

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Presentación de caso para educación médica:
Paciente masculino de 2 años que consulta por fiebre y dificultad
respiratoria**

Análisis de caso

Silvia Carolina Escudero Lara

Medicina

Trabajo de titulación de pregrado presentado como requisito
para la obtención del título de Médico

Quito, 22 de octubre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**Presentación de caso para educación médica:
Paciente masculino de 2 años que consulta por fiebre y dificultad
respiratoria**

Silvia Carolina Escudero Lara

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Pedroza, Dr.,

Firma del profesor

Quito, 22 de octubre de 2018

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: Silvia Carolina Escudero Lara

Código de estudiante: 00113943

C. I.: 1716239239

Lugar, Fecha Quito, 22 de octubre de 2018

RESUMEN

La Linfocitosis hemofagocítica es un desorden poco común en infantes, caracterizado por fiebre persistente refractaria a antibioticoterapia, organomegalia con citopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinógenemia y aumento de niveles de citoquinas (1). Tiene una mayor incidencia en niños menores de 3 meses de edad. Se presenta principalmente como síndrome hiperinflamatorio, por desorden en linfocitos T NK o linfocitos T citotóxicos (1). Casos aislados de síndromes hemofagocíticos se han descrito desde 1939 (1). Los criterios de diagnóstico han sido mal utilizados, llevando a una mala aproximación diagnóstica hacia la enfermedad con tratamientos poco efectivos. El diagnóstico temprano de esta patología, es fundamental para la supervivencia del paciente, ya que la enfermedad es fatal en el 90% de los casos (1,2). El diagnóstico de la enfermedad se puede confundir con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, debido a los síntomas inespecíficos. La incidencia a nivel mundial es de 1.2 casos/millón de habitantes por año (2). Su incidencia sobre todo en Ecuador y en América Latina no se encuentra establecida por ser una patología infradiagnosticada. Es importante la sospecha temprana, el planteamiento de diagnósticos diferenciales, diagnóstico definitivo y tratamiento para detener el progreso e impedir la muerte del paciente. El caso clínico que se presenta es en base a la clínica inicial del paciente que fue: fiebre persistente de origen desconocido, hepatomegalia, deterioro del estado de conciencia y dificultad respiratoria; para finalizar con el diagnóstico definitivo de Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica. En donde se detallara: 1) Epidemiología, 2) Etiología, 3) Fisiopatología, 4) Diagnóstico y 5) Tratamiento clínico del paciente en base a guías e información actualizada. La tasa de mortalidad es del 90% sin un diagnóstico y tratamiento oportuno (2).

Palabras clave: Síndrome Linfocitosis Hemofagocítica, organomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinógenemia, citoquinas, síndrome hiperinflamatorio, linfocitos T NK, linfocitos T citotóxicos, síndromes hemofagocíticos, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

ABSTRACT

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis syndrome is an unusual disorder more common in infants, characterized for really high persistent fever, refractory to antibiotics, organomegaly with cytopenia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia and high levels of cytokines (1). Presenting higher incidence in 3 or younger months old babies. The initial presentation is a hyperinflammatory syndrome, due to a disorder in NK lymphocytes or cytotoxic T lymphocytes (1). Few cases of this syndrome have been described since 1939 (1). The diagnostic criteria have not been applied correctly, leading to a wrong diagnostic approach towards the hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, with no effective treatment. The early diagnosis is fundamental for the patient survival, because this syndrome is fatal in 90% of the cases(1,2). There could be misdiagnosing of this syndrome thinking of it as sepsis or systemic inflammatory response syndrome, for the non-specific symptoms. The incidence worldwide is 1.2 cases/million habitants per year (2). The incidence in Ecuador and Latin America is not well established yet, because this syndrome is not easy to diagnose. However it is important the early suspicion, establishment of differential diagnosis, specific diagnosis and early treatment to stop the progression and prevent the patient to pass away. The clinical case that will be presented is based on the initial clinical presentation: fever of unknown origin, hepatomegaly, impairment of consciousness and respiratory distress; leading to the final diagnosis Hemophagocytic Lymphohistiocytosis syndrome. In detail: 1) Epidemiology, 2) Etiology, 3) Physiopathology, 4) Diagnosis and 5) Treatment bases on clinical guides and up to date information. The mortality rate with no diagnosis or correct treatment is up to 90% (2).

Key words: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis syndrome, organomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, cytokines, systemic inflammatory response syndrome, NK lymphocytes, cytotoxic T lymphocytes, sepsis.

TABLA DE CONTENIDO

Objetivos	11
Anamnesis y Examen físico	11
Lista de Problemas.....	14
Posibles causas de fiebre persistente en pacientes pediátricos de 3 a 36 meses de edad	15
Posibles causas de fiebre asociadas a esplenomegalia y hepatomegalia en pacientes pediátricos.....	16
Exámenes de laboratorio e imagen para evaluación diagnóstica en pacientes con fiebre de origen desconocido.....	21
Diagnóstico diferencial: Síndrome Linfocitosis hemofagocítica o sepsis?.....	36
Síndrome Linfocitosis hemofagocítica epidemiología, fisiopatología y genética.....	38
Síndrome Linfocitosis hemofagocítica: clínica.....	41
Síndrome Linfocitosis hemofagocítica genética o adquirida.....	43
Síndrome Linfocitosis hemofagocítica relacionado con infecciones virales	47

Tratamiento, pronóstico, monitoreo y complicaciones.....	48
Evolución.....	50
Discusión.....	51
Conclusiones.....	52
Referencias.....	54

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Lista de Problemas.....	14
Tabla 2. Causas de Fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos de 3 a 36 meses de edad.....	16
Tabla 3. Causas de esplenomegalia en pacientes pediátricos.....	18
Tabla 4. Causas de hepatomegalia en pacientes pediátricos.....	19
Tabla 5. Panel de neumonía atípica de paciente masculino de 2 años de edad	22
Tabla 6. Gasometría de ingreso de paciente masculino de 2 años de edad.....	23
Tabla 7. Exámenes de laboratorio al ingreso de paciente masculino de 2 años de edad	25
Tabla 8. Exámenes de laboratorio de paciente masculino de 2 años de edad.....	27
Tabla 9. Perfil lipídico de paciente masculino de 2 años de edad.....	29
Tabla 10. Perfil hematológico de paciente masculino de 2 años de edad.....	29
Tabla 11. Inmunoquímica de paciente masculino de 2 años de edad.....	30
Tabla 12. Gasometría de paciente masculino de 2 años de edad.....	31
Tabla 13. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad.....	33
Tabla 14. Criterios diagnósticos para el síndrome de Linfohistiocitosis Hemofagocítica.....	34

Tabla 15. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad.....	35
Tabla 16. Mutaciones relacionadas al síndrome Linfocitosis Hemofagocítica.....	41
Tabla 17. Linfocitosis Hemofagocítica secundaria. Desencadenantes.....	44
Tabla 18. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad.....	45

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Radiografía de tórax PA.....	24
Figura 2. Radiografía de tórax PA.....	25
Figura 3. Radiografía de tórax PA.....	32
Figura 4. Causas del síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica.....	39

SÍNDROME DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTE MASCULINO DE 2 AÑOS DE EDAD

1) Objetivos

Objetivo general: Analizar y establecer las principales causas de fiebre infantil de presentación atípica en base a un caso interactivo complejo para formación médica de estudiante de pregrado.

Objetivo (s) específico (s)

1. Determinar la información relevante del caso a analizar de manera detallada para la presentación del mismo en base a las posibles patologías.
2. Desarrollar competencias diagnósticas adecuadas, basadas en la sintomatología variable del paciente para aplicar a casos similares.
3. Elaborar y realizar un modelo de análisis completo e integral de los posibles diagnósticos diferenciales del paciente durante su hospitalización.
4. Analizar los hallazgos patológicos importantes en las pruebas diagnósticas que realizaron al paciente durante su hospitalización.

2). Historia Clínica y Examen Físico

A) Anamnesis

Motivo de consulta: Fiebre persistente, rinorrea y congestión nasal

Datos de Filiación: Paciente masculino, 2 años 2 meses de edad, nacido y residente en Quito. No refiere alergias, no transfusiones. No hospitalizaciones.

Enfermedad Actual: paciente masculino llega transferido de otra casa de salud, por cuadro de deterioro respiratorio progresivo, ventilación mecánica, obnubilación y cianosis. Madre de paciente masculino de 2 años, refiere que hace aproximadamente una semana paciente presenta cuadro respiratorio alto: congestión nasal, rinorrea hialina y alza térmica. Se administran antipiréticos y antibióticos, con lo cual el cuadro no cede. Progresa a dificultad respiratoria y alteración del estado de conciencia.

Antecedentes prenatales: Controles prenatales: 10. Ecos: 7, normales. Madre toma suplemento de hierro y ácido fólico durante embarazo. Embarazo sin complicaciones, sin hospitalizaciones, no infecciones.

Antecedentes natales: producto de segunda gesta, cesárea a las 31 semanas, requiere maniobras de reanimación. Permanece en cuidados intensivos 3 días. Talla al nacer: 36.5, peso al nacer: 1150 RCIU (prematureo cuidados intermedios, CPAP 2 meses 3 días). APGAR 7 al primer minuto, 9 a los 5 minutos.

Antecedentes Patológicos Personales: Rotavirus al año de edad

Antecedentes Quirúrgicos: no refiere

Esquema de vacunación: completo según esquema del Ministerio de Salud Pública.

Antecedentes Patológicos Familiares: madre 33 años no refiere. Padre 33 años no refiere.

Alergias: no refiere

Hábitos: micción 6 veces al día, defecación 1 vez al día.

Dieta: 5-6 veces al día, sin restricción alimentaria

B) Examen Físico

Signos Vitales: TA: 100/50; FC: 115 lpm; FR: 45 rpm; Saturación: 92% intubación endotraqueal. Temperatura: 37 °C. Llenado capilar > 3 segundos. Peso: 11kg

Neurológico: Glasgow 8T. Sedación con midazolam y fentanyl.

Piel: pálida, marmórea, cianosis de tegumentos.

Ojos: Conjuntivas rosadas, pupilas isocóricas, normoreactivas 2mm

Cuello: No se palpan masas, movilidad conservada, no adenopatías. Secreciones mucopurulentas por tubo endotraqueal.

Tórax: retracciones costales, expansibilidad bilateral.

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, normofonéticos, no se auscultan soplos.

Pulmonar: murmullo vesicular disminuido bilateral, estertores bilaterales.

Abdomen: Sin cicatrices, ruidos hidroaéreos disminuidos, a la palpación hepatomegalia 3cm debajo del reborde costal. Suave, depresible. No hay signos de peritonismo. Sonda orogástrica con restos alimenticios.

