico asociado a infección) representando una complicación grave de varios trastornos inflamatorios sistémicos infantiles que se cree que es causada por una activación excesiva de los linfocitos T y los macrófagos. En el estudio realizado por Martín *et al*. se notificaron tres de veinte casos de EGC (controlados en el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona y en el Hospital María Pía, Oporto) describiéndose dos pacientes con EGC ligada al X, residentes del Sur de España y un paciente autosómico recesivo en el noreste de Portugal, en los que se evidenció síndrome hemofagocítico asociado a infección desencadenada por Leishmaniasis visceral, comparado con solo 56 casos reportados en la literatura y que involucran una alta tasa de mortalidad (32).

La enfermedad por *B. cepacia*, adquirida en la comunidad, ocurre predominantemente en EGC y fibrosis quística. Los pacientes con EGC generalmente presentan neumonía, linfadenitis o abscesos localizados; la bacteriemia y la infección sistémica son poco comunes, sin embargo, *B. cepacia* figura en el registro nacional de EGC de los Estados Unidos de América como el segundo microorganismo más prevalentemente aislado en pacientes con bacteriemia y representa casi el 20% de las causas de muerte. *Burkholderia cepacia* es uno de los patógenos más frecuentemente implicados en procesos infecciosos de paciente con EGC, es un bacilo gram negativo aislado en alrededor del 3-7% de los cuadros de neumonía y en el 18% de las muertes en este grupo de pacientes; también siendo asociado al desarrollo de HLH (28).

Aunque la asociación de la EGC con la infección por *Burkholderia* es bien conocida, existen pocos informes sobre la presencia de HLH durante el curso de esta infección, describiéndose a continuación 5 pacientes con dicha condición recopilados en el trabajo de Maignan *et al* (28) (**Tabla 4**).

HLH, EGC E INFECCIÓN POR BURKHOLDERIA CEPACIA				
SEXO	**EDAD**	**MUTACIÓN**	**SITIO DE INFECCIÓN**	**DESENLACE**
Masculino	36 meses	Ligado al cromosoma X	Abdomen	Sobrevivió
Femenino	19 años	p22-phox	Vagina	Sobrevivió
Masculino	17 meses	No especificado	Bazo	Sobrevivió
Masculino	40 meses	Ligado al cromosoma X	Pulmón	Falleció
Masculino	21 años	p47-phox	Pulmón	Falleció

Tabla 4. Pacientes con Enfermedad Granulomatosa crónica con infección por el complejo *Burkholderia cepacia* y HLH adquirida (Adaptado de Maignan et al., 2013, pp. 1-5) (28).

Se ha reportado la existencia de casos clínicos con la presentación inicial de HLH previa al diagnóstico de EGC, que en el curso clínico recibieron como manejo terapéutico ciclosporina y dexametasona, desarrollando complicaciones importantes como shock séptico diseminado por *Candida lusitaniae* y fallo multisistémico, con un estudio posterior genético que reveló mutación en el gen *CYBB,* indicándose el diagnóstico agregado de EGC; otorgándose como tratamiento, la intensificación del antifúngico y la institución de inmunomodulación con infusión de granulocitos e inmunoglobulina intravenosa (19).

De forma rara, se ha llegado a estipular la existencia de HLH en pacientes con EGC ligada al X, con falla multiorgánica secundaria a una infección en curso y que además presentan una mutación heterocigota en el gen PRF1 provocando una sustitución p.Asp491Asn, especulándose que puede haber cierta susceptibilidad para el desarrollo de HLH en circunstancias de infección en paciente con EGC ligada al X (33).

Van Montfrans et al. (2009) reportaron un caso de HLH fatal en un niño con EGC y una sustitución heterocigótica en el gen perforina 1, mutado en FHLH-2, lo que sugiere que la heterocigosidad para cualquiera de las mutaciones implicadas en la HLH genética podría aumentar el riesgo de HLH en pacientes con EGC (16).

En la serie de casos reportada por Bode et al. (2015) se reportó un total de 22 pacientes con EGC, la mayoría con HLH más allá del primer año de vida, algunos en la edad adulta. En 9 de los pacientes más jóvenes (< 4 años) se desarrolló HLH antes del diagnóstico de EGC; habitualmente asociada a una infección bacteriana, describiéndose solo en 2 de estos pacientes (9%) una infección viral. Los principales agentes infecciosos asociados fueron *Burkholderia cepacia, Leishmania* spp. y hongos (23) (**Tabla 5**).

CASOS DE HLH CON EGC REPORTADOS EN LA LITERATURA.

FUENTE	EDAD	GÉNERO	DEFECTO GENÉTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MICROORGANISMOS ASOCIADOS	TRATAMIENTO	DESENLACE
Marzollo et al. (2022) (34)	11 días	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Sepsis, hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hiperferritinemia.	*Klebsiella pneumoniae*	Antibiótico, esteroide sistémico, inmunoglobulina intravenosa.	Mejoría
Valentine et al. (2014) (19)	8 semanas	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre (38.9°C), exantema maculopapular en cara y cuello. Pancitopenia, hipofibrinogenemia, transaminasemia y ferritina elevada. Hepatoesplenomegalia. Histiocitos hemofagocitando.	*Candida lusitaniae*	Ciclosporina y dexametasona. Inmunoglobulina intravenosa.	Mejoría
Maignan et al. (2013) (28)	21 años	Masculino	$p47^{phox}$	Fiebre, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, hemofagocitosis en médula ósea.	*Burkholderia cepacia*	Antibiótico	Mejoría

Álvarez-Cardona et al. (2012) (31)	3 años	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre (38.5°C), dolor abdominal difuso, diarrea sanguinolenta, BCGitis. Datos de choque séptico, esplenomegalia, trombocitopenia, transaminasemia, aumento de ferritina y coagulopatía con dímero D elevado.	*Burkholderia cepacia*	Antibiótico, dexametasona intravenosa (8 mg/día), inmunoglobulina intravenosa (2 g/Kg/dosis).	Mejoría
	5 años	Masculino	No especificado	Fiebre persistente, hepatomegalia, trombocitopenia, niveles elevados de ferritina y transaminasas, hipertrigliceridemia y niveles elevados de dímero D.	*Pseudomonas stutzeri*	Inmunoglobulina intravenosa (1 g/Kg/dosis), antibiótico.	Mejoría
Hisano et al. (2007) (35)	29 años	Femenino	$p22^{phox}$	Fiebre (39.5°C), anemia, niveles elevados de ferritina, disfunción hepática con aumento de transaminasas, elevación de DHL, ferritina, dímero D. Incremento de interferón gamma, IL-2 e IL-6. Aspirado de médula ósea con hemofagocitosis	*Burkholderia cepacia*	Antibiótico, corticosteroides sistémicos.	Mejoría
Theran-León JS et al. (2023) (36)	17 años	Masculino	No especificada	Pérdida de peso, fiebre, tos productiva, disnea, taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial e hipoxemia, adenomegalias cervicales, hepatoesplenomegalia, pancitopenia.	*Aspergillus*	Anfotericina B	Muerte
Parekh et al. (2011) (16)	12 años	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre, tos, rinorrea, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, evidencia histológica de hemofagocitosis, hiperferritinemia, niveles elevados de CD25.	No especificado	Antibiótico, inmunoglobulina intravenosa (2 g/Kg/dosis), metilprednisolona.	Mejoría
	6 años	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Neumonía, insuficiencia suprarrenal, fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hiperferritinemia, aspirado de médula ósea con actividad hemofagocítica.	*Staphylococcus epidermis y Enterobacter cloacae*	Antibiótico (vancomicina, meropenem, amikacina), hidrocortisona, metilprednisolona (4 mg/Kg/día).	Mejoría
	7 años	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Neumonía, fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, aspirado de médula ósea con actividad hemofagocítica, disminución de fibrinógeno.	*Aspergillus*	Antibiótico (anfotericina B liposomal, flucitosina, piperacilina-tazobactam y tobramicina), inmunoglobulina intravenosa (2 g/Kg/dosis), metilprednisolona (8 mg/Kg/día).	Mejoría

Sirinavin et al. (2004) (37)	17 meses	Masculino	No especificado	Fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, elevación de transaminasas, aspirado de médula ósea con hemofagocitosis.	*Burkholderia cepacia*	Antibiótico, inmunoglobulina intravenosa.	Mejoría
Vignesh et al. (2021) (38)	40 días	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre de 20 días de evolución y distensión abdominal, palidez, ascitis, hepatoesplenomegalia. Anemia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hemofagocitosis en médula ósea.	No especificado	Vancomicina, colistina, anfotericina. Inmunoglobulina intravenosa 1 g/Kg/dosis.	Muerte
	3 meses	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre durante 20 días asociada a dificultad respiratoria. Palidez, ascitis y hepatoesplenomegalia. Citopenia progresiva, hiperferritinemia, enzimas hepáticas elevadas con hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia y CD25 soluble elevado. Hemofagocitosis en ganglios abdominales.	*Candida albicans*	Anfotericina B liposomal, inmunoglobulina intravenosas 1 g/Kg/dosis	Muerte
	8 años	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre de alto grado, tos, ulceración de la mucosa oral, distensión abdominal generalizada. Taquipnea, úlceras orales, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia.	*Francisella noatunensis*	Doxiciclina. Inmunoglobulina intravenosas 2 g/Kg/dosis. Metilprednisolona (30 mg/Kg/día) durante 5 días.	Mejoría
	6 años 6 meses	Masculino	CYBB $gp91^{phox}$	Fiebre de 8 días de evolución, palidez, hepatoesplenomegalia, radiografía con características de neumonía bilateral. Trombocitopenia. Evidencia de hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia.	No especificado	Voriconazol. Metilprednisolona 30 mg/Kg/día, posteriormente con prednisona (2 mg/Kg/día).	Mejoría
	10 meses	Masculino	No especificado	Fiebre, tos, radiografía con características de neumonía bilateral. Hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia.	*Nocardia* sp. *Burkholderia cenocepacia*	Antibiótico, antifúngico (anfotericina B). Inmunoglobulina intravenosa (1 g/Kg/dosis).	Muerte

TABLA 5. Casos de HLH con EGC reportados en la literatura, adaptada de la información recabada en los trabajos de Marzollo et al. (2022), Valentine et al. (2014), Maignan et al. (2013), Álvarez-Cardona et al. (2012), Hisano et al. (2007), Theran-León JS et al. (2023), Parekh et al. (2011), Sirinavin et al. (2004), Vignesh et al. (2021).

IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA.

La literatura sobre HLH en pacientes con EGC se limita a informes de casos clínicos aislados. Sin embargo, la cohorte realizada por Parekh et al. (2011) , reporta una alta incidencia de HLH, lo que sugiere que los marcadores clínicos y de laboratorio de HLH deben monitorearse en serie en pacientes con EGC con infección activa, para poder detectar lo que puede ser un proceso en evolución (28).

El análisis de las características clínicas y de laboratorio de este grupo de pacientes da la oportunidad de identificar parámetros para el diagnóstico diferencial, facilitando la identificación temprana de pacientes con HLH en quienes la terapia inmunosupresora agresiva puede estar contraindicada (23).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de HLH puede ser un desafío en un entorno como la EGC debido a infecciones subyacentes, y en tales situaciones puede estar justificado el uso prudente de inmunosupresión. La literatura disponible sobre HLH en EGC revela que las infecciones son el principal factor desencadenante de HLH. Sin embargo, la historia natural y las estrategias de manejo óptimas no se comprenden claramente en este subconjunto de pacientes. La terapia inmunosupresora sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la HLH, pero puede plantear un riesgo significativo de exacerbación de la infección con una condición de inmunodeficiencia coexistente como la EGC. Sin embargo, la terapia antimicrobiana agresiva junto con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o esteroides se ha asociado con una mejora en los parámetros clínicos y de laboratorio (39).

