

CASO CLÍNICO

Síndrome Hemofagocítico: Reporte de 3 casos.

Hemophagocytic Syndrome: Report of 3 cases.

Susan Samalvides¹, Marcos Scerpella¹, Jean Pierre Meneses², Deborah Eskenazi³, Rafael Gustin⁴.

RESUMEN

El Síndrome Hemofagocítico es un síndrome hiperinflamatorio que resulta de una respuesta inmune descontrolada e inefectiva que está asociado a fiebre, hepatoesplenomegalia, falla hepática, pancitopenia, adenopatías y coagulopatía, todo esto acompañado de proliferación de tejido linfohistiocitario y hemofagocitosis. Se clasifican en primarias y secundarias, estas últimas asociadas a procesos infecciosos, neoplásicos, autoinmunes y medicamentosos. El diagnóstico resulta difícil en la población pediátrica, dada la semejanza con otras enfermedades, los signos cardinales son fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias. Los criterios diagnósticos son dictados por la Sociedad de Histiocitosis en el 2004 y se presentan en la Tabla 3. A pesar de que no figuran en los criterios diagnósticos, casi la totalidad de estos pacientes tiene hepatitis que se manifiesta por elevación de enzimas hepáticas. Resulta importante realizar estudio de médula ósea para determinar la hemofagocitosis, sin embargo en casi el 20 % de los casos en estadios iniciales resulta difícil. El tratamiento debe iniciarse de inmediato y debe ser derivado con urgencia a hemato-oncología pediátrica, ya que el retraso del tratamiento puede conducir a una irreversible falla multiorgánica.

Palabras Clave: Síndrome hemofagocítico; linfohistiocitosis hemofagocítica

SUMMARY

Hemophagocytic Síndrome (HS) is a hyperinflammatory syndrome that results from an uncontrolled and ineffective immune response associated to fever, hepatosplenomegaly, hepatic failure, pancytopenia, adenopathies and coagulopathy, also featuring lymphohistiocytic tissue proliferation and hemophagocytosis. They are classified as primary and secondary, with the latter ones associated to infectious, neoplastic, autoimmune and pharmacological processes. Diagnosis is difficult in pediatric population, given the similarity to other diseases, the cardinal signs are fever, hepatosplenomegaly and cytopenias. Diagnostic criteria are dictated by the Histiocytosis Society in 2004 and are presented in Table 3. Although they are not listed in the diagnostic criteria, almost all of these patients have hepatitis manifested by elevated liver enzymes. It is relevant to perform bone marrow

studies in order to define hemophagocytosis, but in almost 20% of cases in early stages it is difficult to achieve. Treatment should begin immediately and the patient should be referred urgently to a pediatric hemato-oncology service, because delay in treatment can lead to irreversible organ failure.

Key Words: Hemophagocytic syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente de sexo femenino de 3 años 5 meses de edad que inicia su enfermedad aproximadamente 8 semanas antes de su ingreso con fiebre y tos seca. Siete semanas antes presenta molestias urinarias por lo que le realiza examen de orina con resultado patológico, siendo tratada. Cinco semanas antes del ingreso continua febril, se presenta quejumbrosa con rigidez y dolor articular migratorio (rodilla, tobillos, codos, manos), palidez y edema bpalpebral por lo que cuatro semanas antes de su ingreso es internada en un Hospital de Arequipa. Los exámenes de laboratorio al inicio muestran anemia (Hb 8,1gr%), trombocitopenia (134000/mm³), leucocitos normales e incremento discreto de transaminasas (TGO: 98 U/L; TGP 269 U/L), función renal y perfil de coagulación normal. Durante su hospitalización se

¹ Médico Residente de 3° año de Pediatría, Instituto Nacional de Salud del Niño

² Interno de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

³ Médico Asistente del Servicio de Medicina "C", Instituto Nacional de Salud del Niño

⁴ Médico – Pediatra, Grupo Pediátrico, Profesor de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia

agrega edema pretibial y muguet, y persiste febril a pesar del tratamiento antibiótico. Quince días antes del ingreso se agrega distensión abdominal, siete días después presenta vómitos alimentarios, ictericia de piel y escleras y orina colúrica. Cuatro días antes del ingreso la palidez se acentúa, persiste con picos febriles de 39–40 °C. Hemograma de control muestra anemia severa, leucopenia (2700/mm³) con neutropenia severa (270/mm³) y trombocitopenia (32,000/mm³), las transaminasas se elevan aun mas (TGO: 959 U/L y TGP: 610 U/L). Se realiza Aspiración de Médula Ósea (AMO) y se observa infiltrado de células espumosas y es referida al INSN para continuar con los estudios y tratamiento.