Extremidades: Simétricas, sensibilidad conservada, pulsos distales presentes y simétricos.

Genitales: testículos en escroto, sin patología. Sonda vesical permeable.

3) Lista de Problemas

Paciente masculino de 2 años de edad		
Numero	Problema	Activo/pasivo
1	Fiebre persistente	A
2	Dificultad respiratoria	A
3	Deterioro del estado de conciencia	A
4	Hepatomegalia	A

Tabla 1. Lista de Problemas

4) Posibles causas de fiebre persistente en pacientes pediátricos de 3 a 36 meses de edad

La fiebre, que inicia en un paciente de manera aguda y persistente por más de 8 días de duración, se la conoce como fiebre sin foco de origen desconocido. En el grupo de pacientes de 3 a 6 meses de edad, se define como elevación de la temperatura ≥ 38 °C. La fiebre es un síntoma común en pacientes pediátricos, 1/3 de las consultas médicas se deben a esta causa y el origen de la mayoría es viral y autolimitado (4). Sin embargo, sin evidencia de fuente de infección en el examen físico o historia clínica, se inicia una evaluación exhaustiva para determinar su origen. Exámenes de laboratorio se realizan para buscar fuentes ocultas de infección; las sospechas apuntan a infección de vías urinarias, neumonía, meningitis, bacteremia y sepsis (5). Es importante documentar en la historia clínica las inmunizaciones recibidas hasta la edad actual del paciente, para descartar infecciones asociadas. Si bien, la etiología de la fiebre puede ser infecciosa o no infecciosa; la mayoría de pacientes presentan causas de origen infeccioso; sin embargo, es importante mencionar causas no infecciosas a ser investigadas, como neoplasias, enfermedades autoinmunes y enfermedades de tejido conectivo (4). Las causas a investigar en pacientes pediátricos con fiebre de origen desconocido se presentan en la tabla 2.

Para determinar el origen y descartar diagnósticos, es importante preguntar una y otra vez a los padres de familia exposiciones a medicamentos, cirugías abdominales, contactos con personas enfermas, exposiciones a animales, historia de viajes, exposición a mosquitos o insectos, mordeduras de animales, exposición a metales e historia de antecedentes familiares importantes (4).

Tabla 2. Causas de Fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos de 3 a 36 meses de edad

Causas	Subtipos	Comentarios
Bacterianas	Endocarditis, Bartonella, Brucela, Leptospira, abscesos hepáticos, mastoiditis, Osteomilitis, Salmonella, sinusitis, tuberculosis, tularemia.	Crucial para el diagnóstico historia detallada y fuentes de exposición y contacto del paciente
Virales	Adenovirus, Arbovirus, Citomegalovirus, Enterovirus, Ebstein Barr virus, VIH	La mayoría son autolimitadas y de corta duración. Síntomas y signos inespecíficos. Cultivos virales, serología y PCR útil para el diagnóstico
Hongos	Histoplasmosis, Blastomycosis	
Parásitos	Malaria, Toxoplasma, Larva migrans	
Reumatológicas	Artritis idiopática juvenil, vasculitis, Lupus eritematoso sistémico	Segunda causa de fiebre de origen desconocido. Anticuerpos antinucleares ayudan al diagnóstico.

Malignidad	Linfoma Hodgkin, leucemia, neuroblastoma	Dentro de malignidad las principales causas de fiebre de origen desconocido son leucemia y linfoma
Misceláneas	Diabetes insípida central, fiebre por drogas, displasia ectodérmica, fiebre facticia, disautonomía familiar, Colitis Granulomatosa, Linfohistiocitosis Hemofagocítica, Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Kawasaki, pancreatitis, tirotoxicosis, enfermedad del suero.	Importante conocer medicamentos del paciente, historia de trauma, pérdida de peso, alergias, enfermedades hereditarias en la familia. Linfohistiocitosis hemofagocítica e inmunodeficiencias son mortales.

Fuente: (4)

5) Posibles causas de fiebre asociadas a esplenomegalia y hepatomegalia en pacientes pediátricos

Se conoce como esplenomegalia a la palpación del bazo > 2cm por debajo del reborde costal izquierdo. Cabe recalcar que se considera un hallazgo normal hasta en 10% de los niños. Existen varias causas de esplenomegalia: como infecciones, dentro de las más comunes

Virus Ebstein Barr y Citomegalovirus; desordenes inmunológicos; inmunodeficiencias; anemia hemolítica; malignidad, por ejemplo leucemia y linfoma; desórdenes linfoproliferativos como histiocitosis de Langerhans; linfocitosis hemofagocítica; otras menos comunes: hipertensión, enfermedades de depósito, lesiones ocupantes, entre otras (6). Por otra parte, la hepatomegalia es considerada cuando, al examen físico se palpa un hígado con valores superiores a 2cm por debajo del reborde costal derecho en la línea medio claviclar. Para el abordaje diagnóstico de un paciente que presenta hepatoesplenomegalia hay que asociar otros signos y síntomas, en el caso del paciente que está siendo presentado se van a incluir todas las posibles causas de hepatoesplenomegalia asociadas a fiebre (7). Para un mejor abordaje diagnóstico, en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Causas de esplenomegalia en pacientes pediátricos.

Diagnóstico	Signos/síntomas	Exámenes
Mononucleosis infecciosa	Fiebre, linfadenopatías, faringitis.	Sangre periférica: linfocitos atípicos y linfocitosis Diagnóstico definitivo: anticuerpos heterófilos o serología VEB o CMV
Malignidad	Fiebre persistente, pérdida de peso, petequias.	Citopenia, blastos Diagnostico definitivo: aspirado y biopsia de médula
Enfermedades linfoproliferativas	Linfadenopatías, fiebre persistente, masas hiliares o mediastinales en Rx de tórax	Biopsia de nódulos, biopsia de médula ósea, TC abdomen y tórax

Inmunodeficiencia común variable	Fiebre, infecciones recurrentes, no aumenta de talla	Linfopenia Diagnóstico definitivo: niveles de inmunoglobulinas
Enfermedades de depósito	Fiebre, alteración de otros órganos (hepatomegalia, neurológico)	Anormalidades óseas en radiografías, eco abdominal masas Diagnóstico definitivo: mutaciones genéticas o deficiencias enzimáticas

Fuente: (6)

Tabla 4. Causas de hepatomegalia en pacientes pediátricos.

Diagnóstico	Causas	Enfermedades
Inflamación	Infecciones Toxinas Drogas Hepatitis autoinmune Colagenosis	Hepatitis A,B,C,D,E. Hongos, parásitos: Toxoplasma Lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, artritis reumatoide
Depósito	Glucógeno	Glucogenosis Obesidad, enfermedad de

	Grasa y lípidos	Wolman, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick
	Metales	Enfermedad de Wilson, hemocromatosis
	Proteínas	Deficiencia de alfa-1-antitripsina
Infiltración celular	Neoplasias	Hepatoblastoma, hepatocarcinoma, hemangioma
	Tumores	Leucemia, linfoma, tumor de Wilms, neuroblastoma
	Quistes	Amebiasis
	Hemofagocitosis	Linfocitosis hemofagocítica
Congestión del flujo sanguíneo	Suprahepática	Pericarditis restrictiva
Obstrucción biliar	Extrahepática	Quiste de colédoco Atresia biliar extrahepática
	Intrahepática	Atresia biliar intrahepática

Fuente: (7)

Tras el conocimiento de los posibles diagnósticos asociados, se puede seguir un algoritmo diagnóstico, el cual se presenta desde las patologías más comunes. Se inicia el

abordaje ante la sospecha de fiebre persistente, fatiga, pérdida de peso y anorexia; se buscan signos y/o síntomas y exámenes relacionados con infecciones; si se descarta se continúa la evaluación buscando enfermedades linfoproliferativas, infiltrantes y malignidad, como leucemia o linfoma; en el caso de que sea negativo y se siga presentando fiebre persistente y leucocitosis, se evalúa para viajes, contacto con personas enfermas, drogas, VIH, mordeduras de insectos o picaduras para descartar causas infecciosas (TB, VIH, endocarditis, malaria, Bartonella, Babesiosis, Toxoplasma); si el paciente presenta rash o hinchazón de articulaciones se piensa en enfermedad autoinmune como Lupus Eritematoso Sistémico; si presenta infecciones a repetición evaluar para desorden inmunológico primario como inmunodeficiencia común variable o Chediak-Higashi; finalmente si el diagnóstico sigue incierto y hay hallazgos hepáticos anormales evaluar para enfermedades hepáticas, anemia hemolítica o enfermedades de depósito (6).

6) Exámenes de laboratorio e imagen para evaluación diagnóstica en pacientes con fiebre de origen desconocido

Tras haber analizado la historia clínica y examen físico detallado donde se incluya cavidad oral, senos paranasales, nódulos linfáticos, tiroides, tórax, abdomen y genito urinario; se debe discontinuar medicamentos para así iniciar los exámenes que descarten o confirmen el diagnóstico. En pacientes con fiebre prolongada, se debe pedir todos los exámenes de laboratorio para descartar infecciones bacterianas y virales más comunes. Los requerimientos básicos son: biometría, marcadores inflamatorios (VSG, procalcitonina y PCR), pruebas hepáticas, LDH, electrolitos, BUN, creatinina, PPD, VIH, elemental y microscópico de orina, cultivo de orina, radiografía de tórax para descartar neumonía, cultivo de sangre para aerobios y anaerobios y una punción lumbar para descartar meningitis o encefalitis (1,8). En un plano

secundario, se debe pedir anticuerpos específicos para CMV, VEB, y *Toxoplasma gondii*; ecocardiografía transtorácica, ecografía abdominal y pélvica. En el caso de existir hallazgos anormales, se solicita tomografía computarizada senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis, aspirado de médula ósea y scan radionucleotido (8).

En el caso del paciente analizado, siendo transferido de otra casa de salud, al evidenciarse signos de insuficiencia respiratoria, retracciones subcostales y supraesternales y murmullo vesicular disminuido bilateral; se solicita panel de neumonía atípica y panel viral, cuyos resultados son negativos. Por la fiebre persistente que no cede con antibióticos ni antipiréticos, se solicitan hemocultivos, urocultivos, coprocultivos y cultivos de secreción traqueal los cuales dan resultado negativo.