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se ha convertido en un importante medicamento inmunomodulador en dosis altas para tratar una amplia gama de trastornos autoinmunes e inflamatorios, que ha mostrado eficacia en el tratamiento de HLH en EGC (31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es un defecto del sistema inmune innato debido a variantes patogénicas en los genes de la enzima NADPH oxidasa. Los pacientes carecen de las especies reactivas de oxígeno, las cuales son moléculas esenciales para la eliminación de bacterias y hongos, además de la regulación de las respuestas inflamatorias.

La EGC es uno de los errores innatos de la inmunidad más frecuentes en el INP. La observación de la presencia de HLH en EGC data del año 2004, por lo que las características de esta asociación son poco conocidas. Se sabe que, en EGC los detonantes de HLH son las infecciones bacterianas o fúngicas, sin embargo, otras manifestaciones inflamatorias pueden ser las causantes. La HLH en pacientes con EGC se presenta en edades que comprenden la etapa neonatal hasta la de adultos mayores, con mayor frecuencia en aquellos con mutaciones en el gen *CYBB* y se han descrito como los microorganismos que se asocian con más frecuencia a su desarrollo a: *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Legionella*, especies de *Burkholderia* y *Aspergillus fumigatus*.

Habitualmente la HLH en EGC no se reconoce y se diagnóstica erróneamente como sepsis. En pacientes mexicanos con EGC se desconoce la prevalencia de HLH, edad de presentación, número de eventos por paciente y criterios del HSCORE que cumplen. Si bien se ha descrito previamente que la HLH en EGC es detonado por agentes infecciosos; en el INP no existe información sobre cuáles son los microorganismos responsables. Actualmente, en la literatura universal no existen pautas estandarizadas para el tratamiento de HLH en EGC, por lo que resulta importante saber cuáles son los medicamentos empleados en el INP y la respuesta al tratamiento, así como identificar la mortalidad de este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características clínicas de la HLH en EGC en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN.

Poner de manifiesto las características clínicas de la asociación de HLH y EGC será una herramienta para que los médicos contemplen su diagnóstico e incluso consideren a la HLH como la primera manifestación de la EGC; de esta manera se podrá realizar una identificación oportuna de complicaciones, teniendo impacto en la disminución de los tiempos de estancia hospitalaria y los costos en la atención, lo que podrá generar un efecto positivo en su pronóstico a corto, mediano y largo plazo.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- Describir las características clínicas de la HLH en EGC en los pacientes del INP.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

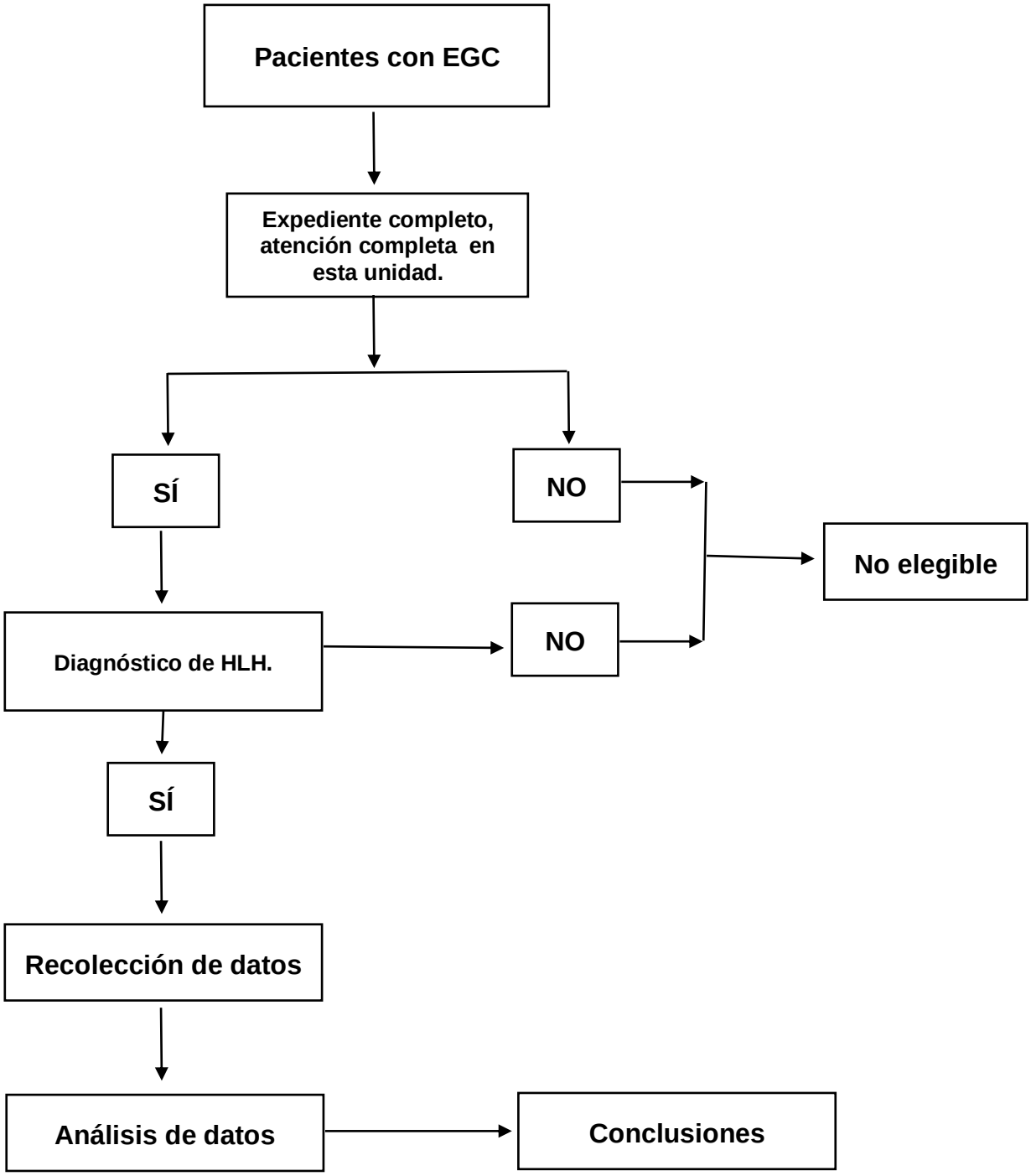
- Identificar la prevalencia de HLH en EGC en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir qué grupo de herencia (ligada a X o autosómica recesiva) tiene mayor prevalencia de HLH.
- Describir los criterios HSCORE de HLH que presentan los pacientes con EGC.
- Describir el número de eventos de HLH que presentan los pacientes con EGC.
- Identificar los agentes patógenos que se asocian a HLH en EGC.
- Describir los medicamentos que han recibido los pacientes con HLH y EGC.
- Describir la respuesta a los tratamientos empleados en pacientes con HLH y EGC.
- Describir la mortalidad que presentan los pacientes con HLH y EGC.

MATERIALES Y MÉTODOS.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

FLUJOGRAMA DEL DISEÑO DE ESTUDIO.



POBLACCIÓN OBJETIVO.
Pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

UNIVERSO DE ESTUDIO.
Expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de EGC registrados en el Instituto Nacional de Pediatría.

POBLACCIÓN ELEGIBLE:
Pacientes pediátricos del INP con HLH asociada a EGC que cumplen con los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico genético de EGC (*CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*) con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes pediátricos entre los 0-18 años.
- Pacientes con diagnóstico de EGC que hayan asociado HLH según los criterios HSCORE.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cuenten con la información completa en su expediente.
- Pacientes con atención completa de HLH en otra institución.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
Se llevó a cabo un análisis de las variables cualitativas, que se resumieron en frecuencias y/o porcentajes y se presentaron con gráficos. Las variables cuantitativas fueron evaluadas para determinar la normalidad de la muestra; las distribuciones normales se reportaron con promedios y desviación estándar; en caso contrario con medianas, mínimos y máximos.

En el presente estudio se seleccionaron todos los pacientes que presentaron HLH y EGC, diagnosticados durante el periodo comprendido entre los años 2004-2024, con posterior análisis de las variables cuantitativas y cualitativas recabadas de los expedientes clínicos y realizando un análisis estructurado de las medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada.

TAMAÑO DE MUESTRA.
Debido a la baja frecuencia de la enfermedad en la población general, se incluyen todos los pacientes de la población elegible que cumplan con los criterios de selección.

VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo vivido por una persona expresado en años.	Cuantitativa Continua	Años y meses
SEXO	Atributos socialmente contribuidos, roles, actividades, responsabilidades y necesidades predominantemente relacionados con la pertenencia al sexo masculino o femenino en determinadas sociedades o comunidades.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 femenino 1 masculino
ORIGEN	Sitio geográfico en el que nació el paciente.	Cualitativa Nominal	Nominal
CONSANGUINIDAD	Relación de sangre entre los padres del paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
TIPO DE HERENCIA	Forma de transmisión de una característica genética a la descendencia.	Cualitativa Nominal Politómica	1 ligada al cromosoma X. 2 autosómico recesivo 3 otro tipo de patrón
GENES INVOLUCRADOS EN EGC	Secuencia de DNA que constituye la unidad funcional para la transmisión responsable de la expresión de enfermedad granulomatosa crónica.	Cualitativa Nominal Politómica	*1 CYBB* *2 CYBA* *3 CYBC1* *4 NCF1* *5 NCF2* *6 NCF4*
INFECCIONES GRAVES	Enfermedad que condiciona una respuesta inflamatoria grave a bacterias u otros microorganismos.	Cualitativa Nominal Politómica	0 Ninguna 1 sepsis 2 choque séptico 3 otra
AGENTES PATÓGENOS IMPLICADOS	Agentes infecciosos que pueden provocar enfermedades a su huésped.	Cualitativa Nominal Politómica	0 Ninguno 1 Mycobacterium tuberculosis 2 Salmonella, 3 Shigella, 4 Legionella 5 Burkholderia 6 Aspergillus fumigatus 7 Otros

GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA	Administración de gammaglobulina por vía intravenosa como tratamiento.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
DOSIS DE GAMMAGLOBULINA	Cantidad de gammaglobulina administrada a los pacientes.	Cuantitativa Discreta	Expresada en gramos por Kilogramo.
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	Manejo terapéutico con sustancias que disminuyen la respuesta inmunitaria.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
CICLOSPORINA	Fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de calcineurina.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
PREDNISONA	Fármaco corticosteroide sintético empleado para reducir respuestas alérgicas o inmunes.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
METILPREDNISOLONA	Fármaco corticosteroide sintético, del grupo de los corticoides, con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
HIDROCORTISONA	Fármaco corticosteroide empleado para reducir respuestas alérgicas o inmunes.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
DEXAMETASONA	Fármaco del grupo de los glucocorticoides con acciones que asemejan a las hormonas esteroides, actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
ETOPÓSIDO	Fármaco semi-sintético de la podofilotoxina con capacidad de inhibir la multiplicación de las células tumorales.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
MICOFENOLÁTO DE MOFETILO	Fármaco inmunosupresor empleado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped después de trasplantes de órganos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí
TALIDOMIDA	Fármaco inmunomodulador oral, agente que pude modificar o regular el sistema inmunológico, con actividades antinflamatorias y anticancerígenas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí

HLH (LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA)	Síndrome clínico caracterizado por fiebre, esplenomegalia, citopenias y hemofagocitosis por macrófagos activados.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 Presente 1 Ausente
PUNTAJE DE FIEBRE	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento.	Cualitativa Nominal Politómica	1 <38.4°C 2 38.4°C-39.4°C 3 39.4ºC
HEPATOMEGALIA/ ESPLENOMEGALIA	Agrandamiento anormal y patológico de los órganos.	Cualitativa Nominal Politómica	1 ninguna 2 una de las dos 3 ambas
NÚMERO DE LINAJES HEMATOPOYÉTICOS CON CITOPENIAS	Número de linajes afectados de células sanguíneas que provienen de un solo tipo de célula progenitora hematopoyética.	Cualitativa Nominal Politómica	1 un linaje 2 dos linajes 3 tres linajes
FERRITINA	Proteína de depósito de hierro afín a la hemosiderina, constituida por una capa periférica de apoferritina y una micela central de óxido ferrohidróxido.	Cualitativa Nominal Politómica	1 menor de 2000 2 entre 2000-6000 3 mayor de 6000
TRIGLICÉRIDOS	Clase de lípidos que se encuentran en el torrente sanguíneo y en los tejidos adiposos del organismo.	Cualitativa Nominal Politómica	1 Menor de 132.7 2 132.7-354 3 Mayor de 354
FIBRINÓGENO	Glucoproteína de elevado peso molecular, de síntesis predominantemente hepática, presente en el plasma, esencial para la coagulación sanguínea.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 mayor de 250 2 menor o igual de 250
ASPARTATO AMINOTRANSFERADA (AST)	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, pero también en los músculos, glóbulos rojos, corazón.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 menor de 30 2 mayor o igual de 30.
HEMOFAGOCITOSIS	Hallazgos característicos de macrófagos activados que incorporan eritrocitos, leucocitos, plaquetas y precursores.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 no 1 sí

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Conforme a lo establecido en el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud esta investigación se considera dentro de la categoría sin riesgo ya que: no expone a personas a riesgos innecesarios, los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, y emplea metodología de investigación documental de carácter retrospectivo.

