



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DESCRIBIR LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA A TRAVÉS DE LA MONITORIZACIÓN
PERIÓDICA DE DHL, COLESTEROL, FERRITINA Y
TRIGLICÉRIDOS”.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN:**

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DRA. MARIA DOLORES VALENCIA RIVAS

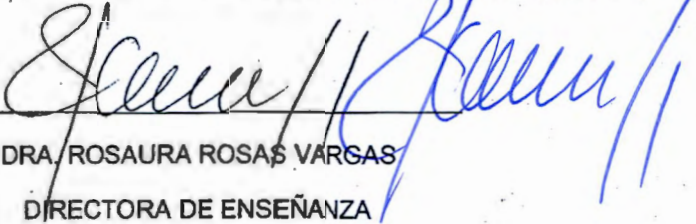
TUTOR: DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA




MEXICO, DF. MAYO DEL 2015

TÍTULO:


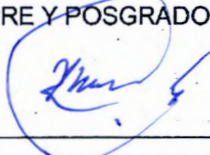
**"DESCRIBIR LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA A TRAVÉS DE LA MONITORIZACIÓN
PERIÓDICA DE DHL, COLESTEROL, FERRITINA Y TRIGLICÉRIDOS".**



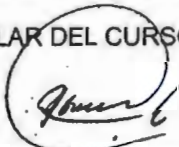
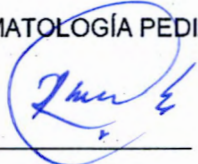
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



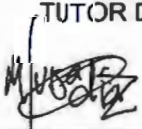

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS

M.C. LUIS DIAZ GARCIA
TUTOR ASesor METODOLÓGICO



DEDICATORIAS

A Dios, por haberme permitido vivir y disfrutar este gran sueño, y darme la fortaleza necesaria durante esta última etapa de mi estancia en este Instituto.

A mis padres, por ser los mejores padres que Dios me pudo haber dado, gracias por sus innumerables enseñanzas, y su inmensa fortaleza.

A mis hermanos Tony, Eli y Migue, por ser un pilar importante en mi existencia, agradezco su presencia en mi vida.

A mis maestros, en especial al Dr. Paredes, ejemplo de vida, un maestro incomparable, y a todos aquellos maestros que han hecho eco en mí para querer ser mejor persona, mejor ser humano y mejor médico.

A mis niños hermosos del servicio de hematología, que me han dado la mejor lección de vida, los llevo en mi corazón, y aquellos que ya no nos acompañan en este plano terrenal, solo puedo decir gracias....

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5-6
ANTECEDENTES.....	7-20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACIÓN.....	20-21
OBJETIVO GENERAL.....	22
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
MATERIAL Y MÉTODO.....	23
POBLACIÓN.....	23
UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	24
CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	24
VARIABLES.....	24-25
ANALISIS ESTADISTICO.....	25
METODO.....	25
RESULTADOS.....	26-39
DISCUSIÓN.....	40-41
CONCLUSÓN.....	42
ASPECTOS ETICOS.....	43
FACTIBILIDAD.....	43
CRONOGRAMA.....	43
BIBLIOGRAFIA	44-45
ANEXO 1.....	46

Describir la evolución de los pacientes pediátricos con Linfohistiocitosis Hemofagocítica, en el Instituto Nacional de Pediatría a través de la monitorización periódica de DHL , colesterol, ferritina y triglicéridos.

RESUMEN

Introducción: La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un estado hiperinflamatorio, causado por una respuesta inmune no controlada y disfuncional. Se caracteriza por la activación y proliferación masiva de células T y macrófagos, permitiendo una marcada hipercitocinemia. La disminución o ausencia de células Natural Killer (NK) y citotoxicidad de linfocitos T CD8(+) es una de las características de LHH que permite un daño en la regulación de la respuesta inmune. (1)

Los signos más frecuentes de LHH son fiebre por \pm 7 días, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, linfadenopatía, rash en piel que ocurren al momento de presentación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. En 2004 la sociedad del histiocito desarrollo las guías actuales de diagnóstico de LHH. De acuerdo a éstas guías (HLH-2004), al menos 5 de 8 criterios se deben cumplir para el diagnóstico de LHH. Fiebre, esplenomegalia, citopenias que afecten 2 líneas celulares (Hb -9.0gr/dl , y en niños -10 gr/dl , plaquetas -100×10^9 , neutrófilos $-1.0 \times 10^9/\text{L}$, hiperferritinemia ($+500\text{ mcg/L}$), hipertrigliceridemia ($+3.0\text{ mmol/L}$) y/o hipofibrinogenemia (-1.5g/L), hemofagocitosis en médula ósea (MO), bazo, hígado, o ganglios linfáticos, elevación de los niveles de receptor alfa soluble de IL-2 (sCD25) $+ 2,400\text{ U/ml}$ y baja o ausente actividad de las células NK.

La presencia de mutaciones en genes de LHF detectados por técnica moleculares, es suficiente para establecer el diagnóstico, independientemente del número de los criterios diagnósticos cumplidos de acuerdo con la HLH-2004. (11)

Objetivo: Describir la evolución de los pacientes pediátricos con LHH del Instituto Nacional de Pediatría a través de la monitorización periódica de parámetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos, DHL y ferritina).

Justificación: A pesar de considerarse una enfermedad rara, en el servicio de hematología pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría hemos observado aproximadamente 6 casos por año. De ahí la importancia de realizar este estudio, no sólo para describir la epidemiología, sino también los factores pronósticos en este tipo de pacientes.

Método: Se realizará la revisión de expedientes clínicos del 1 junio de 1995 al 28 de febrero del 2015 de aquellos pacientes menores de 18 años de edad, con el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, se incluirán a todos aquellos que cumplan con todas las variables a evaluar, la información será capturada en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1) obtenida de la sección de concentrados de laboratorios del expediente clínico, todos los consignados, así como también de los concentrados del servicio de hematología pediátrica.

Antecedentes:

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un estado hiper-inflamatorio, causado por una respuesta inmune no controlada y disfuncional. Se caracteriza por la activación y proliferación masiva de células T y macrófagos, permitiendo una marcada hipercitocinemia. La disminución o ausencia de células Natural Killer (NK) y citotoxicidad de linfocitos T CD8(+) es una de las características de LHH que permite un daño en la regulación de la respuesta inmune. (1)

LHH es un síndrome hiper-inflamatorio con alta mortalidad aún con tratamiento apropiado. (2)

Se ha aprendido mucho acerca de LHH en los últimos 75 años desde que fue descubierto por primera vez. Una de las primeras descripciones de la enfermedad fue en 1939, cuando Scott y Robb-Smith describieron un desorden caracterizado por eritrofagocitosis por histiocitos proliferando en el sistema linfo-reticular y llamado "reticulosis medular histiocítica". Posteriormente en 1952 se describió una forma familiar de LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHF). (3)

LHF fue ampliamente descrita por Farquhar y Claireaux con los casos de 2 hermanos que fallecieron de LHH, posteriormente en 1958, otro hermano de esta misma familia se encontraba afectado. Risdall fue de los primeros en describir la asociación viral con LHH y propuso que la condición debía llamarse LHH asociada a virus. En los años siguientes, los investigadores han reconocido el amplio alcance de la enfermedad, y el hecho de que la infección usualmente desencadena tanto la forma primaria como secundaria de LHH. (3)

Es un síndrome de excesiva activación inmune que pone en peligro la vida. Frecuentemente afecta a niños desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, pero se puede observar en niños y adultos de todas las edades. Puede ocurrir como un desorden familiar o esporádico y puede ser desencadenado por una amplia variedad de eventos que interrumpen la homeostasis inmune. La infección es un desencadenante común tanto en los casos de predisposición genética como en los casos esporádicos. (4)

LHH es un síndrome pediátrico, Los niños son los más comúnmente afectados, con mayor incidencia en menores de 3 meses, la relación hombre-mujer es cercana a 1:1; en adultos puede haber una ligera predisposición en hombres. Basado en la incidencia de varios centros pediátricos de tercer nivel, se estima que aproximadamente 1 niño de cada 3000 hospitalizados tiene LHH. Las revisiones anteriores de la epidemiología reportan una incidencia mucho más baja, reflejando el infra-diagnóstico de la enfermedad. En una serie de casos de 1970 se reportaba una incidencia de 1.2 niños por millón por año. (4)