Tabla 5. Panel de neumonía atípica de paciente masculino de 2 años de edad

Anticuerpos IGG anti Legionella Pneumophila	Negativo
Anticuerpo IGM anti Legionella Pneumophila	Negativo
Clamydia Pneumoniae IGG	20.1 U/mL. Borderline
Clamydia Pneumoniae IGM	0.5 U/mL. Negativo
Anticuerpos IGG anti Mycoplasma Pneumoniae	0.29. Negativo
Anticuerpos IGM anti Mycoplasma Pneumoniae	0.30. Negativo
Agglutininas frías	Crioglobulinas y crioagglutininas: Negativo

Se descarta así un cuadro de neumonía atípica, sin embargo, no se evidencia una mejoría clínica, cuadro clínico del paciente empeora y se acompaña de dificultad respiratoria. Se realiza una gasometría arterial. En la tabla 6 mostrada a continuación, es posible evidenciar que el paciente presenta un estado de alcalosis respiratoria. Se solicita una radiografía de tórax la cual reporta: silueta cardiaca no valorable. Opacidades mal definidas bilaterales con tendencia a la consolidación de predominio izquierdo. Se asocia broncograma aéreo. Obliteración del seno costofrénico izquierdo por probable derrame pleura. Vía aérea permeable. Hilios prominentes. Tubo endotraqueal supra carinal. Sonda nasogástrica. Compatible con la imagen Figura 1. Se diagnostica neumonía, por una radiografía de tórax realizada en días posteriores, Figura 2, la cual reporta; infiltrados acinares parahiliares bilaterales, en región parahiliar derecha, con tendencia a la consolidación, se observa además engrosamiento del intersticio pulmonar con imágenes que sugieren fibrosis. Asociado a broncograma aéreo. Ángulos costofrénicos libres. Evidencia de hepatoesplenomegalia. Posible origen infeccioso. Por lo que se inicia antibioticoterapia: Ceftriaxona, Oxacilina, Amikacina y Clindamicina. Paciente masculino ingresa a la unidad de cuidados intensivos por el cuadro de insuficiencia respiratoria y obnubilación. Permanece en ventilación mecánica con sedación controlada con fentanyl y midazolam.

Tabla 6. Gasometría de ingreso de paciente masculino de 2 años de edad

pH	7.57 (N:7.35-7.45)
pCO₂	24mmHg (N:35-48)
pO ₂	75mmHg (N:73-106)
Lactato	1.0 mmol/L (N:0.5-2.2)
HCO ₃	22 mmol/L (N:16-24)

SO ₂ c	97% (N:95-98)
Calcio iónico	1.12 mmol/L (N:1.12-1.35)
Potasio	3.5 meq/L (N:3.1-5.1)

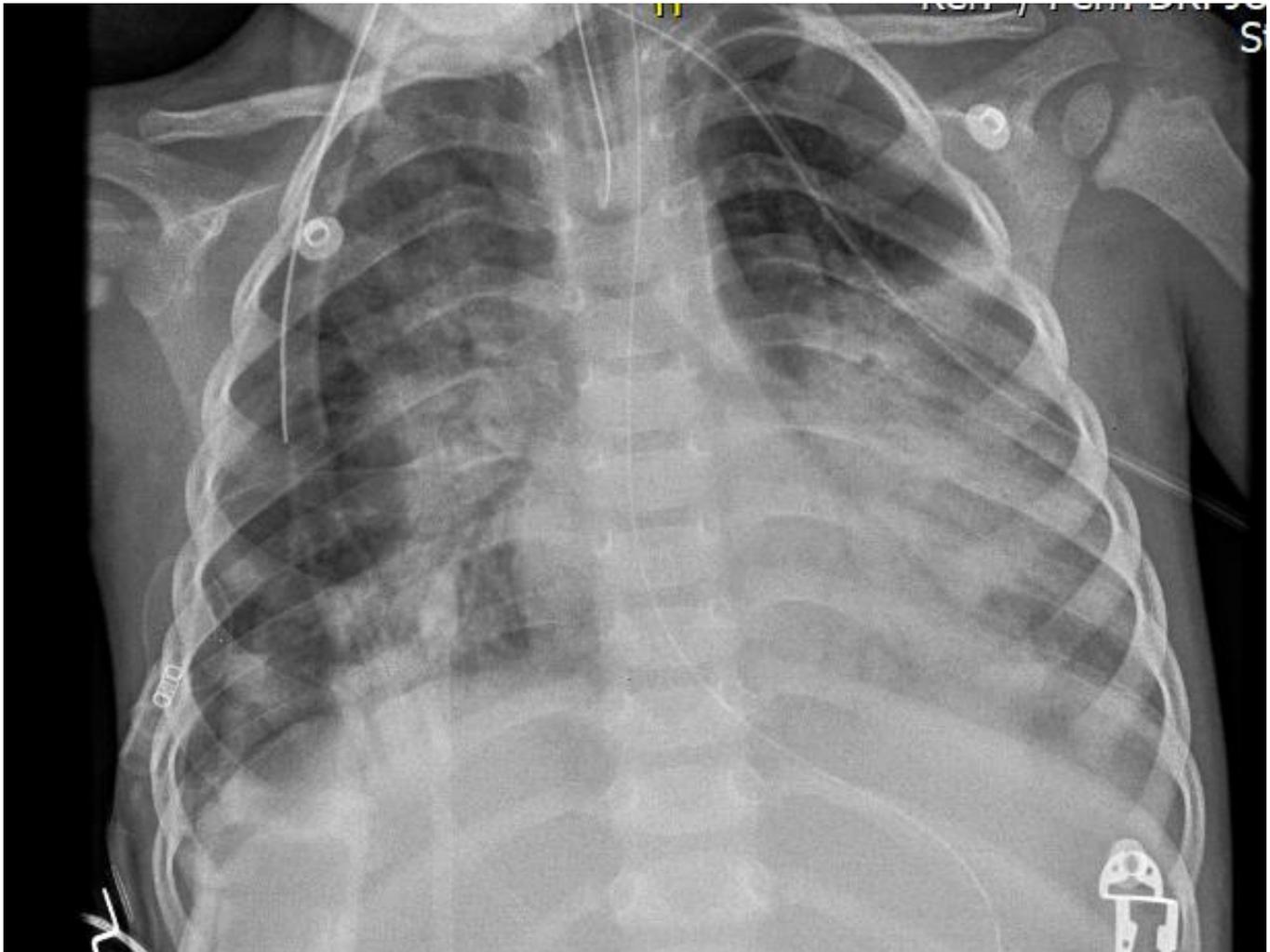


Figura 1. Radiografía de tórax paciente masculino de 2 años de edad

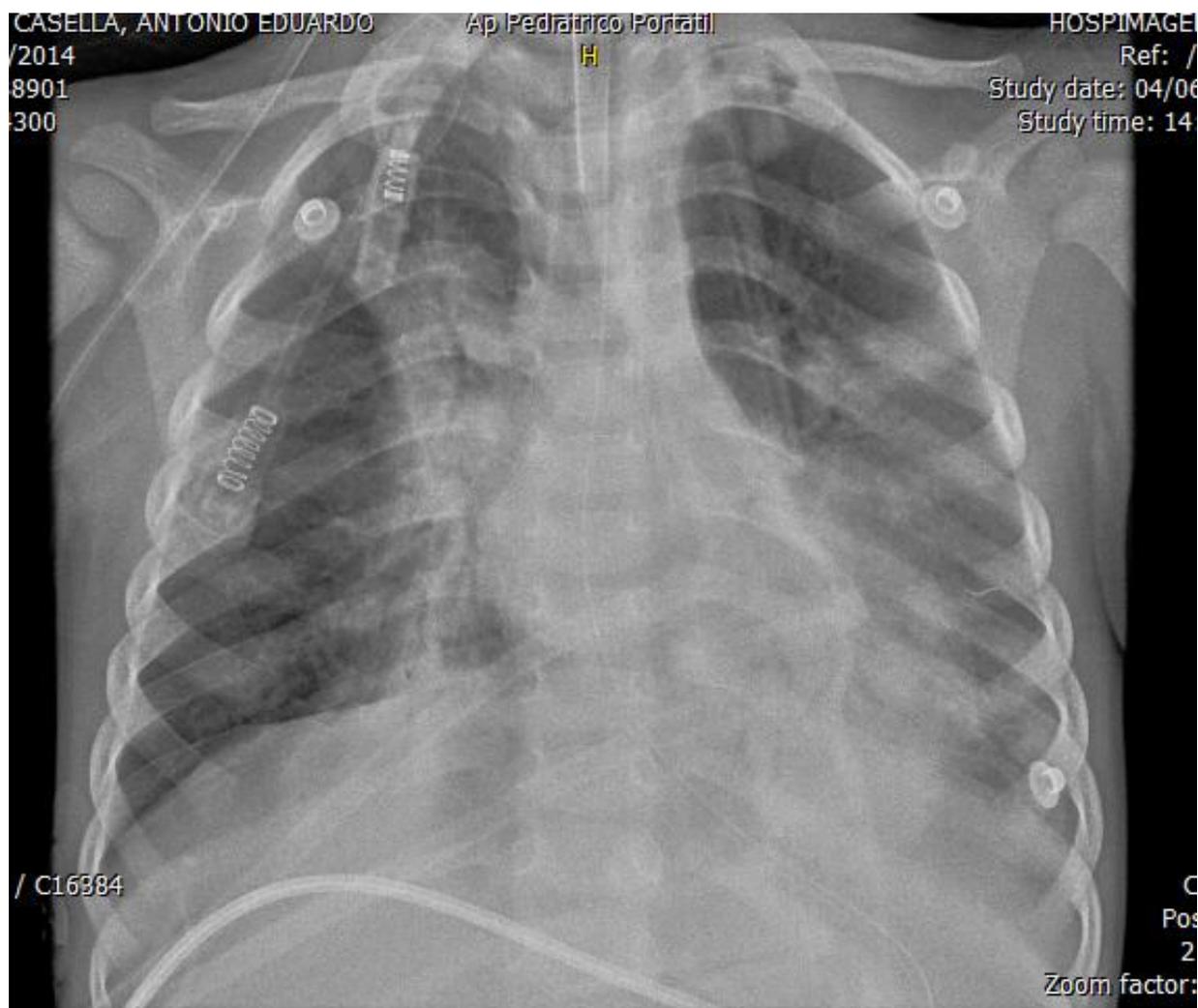


Figura 2. Radiografía de tórax paciente masculino de 2 años de edad

Al ingreso a la casa de salud, se solicita también los exámenes que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 7. Exámenes de laboratorio al ingreso de paciente masculino de 2 años de edad

Leucocitos	2710 mm ³ (N: 5500-17000)
Neutrófilos	1561 mm ³ (57.6%) (N: 1000-8500; 25-60%)

Linfocitos	989 mm³ (36.5%) (N: 2500-9000; 45-65%)
Hb	9.4 g/dL (N:10.7-15)
Hcto	31% (N: 31-45%)
Plaquetas	145.000 (N: 150-450)
PCR	24.5mg/dl (N: 0-10)
PCT	2.5ng/ml ALTO RIESGO DE SEPSIS
Urea	11.0mg/dL (N:10-50)
Nitrógeno ureico	5 mg/dL (N: 5-22)
Creatinina	0.30 mg/dL (N: 0.25-0.75)
TGO/AST	1007 U/L (N:0-52)
TGP/ALT	515 U/L (N:7-45)
Bilirubina total	0.19 mg/dL (N:0.20-1.30)
Bilirubina directa	0.11 mg/dL (N:0-0.40)
Bilirubina indirecta	0.08 mg/dL (N:0-1.10)
TP	11.5 seg (N: 10.4-14.1)
INR	0.97 (N:0.80-1.20)
TTP	43.3 seg (N:23.4-36.2)
Sodio en suero	142meq/L (N: 132.0-145.0)
Potasio en suero	4.3 meq/L V (N:3.1-5.1)
Magnesio en suero	1.76 mg/dL (N:1.65-2.30)

Los valores de laboratorio anormales del paciente, muestran una pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia y anemia); también se evidencia un componente inflamatorio por la elevación del PCR (marcador de reactante de fase aguda). Se evidencia daño hepático por la marcada elevación de enzimas hepáticas. Los valores de laboratorio iniciales, muestran alteración en la cascada de coagulación por TTP prolongado.