Los datos necesarios serán recabados de los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría y de acuerdo con las buenas prácticas clínicas se respetarán las siguientes consideraciones:

-La información contenida en la hoja de recolección de datos será evaluada de forma detallada.

-El reporte de datos y resultados se reportará con exactitud y veracidad.

MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD

Se considerarán los siguientes mecanismos de confidencialidad para minimizar los riesgos de divulgación:

-Se realizará la recopilación de los datos necesarios sin utilizar información sensible, se codificarán nombre y registro para que los pacientes no sean identificables.

-La información se guardará en una base de datos en equipo de computo personal, y solo será visible para el propietario del equipo y tutor de tesis, la información se guardará por un periodo de 5 años.

FACTIBILIDAD

Estudio descriptivo factible, sin riesgo para la población estudiada.

LIMITACIONES

Ausencia de información completa en los expedientes que impida la identificación o descarte por completo el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

FINANCIAMIENTO

El presente estudio será financiado por el autor de la tesis.

RECURSOS

RECURSOS MATERIALES.

Expedientes físicos y electrónicos, lápices, lapiceros, hojas, computadora.

RECURSOS HUMANOS.

Responsables del proyecto:

- Dra. Alix Sherlyn Monroy García (autor).
- Dra. Lizbeth Blancas Galicia (tutor).

Asesor metodológico:

- Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Enero 2024	Febrero 2024	Marzo 2024	Abril 2024	Mayo 2024	Junio 2024	Julio 2024	Agosto 2024	Septiembre 2024
Búsqueda bibliográfica.	x								
Marco teórico: Antecedentes Planteamiento del Problema.		x							
Justificación, Objetivos (General y Específicos).		x							
Material y métodos.			x						
Plan de análisis.				x	x				
Aprobación por el grupo académico.						x	x		
Recolección de la información.							x	x	
Procesamiento de la información.								x	
Análisis de la información.								x	x
Redacción de la Tesis.									x
Presentación de tesis.									x

RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se identificaron un total de 60 sujetos con enfermedad granulomatosa crónica, se realizó una revisión sistemática de los expedientes clínicos para determinar aquellos que cursaron con el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica o que, en retrospectiva, cumplieron con dicho diagnóstico al evaluar los criterios clínicos y paraclínicos de HSCORE, identificando un total de 12 pacientes con EGC y HLH.

Los doce pacientes evaluados fueron atendidos por el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, observándose 10 pacientes del sexo masculino (83% de la población estudiada) y 2 pacientes del sexo femenino (17%) (**Figura 3**).

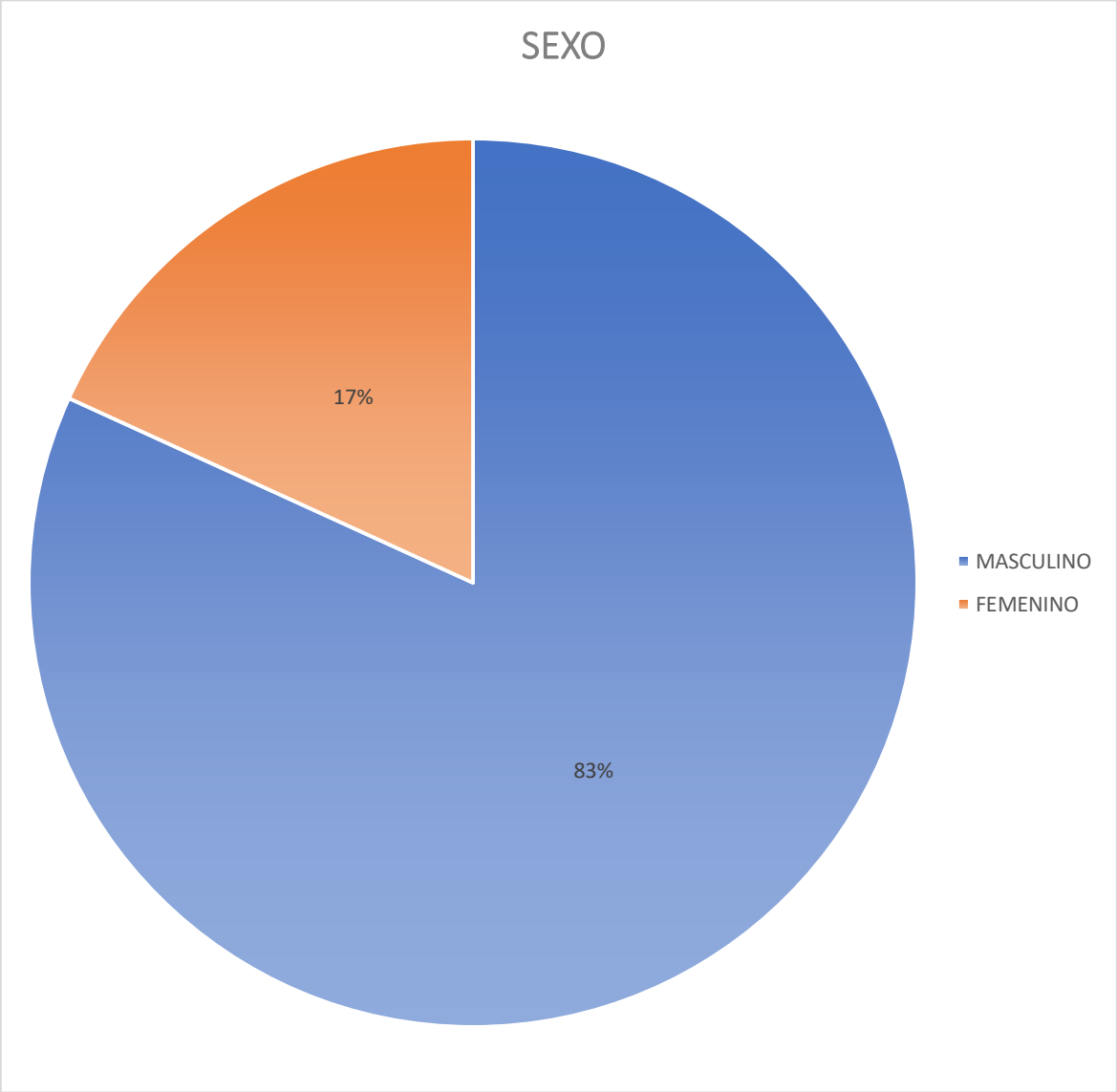


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE SEXO EN 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

Se identificó su lugar de origen, considerando que la población se distribuye en todo el país, observándose una mayor concentración de pacientes provenientes de la Ciudad de México (50%), 16.66% provenientes del Estado de México y 8.33% provenientes de otras cuatro entidades distintas de la República Mexicana (Puebla, Oaxaca, Querétaro y San Luis Potosí respectivamente). (**Figura 4**).

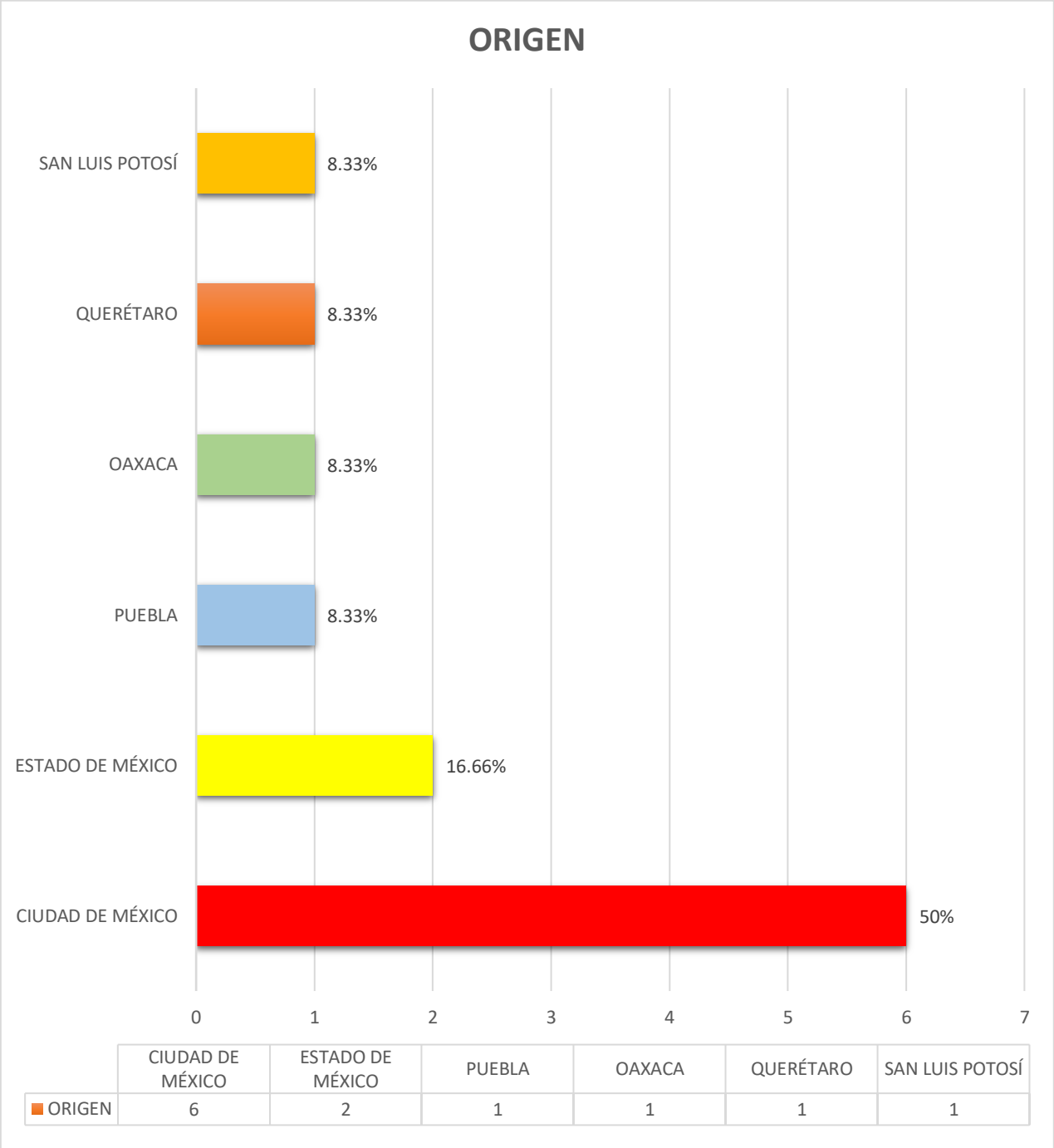


FIGURA 4. ENTIDAD DE ORIGEN DE 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

De los 12 pacientes diagnosticados con HLH se identificó que el rango de edad de presentación osciló entre el 1 año 3 meses y 16 años 9 meses, con una mediana de edad al diagnóstico de 6 años 9 meses, no pudiendo identificar una edad específica con mayor prevalencia.