En general, se estima LHH en menores de 18 años de edad, de diferentes etnias y razas corresponde aproximadamente a 1 en 100,000 casos. (3)

Aunque la incidencia de LHF se ha estimado aproximadamente 1 en 50,000-300,000 RNV (recién nacidos vivos), la mayoría de los médicos no pueden distinguir LHF de otras enfermedades si el paciente es el primer hijo, ó en ausencia de hermanos afectados. LHF tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, aunado a una alta incidencia de consanguineidad de los padres. (5)

El inicio de LHF ocurre de manera típica dentro del primer año de vida en el 70-80% de los casos, el número de pacientes menores de 6 meses es especialmente alto. La distribución por sexo en LHF es igual, con ligero predominio en niños. (5)

LHH puede ser genética o adquirida por una variedad de condiciones en ausencia de condiciones genéticas predisponentes. (6)

LHF es una enfermedad rara, con herencia autosómica recesiva. Se han identificado 4 defectos genéticos, todos los genes involucrados en la función de exocitosis de gránulos citotóxicos (6)

La función de los gránulos mediada por linfocitos T citotóxicos es esencial para el control de la infección así como la regulación y la terminación de la respuesta inmune. La mutación en los genes que codifican proteínas esenciales para la vía de los gránulos citotóxicos permite la LHF. Basado en la etiología genética, se clasifican en 5 subtipos LHF-1 a LHF-5. (7)

La mutación en LHF-1 permanece sin identificarse, pero el defecto se encuentra en el cromosoma 9q21.3; LHF-2 es secundario a mutaciones que codifican el gen de perforina (PRF-1); LHF-3 es por mutación en los genes que codifican Munc-13-4 (UNC13D), LHF-4 por mutación en sintaxina 11 (STX-11), y LHF-5 por mutación en sintaxina unida a proteína 2 (STXBP2). (7)

LHF-1 representa aproximadamente el 10% de todas las formas de LHF. LHF-2 corresponde al 13-50% de los pacientes con LHF, LHF-3 representa 17-30% de los pacientes con LHF, LHF-4 representa aproximadamente 10%, LHF-5 corresponde aproximadamente al 6-13%. (8)

Síndromes de Inmunodeficiencia asociados con albinismo que incluyen Síndrome de Chédiak-Higashi (CHS), Síndrome de Griscelli tipo II (GSII), Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II (HPII), predisponen para el desarrollo de LHH. Estos pacientes muestran varios grados de albinismo parcial, disfunción plaquetaria e inmunodeficiencia, además del riesgo de desarrollar LHH. Los genes afectados en CHS, GSII y HPII se encuentran involucrados en la función de los gránulos mediada por linfocitos T citotóxicos. El inicio de LHH en pacientes con éstos síndromes tiende a ser más tardía que en pacientes con LHF. (1)

Otras inmunodeficiencias que predisponen a LHH incluyen Síndrome linfoproliferativo ligado al X (1 y 2) y deficiencia de CD27. (1)

La LHH adquirida o secundaria se debe a una variedad de condiciones subyacentes y son más frecuentes que las formas primarias o genéticas. Las infecciones, enfermedades malignas, enfermedades autoinmunes son las causas más comunes. En una encuesta nacional en Japón, +90% de niños con LHH eran secundarias o adquiridas. (6)

Casos tanto familiares como esporádicos son a menudo precipitados por infecciones, más frecuentemente virales. Aunque los virus son los agentes que con mayor frecuencia se asocian con LHH, también se ha implicado una amplia de patógenos que incluye: Hongos, bacterias, micobacterias y parásitos. (9)

Todos los pacientes que cumplen criterios para LHH, deben ser examinados para infecciones precipitantes, incluyendo hemocultivo, urocultivo, radiografía de tórax, serología para virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y herpes virus tipo 6 (HVS-6). Un

estudio Japonés estimó la incidencia anual de LHH 1 en 800,000 personas por año, 90% de éstos siendo secundarios y 1/3 de éstos relacionado a VEB. (3)

La causa más común de LHH secundaria es la infección. Los desencadenantes infecciosos incluyen virus (VEB, CMV, HIV, HVS-6), Bacterias (mycobacterias, mycoplasma), parásitos (Leishmania, plasmodium) y hongos (candida, criptococo). Las infecciones por VEB y Leishmania son los desencadenantes más frecuentes. (1)

El VEB, es el agente precipitante mejor conocido y el que con mayor frecuencia se asocia con ésta enfermedad. Es el desencadenante de LH, en el 74% de los niños y en el 30% de los adultos. Se ha observado mayor incidencia en los países asiáticos. La mayoría de los pacientes con LH asociada a VEB se presentan con una mononucleosis atípica, de curso prolongado. De todas las infecciones asociadas con LHH, la infección por VEB tiene el peor pronóstico, sobre todo, en presencia de trastornos hereditarios subyacentes. (9)

LHH en condiciones autoinmunes y procesos auto-inflamatorios se denomina síndrome de activación de macrófago (MAS), y puede ser tan severa como otras formas de LHH, la mayor prevalencia se encuentra en artritis idiopática juvenil (AIJ's) (6)

MAS se desarrolla más frecuentemente en niños con AIJ's y menos frecuentemente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y enfermedad de Kawasaki. Se ha encontrado disminución de la expresión de perforina y reducción de la citotoxicidad de las células NK o células T CD8 (+) en

algunos pacientes con MAS, así como mutaciones heterocigotos en genes que participan en la citotoxicidad mediada por gránulos (8)

Las infecciones y enfermedades reumatológicas son las 2 causas más comunes de LHH secundaria en niños. (7)

LHH ha sido reportada en linfomas o leucemias de linaje NK o T. También se ha encontrado en asociación con linfoma anaplásico, leucemia linfoblástica B temprana, leucemias mieloides, tumores mediastinales de células germinales, y rara vez con tumores sólidos. Muchos de estos pacientes tienen infecciones bacterianas, virales o fúngicas que pueden servir como desencadenante para LHH en el contexto de disfunción del sistema inmune que ha ocurrido por la quimioterapia para la enfermedad maligna o por producción de citosinas de las células malignas (10)

Los signos más frecuentes de LHH son fiebre por \pm 7 días, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, linfadenopatía, rash en piel que ocurren al momento de presentación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. En 2004 la sociedad del histiocito desarrollo las guías actuales de diagnóstico de LHH. De acuerdo a éstas guías (HLH-2004), al menos 5 de 8 criterios se deben cumplir para el diagnóstico de LHH. Fiebre, esplenomegalia, citopenias que afecten 2 líneas celulares (Hb -9.0gr/dl , y en niños -10 gr/dl , plaquetas $-100 \times 10^{(9)}$, neutrófilos $-1.0 \times 10^{(9)/L}$, hiperferritinemia ($+500\text{ mcg/L}$), hipertrigliceridemia ($+3.0\text{ mmol/L}$) y/o hipofibrinogenemia (-1.5g/L), hemofagocitosis en médula ósea (MO), bazo, hígado, o ganglios linfáticos, elevación de los niveles de receptor alfa soluble de IL-2 (sCD25) $+ 2,400\text{ U/ml}$ y baja o ausente actividad de las células NK.