Se solicita un Ecocardiograma pediátrico donde se reporta: presión sistólica en arteria pulmonar 52mmHg. Insuficiencia tricúspide leve a moderada, función sistólica de ventrículo izquierdo preservada, sin derrame pericárdico; descartando así proceso infeccioso relacionado con endocarditis. Sin embargo, el paciente presenta hipertensión pulmonar, que puede estar complicando el cuadro respiratorio, además de mostrar una patología pulmonar de base. Se inicia tratamiento con Sildenafil. Paciente permanece estable, sin embargo, los exámenes realizados que han sido reportados anteriormente, no orientan a un diagnóstico específico, por lo que se solicita en días posteriores nuevos exámenes de control, los cuales se muestran a continuación.

Tabla 8. Exámenes de laboratorio de paciente masculino de 2 años de edad

Leucocitos	2050 mm³ (N: 5500-17000)
Neutrófilos	1380 mm ³ (67.3%) (N: 1000-8500; 25-60%)
Linfocitos	531 mm³ (25.9%) (N: 2500-9000; 45-65%)
Hb	10.3 g/dL (N:10.7-15)
Hcto	31% (N: 31-45%)

Plaquetas	140.000 (N: 150-450)
PCR	36.1g/dl (N: 0-10)
PCT	1.48ng/ml ALTO RIESGO DE SEPSIS
Urea	11.0mg/dL (N:10-50)
Nitrógeno ureico	5 mg/dL (N: 5-22)
Creatinina	0.30 mg/dL (N: 0.25-0.75)
TGO/AST	447 U/L (N:0-52)
TGP/ALT	318 U/L (N:7-45)
Gamma GT	209.0 UU/L (N:5-30)
Fosfatasa alcalina	203 U/L (N:38-126)
Lipasa	46 U/L (N:23-300)
Amilasa	47 U/L (N:30-110)
Proteínas totales en suero	5.80 g/dL (N: 6.30-8.20)
Albúmina en suero	3.30 g/dL (N:3.50-5)
Globulina	2.50 g/dL (N: 1.5-3)
TP	11.5 seg (N: 10.4-14.1)
INR	0.97 (N:0.80-1.20)
TTP	32 seg (N:23.4-36.2)

Con respecto a los valores de laboratorio previos, se observa citopenia de las tres líneas celulares. Al realizar un panel más extenso de exámenes, con Gamma GT y fosfatasa alcalina elevadas, además de enzimas hepáticas, es notorio un daño hepático junto con patrón colestásico; se correlaciona con la hepatomegalia que presentaba el paciente al examen físico inicial. Además de albúmina en suero disminuida, la cual podría ser por un estado de

desnutrición del paciente, sin embargo hay enfermedades relacionadas con albúmina baja, por lo que se necesitan estudios complementarios para determinar la causa. Tanto en estudios iniciales como los que se muestran en la tabla 8, el paciente se encuentra en riesgo de sepsis elevado, a pesar de la antibioticoterapia que está recibiendo; es importante entonces realizar un diagnóstico diferencial con un estado de sepsis.

Se solicita exámenes para evaluar el perfil lipídico, recuento de reticulocitos, inmunoquímica y estudios especiales; los cuales se reportan en las siguientes tablas.

Tabla 9. Perfil lipídico de paciente masculino de 2 años de edad

Colesterol total	105 mg/dl (N:70-200)
HDL	25mg/dl (N>40)
Triglicéridos	349 mg/dl (N:31-115)
VLDL	70 mg/dl
LDL	10 mg/dl (N: <100)

Tras el análisis del perfil lipídico, una elevación de triglicéridos podría sugerir enfermedades metabólicas. Para realizar un diagnóstico diferencial, se solicitaron exámenes de inmunoquímica así como exámenes de imagen.

Tabla 10. Perfil hematológico de paciente masculino de 2 años de edad

Recuento de reticulocitos	0.25% (N: 0.20-2.20)
---------------------------	----------------------

Mediante el conteo de reticulocitos con valores dentro de límites normales, se descarta causas de anemia regenerativas, como lo sería anemia por hemorragia o por hemoglobinopatías. Se debe pensar en anemia arregenerativa donde el recuento de leucocitos se encuentra normal o bajo, las causas a descartar son: malignidad como síndromes mielodisplásico o mieloproliferativo, deficiencia de hierro, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina B 12 y enfermedad sistémica. Enfermedades inmunológicas, pueden ser causa de fiebre de origen desconocido que no cede con antipiréticos ni antibióticos; para descartar inmunodeficiencia primaria, se solicitan los exámenes siguientes.

Tabla 11. Inmunoquímica de paciente masculino de 2 años de edad

IgG	490 mg/dl (N:453-916)
IgA	65 mg/dl (N:20-100)
IgM	107 mg/dl (N: 19-146)
IL6	20 pg/ml (N: 0-7)
Ferritina	450.4ng/mL (N:20-200)

La elevación de la Interleucina 6, puede estar presente en muchas patologías, por lo tanto es inespecífico de una sola. Sin embargo, la elevación sugiere un estado pro inflamatorio donde se inicia una hipersecreción de citoquinas pro inflamatorias (9). Además, esta elevación es la causante de la fiebre persistente que no cede con antibióticos ni antipiréticos.

Los datos de importancia obtenidos y analizados hasta el momento en el paciente evidencian: citopenia de tres líneas celulares, lesión hepática, estado pro inflamatorio

sistémico, elevación de los niveles de triglicéridos, hiperferritinemia, inmunoglobulinas normales (descartando una inmunodeficiencia primaria), cultivos negativos, panel de neumonía atípica negativo, marcadores de sepsis que evidencian alto riesgo de sepsis, alteración de proteínas totales junto con albúmina y pruebas de coagulación alteradas. Además, mediante el ecocardiograma, la alcalosis respiratoria evidenciada por gasometría, la radiografía de tórax y la clínica del paciente; se puede decir que este presenta compromiso multiorgánico. Se descartan causas infecciosas debido a los cultivos reportados negativos. Se descarta inmunodeficiencia por los valores normales de inmunoglobulinas. Los diagnósticos diferenciales que deben ser tomados en cuenta en este punto son: malignidad, enfermedades reumatológicas, enfermedades linfoproliferativas, y enfermedades de depósito.

El paciente, a pesar de encontrarse en ventilación mecánica, inicia un cuadro de alcalosis respiratoria con resultados reportados en la tabla 12, por lo que se le realiza una nueva radiografía de tórax que evidencia: silueta cardiaca aumentada de tamaño. Infiltrado alveolar intersticial bilateral predominio izquierdo con tendencia a la consolidación asociado a broncograma aéreo. Impresión: origen infeccioso. No derrame pleural. Hilios prominentes. En correlación con Figura 3.

Tabla 12. Gasometría de paciente masculino de 2 años de edad

pH	7.48 (N:7.35-7.45)
pCO₂	31mmHg (N:35-45)
pO ₂	91mmHg (N:30-50)
Lactato	1.1 mmol/L (N:0.5-2.2)
HCO ₃	23 mmol/L (N:16-24)

SO ₂ c	98% (N:40-70%)
Calcio iónico	1.24 mmol/L (N:1.12-1.36)
Potasio	3.8meq/L (N:3.1-5.1)