Así mismo, se evaluó el tipo de herencia de la Enfermedad Granulomatosa Crónica, identificándose un mayor porcentaje de pacientes con defecto ligado al cromosoma X, representando el 75% (n=9) y autosómica recesiva en el 25% (n=3) (**Figura 5**).

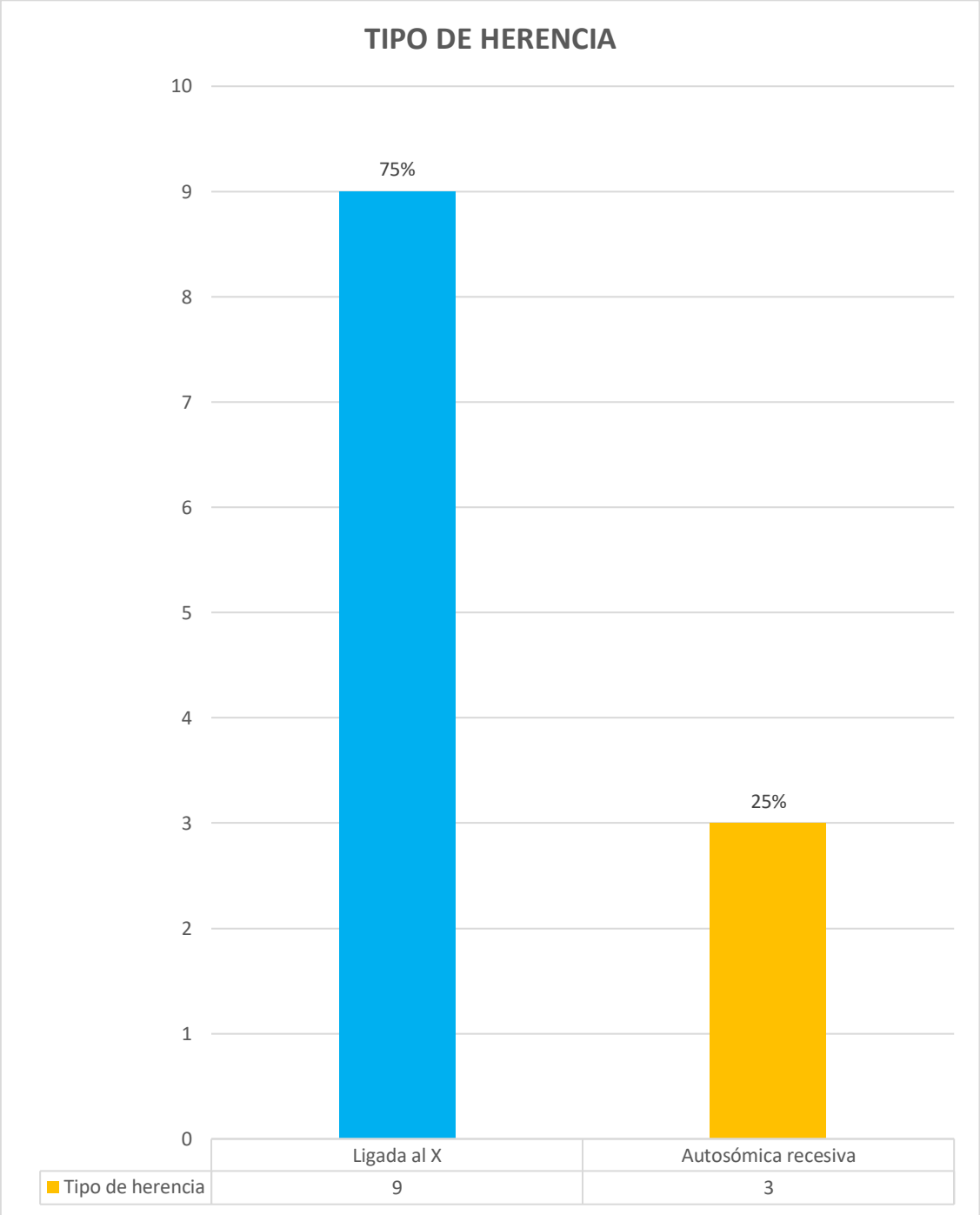


FIGURA 5. TIPO DE HERENCIA EN 12 PACIENTES CON EGC Y HLHA.

DIAGNÓSTICO DE HLH EN EGC.

La evaluación realizada permitió identificar a 9 pacientes (75%) con el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en el expediente clínico y en 3 pacientes el diagnóstico se realizó post mortem ya que fallecieron en las siguientes 24 horas a su llegada a la unidad (25%) (**Figura 6**).

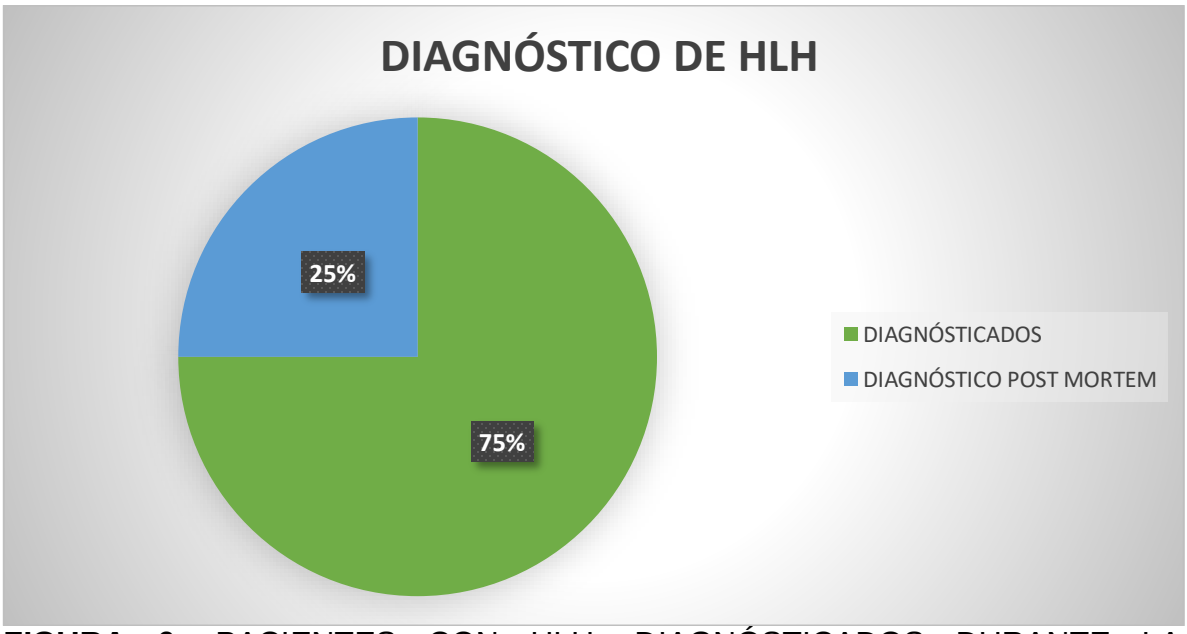


FIGURA 6. PACIENTES CON HLH, DIAGNÓSTICADOS DURANTE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICADO POST MORTEM.

Dos sujetos cursaron con dos eventos de linfohistiocitosis hemofagocítica (17%) y el resto de los sujetos solo tuvieron un evento (83%), por lo que analizaremos 14 eventos en 12 sujetos (**Figura 7**).

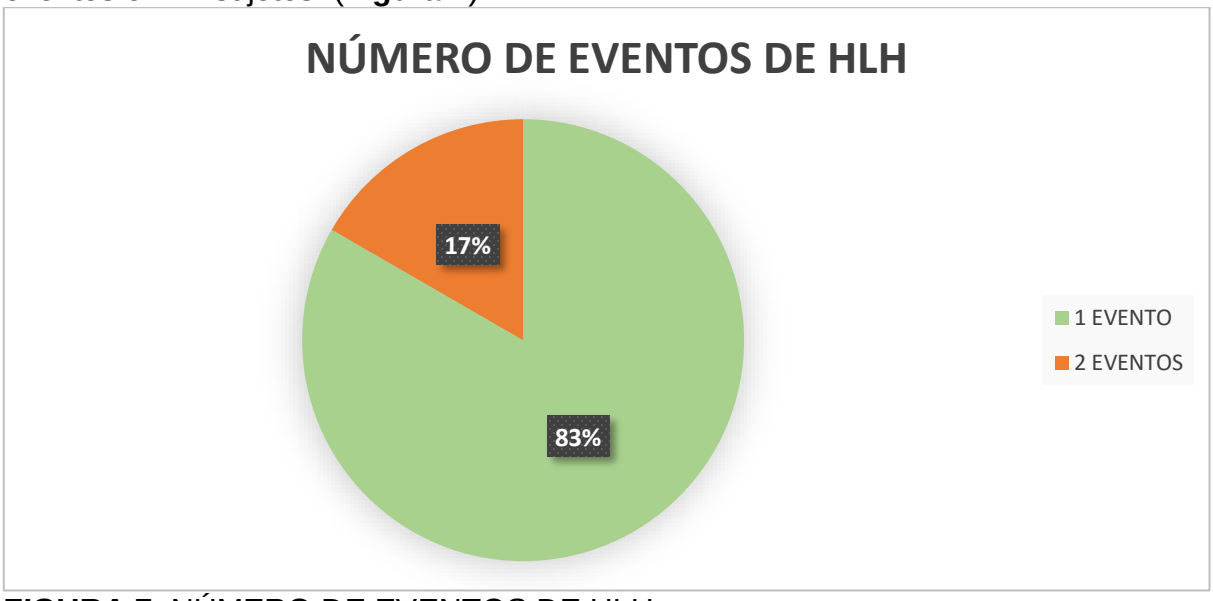


FIGURA 7. NÚMERO DE EVENTOS DE HLH.

En los 12 sujetos analizados, se identificaron 16 eventos infecciosos asociados a HLH. En 5 pacientes se identificó un solo agente infeccioso (42%), en 5 pacientes se aislaron múltiples agentes infecciosos (42%) y en 2 pacientes no se realizó aislamiento (16%) (**Figura 8**, **Tabla 6**).

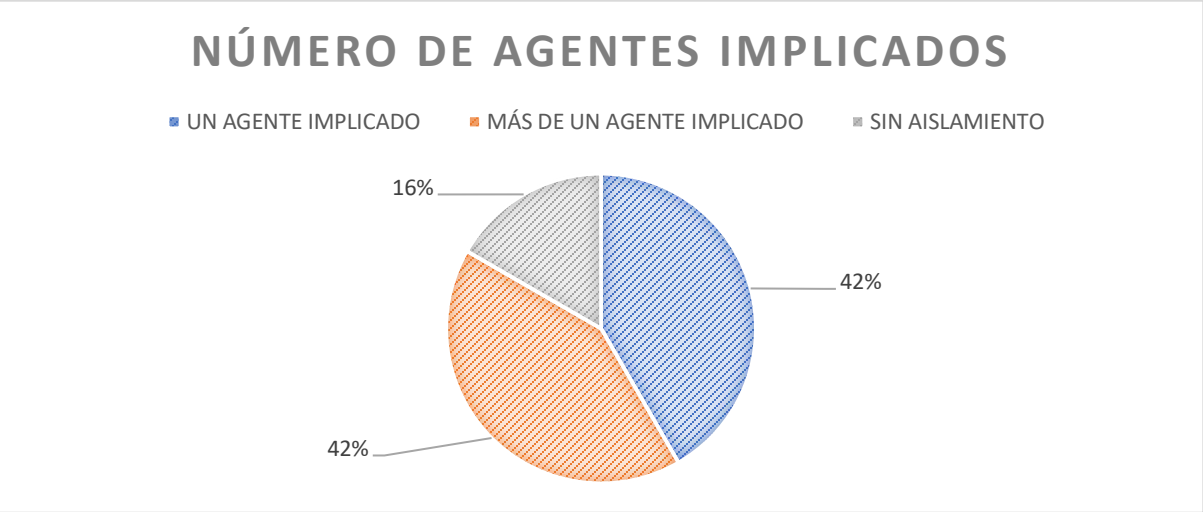


FIGURA 8. NÚMERO DE AGENTES IMPLICADOS.