La presencia de mutaciones en genes de LHF detectados por técnica moleculares, es suficiente para establecer el diagnóstico, independientemente del número de los criterios diagnósticos cumplidos de acuerdo con la HLH-2004. (11)

Fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y citopenias son los síntomas cardinales de LHH, linfadenopatía, rash, ictericia, síntomas neurológicos como crisis convulsivas ó parálisis de nervios craneales son menos frecuentes. Las características de laboratorio incluyen elevación de triglicéridos, ferritina, transaminasas, bilirrubinas y DHL y disminución de fibrinógeno. (12)

La presencia de hemofagocitosis puede encontrarse ausente inicialmente, pero usualmente se encuentra con la progresión de la enfermedad. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra elevación de la celularidad o incremento en el contenido de proteínas en más de la mitad de los pacientes. Una de las características de LHH, tanto en las formas genéticas como adquiridas es el daño o ausencia en la función de las células NK, y células T citotóxicas. (13)

La fiebre es resultado de altos niveles de Interleucinas, esplenomegalia es el resultado directo de infiltración por los linfocitos y macrófagos. Las citopenias se explican por la presencia de altas concentraciones en factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), e interferón gamma (IFN-gamma), así como efecto directo de la hemofagocitosis, la elevación de triglicéridos es secundaria a disminución de actividad de la lipoprotein lipasa iniciada por el incremento de TNF-alfa. La elevación de ferritina +10,000 microgramos/L se ha demostrado que tiene una sensibilidad del 90%, y 96% de especificidad para LHH. La ferritina se cree que se acumula durante el proceso anti-inflamatorio de captación de macrófagos de heme

a través del receptor CD 163. Las altas concentraciones de IL-2 soluble es producida por linfocitos activados. (14-17)

Los signos y síntomas iniciales de LHH pueden simular problemas comunes como fiebre de origen desconocido ó sepsis. La confusión con diagnósticos como infección, enfermedades auto-inmunes, hepatitis, falla orgánica múltiple, encefalitis, malignidades no excluyen el diagnóstico de LHH. Las pistas importantes son un niño enfermo de manera aguda con fiebre inexplicable, rash ó síntomas neurológicos. Historia clínica de inmunodeficiencia debe hacernos pensar en LHH. Historia familiar de consanguineidad, abortos recurrentes espontáneos, ó hermanos con LHH (o síntomas sugerentes de LHH no diagnosticada) deben obligar a una evaluación rápida para LHH. (18)

Los signos clínicos tempranos más prominentes en un estudio incluyeron fiebre 91%; hepatomegalia 90%, esplenomegalia 84%, signos neurológicos 47%, rash 43%, linfadenopatía 42% (19)

En otro estudio se encontró que 75% de los pacientes con LHH tenían síntomas de involucro de SNC que simulan encefalitis. Los pacientes con LHH desarrollan falla hepática con marcada elevación de bilirrubina, pancitopenia, coagulopatía, falla renal anunciada por hiponatremia y falla pulmonar similar a síndrome de distress respiratorio con infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax. (20)

Las principales manifestaciones en MAS incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada (CID), las citopenias son hallazgos posteriores, en pacientes con AIJ's inicial pueden presentar neutrofilia y trombocitosis durante la fase activa de la enfermedad. En el

contexto de enfermedades reumatológicas, hemofagocitosis en médula ósea o en otros tejidos es un hallazgo importante. MAS puede ser la primera manifestación de una AIJ's, la presencia de infecciones, brotes de la enfermedad de base ó cambio en el tratamiento pueden desencadenar MAS. (21)

Los defectos en la función de las células NK y células T citotóxicas se han encontrado en pacientes con LHH. Esto resulta en una inapropiada inactivación de células T y macrófagos, lo cual produce citocinas inflamatorias, incluyendo IFN-Gamma, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-12 receptor alfa soluble de IL-2 (sCD25). La hipercitocinemia generada por las células T activadas y macrófagos resulta en disfunción orgánica múltiple que puede conducir rápidamente a la muerte. (22,23)

A pesar de que LHH se caracteriza por proliferación y activación de macrófagos con hemofagocitosis, muy pocos estudios se orientan a la investigación de los macrófagos en sí. Los marcadores fenotípicos expresados por macrófagos en pequeñas series de pacientes con LHH primaria comprende receptores de complemento (CD35, CD 21, CD 11b), CD 36, y marcadores de "activación" como CD25, CD 30, mientras que los de los pacientes con LHH secundaria o controles sanos no lo hacen. (24)

Los linfocitos T en:

- a) LHF; LHF es un enfermedad autosómico recesiva de la infancia temprana, caracterizada por una acumulación no maligna e infiltración multivisceral de células T activadas, principalmente T CD8 (+) y macrófagos posterior a una infección viral. Los estudios genéticos mapearon la enfermedad asociada a cromosoma 9q21.3-22 (gen de

LHF-1), cromosoma 10q21 (gen de LHF-2), el gen codifica la perforina, una proteína membrano-lítica expresada en los gránulos citoplásmicos de linfocitos T citotóxicos y células NK, responsable de la muerte inducida en células diana. (25-27)

- b) GS, es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por albinismo en piel y cabello, incremento en la susceptibilidad para las infecciones, la fase acelerada con LHH pone en riesgo la vida. La correlación genotipo-fenotipo sugiere que un curso y resultado de esta enfermedad depende del sitio y tipo de mutación genética. Las mutaciones en RAB27A causa LHH. Las células T deficientes en RAB27A, tienen el contenido de gránulos normal pero la liberación es deficiente, permitiendo defectos en la actividad de los linfocitos T y una expansión incontrolada de linfocitos. (28)
- c) CHS es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva caracterizado por hipo-pigmentación, infecciones bacterianas severas recurrentes, tendencia a sangrado, daño neurológico. La mayoría de los pacientes con CHS entran a fase acelerada en la infancia temprana, frecuentemente posterior a exposición inicial a VEB y desarrollan LHH severa requiriendo trasplante alogénico de MO. Los pacientes con CHS expresan linfocitos T deficientes y células NK activadas, aunado a incapacidad de secretar gránulos gigantes contenidos en proteínas líticas. (29)
- d) VEB, una amplia variedad de condiciones clínicas incluyen mononucleosis infecciosa, infección crónica por VEB, LHF, síndrome

linfoproliferativo ligado al X, y linfomas, permiten LHH secundaria a VEB.(30)

Las células NK, su función es defectuosa en pacientes con LHF, especialmente en las madres, este defecto es más frecuentemente observado en involucro a SNC, niños muy pequeños con deficiencia en la actividad de las células NK, y/o involucro de SNC, tienen riesgo de desarrollar LHF fatal. (31)

En Corea se realizó un estudio, de niños y adolescentes con LHH, fueron un total de 251 pacientes diagnosticados con LHH entre 1996 y 2011, registrados de 22 instituciones coreanas. 25 pacientes (10%) fueron diagnosticados con LHF, 64 (25%) con LHH secundaria, y 162 (65%) LHH no especificada. 123 hombres y 128 mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 3.2 años, 43 pacientes menores de 1 año (17%), al momento de la presentación inicial, casi todos tenían fiebre, y la mayoría tenían hepato-esplenomegalia, la esplenomegalia fue más prevalente en LHF, que en LHH secundaria. De 233 pacientes evaluables, 41 (17.6%) tenían síntomas neurológicos. La mayoría de los pacientes tenían bicitopenia, con predominio de anemia y trombocitopenia, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) +500 UI/L; de manera notable muchos pacientes tenían disfunción hepática, con elevación de aspartato transaminasa (AST), y alanino transferasa (ALT) + 200 UI/L, hiperbilirrubinemia +3.0mg/dl, hipoalbuminemia -2.5 g/dl, y más de un cuarto de los pacientes tenían anomalías en la coagulación TTPa + 60 segundos, casi todos los pacientes tenían elevación de DHL sérica. La mayoría de los pacientes del estudio (167 de 222) fueron tratados con el protocolo HLH-94 ó HLH-2004 basado en inmunoterapia, 9% (21/222) fueron tratados con otros tratamientos, como

metilprednisolona, gammaglobulina IV, globulina anti-timocito; 15% de los pacientes (34/224) no tuvieron tratamiento debido a la resolución espontánea o rápida progresión de la enfermedad. 175 de 188 pacientes que recibieron tratamiento para HLH, 80 pacientes (46%) alcanzaron remisión completa, 43 (25%) mostraron mejoría. En contraste, 27 (15%) de estos pacientes se reactivaron o tenían enfermedad persistente, con mínima ó ninguna respuesta a las 8 semanas del inicio de tratamiento. De la total de cohorte de 251 pacientes, 45 (18%) fallecieron, dentro de las 8 semanas del diagnóstico, 32 (13%) después de las 8 semanas, permitiendo una tasa de supervivencia global de 68%, la supervivencia a 5 años fue pobre en LHF comparada con LHH secundaria y LHH no especificada (38% vs 81% vs 68%). Los factores pronósticos fueron la edad, involucro de SNC, transaminasemia severa (AST o ALT +800 UI/L), colestasis severa (Bilirrubina total + 6mg/dl), anomalías en la coagulación fueron indicadores significativos de pobre pronóstico. En el grupo de LHF, sólo las anomalías en la coagulación fueron significativas como factor pronóstico. (32)