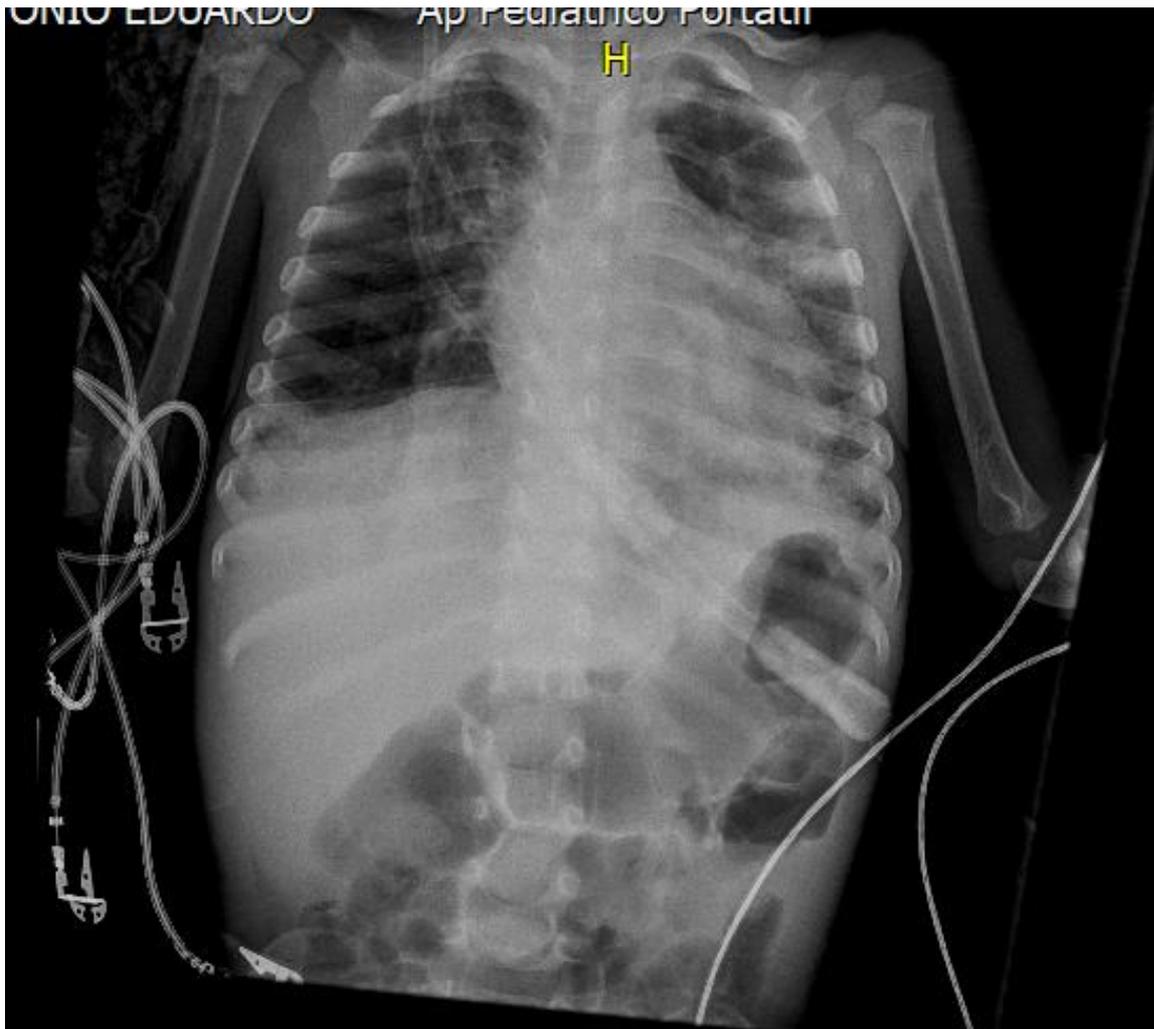


Figura 3. Radiografía de tórax paciente masculino de 2 años de edad

Al paciente se le realizan estudios especiales mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 13. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad

C3	103mg/dL (N: 90-180)
C4	36.9 mg/dL (N: 10-40)
ADA suero	38.3 U/L (normal 18U/L)
PPD	0 Negativo
HIV 1-2	NO REACTIVO
ANCAS	0.1 (negativo)

Con los resultados negativos, se descarta tuberculosis pulmonar. Además descartamos una causa reumatológica pues el complemento está dentro de valores normales, al igual que los valores ANCAS. Es importante descartar VIH como causa de fiebre persistente, a pesar de no tener antecedentes importantes en la historia clínica (3). En el algoritmo diagnóstico se sugiere descartar una enfermedad linfoproliferativa, como Linfocitosis hemofagocítica (4).

Todos los casos de Linfocitosis Hemofagocítica se presentan con bicitopenia, y algunos con pancitopenia, cuando el síndrome progresa (1,9). Asociado a estas alteraciones, existe aumento de ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubina y LDH (1). Dentro de las pruebas de coagulación se encuentra alteración con deficiencia de fibrina. No es frecuente, pero puede asociarse a coagulación intravascular diseminada (9). Marcadores sensibles para el síndrome HLH son: TNF α , IFN δ , IL-6 e IL-2 (10). El más sensible es la cadena alfa soluble del receptor de interleucina-2, pues este se eleva cuando la enfermedad está activa. Se presentan los criterios diagnósticos del síndrome en la tabla 14.

Tabla 14. Criterios diagnósticos para el síndrome de Linfohistiocitosis Hemofagocítica

Linfohistiocitosis Hemofagocítica primaria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Defectos genéticos conocidos 2. Historia familiar
Hallazgos clínicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre 2. Esplenomegalia 3. Hepatomegalia
Hallazgos de laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citopenia: Hb <9.0 g/dl, plaquetas <100,000/μl, y neutrófilos <1,000/μl 2. Hipertrigliceridemia >3.0 mmol/l y/o hipofibrinogenemia <150 mg/dl 3. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios 4. Actividad baja de células NK 5. Hiperferritinemia >500 ng/ml 6. Cadenas alfa receptor IL-2 elevadas >2,400 U/ml

Fuente: (9)

En pacientes pediátricos que se considere síndrome HLH, se deben aplicar los criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio, si $\geq 5/8$ son positivos, se continúa con el protocolo para investigar la citotoxicidad de células NK, movilización de CD107 y si es masculino la expresión de perforinas SAP/BIRC4; anomalías en este resultado llevan a secuenciar el exoma genético del paciente (9,10). Se solicita entonces al paciente los exámenes presentados en la tabla que se muestra a continuación.

Tabla 15. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad

Linfocitos NK	
CD16 CD56 %	1.36% (N: 3-16%)
Recuento absoluto CD16 CD56	29.06 células/uL (N: 100-1400)
Recuento absoluto CD45	2136.58 células/UL (N:1700-6900)
Linfocitos T CD3	2111.33 células/microlitro (N:1112-4195)
Linfocitos T CD4%	45.2% (N:33-51%)
Linfocitos T CD8%	40.37% (N:22-38%)
Linfocitos T CD8 totales	966.41 células/microlitro (N:133-1745)
Linfocitos T CD4 totales	1083 células/microlitro (N:606-2784)
Relación CD4/CD8	1.12 (N:1-2.1)
Linfocitos B CD19	7% (N:17-41%)
Recuento absoluto CD19	177 células/uL (N:600-3100)
Linfocitos CD20	7%
Recuento absoluto CD20	178 células/UI

Como se menciona en la tabla 14, una actividad baja de células NK es uno de los criterios diagnósticos para el síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica. Tanto los valores de células NK como los valores de linfocitos B se encuentran bajos. Los valores de linfocitos T, están dentro de los rangos normales e incluso ligeramente elevados como el % de linfocitos T CD8, esto se debe a la hiperestimulación tanto de linfocitos T como de macrófagos, que presenta el síndrome de Linfocitosis hemofagocítica (10).

El paciente presenta más de 5 criterios mencionados para síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica: fiebre persistente, organomegalia, pancitopenia hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y actividad baja de las células NK. Por lo tanto, se necesita un estudio genético para determinar la causa (11). El diagnóstico final del paciente es Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica, el cual es explicado en los siguientes apartados.

7) Diagnóstico diferencial: Síndrome Linfocitosis hemofagocítica o sepsis?

La importancia de realizar un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, se debe a que las dos causan un estado hiperinflamatorio, con fiebre y leucopenia. Sepsis, es una causa mucho más común que el síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica; para el diagnóstico se requieren al menos dos de los siguientes: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 x min, frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$, una $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg o un conteo de leucocitos $>12,000$ o $< 4,000$; shock séptico se diagnostica cuando se presenta hipotensión refractaria a fluidos (12). En el caso del paciente presentado, además de presentar fiebre persistente, estado hiperinflamatorio y leucopenia; la clínica durante la hospitalización se acompañaba de taquipnea, como se evidenció en las gasometrías realizadas, además presentó durante la hospitalización estado de hipovolemia por lo que se requirió la aplicación de fármacos vasoactivos. Por esta razón es importante el poder diferenciar entre estas dos entidades.

Tanto el síndrome de Linfocitosis hemofagocítica como la sepsis puede presentar valores de ferritina elevados (pues es un marcador inflamatorio), hipofibrinógeno y trombocitopenias asociado a coagulación intravascular diseminada, sobre todo compromiso y

deterioro multiorgánico. Al igual que en HLH, un desencadenante para sepsis es la presencia de síndromes de inmunodeficiencias, sobre todo del complemento y enfermedades granulomatosas (12). De acuerdo a los signos y síntomas tanto de sepsis como de HLH, la fiebre prolongada, recurrente, muy elevada es característica de HLH, e incluso acompañada de infección; en el caso de sepsis, la presencia de fiebre se presenta en un 90% de los casos; este criterio no se puede usar como diferenciador (10,12). Sobre la hepatoesplenomegalia, en HLH es causada por infiltración de linfocito o histiocitos, mientras que en sepsis es causada por esplenitis aguda y por tratamiento inadecuado en el 80% de los casos; sin embargo casi nunca se presenta en sepsis por el tratamiento oportuno con antibióticos que recibe el paciente; por lo tanto, la presencia de esplenomegalia sirve para diferenciar entre las dos patologías (9,12). En cuanto a los valores de laboratorio: las citopenias en HLH es causada por niveles de TNF α e IFN δ elevados, se evidencia: anemia y trombocitopenia las cuales ocurren tempranamente en 80% de los casos; por otra parte en sepsis se observa anemia por hemodilución y trombocitopenia y fibrinógeno bajo se debe a una coagulación intravascular diseminada; citopenia muy marcada es rara en sepsis, lo que sirve como criterio diagnóstico para HLH (12).

Sobre la ferritina elevada $>500\text{ng/ml}$, es un marcador para establecer la actividad y el pronóstico de HLH, con una sensibilidad de 84%; en el caso de sepsis, este valor se eleva, pero no a niveles tan altos; siendo característicos de HLH; hiperferritinemia progresiva en un paciente febril debe ser sospecha de Linfocitosis Hemofagocítica (8,12). Otro marcador tanto de HLH como de sepsis es la hipertrigliceridemia, causada por elevación de TNF α , el cual inhibe la lipoproteína lipasa; siendo este marcador de inflamación sistémica y sepsis. Un estudio mostró que niños con sepsis, pueden tener valores tan altos de triglicéridos como niños con Linfocitosis hemofagocítica; sin embargo en HLH, los valores exceden los

200mg/dl (12). Si bien la hemofagocitosis se encuentra dentro de los criterios de HLH, este marcador de inflamación se eleva en sepsis, malaria, transfusiones sanguíneas, influenza; por lo tanto no es específico ni sensible para diferenciar entre las dos condiciones. Elevación del receptor IL-2, se encuentra elevado en las dos patologías, sin embargo en sepsis no excede los 10 a 14 ng/ml; se eleva también en insuficiencia renal desencadenada por sepsis, con valores mucho más altos: por lo tanto no sirve como marcador diferencial entre sepsis y HLH. Ausencia o baja actividad de células NK, presenta una sensibilidad de 96% y especificidad de 88% en el caso del HLH, sin embargo en un 96% de pacientes con sepsis, la actividad de las células está disminuida, haciendo que este criterio no sea útil en el diagnóstico diferencial (8,9,12). Muchos estudios muestran el uso del marcador CPR inducido por IL-6 como punto crucial para el diagnóstico en el caso de que se encuentre elevado (>100mg/l) como evidencia para sepsis y en el caso de que se encuentre levemente elevado evidencia un síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica. A pesar que los criterios de HLH se pueden presentar en sepsis, se concluye que los marcadores más importantes para el diagnóstico diferencial son niveles de ferritina muy elevados, citopenia marcada, hipertrigliceridemia y perfil de citoquinas característico (12).