Al examen, se encuentra una paciente despierta, relacionada con el entorno, quejumbrosa, irritable, icterica, pálida, con edema bpalpebral, de pies y región pretibial que deja fovea, con una lesión aftosa en lengua y encías eritematosas. Soplo holosistólico multifocal II/VI. El abdomen distendido con ruidos hidroaéreos presentes con un tamaño hepático de 9 cm y un bazo a 3 cm por debajo y el bazo costal izquierdo. Adenopatía cervical derecha de 2 por 3 cm no dolorosa poco móvil y adenopatía inguinal derecha dolorosa a la palpación de 1 cm de diámetro. Movilización dolorosa de las cuatro extremidades. Exámenes de Laboratorio se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. Características clínicas y de laboratorio.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Fiebre (C)	39 - 40 C	40 C	39 C
Esplenomegalia (DRCI)	3cm	3 cm	3 cm
Hepatomegalia (span)	9 cm	11 cm	7 cm
Adenopatias	Cervicales	Mesentéricas	Cervicales
Hemograma			
Hemoglobina (gr%)	5,6	7,5	8,2
Leucocitos (cel/mm3)	2600	2100	2700
Neutrofilos (cel/mm3)	234	1323	1755
Plaquetas (cel/mm3)	114000	114000	83000
Fibrinogeno (mg/dl)	NR	83,7	60 - 153
Trigliceridos (mg%)	217	NR	150 - 309
Hemofagocitosis en MO	Si	Si	Si (imagen 1)
Hepatitis	hipertransaminemia	hipertransaminemia	hipertransaminemia
Actividad de NK ausente o baja	NR	NR	NR
Ferritina (ng/dl)	10 516	> 1500	> 2000
Proteinuria	Si	trazas	Si (rango nefrótico)
Retención Nitrogenada	No	No	Si
Hiponatremia	Leve	Leve	Leve
ADA líquido	NR	Ascítico: 137	Pleural:127 U/L ; Ascítico: 143 U/L
NR: No se realizó; ADA: adenosin de aminasa; DRCI: debajo del reborde costal izquierdo; NK: Natural Killer			

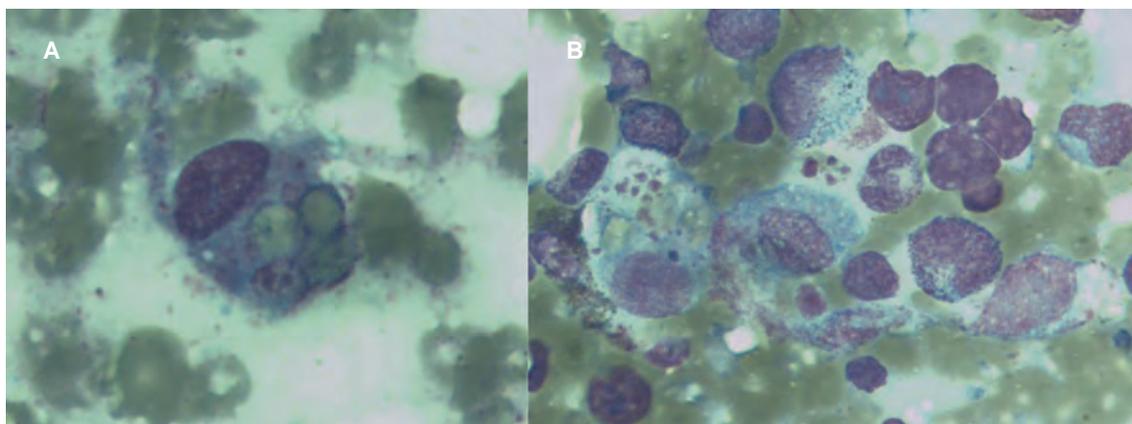


IMAGEN 1. Aspiración de Médula Ósea (Caso 3) A.- Histiocito con glóbulos rojos fagocitados en su interior; B.- Histiocitos con material fagocitado y otro fagocitando Cortesía del Laboratorio de Hematología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Durante su hospitalización se diagnostica Síndrome Hemofagocítico y es tratada como neutropenia febril con Meropenem, Vancomicina y Fluconazol. Evoluciona con mal estado general, trastorno de la coagulación y neutropenia febril severa. Tiene estudios para descartar causas secundarias de hemofagocitosis siendo todos los resultados negativos. Es referida al Instituto Nacional de Neoplasias (INEN) y fallece antes de recibir tratamiento por hemorragia digestiva alta.

Caso 2: Paciente de sexo femenino de 1 año 10 meses de edad, procedente de Cajamarca sin antecedentes de importancia previos a la enfermedad actual. Inicia su enfermedad 1 mes antes de su ingreso con fiebre cuantificada en 40°C. Quince días antes del ingreso, continúa febril y notan distensión y dolor abdominal. Siete días antes del ingreso presenta palidez que se acentúa a lo largo de los días, hiporexia y sudoración profusa, por lo que acude al INSN con un hemograma que mostraba anemia y leucopenia, siendo hospitalizada por emergencia. Al examen, paciente con palidez marcada, en aparente buen estado general, aparato cardiovascular y respiratorio dentro de límites normales. No adenopatías. Abdomen globuloso con RHA presentes, doloroso a la palpación profunda, matidez desplazable, tamaño hepático 11 cm. bazo a 3 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Espacio de Traube ocupado. Neurológico sin alteración.