El tratamiento en LHF incluye cortico-esteroides, etopósido (VP16), y tenipósido en combinación con esteroides muestra ser prometedor en alcanzar una remisión prolongada. Las primeras 8 semanas consisten en dexametasona a una dosis inicial de 10mg/m²sc, con disminución gradual cada 2 semanas, junto con dexametasona se agrega al tratamiento VP16, inicialmente administrado 2 veces por semana, las 2 primeras semanas, posteriormente una vez por semana. Posterior a las 8 semanas de tratamiento, se agrega al tratamiento ciclosporina. Metotrexate intratecal fue incluido en pacientes seleccionados con involucro de SNC. El TCPH se recomendó para todos los niños con un donador alogénico

disponible. El tratamiento de soporte incluye permanencia en una unidad de terapia intensiva, inicio de antibióticos de amplio espectro hasta que los resultados de los cultivos esté disponible, debe investigarse el HLA en el paciente y su familia para TCPH, uso profiláctico de anti-fúngicos (11)

Un régimen alternativo para LHF fue descrito por primera vez por Stephan et al en 1993, en un ensayo descrito por Mahlaoui et al en 2007. El desarrollo de estos regímenes se basó en el reconocimiento del papel de los linfocitos T en la fisiopatología de LHH así como los macrófagos. Este descubrimiento se basó en la detección del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), altos niveles de IL-2 soluble, CD8+ e IFN-gamma en pacientes con LHF. Este régimen se caracteriza por una combinación de GAT con cortico-esteroides, CSA, metotrexate intratecal. El estudio de Stephan evaluó 6 pacientes y alcanzaron exitosamente la remisión rápidamente, 2 pacientes fallecieron con involucro de SNC. El régimen fue empleado para tratar 38 pacientes de manera consecutiva con LHF en el curso de 14 años. Los pacientes recibieron 45 cursos de GAT, con una dosis total de 50mg/kg ó 25mg/kg variando de acuerdo a la severidad. Metilprednisolona a 4mg/kg día se administró con GAT por 5 días. Metotrexate intratecal y cortico-esteroides se dieron a varias dosis determinadas por la edad del paciente y a intervalos variando de acuerdo a la severidad de involucro de SNC. Una vez que la respuesta completa se alcanzó con evidencia de normalización de parámetros clínicos y biológicos, TCPH fue realizado en pacientes con un donador HLA idéntico compatible. La eficacia de alcanzar la remisión completa con GAT en LHF fue de 73%. (3)

El tratamiento inicial es por 8 semanas, se sugiere iniciar cobertura de amplio espectro, el tratamiento de soporte incluye cotrimoxazol profiláctico y antimicótico oral durante el inicio del tratamiento, gammaglobulina IV (0.5mg/kg) IV una vez cada 4 semanas (durante el tratamiento inicial y la continuación del tratamiento), si hay evidencia clínica después de 2 semanas de síntomas neurológicos progresivos o LCR anormal, se recomienda 4 semanas de intratecal (33)

Planteamiento del problema

La LHH es un síndrome hiper-inflamatorio causado por una excesiva activación de linfocitos y macrófagos que producen altos niveles de citocinas. Los signos y síntomas cardinales son la presencia de fiebre de alto grado prolongada, hepato-esplenomegalia, y citopenias. Las anomalías de laboratorio incluyen elevación de ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubina y DHL e hipofibrinogenemia. La hemofagocitosis no es un síntoma obligatorio e incluso puede encontrarse ausente de manera inicial. Tanto las formas primarias como secundarias pueden ser desencadenadas por infecciones, malignidades, enfermedades autoinmunes. Se han descrito como principales desencadenantes en niños la infección (VEB y Leishmania) y enfermedades reumatológicas. El tratamiento se da en base al protocolo HLH-2004 propuesto por la sociedad del histiocito, sin embargo se cuenta con tratamientos alternativos como el uso de Globulina anti-timocito con corticoesteroides, ciclosporina, y metotrexate intratecal. En el instituto nacional de pediatría se ha empleado como tratamiento el protocolo HLH-2004, por lo que el presente estudio podría ser una pauta para evaluar el uso de terapias alternativas empleadas en casos refractarios y evaluar la respuesta a dichos tratamientos comparada con el protocolo HLH-2004. En algunas series de casos en pacientes

pediátricos con LHH la asociación de infección por VEB les confiere pobre pronóstico. En un reporte de características clínicas y estrategias de tratamiento de VEB asociado a LHH se encontró como factores de alto riesgo edad menor de 2 años, LHF, presencia de neutropenia severa, Coagulación intravascular diseminada (CID) severa, infección por oportunistas, involucro de SNC, serología positiva para VEB, niveles de citocinas séricas elevadas, progresión de la enfermedad sin respuesta al tratamiento, recaída después de 8 semanas de tratamiento. Sin embargo en nuestro país dichas variables no han sido evaluadas, por lo que no es posible definir el impacto de las mismas en nuestra población, tomando en cuenta que la LHH es un síndrome de alta morbi-mortalidad, este estudio nos permitirá en un futuro emplear estrategias encaminadas a mejorar el pronóstico en pacientes pediátricos con LHH.

En un reporte de una encuesta nacional realizada por el grupo de trabajo de histiocitosis de Corea encontraron como factores pronósticos: la edad, involucro de SNC, transaminasemia severa (AST o ALT +800 UI/L), colestasis severa (Bilirrubina total + 6mg/dl), anomalías en la coagulación como indicadores significativos de pobre pronóstico. En LHF, sólo las anomalías en la coagulación fueron significativas como factor pronóstico. En nuestro país no existen estudios actualmente que nos permitan hacer el contraste de la información reportada por el grupo de trabajo de histiocitosis de Corea con nuestra población pediátrica con LHH. De confirmar que la monitorización periódica de dichos parámetros bioquímicos nos permite describir la evolución de los pacientes pediátricos con LHH, en el Instituto Nacional de Pediatría, nos permitirá prevenir complicaciones en dichos pacientes, con el objetivo de buscar terapias alternativas

al protocolo HLH-2004 que pudiesen impactar en la supervivencia de los niños con LHH.

Justificación.

LHH es una enfermedad fatal causada por una dis-regulación en la respuesta inmune. Se estima que en menores de 18 años de edad, la frecuencia es 1 en 100,000.

Sin embargo en un estudio realizado en hospitales de tercer nivel se encontró que se presentaba un caso por 3000 pacientes hospitalizados, si bien es cierto, en nuestro país no se cuenta con estadísticas sobre la frecuencia de LHH.

A pesar de considerarse una enfermedad rara, en el servicio de hematología pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría hemos observado aproximadamente 6 casos por año. De ahí la importancia de realizar este estudio, no sólo para describir la epidemiología, sino también los factores pronósticos en este tipo de pacientes.

El reconocimiento y el inicio oportuno del tratamiento de la enfermedad mejoran el pronóstico. Sin embargo cabe recalcar que LHH es un síndrome de alta morbi-mortalidad a pesar de un tratamiento oportuno.

En nuestro país no existe un estudio en cuanto a la experiencia en pacientes pediátricos, sus factores pronósticos y evolución de la enfermedad. De ahí la importancia de llevar a cabo este estudio.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la evolución de los pacientes pediátricos con Linfohistiocitosis Hemofagocítica, en el Instituto Nacional de Pediatría a través de la monitorización periódica de DHL, colesterol, ferritina y triglicéridos?

Objetivo general.

Describir la evolución de los pacientes pediátricos con LHH del Instituto Nacional de Pediatría a través de la monitorización periódica de parámetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos, DHL y ferritina).