PACIENTE	AGENTE INFECCIOSO AISLADO
P1	*Salmonella* spp.
P2	SARS Cov-2 *Mycobacterium tuberculosis*
P3	*Salmonella* spp. *Mycobacterium tuberculosis*.
P4	*Salmonella* spp. *Aspergillus* spp.
P5	*Staphylococcus epidermidis*
P6	Sin aislamiento
P7	*Proteus mirabilis* *E. coli enteroagregativa* Rotavirus Sapovirus.
P8	Sin aislamiento
P9	*Aspergillus* spp.
P10	*Salmonella* spp. Rhinovirus *Streptococcus pneumoniae*
P11	*Burkholderia cepacia*
P12	*Burkholderia cepacia*

TABLA 6. AGENTES INFECCIOSOS AISLADOS EN PACIENTES CON EGC Y HLH.

Las diferentes combinaciones de agentes implicados en los 5 paciente afectados con más de un microorganismo incluyeron: *Mycobacterium tuberculosis, Salmonella* spp., *Streptococo* spp., *Proteus mirabilis*, *E. Coli* enteroagregativa, *Aspergillus* spp., rhinovirus, rotavirus, sapovirus, SARS Cov-2 (**Tabla 7**).

PACIENTE	GÉRMENES IMPLICADOS
P2	SARS Cov-2 y *Mycobacterium tuberculosis*.
P3	*Salmonella* spp. y *Mycobacterium tuberculosis*.
P4	*Salmonella* spp. y Aspergillus spp.
P7	*Proteus mirabilis*, *E. coli enteroagregativa*, rotavirus y sapovirus.
P10	*Salmonella* spp. *Streptococus* spp, Rhinovirus.

TABLA 7. COMBINACIONES DE AGENTES IMPLICADOS.

En la tabla 8 mostramos la distribución de los diferentes agentes infecciosos por eventos. Siendo identificado como el patógeno más frecuente la *Salmonella* spp. (26.7%) (**Tabla 8**).

AGENTES PATÓGENOS	EVENTOS INFECCIOSOS	PORCENTAJE
Salmonella spp.	4	26.7%
Mycobacterium tuberculosis.	2	13.2%
Aspergillus spp.	2	13.2%
E. coli enteroagregativa.	1	6.7%
S. epidermidis	1	6.7%
Proteus mirabilis	1	6.7%
Rotavirus	1	6.7%
Rhinovirus	1	6.7%
Sapovirus	1	6.7%
SARS Cov-2	1	6.7%

TABLA 8. AGENTES PATÓGENOS IDENTIFICADOS EN 16 EVENTOS INFECCIOSOS.

En los pacientes con HLH las características de los criterios de HSCORE, fueron fiebre, con un intervalo registrado entre los 38.1°C y los 40°C, con una mediana de 38.8°C. La hepatoesplenomegalia se presentó en 8 eventos (57%), 5 eventos tuvieron hepatomegalia (36%) e identificándose solo un evento de esplenomegalia (7%). Se observó además que la mayoría de los eventos tenían tres linajes celulares afectados en la biometría hemática (leucocitos, eritrocitos o plaquetas) representando el 43% de los eventos (n=6), con un linaje afectado el 36% (n=5) y con dos linajes afectados el 21% (n=3) (**Tabla 9, Figura 9, Figura 10**).

NÚMERO DE PACIENTE	EVENTOS	FIEBRE	ORGANOMEGALIA	CITOPENIAS	*LEUCOCITOS (≤ 5000/mm3)	*HEMOGLOBINA (≤ 9.2 g/dL)	*PLAQUETAS (≤ 110 000/mm3)
P1	PRIMERO	39°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	1 linaje	7 500	9.7	102 000
	SEGUNDO	39°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 linajes	9 100	8.2	95 000
P2	ÚNICO	38.5°C	HEPATOMEGALIA	1 linaje	13 900	9.3	95 000
P3	ÚNICO	39°C	HEPATOMEGALIA	2 linajes	4 300	7.3	236 000
P4	ÚNICO	38.4°C	ESPLENOMEGALIA	3 linajes	4 700	7.3	15 000
P5	ÚNICO	38.8°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 linajes	1 600	9.2	300 000
P6	PRIMERO	FIEBRE NO CUANTIFICADA	HEPATOESPLENOMEGALIA	1 linaje	11 500	5.9	159 000
	SEGUNDO		HEPATOESPLENOMEGALIA	3 linajes	3 500	6.9	50 000
P7	ÚNICO	38.6°C	HEPATOMEGALIA	3 linajes	2 600	8.3	23 000
P8	ÚNICO	38.1°C	HEPATOMEGALIA	3 linajes	200	9.2	23 000
P9	ÚNICO	38.5°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 linajes	2 100	8.4	51 000
P10	ÚNICO	40°C	HEPATOMEGALIA	1 linaje	7 800	10.2	41 000
P11	ÚNICO	38.8°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 linajes	2 100	8.3	12 000
P12	ÚNICO	39.5°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	1 linaje	16 510	10.7	12 000

TABLA 9. FIEBRE, ORGANOMEGALIA Y LINAJES AFECTADOS EN LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.
*Valores de citopenias establecidos en HSCORE.
**En color amarillo se marcan las citopenias identificadas en cada evento.
***Indicados en verde se encuentran los dos pacientes que presentaron 2 eventos de HLH según HSCORE.

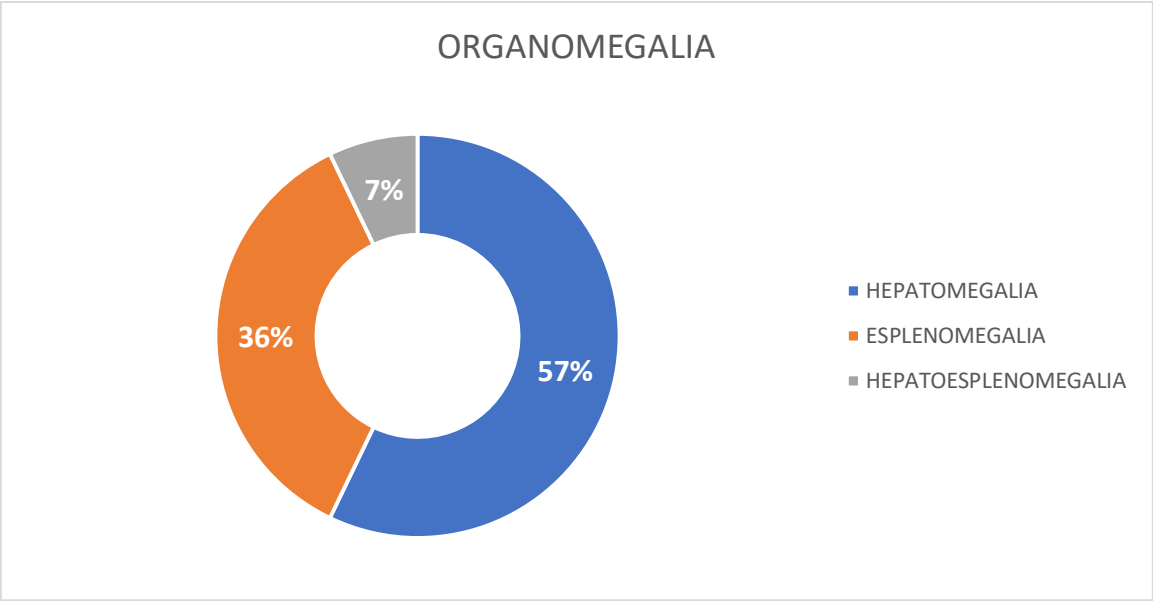


FIGURA 9. REGISTRO DE ORGANOMEGALIA IDENFITICADA EN LOS 14 EVENTOS DE LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

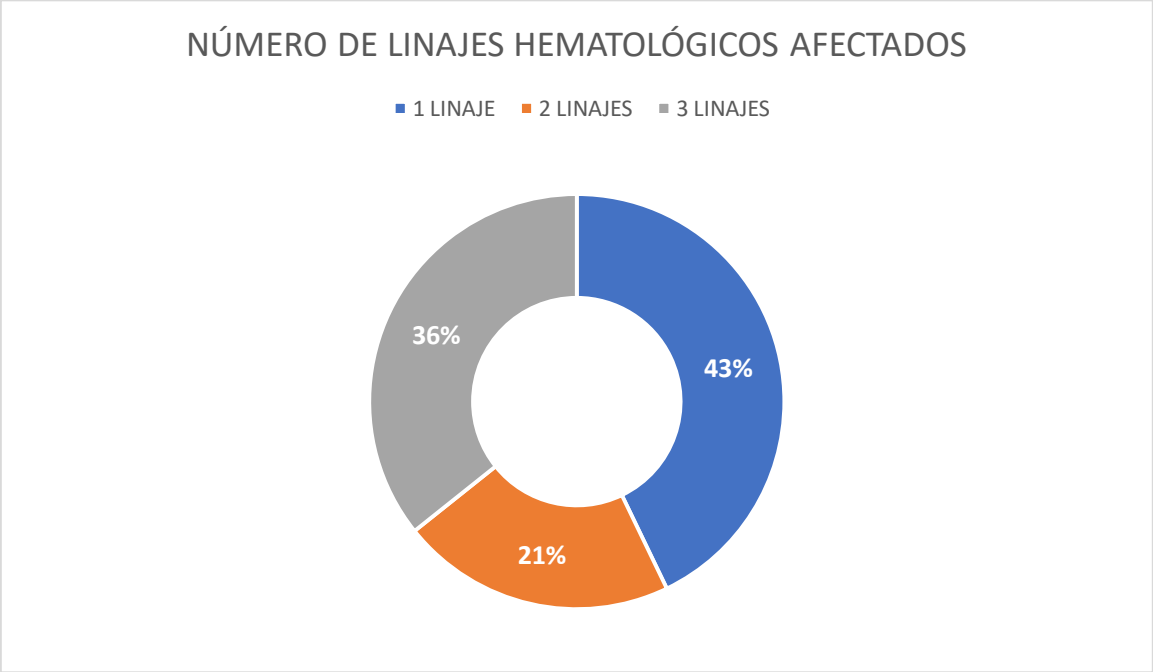


FIGURA 10. NÚMERO DE LINAJES HEMATOLÓGICOS CON CITOPENIAS EN LOS 14 EVENTOS DE LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

En cuanto a los parámetros bioquímicos de los 14 eventos de HLH se identificó un nivel de ferritina mínimo de 459 ng/mL, máximo de 74169 ng/mL, mediana de 3269.5 ng/mL. Con un nivel de triglicéridos mínimo de 150 mg/dL, máximo de 568, mediana de 395; fibrinógeno con un valor mínimo de 59 mg/dL, máximo de 1079, mediana de 176; una AST con un valor mínimo de 13 UI/L, un valor máximo de 755 IU/L, mediana de 204 UI/L. (**Tabla 10**).