8) Síndrome Linfocitosis hemofagocítica epidemiología, fisiopatología y genética

Este síndrome es conocido por el exceso de estimulación del sistema inmune; siendo muy agresivo y amenazante para la vida del paciente, sin tratamiento es fatal en el 90% de los casos (1). Afecta sobre todo a niños menos de 18 meses de vida, presentándose antes de los 3 meses de vida; sin embargo no es único en estas edades. Existen dos tipos: familiar y esporádica (2). El principal desencadenante son las infecciones, en aquellos que tienen predisposición genética.

Epidemiológicamente, es una enfermedad infradiagnosticada. Se aproxima a 1 en 100,000 casos. El 25% es de origen familiar, autosómico recesivo; predominando en japoneses y asiáticos (1,2).

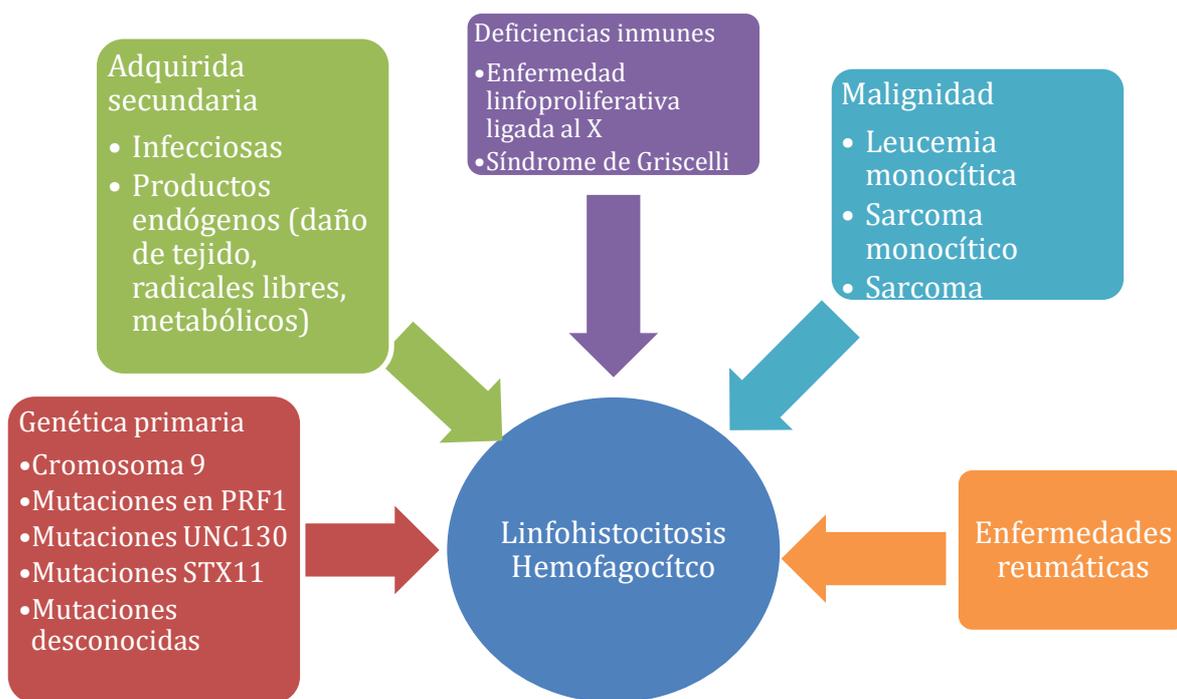


Figura 4. Causas del síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica

Fuente: (1,2)

La fisiopatología de la Linfocitosis hemofagocítica se basa en mutaciones en las células citotóxicas. Todas las formas de Linfocitosis están asociadas a alteración en el funcionamiento de linfocitos T (CTL) o células NK. En un individuo sano los antígenos inician la cascada de inflamación, liberando IFN- δ , TNF- α y factor estimulador de granulocitos por las células Th1; con la consiguiente estimulación de macrófagos, células NK y CTLs. En pacientes con HLH el rol central es el exceso de inflamación causado por la falta de inactivación de macrófagos, mediada por células NK/CTL (13). Hay dos mecanismos principales que median la exocitosis de los gránulos líticos: perforinas/granzimas y Fas/Fas

ligando; estos generan poros en la membrana de células marcadas, para fragmentación del DNA y apoptosis celular; en pacientes con HLH este mecanismo está alterado. Para el paso final del transporte de gránulos, es necesaria la sinapsis entre gránulos y membrana de la célula deseada mediante el complejo Munc18-2 and SNARE (syntaxina 11 o SNAP23/25/29) (14). En la HLH se presentan mutaciones en genes que forman el complejo para liberación de gránulos e hiperestimulación e hiperquimiotaxis de macrófagos, células NK y linfocitos T, generando una tormenta de citocinas interleucina (IL-6, IL-10, IL-12, IL-2), TNK- α e INF- δ ; con un consiguiente estado hiperinflamatorio que acompaña un daño tisular (13,14)

Los defectos genéticos en la Linfocitosis Hemofagocítica, son una de las principales causas para el desarrollo de este síndrome. Son defectos autosómico recesivo, relacionados al mecanismo de citotoxicidad y degranulación. Al tener el paciente estos defectos, se interrumpe la apoptosis o activación de apoptosis mediada por células T (15). Aunque en algunos casos, ha sido imposible conocer la mutación; en American del Norte, existe una alta incidencia de PRF1, seguido de UNC13D y STXBP2. En el sistema SNARE, las perforinas son un punto crítico para estimulación de granzimas, Munc13-4 y syntaxin 11 siendo esenciales para fusión y sinapsis inmunológica (13). Un estudio que analizó las mutaciones, encontró que la citotoxicidad mediada por linfocitos T es deficiente en pacientes con mutaciones sin sentido en PRF1 y en UNC13D, y se presenta en la infancia, mientras que mutaciones con pérdida de sentido y moderada actividad de linfocitos T se presentan más tardíamente (14,15). Se presentan las mutaciones relacionadas con HLH en la tabla 16. Además, otro estudio encontró la correlación entre el tipo de mutación y la presentación clínica en este síndrome; mutaciones bialélicas de HLH se encuentran asociadas a infecciones y a presentación en edades más tempranas. La pregunta sería, en que niños se sospecha el síndrome de Linfocitosis hemofagocítica y se debe pedir estudios genéticos? (16)

Tabla 16. Mutaciones relacionadas al síndrome Linfocitosis Hemofagocítica

Gen	Cromosoma afectado	Comentario
PRF1/Perforina -FHL2	Mutaciones del gen PRF1, codifica para perforinas	Produce poros en la membrana celular
UNC13D/MUNC13-4-FHL3	Mutaciones en el gen UNC13D, codifica para la proteína Munc 13-4	Maduración de gránulos citolíticos
STX11/Syntaxin11- FHL4	Mutaciones en el gen STX11 codifica para Syntxin11	Syntaxin controla la exocitosis de gránulos.
STXBP2/Munc18-2-FHL5	Mutaciones en el gen STXBP2, codifica Munc18-2	Esta proteína se une a Syntaxin 11 y promueve la liberación de gránulos de citocinas

Fuente: (14,15)

9) Síndrome Linfocitosis hemofagocítica: clínica

El cuadro clínico frecuente en el síndrome es la fiebre de origen desconocido, que no cede con antipiréticos, ni con antibióticos; asociado a compromiso multiorgánico. Algunos pacientes se presentan con cuadros de hepatitis, con aminotransferasas elevadas (8,9). El 95% de los casos se presenta con fiebre y hepatoesplenomegalia. En un 50% de los pacientes se encuentra citopenia, hipertrigliceridemia y ferritina elevada. Un 33% presentan linfadenopatías (10). Pueden tener variedades de manifestaciones dérmicas en un 31%, que van desde un rash hasta eritema multiforme. Un control inadecuado de la patología y en

estadios más avanzados, compromete al sistema pulmonar y neurológico, cualquier de estas dos afecciones sugiere un pronóstico malo (9,10).

En el caso del paciente que está siendo analizado, presentaba alteración en el nivel de conciencia por lo que se realizó un Electroencefalograma donde se evidenció lo siguiente: actividad de fondo: ritmo de ondas lentas de voltaje moderadamente elevado distribuido de forma difusa por todas las áreas cerebrales, intercalado con actividad de base correspondiente a somnolencia, ondas agudas de vertex y husos de sueño de distribución y características normales. Conclusión: anormal por presencia de lentificación bioeléctrica cerebral difusa; mediante este examen se evidencia el compromiso neurológico a causa del síndrome de base que padece el paciente, razón por la cual su estado neurológico se encuentra comprometido.

Con las radiografías señaladas anteriormente, se demuestra el compromiso pulmonar evidente el cual padecía el paciente, y que a pesar del uso de antibioticoterapia de amplio espectro no cedía. El paciente se puede presentar con convulsiones, signos de meningitis, encefalitis, parálisis de nervios craneales, alteraciones del estado de conciencia, y en un 50% el LCR se encuentra anormal, con hiper celularidad y proteínas elevadas. En casos aislados se presenta pérdida de peso, alteración de tiempos de coagulación, e incluso compromiso renal, requiriendo diálisis, distrés respiratorio necesitando ventilación mecánica, hipotensión con requerimiento de vasopresores e incluso transfusiones por los problemas de coagulación (17). Tal como presentó el paciente que se está analizando, quien presentó episodios de hipotensión con la necesidad del uso de fármacos vasopresores para su manejo; incluso el paciente con su debut pulmonar requirió ventilación mecánica.

10) Síndrome Linfohistiocitosis hemofagocítica genética o adquirida

Hay dos formas de HLH: genética y adquirida. Las dos se encuentran relacionadas con un estado hiperinflamatorio (18). La forma genética, también conocida como primaria, es una forma hereditaria autosómica recesiva o ligada al X; a su vez esta se divide en familiar, la cual se caracteriza por las manifestaciones clínicas mencionadas en el apartado anterior, con una incidencia de 0.12/100.000 niños por año y se presenta más en varones, presentándose 70-80% antes del año de edad y los asociados a deficiencias inmunes como síndrome Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli y síndrome ligado al X linfoproliferativo, con características específicas. En el síndrome de Chédiak-Higashi, autosómico recesivo, son pacientes que presentan albinismo ocular, pelo plateado e inclusiones gigantes de leucocitos. En el síndrome de Griscelli, autosómico recesivo, es caracterizado por hipopigmentación y deficiencia funcional de neutrófilos y en XLP, la linfohistiocitosis se desencadena a raíz de infección por Epstein-Barr, el cual causa la muerte en la mayoría de casos (18,19).