Clasificación de la investigación:

Diseño del estudio: Cohorte, observacional, retrospectiva, y descriptiva.

Material y método:

Población de estudio: Expedientes clínicos de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con LHH.

Población de estudio:

Expedientes clínicos de todos los pacientes con LHH que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría.

Ubicación del estudio Se realizará en el servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con LHH que fueron ingresados al instituto nacional de pediatría, edad: de 2 a 17 años 11 meses, de cualquier sexo.

Criterios de exclusión:

Aquellos que no cuenten con las variables a revisar registradas en el expediente clínico.

Cálculo de tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra será a conveniencia ya que no tenemos parámetros reportados en esta población para poder realizar el cálculo, consideraremos como periodo de estudio 1 de junio 1995 al 1 de febrero del 2015 ya que ingresan aproximadamente 6 pacientes anuales, lo que nos daría un aproximado de 60 pacientes.

Variables

VARIABLE	Definición operacional	Tipo / medición/ escala
Edad	Número de meses o días vividos hasta el momento del estudio.	cuantitativa de razón/Numérica/Meses
Sexo	Características sexuales diferenciales entre hombres y mujeres.	Cualitativa, nominal, femenino/masculino
Diagnóstico	Enfermedad de base, causa por la cual se encuentra hospitalizado el paciente.	Cualitativa, nominal.
Criterios clínicos para LHH	Hepatomegalia	Si/no, expresada en cm.
	Esplenomegalia	Si/no, expresada en cm.
	Fiebre prolongada (+38.5°C por más de una semana)	Si/no
	Rash	Si/no
	ictericia	Si/no
	petequias	Si/no
	Adenopatías	Cuantitativa, expresada en número

	Sangrado	Cualitativa, nominal
	Crisis convulsivas	Cuantitativa, numérica
	Palidez	Cualitativa, nominal
Criterios bioquímicos para LHH	Biometría hemática (Hb -10 gr/dl, nt -1000, plaquetas -100,000)	Cuantitativa, numérica.
	Ferritina +500 mcg/L	Cuantitativa, numérica.
	DHL +500 UI/L	Cuantitativa, numérica.
	AST +200 UI/L	Cuantitativa, numérica.
	ALT +200 UI/L	Cuantitativa, numérica.
	Fibrinógeno -150 mg/dl	Cuantitativa, numérica.
	Albúmina menor a 2.5 gr/dl	Cuantitativa, numérica.
	Triglicéridos	Cuantitativa, numérica,
	TP tiempo de protrombina	Cuantitativa, numérica.
	TTP tiempo de tromboplastina + 60 segundos	Cuantitativa, numérica.
AMO	Hemofagocitosis evidencia de macrófagos activados fagocitando.	Cuantitativa, numérica.

Análisis estadístico

Se realizará estadística, las variables cualitativas se presentaran en porcentaje o proporciones, las variables cuantitativas se presentaran con medidas de resumen y dispersión. (media y D.E)

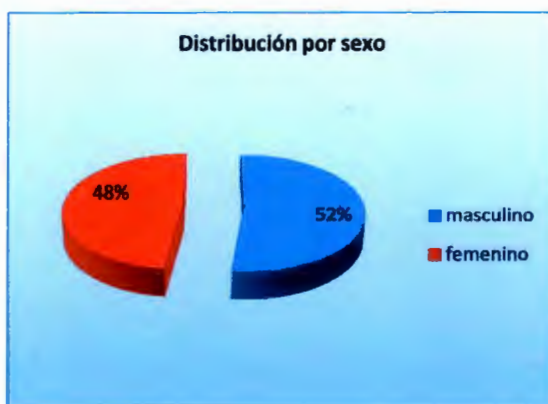
Método

Se realizará la revisión de expedientes clínicos del 1 junio de 1995 al 28 de febrero del 2015 de aquellos pacientes menores de 18 años de edad, con el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, se incluirán a todos aquellos que cumplan con

todas las variables a evaluar, la información será capturada en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1) obtenida de la sección de concentrados de laboratorios del expediente clínico, todos los consignados, así como también de los concentrados del servicio de hematología pediátrica.

Resultados

Se realizó la revisión de expedientes clínicos con el diagnóstico de LHH, del 1 de junio 1995 al 1 de febrero del 2015, encontrando un total de 126 expedientes, de los cuales únicamente 56 expedientes cumplieron criterios de inclusión, de estos, 29 correspondían al sexo masculino (51.8%). De los 56 pacientes, 45 no contaban con antecedente de consanguineidad (80.4%).

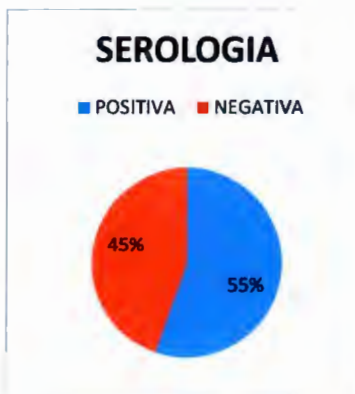
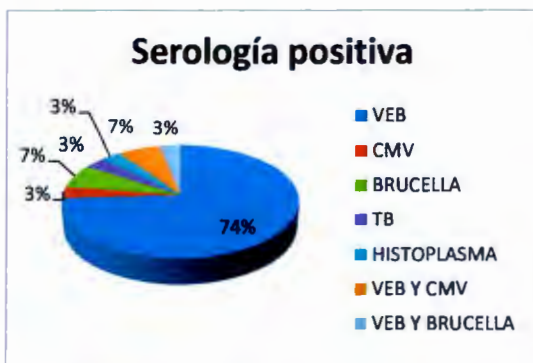


De los 56 pacientes, 39 pacientes no contaban con alguna enfermedad de base (69.6%). (ver cuadro 1)

Cuadro 1.

Enfermedad de base	n=56	Porcentaje
Ninguna	39	69.6%
Síndrome de Grisscelli	4	7.1%
Inmunodeficiencia combinada severa	4	7.1%
Lupus eritematoso sistémico	2	3.6%
Hermansky-puddlak	1	1.8%
Artritis idiopática juvenil	1	1.8%
Ataxia-telangiectasia	1	1.8%
Enfermedad de kawasaki	1	1.8%
LAM M7	1	1.8%
neurofibromatosis	1	1.8%
Lupus eritematoso sistémico + inmunodeficiencia combinada severa	1	1.8%

Se realizó serología a los 56 pacientes, encontrándose positiva en 31 pacientes, (55.4%).



Dentro de las características clínicas, de los 56 pacientes, 55 de ellos presentaron fiebre de alto grado, correspondiendo al 98.2%. (Ver cuadro 2)

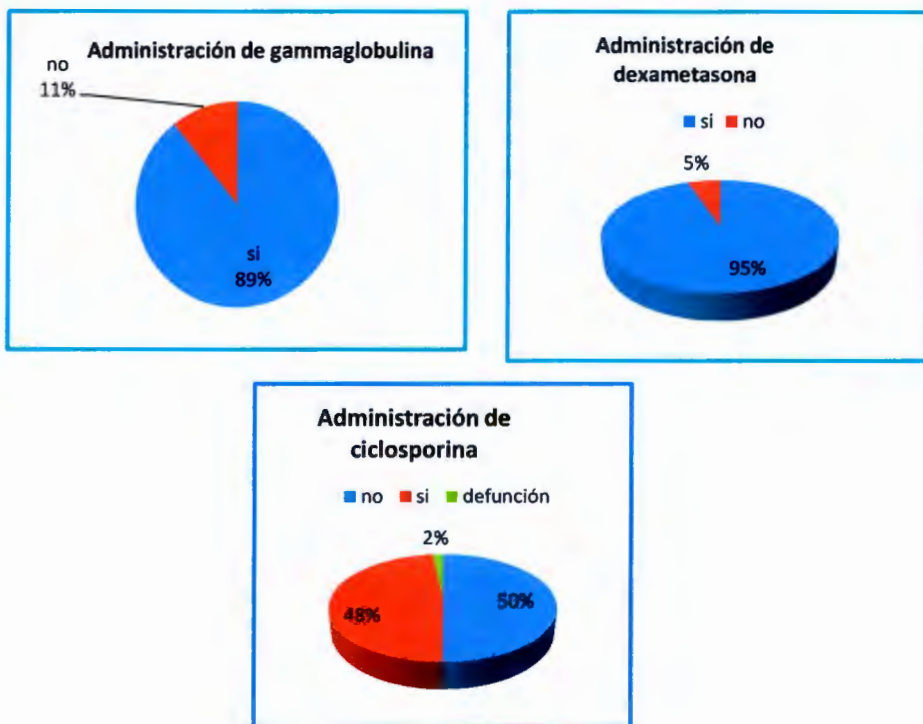
Cuadro 2.