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS					
NÚMERO DE PACIENTE	EVENTOS	FERRITINA ng/mL	TRIGLICÉRIDOS mg/dL	FIBRINÓGENO mg/dL	AST IU/L
P1	1	3050 (12.05.2021)	332 (14.05.2021)	176 (14.05.2021)	307 (11.05.2021)
	2	8359 (22.07.2021)	768 (20.07.2021)	1079 (22.07.2021)	19 (20.07.2021)
P2	3	6464 (10.12.2020)	150 (10.12.2020)	87 (09.12.2020)	252 (09.12.2020)
P3	4	1073 (18.10.2016)	497 (23.10.2016)	178 (23.10.2016)	114 (23.10.2016)
P4	5	3489 (10.11.2021)	395 (10.11.2021)	90 (10.11.2021)	276 (10.11.2021)
P5	6	7733 (07.10.2016)	246 (08.10.2016)	246 (08.10.2016)	23 (04.10.2016)
P6	7	2364 (30.11.2011)	416 (30.11.2011)	176 (30.11.2011)	89 (30.11.2011)
	8	No determinada	No determinado	59 (10.05.2023)	444 (10.05.2023)
P7	9	3503 (01.02.2023)	153 (01.02.2023)	No determinado	13 (01.02.2023)
P8	10	74169 (01.11.2022)	410 (03.11.2022)	180 (02.11.2022)	70 (03.11.2022)
P9	11	3770 (10.07.2023)	288 (12.07.2023)	96 (12.07.2023)	722 (12.07.2023)
P10	12	2157 (13.09.2017)	463 (13.09.2017)	127 (13.09.2017)	443.7 (13.09.2017)
P11	13	28 346 (08.08.2016)	No determinado	No determinado	755 (08.08.2016)
P12	14	482 (01.02.2008)	395 (05.02.2008)	179 (01.02.2008)	156 (01.02.2008)

TABLA 10. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE HLH EN LOS 14 EVENTOS DE 12 PACIENTES CON EGC.

De los 14 eventos de HLH solo en 5 (42%) se realizó aspirado de médula ósea, en todos ellos se detectó hemofagocitosis. (**Figura 11**).

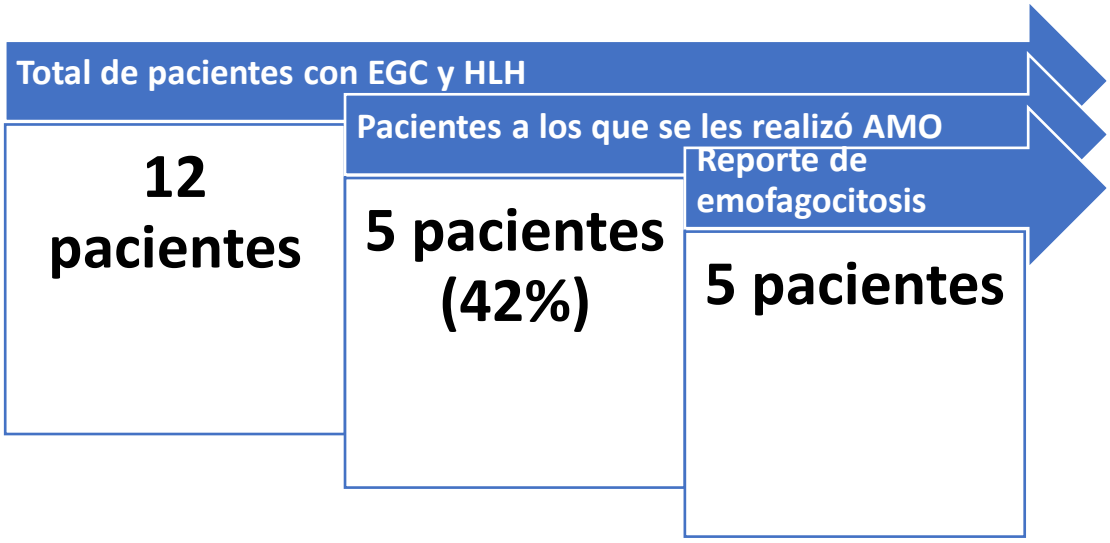


FIGURA 11. PACIENTES CON EGC Y HLH A LOS QUE SE LES REALIZÓ AMO.

Con respecto al HSCORE, el valor mínimo fue de 174 puntos, máximo de 263 puntos, con una mediana de 232 puntos, manteniéndose un porcentaje de probabilidad entre los rangos de 54-70% y mayor al 99% (**Tabla 11**).

NÚMERO DE PACIENTE	EVENTOS	PUNTAJE HSCORE	PORCENTAJE DE PROBABILIDAD DE HLH
P1	1	252	>99%
	2	262	>99%
P2	3	217	93-96%
P3	4	188	70-80%
P4	5	256	>99%
P5	6	237	98-99%
P6	7	204	88-93%
	8	174	54-70%
P7	9	227	96-98%
P8	10	263	>99%
P9	11	251	>99%
P10	12	253	>99%
P11	13	174	54-70%
P12	14	182	70-80%

TABLA 11. PUNTAJE HSCORE Y PORCENTAJE DE PROBALIDAD DE HLH EN LOS 14 EVENTOS DE LOS 12 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EGC Y HLH.

En seis eventos de HLH (43%) la probabilidad por HSCORE fue >99%, en cuatro eventos (28.5%) la probabilidad fue menor del 99% pero mayor del 88% y los cuatro eventos con menor probabilidad (28.5%) estuvieron en un rango entre el 80-54% (**Figura 12**).

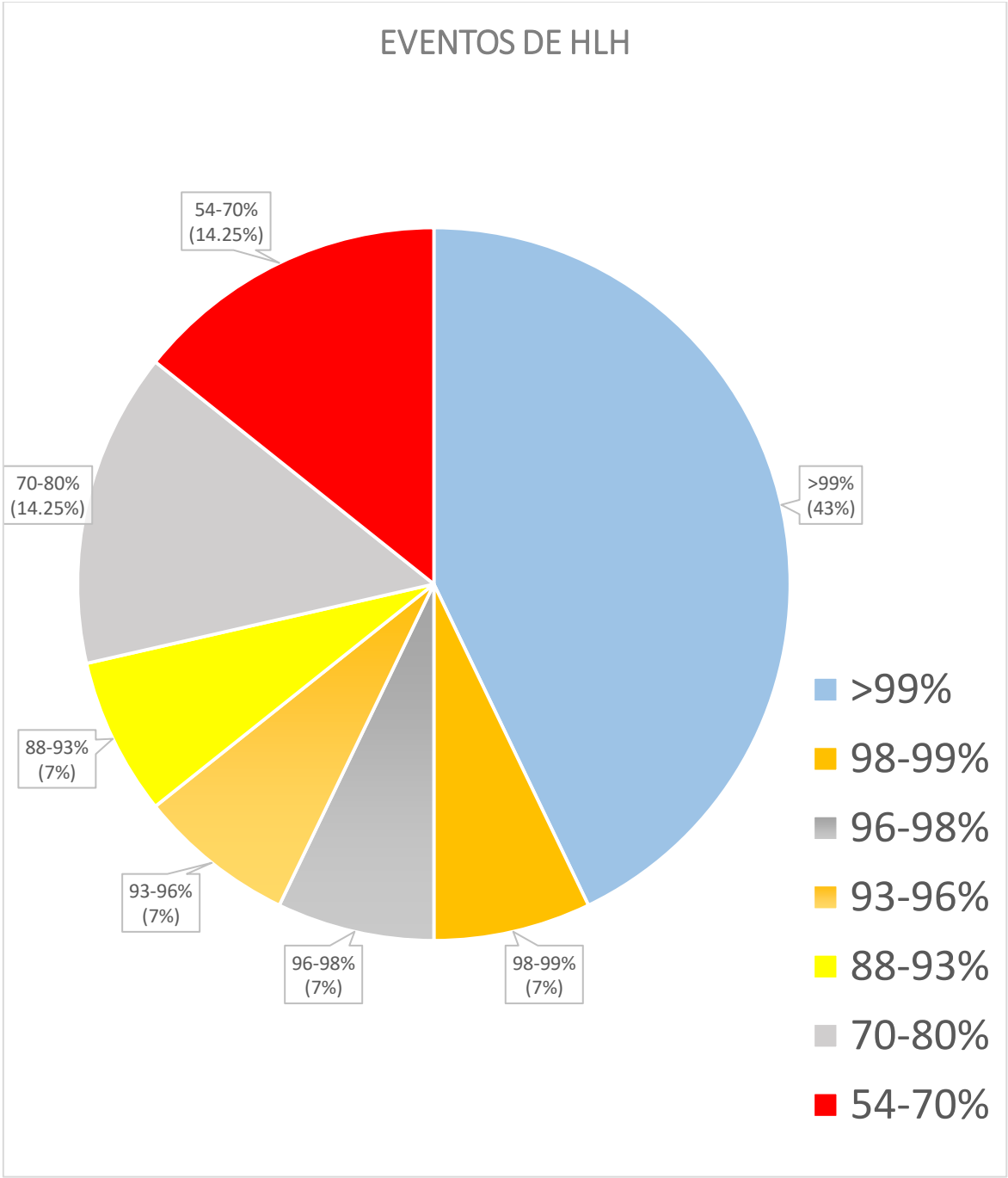


FIGURA 12. PORCENTAJE DE PROBABILIDAD SEGÚN LOS CRITERIOS DE HSCORE DE HLH EN LOS 14 EVENTOS DE 12 PACIENTES CON ECG Y HLH.

TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES CON HLH Y EGC.

Once de los 14 eventos registrados fueron tratados con gammaglobulina de 1-2 g/Kg/dosis. Seis eventos recibieron dosis de 1 gramo/Kg (43%), 5 eventos recibieron dosis de 2 gramos/Kg (36%), 3 eventos no recibieron gammaglobulina (P2, P6 en su segundo evento, P11) (21%) por inestabilidad hemodinámica (**Tabla 12**).

DOSIS ADMINISTRADA DE GAMMAGLOBULINA		
PACIENTE	EVENTO	DOSIS ADMINISTRADA
P1	1	1 gramo/Kg/dosis
	2	1 gramo/Kg/dosis
P2	3	No administrada por inestabilidad hemodinámica.
P3	4	2 gramos/Kg/dosis
P4	5	1 gramo/Kg/dosis
P5	6	1 gramo/Kg/dosis
P6	7	1 gramo/Kg/dosis
	8	No administrada por inestabilidad hemodinámica.
P7	9	1 gramo/Kg/dosis
P8	10	2 gramos/Kg/dosis
P9	11	2 gramos/Kg/dosis
P10	12	2 gramos/Kg/dosis
P11	13	No administrada por inestabilidad hemodinámica.
P12	14	2 gramos/Kg/dosis

TABLA 12. DOSIS ADMINISTRADA DE GAMMAGLOBULINA EN LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

Se identificó que 12 de los 14 eventos recibieron inmunosupresión como manejo asociado a la administración de gammaglobulina. En 11 eventos fue administrado esteroide sistémico (78.5%), en 6 se administró inhibidor de calcineurina (ciclosporina, 42.8%), en un solo evento fue administrado inhibidor de la enzima ácido desoxirribonucleico topoisomerasa II (etopósido, 7.1%) y en 2 eventos no se asoció ningún tipo de inmunosupresión (14.2%) (**Tabla 13**).

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR		
PACIENTE	EVENTO	TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE HLH
P1	1	Metilprednisolona
	2	Metilprednisolona, dexametasona
P2	3	Sin inmunosupresión asociada
P3	4	Metilprednisolona, ciclosporina
P4	5	Ciclosporina, dexametasona
P5	6	Ciclosporina, metilprednisolona, dexametasona.
P6	7	Dexametasona
	8	Dexametasona, hidrocortisona
P7	9	Ciclosporina
P8	10	Ciclosporina, dexametasona, etopósido.
P9	11	Ciclosporina, talidomida, dexametasona.
P10	12	Metilprednisolona
P11	13	Sin inmunosupresión asociada.
P12	14	Dexametasona.