La forma adquirida o secundaria, se presenta en pacientes que no tienen un defecto genético conocido, pero existe un desencadenante, más común relacionado con virus: como el virus del herpes, virus del Epstein Barr y citomegalovirus representando el 30-50%, entre otros como herpes simple, parvovirus, adenovirus, hepatitis, rubéola, virus sincitial respiratorio, coxsackie, influenza y VIH; causas bacteriana, protozoarios y hongos, siendo la histoplasmosis la más común dentro de estas (18,19). A pesar de identificar una fuente infecciosa (viral), no se puede descartar una causa de base genética, pues muchas formas genéticas se desencadenan a raíz de una infección. La forma adquirida también se relaciona con malignidad, en especial con linfomas, y con enfermedades autoinmunes en especial con el síndrome de activación de macrófagos, el cual se caracteriza por citopenias menos severa,

grave coagulopatía, niveles muy altos de interleucina 1 β , niveles elevados de PCR y afección cardíaca grave, el diagnóstico de síndrome de activación de macrófagos se debe sospechar cuando coexiste un cuadro de Lupus Eritematoso Sistémico, acompañado de hiperferritinemia, LDH e hipertrigliceridemia, la mortalidad es de 8-22% (18,19,20). En la tabla 17 se presentan los factores secundarios desencadenantes.

Tabla 17. Linfocitosis Hemofagocítica secundaria. Desencadenantes

Desencadenante	Causas
Virus	Herpesvirus (VEB, CMV, VHH8, VHS), VIH, HTLV, virus de hepatitis (A, B y C), sarampión, parotiditis, rubéola, adenovirus, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza.
Bacterias	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Chlamydiaspp.</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
Hongos	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Pneumocystis</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.
Parásitos	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp., <i>Babesia</i> spp.,

	<i>Strongyloidesspp.</i> , <i>Leishmania spp.</i>
Tumores hematológicos	Linfomas (de células T/NK, Hodgkin), leucemias linfocíticas aguda, mieloma múltiple, leucemia eritroide aguda.
Tumores no hematológicos	Próstata, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular.
Síndrome de activación macrófagos	Artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki, LES, espondiloartropatías.
Otros factores	Transplantes, fármacos, embarazo, vacunas, cirugías, hemodiálisis.

Fuente: (18,19)

Estudios complementarios para determinar la causa del síndrome de Linfohistiocitosis Hemofagocítica se realizan en el paciente que está siendo analizado. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 18. Estudios especiales de paciente masculino de 2 años de edad

CMV IgG	14.10 U/MI (positivo)
CMV IgM	Negativo
Rubeola IgG	316.4 UI/L (positivo)
Rubeola IgM	Negativo
Varicela IgM	0.50 Negativo
Varicela IgG	1.50 (positivo)
Adenovirus IgG	2.25 (positivo)

Citomegalovirus IgG	4 U/mL Indeterminado
Citomegalovirus IgM	0.03 Negativo

CMV sangre	No significativo
EBV DNA carga viral	No detectable
Epstein BARR IgG	1.55 (positivo)
Epstein BARR/PCR	Detectable en la muestra
Epstein BARR IgM	0.04 negativo

Sarampión IgG	2.80 Positivo
IgG	883.4 mg/dl (N:349-1139)
IgA	54.5 mg/dl (N:22-118)
IgM	93.9 mg/dl (N: 54-209)
IgE total	10.39 UI/mL(N: 0-60)

Mediante estos exámenes especiales, se descartan las posibles causas adquiridas, como lo son infecciones virales (VIH, Citomegalovirus, rubeola, varicela, sarampión, virus Epstein Barr, tuberculosis); al igual que se descarta síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica relacionado a inmunodeficiencias, pues los valores de inmunoglobulinas mostrados como los mencionados anteriormente están dentro de valores normales. Mencionado esto, el siguiente paso en el algoritmo diagnóstico es buscar la mutación o defecto genético como causa del síndrome en este paciente.

11) Síndrome Linfocitosis hemofagocítica relacionado con infecciones virales

La asociación entre infecciones virales y el síndrome de Linfocitosis hemofagocítica fue descrito por primera vez en 1979 (1,21). A pesar de que se asocia con más infecciones como se describe anteriormente, es mucho más común a infecciones virales. Las infecciones virales no discriminan entre genética o esporádica. La persistencia del agente infeccioso en el sistema reticuloendotelial se ha visto presente en los casos por *Leshmania*, *Mycobacterium tunerculosis* y *Salmonella Thyphimurium* (21). El virus del Ebstein-Barr, es el agente causal en el 75% de los casos pediátricos y en el 30% de los casos de adultos; este se ha observado más en pacientes asiáticos, lo que podría sugerir un origen genético o ambiental; se desconoce el mecanismo pero un estudio muestra que VEB infecta las células B y produce proliferación de células T citotóxicas y activación de macrófagos, produciendo tormenta de citocinas; la presentación clínica inicia con una mononucleosis infecciosa atípica, de curso prolongado. La infección por VEB, tiene el peor pronóstico dentro de las formas infecciosas, sobre todo en presencia de un trasfondo genético (21,22).

Otros virus también asociados son citomegalovirus, actúa mediante la activación del gen de necrosis tumoral y se encuentra asociado a enfermedades inflamatorias intestinales, cáncer y trasplantes y herpes virus tipo 8. Las infecciones por herpes simple, representan un 30% de los casos y presentan una alta mortalidad. Otras asociaciones virales, se presentaron anteriormente, pero son muy poco comunes (22).

12) Tratamiento, pronóstico, monitoreo y complicaciones

El síndrome de Linfohistiocitosis Hemofagocítica tiene un mal pronóstico sin tratamiento, con una supervivencia de 2 meses sin tratamiento. Es crucial establecer un diagnóstico temprano, para iniciar el tratamiento, para esto la sospecha de HLH en un paciente pediátrico con fiebre de origen desconocida es importante. Por otra parte, además del tratamiento de base, hay que realizar un diagnóstico de los desencadenantes antes mencionados para incluirlos dentro del tratamiento.

El pronóstico ha mejorado, siendo de 55% de supervivencia a los 3 años de seguimiento. La terapia se dirige contra linfocitos T e histiocitos hiperactivos, se combina quimioterapia con inmunosupresores, sin embargo debe contemplar 3 componentes: suprimir la respuesta inflamatoria, tratamiento de complicaciones y fallas multiorgánica y eliminar factores desencadenantes (23). El protocolo que se aplica es "Histiocyte Society", donde el manejo inicial incluye: etopósido por ocho semanas, dexametasona IV u oral por ocho semanas y ciclosporina. A la semana nueve, a esta terapia se agrega con o sin metotrexate intratecal e hidrocortisona, los cuales se recomienda en aquellos pacientes con compromiso muy marcado del sistema nervioso central (23). En el caso de que se reactive la enfermedad o que los parámetros de laboratorio no se normalicen, se puede continuar con etopósido y dexametasona. En un 25% de casos, después de 2-3 meses si no se ven resultados, se inicia con terapia de rescate; donde se utiliza alemtuzumab por la fisiopatología de las células T en la enfermedad. Una vez controlada la base inflamatoria de la enfermedad, se considera el trasplante alogénico, el cual debe buscarse desde que se recibe el diagnóstico, sobre todo en casos de mutaciones genéticas, recaídas, malignidad hematológica o afección al sistema nervioso central (23,24). El trasplante con células madre hematopoyéticas con donador

idéntico, tiene una supervivencia del 70% a los 3 años. La única contraindicación para trasplante, es desencadenante por una infección viral, que se puede resolver con terapia antiviral (24). Cuando existe asociación a VEB, la terapia consiste en el uso de rituximab por una a cuatro semanas, dependiendo de los niveles del DNA del virus; otros tratamientos consisten en el uso de inmunoglobulinas IV, plasmaféresis y fármacos anti TNF (23,24). Cuando un paciente presenta la forma aguda, con fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia (Hb <8g/dl), trombocitopenia (plaquetas <100,000/microL), ferritina de 3,000 a 10,000 mcg/L o deterioro multiorgánico se inicia la terapia específica mencionada, sin esperar los resultados (24).

Los marcadores de respuesta clínica utilizados son: biometría hemática, estudios de coagulación TP, TTP, fibrinógeno y dímero D, ferritina, función renal, electrolitos, función hepática ALT, AST, bilirrubinas, GGT, LDH y análisis de líquido cefalorraquídeo. Los niveles de ferritina, linfocitos y marcadores de citoquinas (receptor α IL-2 y receptores haptoglobina-hemoglobina) se monitorean diariamente (23,24)

Los pacientes con compromiso neurológico tienen una supervivencia de 40% comparado con 67% en pacientes sanos. El pronóstico es malo en menores de 6 meses de edad, aquellos con enfermedad familiar, pacientes con niveles de ferritina más elevados y disminución lenta de niveles de ferritina (25). Un buen pronóstico se basa en un diagnóstico e inicio de tratamiento temprano. Las complicaciones son: anemia la cual se trata con transfusiones sanguíneas dependiendo de los niveles de hemoglobina; trombocitopenia por el mismo síndrome, por la quimioterapia o por los corticoides, las plaquetas deben mantenerse en niveles mayores a 50,000/microL, en el caso de fibrinógeno bajo también se transfunde plasma fresco congelado. Una complicación común es el sangrado por inflamación, disfunción plaquetaria, trombocitopenia, defectos de coagulación por hepatopatía; este es

tratado con transfusiones de plaquetas o con plasma fresco congelado (24). Está contraindicado el uso de anticoagulantes o antifibrinolíticos. El riesgo de infecciones es alto durante el tratamiento, profilaxis para organismos oportunistas incluyendo *Pneumocystis jirovecii* y hongos debe administrarse. Para los que desarrollan hipogamaglobulinemias o los que tienen inmunodeficiencias, se administra inmunoglobulinas (25). Como se ha mencionado, lo más importante para el tratamiento y la supervivencia del paciente, es el diagnóstico precoz del síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica.