Cuadro clínico	N=56	Porcentaje
Fiebre	55	98.2%
Adenopatías	24	42.9%
Hepatomegalia	50	89.3%
Esplenomegalia	45	80.4%
Rash	12	21.4%
Datos de sangrado	11	19.6%
Alteración del estado de alerta	18	32.1%
ictericia	25	44.6%

Dentro de las alteraciones del estado de alerta de los 18 pacientes que si las presentaron, 5 pacientes presentaron irritabilidad (8.9%); 5 pacientes presentaron somnolencia (8.9%); 5 pacientes presentaron crisis convulsivas (8.9%); 1 paciente presentó bradipsiquia (1.8%); 1 paciente con presencia de retraso psicomotor (1.8%); 1 paciente presentó hemiplejia (1.8%).

Se realizó AMO en el 98.2% de los pacientes, y a 15 pacientes se les realizó punción lumbar 26.8%.

Dentro del protocolo de tratamiento para LHH, propuesta por la sociedad del histiocito, se encontró que de los 56 pacientes:



De los 56 pacientes, 50 pacientes si recibieron gammaglobulina intravenosa, (89.3%). 53 pacientes si recibieron dexametasona, (94.6%). 28 pacientes no recibieron tratamiento con ciclosporina (50%).

De los 56 pacientes, 47 pacientes recibieron la primera dosis (83.9%), 42 pacientes recibieron la segunda dosis de etopósido, (75%); 34 pacientes, recibieron la tercer dosis de etopósido, (60.7%); 30 pacientes, recibieron la cuarta dosis de etopósido, (53.6%); 29 recibieron la quinta dosis de etopósido, (51.8%); 26 pacientes recibieron la sexta dosis de etopósido, (46.4%); 22 pacientes

recibieron la séptima dosis de etopósido, (39.3%); y 19 pacientes recibieron la octava dosis de etopósido, (33.9%).



De los 56 pacientes, 21 pacientes evolucionaron hacia la remisión, (37.5%); 1 paciente, presentó recurrencia, (1.8%); 1 paciente presentó falta de respuesta al tratamiento, (1.8%); 33 pacientes fallecieron, (58.9%).

Dentro de las causas de defunción se encontró: (ver cuadro 3)

Cuadro 3.

Causa de defunción	n=33	Porcentaje
Choque séptico	10	17.9%
Falla orgánica múltiple	3	5.4%
CID	6	10.7%
Abdomen agudo	1	1.8%
Edema agudo pulmonar	2	3.6%
Hemorragia cerebral	1	1.8%
Hemorragia pulmonar	2	3.6%
Choque séptico + falla orgánica múltiple	3	5.4%
Falla orgánica múltiple + CID	2	3.6%
Choque séptico + CID	1	1.8%

De los 56 pacientes, 15 pacientes (26.8%), recibieron tratamiento alternativo.

Dentro de los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: (Ver cuadro 4)

Cuadro 4.

Tratamiento alternativo	n= 15	Porcentaje%
Rituximab	5	8.9%
Infliximab		
CHOP		
TCPH	3	5.4%
GAL	1	1.8%
Tocilizumab	1	1.8%
Rituximab e infliximab	2	3.6%
Rituximab, CHOP, GAL	1	1.8%
Infliximab, CHOP, TCPH	1	1.8%
Infliximab y TCPH	1	1.8%

De los 56 pacientes evaluados, se encontró edad mínima de un mes y máximo de 16 años de edad, con una media de 5.3 años, con una DE 4.97.

El tiempo de evolución de la fiebre fue de 1 día hasta 16 semanas, con una media de 4.95 semanas, DE 4.51.

La hepatomegalia se encontró máximo en 16 cm, con una media de 5.3 cm, con una DE 3.23.

La esplenomegalia se encontró máximo en 14 cm, con una media de 4.34 cm, DE 3.13.

Dentro de los hallazgos hematológicos, se encontró en la biometría hemática:

Hb	N=56	mínimo	máximo	Media	DE
Hb inicial	56	2.8	14.9	9.7	2.62
Hb 1 VP16	47	6.0	15.5	10.3	1.91
Hb 2 VP16	41	6.1	10.4	12.4	14.82
Hb 3 VP16	30	5.9	15.8	10.6	2.62
Hb 4 VP16	29	5.9	15.6	10.9	2.14
Hb 5 VP16	26	7.4	14.8	10.7	1.82
Hb 6 VP16	25	7.9	15.2	10.6	1.92
Hb 7 VP16	21	7.7	15.2	10.5	1.97
Hb 8 VP16	18	7.3	14.2	10.4	2.06

Neutrófilos	N=56	mínimo	máximo	media	DE
NT iniciales	56	0	24200	3248	4903.32
NT 1 VP16	47	0	14500	2333	3302.13
NT 2 VP16	41	0	5900	1638	1547.64
NT 3 VP16	30	0	18200	1988.50	3402.85
NT 4 VP16	29	67	17100	2008.00	3323.30
NT 5 VP16	26	60	17100	2401.08	3456.67
NT 6 VP16	25	100	30000	3284.00	6059.75
NT 7 VP16	21	300	10900	2961.90	2713.75
NT 8 VP16	18	0	5400	2180.83	1711.14

Plaquetas(1X10 ⁹)	N=56	mínimo	Máximo	media	DE
Plaq. inicial	56	1	985	92.93	162.13
Plaq. 1 VP16	47	3	985	87.94	157.47
Plaq. 2 VP16	41	5	531	105.66	111.27
Plaq. 3 VP16	30	3	521	128.07	129.57
Plaq. 4 VP16	29	17	817	203.83	178.49
Plaq. 5 VP16	26	25	707	218.23	166.40
Plaq. 6 VP16	25	38	805	271.96	195.05
Plaq. 7 VP16	21	72	609	274.57	157.09
Plaq. 8 VP16	18	50	490	246.39	145.67

En los tiempos de coagulación se encontró:

Tp (seg)	N=56	mínimo	máximo	media	DE
Tp Inicial	20	11.0	44.00	19.50	10.74
Tp 1 VP16	37	10.3	70.0	19.14	13.24
Tp 2 VP16	22	10.0	70.0	15.15	12.34
Tp 3 VP16	13	9.8	14.5	12.33	1.41
Tp 4 VP16	12	10.0	13.2	11.49	1.03
Tp 5 VP16	10	10.0	13.10	11.24	1.12
Tp 6 VP16	13	9.7	15.0	11.83	1.55
Tp 7 VP16	11	10.0	15.4	11.80	1.62
Tp 8 VP16	6	10.0	15.4	11.61	2.07

ttp(segundos)	N=56	mínimo	máximo	media	DE
Ttp inicial	18	26.00	96.00	43.55	15.50
Ttp 1 VP16	37	26.00	120.00	47.17	17.76
Ttp 2 VP16	22	22.30	133.00	41.42	24.15
Ttp 3 VP16	13	24.30	119.00	42.23	25.43
Ttp 4 VP16	12	21.50	43.00	29.99	7.40
Ttp 5 VP16	10	18.70	35.10	29.63	5.51
Ttp 6 VP16	13	20.90	68.40	36.64	13.20
Ttp 7 VP16	10	22.60	52.00	32.31	10.88
Ttp 8 VP16	6	20.00	50.60	31.88	10.90

fibrinógeno	N=56	mínimo	máximo	media	DE
Inicial	35	28,00	487.00	183.02	115.14
1 VP16	33	28.00	418.00	171.69	97.11
2 VP16	24	86.00	551.00	210.88	108.18
3 VP16	18	95.70	316.00	179.15	53.52
4 VP16	18	108	491	210.56	107.17
5 VP16	12	131	895	274.58	201.52
6 VP16	14	103	335	211.00	71.21
7 VP16	14	138	461	246.50	93.40
8 VP16	7	40	525	221.57	153.50