TABLA 13. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.
*En el P1 evento 2, P6 evento 8, se sustituyo el primer esteroide por el indicado en segundo térmico.
**En color verde se indican los pacientes con 2 eventos de HLH.

En los 12 pacientes se registraron 7 defunciones, representando un porcentaje del 58%. (**Tabla 14, Figura 13**).

DESENLACE DE LOS PACIENTES				
PACIENTE	FECHA DE HLH	DESENLACE	FECHA DE DESENLACE	TIEMPO DE DURACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO Y DESENLACE DE LA HLH
P1	12.05.2021	Mejoría	04.06.2021	23 días
	22.07.2021	Defunción	29.07.2021	7 días
P2	10.12.2020	Defunción	11.12.2020	1 día
P3	20.10.2016	Mejoría	05.11.2016	25 días
P4	10.11.2021	Defunción	19.03.2022	129 días
P5	05.05.2016	Defunción	22.10.2016	170 días
P6	30.11.2011	Mejoría	21.12.2011	21 días
	10.05.2023	Defunción	10.05.2023	1 día
P7	07.10.2022	Mejoría	23.12.2022	77 días
P8	01.11.2022	Mejoría	20.12.2022	50 días
P9	12.07.2023	Defunción	17.03.2024	249 días
P10	30.08.2017	Mejoría	14.10.2017	45 días
P11	16.01.2016	Defunción	08.08.2016	205 días
P12	01.02.2008	Mejoría	19.02.2008	18 días

TABLA 14. DESENLACE DE LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

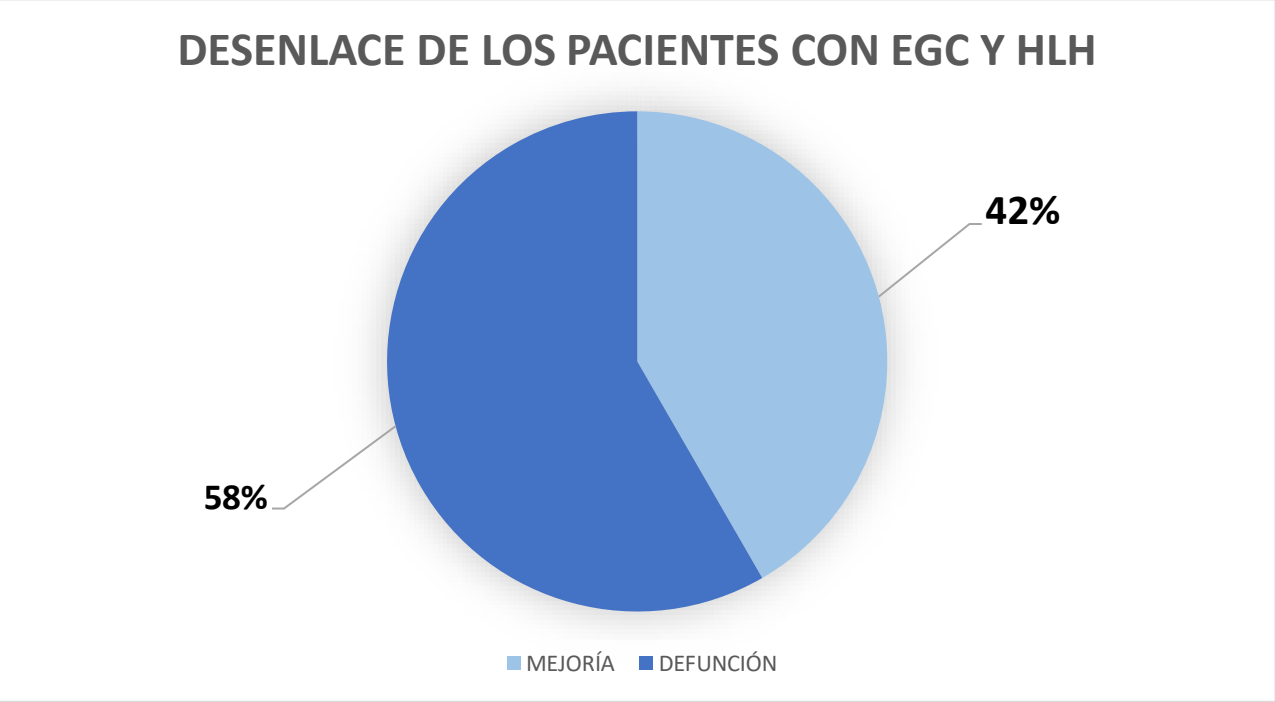


FIGURA 13. DESENLACE DE LOS 14 EVENTOS DE LOS 12 PACIENTES CON EGC Y HLH.

DISCUSIÓN.

En México, no existe un estudio previo que haya identificado las características clínicas de pacientes pediátricos con EGC y HLH. Particularmente en el Instituto Nacional de Pediatría, un hospital de alta especialidad, se han diagnosticado y tratado del 2004 al 2024, sesenta pacientes con EGC. Realizamos una revisión de sus expedientes clínicos para determinar aquellos que cursaron con el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica o que cumplieron con dicho diagnóstico al evaluar los criterios clínicos y paraclínicos de HSCORE post mortem, identificando 12 pacientes con 14 eventos de HLH.

La mayoría de los pacientes fueron originarios de la Ciudad de México, seguido del Estado de México, siendo explicada dicha distribución por la cercanía geográfica. En el presente estudio se identificó que la mayoría de los pacientes con EGC y HLH fueron masculinos, lo cual concuerda con el reporte de ECG y HLH realizado por Vignesh *et al.* (2021) en la India y por el reporte de Bode *et al.* (2015).

Según el reporte de caso realizado por Marzollo *et al.* (2022) el paciente con menor edad con diagnóstico de EGC y HLH se describe como un varón hispano de 11 días de vida y en la cohorte de Vignesh *et al.* (2021) se describe un paciente con edad al diagnóstico de 40 días; en nuestro caso fue identificado como el paciente de menor edad un varón de 1 año 3 meses, con una mediana de edad al diagnóstico de 6 años con 9 meses en los 12 pacientes analizados.

De los 14 eventos detectados, el 75% fueron documentados como HLH en el expediente clínico y en el 25% restantes se diagnosticaron post mortem, es decir que el diagnóstico de HLH se realizó retrospectivamente por cumplimiento de criterios clínicos y paraclínicos en HSCORE, lo cual puede sugerir que existe demora en la sospecha clínica inicial de la asociación entre EGC y HLH. Esto nos demuestra que en cada caso de EGC con infección que ingresa al hospital, debemos estar alertas a la presencia de los diferentes datos clínicos y paraclínicos de HLH.

La infección como detonante de HLH en EGC ya ha sido descrita por Verghese *et al.* (2009). En los pacientes del presente estudio la identificación de un solo agente infeccioso en los eventos de HLH estuvo presente en el 42%, en otro 42% se identificó más de un agente y en el restante 16% no hubo detección. La falta de identificación de un microorganismo, sugiere que no se aisló el agente infeccioso o que hay un detonante inflamatorio inherente a EGC. Sabemos que los pacientes con EGC tienen defectos subyacentes que impulsan la inflamación, por un defecto en la NADPH que regula las vías inflamatorias.

En la literatura existen reportes de EGC y HLH asociados al complejo *Burkholderia cepacia*, sin embargo, en nuestro medio solo se presentó el aislamiento en dos pacientes. El patógeno más frecuente fue *Salmonella* spp. en el 26.7% de los pacientes; en México la infecciones por *Salmonella* spp., son frecuentes y se asocian al consumo de alimentos contaminados de origen vegetal (40).

Otros patógenos frecuentemente identificados en nuestra población incluyeron: *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp., *Streptococo spp*., *Proteus mirabilis*, *E. Coli* enteroagregativa, *Aspergillus* spp., rhinovirus, rotavirus, sapovirus, SARS Cov-2. En Latinoamérica la cohorte de Conti *et al*. (2022) se describe como uno de los agentes más importantes en la EGC al bacilo de Calmette-Guérin (41). No existen reportes previos de EGC y HLH asociadas a infecciones como SARS Cov-2, sin embargo se encuentra bien documentada que la respuesta inmunológica frente a SARS Cov-2 causa una tormenta de citocinas que condiciona hiperinflamación (42).

Considerando los criterios de HSCORE se identificó que la fiebre era variable, con un intervalo registrado entre los 38.1°C y los 40°C, sin poder establecer un valor predominante. La hepatoesplenomegalia se presentó en el 57% de los eventos, hepatomegalia en 36% y esplenomegalia en 7%. Se observó que el 43% de los eventos tenían tres linajes celulares afectados (leucocitos, eritrocitos o plaquetas), el 36% solo un linaje afectado y 21% con dos linajes afectados. En cuanto a los parámetros bioquímicos de los 12 pacientes con EGC y HLH, se identificó un nivel de ferritina mínimo de 459 ng/mL, máximo de 74169 ng/mL, con una mediana de 3269.5 ng/mL. Con un nivel de triglicéridos mínimo de 150 mg/dL, máximo de 568, mediana de 395; fibrinógeno con un valor mínimo de 59 mg/dL, máximo de 1079, mediana de 176; una AST con un valor mínimo de 13 UI/L, un valor máximo de 755 IU/L, mediana de 204 UI/L. En el 42% de los pacientes se realizó un aspirado de médula ósea, en el cual se reportó hemofagocitosis; en el restante 58% no se realizó dicho procedimiento debido a la gravedad clínica. En comparación, Vignesh *et al*. (2021), corroboró la hemofagocitosis en médula ósea en todos sus pacientes. Debido a la importancia en su diagnóstico sugerimos que se realice en todos los pacientes con sospecha de HLH.

En los pacientes estudiados llamó la atención que el P1 y P6 presentaron 2 eventos de HLH, con un puntaje que oscilo entre los 174-262 puntos (54 a >99% de porcentaje de probabilidad de su desarrollo), llamando la atención que el grado de severidad fue mayor en el segundo evento, hasta donde se tiene conocimiento, no se han reportado pacientes con EGC y múltiples eventos de HLH. De igual forma, resulta relevante describir que el P5, P9 y P11 tuvieron un periodo de tiempo muy prolongado de HLH, sin disminución de los parámetros de HSCORE, con un desenlace fatal.

En cuanto al tratamiento de HLH en EGC, los reportes de Parekh *et al.* (2011) y Vignesh *et al.* (2021) indican como pilares del tratamiento a la antibioticoterapia especifica, asociada a gammaglobulina intravenosa y esteroide sistémico, al igual que en los 12 pacientes descritos aquí. Once de los 14 eventos registrados fueron tratados con gammaglobulina de 1-2 g/Kg/dosis. Seis eventos recibieron dosis de 1 gramo/Kg (43%), 5 eventos recibieron dosis de 2 gramos/Kg (36%), 3 eventos no recibieron gammaglobulina (P2, P6 en su segundo evento, P11) (21%) por inestabilidad hemodinámica. Doce eventos (85.7%) contaron con inmunosupresión asociado a la administración de gammaglobulina, esteroides sistémicos en el

78.5%, inhibidor de calcineurina (ciclosporina) en el 42.8%, etopósido en 7.1% y en el 14.2% no se asoció ningún tipo de inmunosupresión.

La mortalidad descrita en la literatura no está bien definida para los casos de EGC y HLH, sin embargo, de acuerdo a los pacientes descritos por Maignan et al. (2013) con EGC, HLH e infección por *Burkholderia cepacia*, afirma que 2 de cada 5 pacientes fallecieron; de igual forma, en la cohorte reportada por Vignesh *et al.* en la India se reportó que 3 de los 5 pacientes con EGC y HLH, con infección por *Nocardi* spp*., Burkholderia cepacia* y *Candida albicans*, fallecieron. En el presente estudio fueron registrados un 42% de defunciones sin un patógeno prevalente asociado.