13) Evolución

Paciente pediátrico ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos, se encontró hospitalizado por 21 días. Al ingreso se evidenció compromiso multiorgánico. Paciente presentó alteración neurológica con Glasgow de 5-6T, por lo que se empleó sedación con fentanyl y midazolam; en el electroencefalograma se evidenció ondas anormales con patrón de lentificación cerebral difusa, paulatinamente se redujo la medicación con lo cual fue posible la extubación. También hubo compromiso cardiovascular con inestabilidad hemodinámica, por lo que además de la colocación de bolos de cristaloides y coloides se emplearon fármacos vasoactivos. Se evidencia el compromiso pulmonar, inicialmente la clínica del paciente con dificultad respiratoria que llega a la intubación, posteriormente con radiografías de tórax, reportadas con infiltrados pulmonares bilaterales con tendencia a la consolidación, probable patrón infeccioso, por lo que se inicia antibioticoterapia; además como se menciona en el tratamiento del síndrome, el paciente también recibió terapia profiláctica contra hongos; se realiza un electrocardiograma pues la clínica del paciente no mejora, el cual reporta hipertensión pulmonar, que requiere de sildenafil para su manejo, se reporta leve insuficiencia tricuspídea de leve a moderada. Paciente a pesar de mantener patrón

de hipoxemia y acidosis respiratoria, logra desintubarse y destete de oxígeno, una vez que pasa a piso. Tras exámenes de control renal, nunca se reporta compromiso renal, con creatinina y BUN dentro de valores normales, y con diuresis adecuada. Tras varios estudios, que se han analizados anteriormente, tras el reporte de los cultivos de orina, sangre, heces y secreción traqueal negativos, se investiga la causa de los picos febriles y de los marcadores inflamatorios elevados. Paciente sale de la Unidad de Cuidados Intensivos, pasa a piso pediátrico donde se mantiene sin oxígeno por cánula nasal, con antibióticos para el cuadro de neumonía, sin apoyo de vasoactivos. Durante este transcurso de la hospitalización, se descarta primero una inmunodeficiencia, llegando al diagnóstico de Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica, recibiendo tratamiento específico por consulta externa.

14) Discusión

Mediante este caso clínico, se ha podido analizar las principales causas de fiebre en pacientes pediátricos, sin embargo, existen muchas causas de fiebre de origen desconocido que no son investigadas; es por eso la importancia del análisis realizado en este caso clínico. El síndrome presentado en el caso, no solo es infradiagnosticado a nivel mundial, sino también lo es en Ecuador. En nuestro país, no existe una base de datos, análisis de casos, prevalencia ni incidencia sobre el Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica.

El síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica requiere de alta sospecha, cuando un paciente presenta fiebre de origen desconocido, con cultivos negativos y que no cede ante la administración de antipiréticos ni antibióticos. Nuestro paciente cumplió los criterios necesarios para el diagnóstico. Sin embargo, los hallazgos que se presentaron en clínica y laboratorio no siempre son adecuadamente interpretados, ni solicitados, esta puede ser una de

las explicaciones del porqué esta entidad es infradiagnosticada. Es importante, el conocimiento de la fisiopatología del síndrome, de esta manera no solo se llega al diagnóstico de una manera más rápida, sino también al tratamiento, que como se mencionó anteriormente es vital para la supervivencia. También es importante el recalcar que el 90% de la supervivencia del paciente, depende del diagnóstico y tratamiento oportuno, pues es una patología letal. En el caso del paciente analizado, se necesita todavía la confirmación genética de la mutación que presenta para desarrollar el síndrome; pues las etiologías infecciosas se descartaron con exámenes de laboratorio.

El objetivo de este análisis, es enseñar la etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Mostrando la importancia de investigar profundamente el origen de la fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos y ampliar los conocimientos, no solo de las causas más comunes, sino también de las causas más raras en las cuales se tendría que incluir para un diagnóstico diferencial.

15) Conclusiones

15.1. Es de vital importancia, sobre todo en pacientes pediátricos realizar una historia clínica detallada, con antecedentes prenatales y natales, familiares, patológicos personales, historia de vacunación e incluso viajes y posibles contactos con personas enfermas; pueden existir varias patologías o enfermedades desde autoinmunitarias, deficiencias inmunológicas hasta infecciones que deben ser descartadas en pacientes con fiebre sin aparente causa.

15.2. Pacientes con fiebre de origen desconocido, compromiso multiorgánico, sin antecedentes de importancia y con alteración de las tres líneas celulares (linfocitos, plaquetas

y eritrocitos), es importante descartar malignidad, sospechar inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes e incluir en el diagnóstico diferencial enfermedad hemofagocítica. Si no se trata adecuadamente lleva a falla multiorgánica, infecciones y la muerte del paciente

15.3. Diagnóstico temprano con identificación temprana de síntomas y signos clínicos, para un tratamiento adecuado y que el paciente no llegue a las complicaciones: anemia severa con necesidad de transfusión, trombocitopenia, hipofibrinógeno, hepatopatía, coagulación intravascular diseminada y fallecimiento. Una vez iniciado el manejo inicial del paciente, es muy importante la búsqueda de un donador de médula, pues en caso de complicaciones o que el tratamiento inicial propuesto no funcione, es necesario un trasplante de médula.

15.4. Tanto para diagnóstico como para el tratamiento adecuado, es importante entender la fisiopatología de la enfermedad, que teniendo un trasfondo genético, también será necesario en los casos de Linfocitosis Hemofagocítica, investigar las mutaciones genéticas desencadenantes; para así aportar con orientación familiar para futuras generaciones.

15.5. Se necesita más investigación y sobre todo alto índice de sospecha para que el Síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica deje de ser una entidad infradiagnosticada. En el Ecuador, se requiere mayores datos sobre incidencia y prevalencia de la enfermedad, por falta de inclusión dentro de los diagnósticos diferenciales de fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Flavia, G., & Annette, K. (2013). Hemophagocytic Lymphohistiocitosis: An Update on Diagnosis and Pathogenesis. *American Journal of Clinical Pathology*, 139(6), 713-727. doi.org/10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
2. Herrero, A., Ramirez, S., & Martnez, A. (1998). Síndromes Hemofagocíticos. *Anales Españoles de Pediatría*, 49, 230-236. Recuperado de <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/49-3-2.pdf>.
3. Itziar Astigarraga, Luis I. Gonzalez-Granado, Luis M. Allende, Laia Alsina. (2013). Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría*, 89 (2), 124-128. doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.003.
4. Allen, C. (2018, 6 Agosto). Fever without a source in children 3 to 36 months of age. Recuperado 15 Octubre, 2018, de https://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age?search=fiebre%20de%20origen%20desconocido%20en%20ni%C3%B1os.&source=search_result&selectedTitle=3~65&usage_type=default&display_rank=3.
5. Mostaza-Fernández, J., Guerra, J., Carriedo, D., & Ruiz, J.M.G. (2014). Linfohistiocitosis Hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. *Revista Clínica Española, Elsevier*, 214(6), 320-327. doi.org/10.1016/j.rce.2014.03.009.
6. Chinn, I. K., Eckstein, O. S., Peckham-Gregory, E. C., Goldberg, B. R., Forbes, L. R., Nicholas, S. K., Allen, C. E. (2018). Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 132(1), 89–100. doi:10.1182/blood-2017-11-814244.

7. Shukla, M., Basu, S., Shukla, V. K., & Kumar, M. (2011). Fever, anemia, and splenomegaly: A rare presentation of splenic angiosarcoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 32(4), 230–232. doi.org/10.4103/0971-5851.95148.
8. Bode, S., et al. (2015). The syndrome of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis In Primary Immunodeficiencies: Implications for Differential Diagnosis and Pathogenesis. *Journal of the European Hematology Association*, 100(7). doi:10.3324/haematol.2014.121608.
9. Shah, A. R., Muzzafar, T., Assi, R., Schellingerhout, D., Estrov, Z., Tamamyan, G., Daver, N. (2017). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in adults: An under recognized entity. *BBA Clinical*, 7, 36–40. doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.12.002.
10. McClain, K., Eckstein, O. (2017, 20 Junio). Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Recuperado Octubre 15, 2018, de https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=linfohistocitosis%20hemofagocitica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references.
11. Grzybowski, B., & Vishwanath, V. A. (2017). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Diagnostic Conundrum. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 12(1), 55–60. http://doi.org/10.4103/jpn.JPN_140_16.
12. Chinn, I. K., Eckstein, O. S., Peckham-Gregory, E. C., Goldberg, B. R., et al. (2018). Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 132(1), 89-100. doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244.

13. Chandrakasan, Shanmuganathan et al. (2013). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *The Journal of Pediatrics*, 163 (5), 1253 - 1259. doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
14. Curry, M. (2018, 30 Abril). Hepatomegaly: differential diagnosis and evaluation. Recuperado el 18 de Octubre, 2018, de https://www.uptodate.com/contents/hepatomegaly-differential-diagnosis-and-evaluation?search=hepatomegalia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
15. Machowicz, Rafał et al. (2017). Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 114, 1 - 12. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
16. Janka, G. E. (2007). Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews*, 21(5), 245–253. doi:10.1016/j.blre.2007.05.001.
17. Jordan, M. B., Hildeman, D., Kappler, J., & Marrack, P. (2004). An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8⁺ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*, 104(3), 735-743. doi.org/10.1182/blood-2003-10-3413.
18. Meeths, M. (2012). Clinical studies of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Karolinska Institutet. Dept of Women's and Children's Health*. Recuperado de <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/41177>.
19. Jordan, M., Carmo, M., Tiwari, S., Arumugam, P., Risma, K., Gaspar, B., & Malik, P. (2012). Gene Therapy for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): Fixing a Critical 'Circuit Breaker' in the Immune System.. *Blood*, 120(21), 3158. Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/3158>.

20. Fisman, D. N. (2000). Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerging Infectious Diseases*, 6(6), 601-608. doi.org/10.3201/eid0606.000608.
21. Janka, G. (2014). Hemophagocytic syndromes- An update. *Blood Reviews*, 28 (4), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>.
22. Schmid, J. P., Côte, M. , Ménager, M. M., Burgess, A. , Nehme, N. , Ménasché, G. , Fischer, A. and De Saint Basile, G. (2010), Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunological Reviews*, 235: 10-23. doi:10.1111/j.0105-2896.2010.00890.x.
23. Espinosa, A. (2013). Síndrome Hemofagocítico: conceptos actuales. *Gaceta Médica de México*, 144 (4), 431-437. Recuperado de <https://biblat.unam.mx/es/revista/gaceta-medica-de-mexico/articulo/sindrome-hemofagocitico-conceptos-actuales>.
24. McClain, K. (12, Agosto de 2017). Treatment and prognosis pf hemophagocytic lymphohistiocytosis. Recuperado 20, Octubre, 2018, de https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=linfohistiocitosis%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
25. McClain, K. (06, Diciembre de 2017). Approach to the child with an enlarged spleen. Recuperado el 20, de Octubre de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-an-enlarged-spleen?search=esplenomegalia%20en%20ninos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.