Durante el seguimiento de los parámetros bioquímicos se encontró:

ferritina	N=56	mínimo	máximo	media	DE
Inicial	26	208.00	75000.00	10829.88	18864.59
1 VP16	27	123	191368	22703.93	43750.42
2 VP16	21	176	122330	12068.95	26930.23
3 VP16	18	266	18740	5724.39	6054.49
4 VP16	16	83	26321	3515.13	6514.79
5 VP16	14	312	11813	3054.07	3635.50
6 VP16	16	171	16500	2457.88	4543.20
7 VP16	14	178	23118	3659.14	6348.74
8 VP16	7	135	9707	3186.29	4440.95

AST	N=56	mínimo	Máximo	media	DE
Inicial	42	7.00	4154.00	389.76	681.26
1 VP16	41	5	1606	302.68	361.21
2 VP16	29	5	2059	220.07	385.80
3 VP16	24	5	261	101.79	75.45
4 VP16	22	21	192	69.41	42.93
5 VP16	17	22	726	92.59	164.04
6 VP16	17	18	582	70.12	132.68
7 VP16	17	21.00	489.00	70.52	109.73
8 VP16	13	24	98	54.46	27.99

ALT	N=56	mínimo	máximo	media	DE
Inicial	42	5.00	961.00	199.61	215.84
1 VP16	41	6	1233	182.73	253.26
2 VP16	29	7	2582	227.93	505.92
3 VP16	22	6	174	77.14	45.70
4 VP16	22	27	261	78.73	66.31
5 VP16	16	25	160	62.19	41.55
6 VP16	17	12	909	86.71	212.48
7 VP16	17	23.00	1045.00	130.11	250.49
8 VP16	13	20	623	145.00	175.05

DHL	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	43	75.00	4057.00	931.16	858.56
1 VP16	39	75	7120	998.31	1308.49
2 VP16	30	75	8763	680.93	1548.13
3 VP16	23	53	754	324.61	194.93
4 VP16	20	71	431	215.75	94.33
5 VP16	15	106	398	226.47	87.82
6 VP16	13	74	595	320.23	169.47
7 VP16	15	139.00	439.00	250.73	87.24
8 VP16	12	65	439	229.58	110.27

colesterol	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	36	31.00	1156.00	197.91	202.52
1 VP16	37	32	747	173.81	123.02
2 VP16	30	75	8763	680.93	1548.13
3 VP16	23	53	754	324.61	194.93
4 VP16	20	71	431	215.75	94.33
5 VP16	15	106	398	226.47	87.82
6 VP16	13	74	595	320.23	169.47
7 VP16	15	139.00	439.00	250.73	87.24
8 VP16	12	65	439	229.58	110.27

triglicéridos	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	40	82.00	1359.00	386.97	243.31
1 VP16	41	93	1172	359.24	226.02
2 VP16	29	34	833	326.28	189.55
3 VP16	20	120	1051	392.55	273.98
4 VP16	19	96	789	274.16	239.73
5 VP16	18	86	779	241.61	193.58
6 VP16	14	59	681	209.64	176.32
7 VP16	15	59	584	206.40	158.39
8 VP16	8	59	314	171.88	81.94

albúmina	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	28	1.00	3.50	2.34	.73
1 VP16	23	1.00	7.20	2.83	1.29
2 VP16	10	1.00	5.10	2.95	1.14
3 VP16	7	1.50	5.00	3.14	1.10
4 VP16	8	2.80	3.5	3.21	.29
5 VP16	9	2.60	3.8	3.27	.42
6 VP16	1	83.00	83.00	83.00	.
7 VP16	1	3.00	3.00	3.00	.
8 VP16	3	2.5	4.4	3.13	1.09

BT	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	2	6.00	18.00	12.00	8.48
1 VP16	32	.11	30.20	4.67	6.66
2 VP16	20	.36	15.60	3.90	4.82
3 VP16	18	.27	14.10	2.95	4.23
4 VP16	11	.56	14.09	3.20	4.70
5 VP16	10	.40	17.59	3.04	5.30
6 VP16	1	1.00	1.00	1.00	.
7 VP16	11	.10	6.37	1.48	1.80
8 VP16	9	.25	2.23	.77	.58

BD	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	2	9.00	10.00	9.50	.70
1 VP16	30	.10	20.53	2.98	4.48
2 VP16	19	.04	9.90	2.37	3.25
3 VP16	17	.04	8.60	1.58	2.74
4 VP16	10	.10	9.01	1.98	3.31
5 VP16	9	.10	10.73	1.67	3.49
6 VP16	7	.08	12.24	2.08	4.50
7 VP16	9	.08	3.70	.68	1.20
8 VP16	6	.009	1.35	.29	.52

BI	N=56	mínimo	máximo	media	DE
inicial	30	.17	7.86	2.15	2.49
1 VP16	26	.00	9.69	1.88	2.37
2 VP16	0				
3 VP16	16	.16	5.50	1.45	1.69
4 VP16	9	.45	5.08	1.66	1.72
5 VP16	8	.30	6.86	1.51	2.17
6 VP16	5	.30	7.46	2.00	3.05
7 VP16	8	.10	3.00	.85	.90
8 VP16	8	.16	.88	.55	.27

El tiempo de seguimiento fue mínimo de 2 días, con un máximo de 192 semanas, una media de 24 semanas, y una DE 41.45

Discusión:

La LHH es un síndrome pediátrico, los niños son los más comúnmente afectados, con una alta incidencia en menores de tres meses, la relación hombres: mujeres es cercana a 1:1, en adultos, hay una leve predisposición al sexo masculino. (4)

En este estudio se encontró de los 56 pacientes evaluados, el 52% correspondían a hombres y el 48% mujeres, con una relación cercana a 1:1; compatible con lo reportado en la literatura, edad de presentación mínima de un mes y máximo de 16 años de edad, con una media de 5.3 años, DE 4.97, siendo 6 casos (10.7%) menores de tres meses.

La evidencia sobre la incidencia en varios hospitales de tercer nivel, estiman que aproximadamente 1 niño de cada 3000 hospitalizados tiene LHH. (4)

En la revisión realizada se encontró un total de 56 pacientes que cumplían criterios de inclusión, dando un aproximado de 6 casos por año.

Más del 25% de los casos son LHF, con un patrón de herencia autosómica recesiva, y con historia de consanguinidad. (4)

De los pacientes incluidos en este estudio, 11 pacientes (19.6%) contaban con antecedente de consanguinidad, sin embargo dado que en nuestro país no contamos con acceso a la determinación de mutaciones específicas de LHF, no fue posible documentar LHF.

LHH se presenta como una enfermedad febril, con involucro de múltiples órganos, estos signos y síntomas iniciales pueden confundirse con infecciones comunes, fiebre de origen desconocido, hepatitis o encefalitis. En el estudio HLH-94, se encontró presencia de hepatomegalia 95%, linfadenopatía 33%, síntomas neurológicos 33%, rash 31%. (4)

En un registro Europeo que incluye a 122 pacientes, la presencia de esplenomegalia se encontró en 97% de los pacientes, y fiebre en el 93%. (34)

De los hallazgos encontrados en ésta revisión se encontró: Presencia de fiebre de alto grado (98.2%); hepatomegalia (89.3%); esplenomegalia (80.4%), linfadenopatías (42.9%), alteraciones neurológicas 32.1%.