La EGC cuenta con características y mecanismos subyacentes que impulsan la inflamación desregulada en ausencia de ROS derivados del estallido respiratorio, en el que los leucocitos fagocíticos sintetizan y secretan múltiples mediadores de inflamación. Esta inflamación puede ser aguda o persistente, con respuesta excesiva que se puede ver en el contexto de una infección activa o en ausencia de esta y que puede condicionar al desarrollo de linfohistiocitosis hemofagocítica.

La asociación de EGC y HLH en los pacientes pediátricos se encuentra poco descrita en la literatura, limitándose en su mayoría solo a informes de casos clínicos aislados, existiendo aún brechas importantes en la determinación de la prevalencia, características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes, lo que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico.

CONCLUSIÓN.

Actualmente, la caracterización clínica de los pacientes con EGC y HLH está poco descrita, lo que dificulta la realización de un diagnóstico oportuno de esta asociación patológica. En el presente trabajo se evidenció que existe un importante factor intrínseco relacionado con la EGC que favorece el desarrollo de complicaciones inflamatorias. Además, se determinó que la presencia de un cuadro infeccioso (en particular la infección por Salmonella spp. y M. tuberculosis), es un factor predisponente clave para el desarrollo de HLH en la población estudiada. Los hallazgos clínicos y bioquímicos fueron muy similares a los reportados en la literatura y la herramienta de evaluación validada para determinar la probabilidad diagnóstica de HLH fue el HSCORE. No obstante, llama la atención la identificación de más de un evento de HLH en un mismo paciente, así como el periodo de presentación de estos eventos. Cabe destacar que hasta el 25% de los pacientes recibió el diagnóstico de HLH post mortem, basándose en las características clínicas y paraclínicas registradas en sus expedientes, lo que refleja una demora en el diagnóstico y tratamiento debido a la ausencia de sospecha clínica inicial. En conclusión, la caracterización clínica realizada en este estudio es una herramienta útil para sensibilizar al personal médico y fomentar un diagnóstico oportuno, lo cual podría tener un impacto significativo en la morbimortalidad asociada a estas enfermedades.

REFERENCIAS.

1. El-Mokhtar MA, Salama EH, Fahmy EM, Mohamed ME. “Clinical Aspects of Chronic Granulomatous Disease in Upper Egypt”. Immunol Invest. 2021;50(2–3):139–51.
2. Stimpson PJ, Marks DJ. Leading articles in medical journals in 1966. Br J Hosp Med. el 1 de octubre de 2016;77(Sup10):575–7.
3. Khalili N, Mohammadzadeh I, Khalili N, Heredia RJ, Zoghi S, Boztug K, et al. BCGitis as the primary manifestation of chronic granulomatous disease. IDCases. el 1 de enero de 2021;23.
4. Registro LASID [Internet]. [citado el 13 de junio de 2024]. Disponible en: https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2024-04
5. Daniel Ramón Hernández Salcedo C. Chronic granulomatous disease. Enfermedad granulomatosa crónica [Internet]. Vol. 33, Med Int Méx. 2017 mayo. 2017. Disponible en: www.medicinainterna.org.mxcasoclínico
6. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. J Clin Immunol [Internet]. el 1 de abril de 2020 [citado el 12 de junio de 2024];40(3):475–93. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-020-00750-5
7. Roth IL, Salamon P, Freund T, Gadot YBD, Baron S, Hershkovitz T, et al. Novel NCF2 Mutation Causing Chronic Granulomatous Disease. J Clin Immunol. el 1 de octubre de 2020;40(7):977–86.
8. Gisela Ramírez-Vargas N, Berrón-Ruiz LR, Berrón-Pérez R, Blancas-Galicia L. Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras Chronic granulomatous disease diagnosis: Patients and carriers [Internet]. Vol. 58, Rev Alergia Mex. 2011. Disponible en: www.elsevier.es
9. Toledo M, Campos A, Scheffler-Mendoza S, León-Lara X, Onuma-Zamayoa H, Espinosa S, et al. Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. Vol. 68, Revista Alergia Mexico. Nieto Editores; 2021. p. 198–205.
10. López-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Chronic granulomatous disease. Update and review. Rev Alerg Mex. 2019;66(2):232–45.
11. León-Lara X, Rodríguez-D’Cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taipe IL, Espinosa-Padilla S, et al. Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease. Rev Alerg Mex. el 1 de febrero de 2021;67(4):370–80.
12. Grammatikos A, Gennery AR. Inflammatory Complications in Chronic Granulomatous Disease. Vol. 13, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
13. Gennery AR. Progress in treating chronic granulomatous disease. Vol. 192, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 251–64.

14. Baxter J, Smith D, Webb C. Adult-diagnosed Chronic Granulomatous Disease: The Need to Increase Awareness. Mil Med. el 4 de enero de 2023;188(1–2):e410–1.
15. Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AFA, Arozarena-Fundora R, Gopaul D, Soodeen S, Asin-Milan O, et al. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. Vol. 11, Microorganisms. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
16. Parekh C, Hofstra T, Church JA, Coates TD. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with chronic granulomatous disease. Pediatr Blood Cancer. marzo de 2011;56(3):460–2.
17. Definición de linfohistiocitosis hemofagocítica - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linfohistiocitosis-hemofagocitica
18. Henter JI, Horne A, Aricó M, Maarten Egeler R, Filipovich AH, Imashuku S, et al. REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2007 [citado el 12 de junio de 2024];48:124–31. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.21039
19. Valentine G, Thomas TA, Nguyen T, Lai YC. Chronic granulomatous disease presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report. Pediatrics. el 1 de diciembre de 2014;134(6):e1727–30.
20. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis and Rheumatology. 2014;66(9):2613–20.
21. Montiel López L, Gabriel J, Calleja P, Domínguez Cherit G. Medicina Interna de México Volumen 21, Núm. 1, enero-febrero [Internet]. 2005, 75-81. Disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx
22. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. An Pediatr (Engl Ed). el 1 de agosto de 2018;89(2):124.e1-124.e8.
23. Bode SFN, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: Implications for differential diagnosis and pathogenesis. Haematologica. el 6 de julio de 2015;100(7):978–88.
24. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious manifestations and complications of chronic granulomatous disease. J Pediatric Infect Dis Soc. el 9 de mayo de 2018;7:S18–24.
25. Schäppi MG, Jaquet V, Belli DC, Krause KH. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. Vol. 30, Seminars in Immunopathology. 2008. p. 255–71.
26. Giardino G, Cicalese MP, Delmonte O, Migliavacca M, Palterer B, Loffredo L, et al. NADPH oxidase deficiency: A multisystem approach. Vol. 2017, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi Limited; 2017.
27. Al-Khodor S, Marshall-Batty K, Nair V, Ding L, Greenberg DE, Fraser IDC. Burkholderia cenocepacia J2315 escapes to the cytosol and actively subverts

autophagy in human macrophages. Cell Microbiol. marzo de 2014;16(3):378–95.
28. Maignan M, Verdant C, Bouvet GF, Van Spall M, Berthiaume Y. Undiagnosed Chronic Granulomatous Disease, Burkholderia cepacia complex Pneumonia, and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Deadly Association . Case Rep Pulmonol. 2013;2013:1–5.
29. Valvano MA. Intracellular survival of burkholderia cepacia complex in phagocytic cells. Vol. 61, Canadian Journal of Microbiology. Canadian Science Publishing; 2015. p. 607–15.
30. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 63, Annual Review of Medicine. 2012. p. 233–46.
31. Álvarez-Cardona A, Rodríguez-Lozano AL, Blancas-Galicia L, Rivas-Larrauri FE, Yamazaki-Nakashimada MA. Intravenous immunoglobulin treatment for macrophage activation syndrome complicating chronic granulomatous disease. J Clin Immunol. abril de 2012;32(2):207–11.
32. Martín A, Marques L, Soler-Palacín P, Caragol I, Hernandez M, Figueras C, et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome in patients with chronic granulomatous disease. Pediatric Infectious Disease Journal. agosto de 2009;28(8):753–4.
33. Van Montfrans JM, Rudd E, Van Corput L De, Henter JI, Nikkels P, Wulffraat N, et al. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in x-linked chronic granulomatous disease associated with a perforin gene variant. Pediatr Blood Cancer. abril de 2009;52(4):527–9.
34. Marzollo A, Conti F, Rossini L, Rivalta B, Leonardi L, Tretti C, et al. Neonatal Manifestations of Chronic Granulomatous Disease: MAS/HLH and Necrotizing Pneumonia as Unusual Phenotypes and Review of the Literature. J Clin Immunol. el 1 de febrero de 2022;42(2):299–311.
35. Hisano M, Sugawara K, Tatsuzawa O, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by Burkholderia cepacia complex in a woman with chronic granulomatous disease. J Med Microbiol. mayo de 2007;56(5):702–5.
36. Theran-León. Coinfección aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica complicada con síndrome hemofagocítico. Informe de caso. Revista 16 de abril [Internet]. [citado el 4 de julio de 2024]. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1551
37. Sirinavin S, Techasaensiri C, Pakakasama S, Vorachit M, Pornkul R, Wacharasin R. Hemophagocytic syndrome and Burkholderia cepacia splenic microabscesses in a child with chronic granulomatous disease. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. septiembre de 2004 [citado el 16 de enero de 2024];23(9):882–4. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2004/09000/hemophagocytic_syndrome_and_burkholderia_cepacia.25.aspx
38. Vignesh P, Loganathan SK, Sudhakar M, Chaudhary H, Rawat A, Sharma M, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children with Chronic Granulomatous Disease—Single-Center Experience from North India. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. el 1 de febrero de 2021;9(2):771-782.e3.

39. Verghese VP, Friberg IK, Cherian T, Raghupathy P, Balaji V, Lalitha MK, et al. Community effect of haemophilus influenzae type b vaccination in India. Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(8):738–40.
40. Contreras-Soto M. B., Medrano-Félix J. A., Ibarra-Rodríguez J. R., Martínez-Urtaza J., Chaidez Q. C., Castro-del Campo N.. Los últimos 50 años de Salmonella en México: Fuentes de aislamiento y factores que influyen en su prevalencia y diversidad. Revista bio ciencias [revista en la Internet]. 2019 [citado 2025 Abr 09] ; 6(spe): e540. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-33802019000200101&lng=es.
41. Peñafiel-Vicuña AK, Guzmán-Cotaya R, Reynoso AG, Palma-Chan AG, Baeza-Bastarrachea R, García-Ruelas SA, et al. Bacillus Calmette-Guérin infection and chronic granulomatous disease due to new pathogenic variants in the NCF2 gene in the Mayan ethnic group. Report of two cases. Rev Alerg Mex. el 1 de octubre de 2022;69(4):220–7.
42. Hiti L, Markovič T, Lainscak M, Farkaš Lainščak J, Pal E, Mlinarič-Raščan I. The immunopathogenesis of a cytokine storm: The key mechanisms underlying severe COVID-19. Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2025.

ANEXOS.

ANEXO 1. HSCORE.

Table 4. The HScore

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).
† Defined as a hemoglobin level of ≤9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of ≤5,000/mm^3 and/or a platelet count of ≤110,000/mm^3.

Variables descritas en la tabla original del artículo “Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic síndrome” L Fardet, L Galicier, O Lambotte *et al*. Arthritis & Rheumatology (2014) (20).

ANEXO 2. ENLACE HSCORE.

http://saintantoine.aphp.fr/score/

Enlace directo a la calculadora HSCORE del L’hôpital Saint-Antoine, adaptado del *manuscrito* “Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic síndrome” de L Fardet, L Galicier, O Lambotte *et al*. Arthritis & Rheumatology (2014).