La citopenias, especialmente anemia y trombocitopenia, se observan hasta en un 80% de los pacientes, la cuenta plaquetaria va de 3000 a 292.000, con una media de 69.000 y los niveles de hemoglobina de 3.0 a 13.6, con una media de 7.2 g/dl.(4)

De los 56 pacientes evaluados se encontró bicitopenia en el 100% de los casos, siendo más frecuente la presencia de trombocitopenia, con una cuenta plaquetaria

mínima de 1.000 y máxima de 985.000, con una media de 92.000; presencia de anemia con una Hb mínima inicial de 2.8 y máxima de 14.9, con una media de 9.7 g/dl.

En el estudio HLH-94 , se encontró niveles de ferritina +500 (93%); 5000 (42%) y 10,000 ng/ml (25%), con una media de 2950 ng/ml, estos niveles de ferritina se observan en muy pocas enfermedades inflamatorias en pacientes pediátricos.

DISCUSIÓN:

La LHH es una entidad poco frecuente, en México se desconoce con exactitud la incidencia de la enfermedad. Sin embargo en general no se cuenta con estadísticas confiables sobre la epidemiología de la misma, en muchas ocasiones aunado a que es una etiología que aún hoy en día está infra-diagnosticada.

La edad de presentación habitual es en la edad pediátrica, sin embargo también hay casos descritos en pacientes adultos, las causas desencadenantes más frecuentes, son las etiología infecciosas, asociado hasta en un 29%; en el estudio realizado se encontró serología positiva hasta en un 55%, de éste atribuida en su mayoría a infección por VEB (74%).

En un estudio Japonés se encontró más del 40% de los pacientes diagnosticados con LHH, con presencia de infección de VEB asociada, con una incidencia anual estimada en 1 en 800,000 por año. (35)

El poder hacer la clasificación entre LHH y LHF en nuestro medio no es posible, ya que actualmente no contamos con la determinación de mutaciones específicas de LHF, siendo importante para el tratamiento.

En un estudio Japonés se encontró que el empleo de GAL (globulina anti-timocito) como inmunoterapia, se ha encontrado efectiva en el tratamiento de LHF, con una toxicidad aceptable, cuando se emplea como primera línea de tratamiento para LHF. De ahí la importancia de poder clasificar a los pacientes tanto en LHH como LHF. (36)

Aspectos éticos:

Se considera una investigación sin riesgo en base a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, de acuerdo al artículo 17 esta investigación se clasifica sin riesgo y los investigadores se comprometen a salvaguardar la información sólo para fines de investigación.

Y sustentamos la confidencialidad obtenida al analizar el expediente clínico en base a la Resolución por la que se modifica la NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico único.

Factibilidad:

Este estudio es factible, debido a que al ser un Instituto Nacional con atención de tercer nivel, siendo un centro de referencia nacional, Es factible debido a que la información que se evalúa en el estudio se encuentra consignada en el expediente clínico, mismo que se encuentra disponible para su revisión.

Cronograma:

Mes	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Búsqueda y obtención de la bibliografía.	X					
Realización de protocolo		X				
Presentación de protocolo ante el Comité de académico			X			
Recolección de datos				X		
Análisis de los datos					X	
Reporte de resultados						X

Bibliografía

- 1.-Bode, Sebastian et al; Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis; *Arthritis research and therapy* 2012; 14: 213
- 2.-Janka, Grita E. and Lehmborg Kai; Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology* 2013; 605-611
- 3.-George Melissa; Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management; *Journal of blood medicine* 2014; 5 69-86.
- 4.-McClain, Kenneth et al; Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis; Up to date; feb. 2015.
- 5.-Ishii, Eiichi; et al; Review of Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences; *Critical reviews in oncology/hematology* 53 (2005) 209-223.
- 6.-Janka, Grita E. and Lehmborg Kai; Hemophagocytic syndromes-An update; *Blood reviews* (2014) 135-142.
- 7.-Chandrakasan, Shanmuganathan; Fillipovich, Alexandra; Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The journal of pediatrics*; 2013, vol. 163, no. 5; 1253-1259.
- 8.-Brisse, Ellen; et al.; Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine and growth factor reviews*, 2014.
- 9.-Mostaza-Fernandez; et.al; Linfocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico; *Rev. Clin Esp*; 2014; 214(6):320-327
- 10.-O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2008; 50 (2): 381-383.
- 11.-Henter JI, Home A. Arico M. et al (2007) HLH-2004; diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 129:622-630
- 12.-Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2006- Epub ahead of print.
- 13.-Schneider EM, Lorenz I, Muller-Roseberd M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002; 100:2891-8
- 14.-Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL; Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 50(6) 1227-1235
- 15.-Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL; Rate of decline of ferritin in patients with Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56 (1):154-155.
- 16.-Imashuku S. Hyperferritinemia in Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related diseases. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 51(3) 442.
- 17.-Henter JI. Pronounced hyperferritinemia: expanding the field of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 50(6) 1127-1129.
- 18.-Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL: Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 36:306, 2003

- 19.-Janka GE: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 140:221, 1983
- 20.- Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al: Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 140:327, 2008
- 21.-Jordan, MB; Allen CE; How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis *Blood Journal*; 2011; vol 118, no 15.
- 22.-Henter JI, Elinder G, Soder O, et al: Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 78:2918, 1991.
- 23.-Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al: Heterogeneity of immune markers in hemophagocytic lymphohistiocytosis: Comparative study of 9 familial and 14 familial inheritance-unproved cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 20:207, 1998
- 24.-Buckley PJ, O'Laughlin S, Komp DM. Histiocytes in familial and infection-induced/idiopathic hemophagocytic syndromes may exhibit phenotypic differences. *Pediatr Pathol* 1992; 12:51-66
- 25.-Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Diest F, et al; Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999;64:172-9
- 26.-Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Diest F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 1999;286:1957-9
- 27.-Goransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-7
- 28.-Menashe G, Pastural E, Feldmann J. et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with Hemophagocytic syndrome. *Natl Genet* 2000;25:173-6
- 29.-Wang X, Herberg FW, Laue MM, et al. Neurobeachin: a protein kinase A-anchoring, beige/Chediak-Higashi protein homolog implicated in neuronal membrane traffic. *J Neurosci* 2000; 20:8551-65
- 30.-Crotty S, Kersh EN, Cannons J, Schwartzberg PL, Ahmed R. SAP is required for generating long-term humoral immunity. *Nature* 2003; 421:282-7
- 31.-Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T. et al. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 2002; 94:3023-31
- 32.-Kyung-Nam Koh et al; Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of nationwide survey from Korea Histiocytosis working party; *European journal of haematology* 94 (51-59).
- 33.-Henter Jan-Inge, et al; HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis; *pediatr blood cancer* 2007; 48:124-131.
- 34.-Aricò M, Janka G, Fisher A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL study group of the histiocyte society. *Leukemia* 1996; 10:197.
- 35.-Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J hematol* 2007;86:58.65
- 36.-Kowaga, K; Sato, H; Asano, T; et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children:Report of Japan Histiocytosis Study group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1257-1262.

ANEXO 1.

Hoja de recolección de datos:

Expediente: _____ edad: _____ meses/años (diagnóstico) Sexo: femenino (0) masculino (1) originario: _____
 Fecha de ingreso hospitalario: _____ fecha de diagnóstico: _____ Enfermedad de base: _____ Tiempo
 de inicio del tratamiento: _____ (días) Antecedentes familiares: _____ foco infeccioso: _____

	diagnóstico	1 VP16	2 VP16	3 VP16	4 VP16	5 VP16	6 VP16	7 VP16	8 VP16
Fiebre									
Hepatomegalia (cm)									
Esplenomegalia (cm)									
Ictericia									
Adenomegalias									
Rash									
Petequias									
Sangrado									
Palidez									
Crisis convulsivas									
Lesiones en piel									
Biometría hemática									
Hemoglobina gr/dl									
Hematocrito %									
Leucocitos									
Neutrófilos totales									
Linfocitos									
Monocitos									
Plaquetas									
Ferritina									
DHL									
Bilirubinas									
Triglicéridos									
Colesterol									
AMO									
Serología									
Foco infeccioso									
Infección intra-hospitalaria									
AST									
ALT									
GGT									
Albumina									
Proteínas totales									
PCR									
VSG									
TP									
TTP									
Fibrinógeno									

**VP16 (ETOPÓSIDO), número de ciclos.