Los exámenes de laboratorio realizados al ingreso se muestran en la Tabla 1. Se realizan estudios de hemocultivos (-), urocultivo (-), Serología de virus: HBV, HCV, TORCH, EBV, VIH ELISA, Aglutinaciones tíficas y paratíficas (-), Brucela (-),

BK (-) en aspirado gástrico y líquido ascítico. Tiene ADA en líquido ascítico de 137 U/L. Recibe tratamiento antibiótico con Cefotaxime, Vancomicina y Meropenem sin mejoría, adicionalmente recibe Vitamina K y Plasma Fresco Congelado para corregir el trastorno de la coagulación. La paciente es referida al INEN donde se le realiza biopsia hepática que muestra Linfoma de células T periféricas asociado a infección por el virus de Epstein Barr, luego fallece por insuficiencia respiratoria aguda.

Caso 3: Paciente de sexo femenino de 1 año 3 meses de edad que inicia su enfermedad 15 días antes del ingreso con deposiciones líquidas con moco sin sangre cuatro veces por día y dolor abdominal difuso, agregándose sensación de alza térmica. Diez días antes se agrega distensión abdominal, se intensifica el dolor abdominal, presenta hiporexia y presenta respiración rápida. Seis días antes, presenta mayor distensión abdominal, razón por la cual, acude a un Hospital de Chimbote donde es internada y dada de alta a los cuatro días. Por persistencia de sintomatología acude al INSN siendo hospitalizada.

Al examen físico se muestra pálida, despierta, reactiva al estímulo, ventilando espontáneamente con dificultad respiratoria, llenado capilar menor de 2", edema en miembros inferiores. Cráneo normocéfalo, pupilas isocóricas fotoreactivas, ojos levemente hundidos, mucosa oral húmeda, adenopatías cervicales múltiples bilaterales. Tórax con amplexación disminuida, tiraje subcostal, intercostal y supraesternal. Murmullo vesicular pasa disminuido en ambas bases pulmonares. Ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad, taquicárdicos. Abdomen: distendido,

RHA presentes, matidez desplazable, signo de la oleada positivo, tamaño hepático de 7cm, con bazo palpable a 3cm por debajo del reborde costal izquierdo. Resto del examen sin alteración. Paciente evoluciona febril, con dificultad respiratoria moderada, mal estado general, trastorno del sensorio, trastorno en la coagulación, con mayor distensión abdominal, abdomen poco depresible, con ruidos hidroaereos disminuidos. Leve rigidez de nuca. Se transfunden paquete globular y plasma fresco congelado en múltiples ocasiones. Se inicia tratamiento antibiótico con Meropenem y Vancomicina. Se realizó AMO encontrándose macrófagos con globulos rojos fagocitados (Ver Imágen 1).

Presenta convulsiones focalizadas en hemicuerpo derecho que evoluciona con hemiparesia derecha y trastorno del sensorio. Paciente en anasarca, con disfunción hepática, pneumonía con efusión paraneumónica. Además hemorragia subdural crónica y aguda con trastorno del sensorio y hemorragia retiniana. No se determina la causa secundaria del Síndrome hemofagocítico. Fallece por hemorragia intracraneal y shock séptico.

DEFINICIÓN:

La Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH) es un síndrome hiperinflamatorio que resulta de una respuesta inmune descontrolada e inefectiva, potencialmente fatal, que está asociado a fiebre, hepatoesplenomegalia, falla hepática, pancitopenia, adenopatías y coagulopatía, todo esto acompañado de proliferación de tejido linfohistiocitario y hemofagocitosis⁽¹⁾, por lo que en conjunto se denomina Síndrome hemofagocítico (SHF).

INCIDENCIA:

En Suecia, la incidencia se estima en 1,2 casos por millón de individuos por año, con una razón hombre-mujer cercano a 1:1⁽²⁾. En el INSN, hemos encontrado registrado 7 casos de linfohistiocitosis secundaria y 1 caso de linfohistiocitosis primaria en los últimos 5 años (2007 – 2011) y en lo que va del 2012 (julio), son ya dos los casos que se han registrado (Tabla 2)⁽³⁾. Muchos niños con LHH probablemente no son diagnosticados o son diagnosticados tardíamente, debido a su difícil diagnóstico por la gran semejanza de síntomas con la amplia lista de patologías que se incluyen en el diagnóstico diferencial, por lo señalado su incidencia puede ser mayor.

TABLA 2. Casos de Síndrome Hemofagocítico. INSN.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012 (ene-jun)	Total
Linfohistiocitosis Hemofagocítica	38 (100%)				1		1
Síndrome Hemofagocítico Asociado a Infección	1	1		2	3	2	9
							10

Fuente: Oficina de Estadística e Informática del Instituto Nacional de Salud del Niño.

CLASIFICACIÓN:

Se ha descrito una forma primaria familiar con 5 subtipos, una de inicio esporádico, también primaria asociado a inmunodeficiencias como el Síndrome de Chediak Higashi, el Síndrome de Griscelli tipo 2 y las enfermedades linfoproliferativas tipo 1 y 2 ligadas a X y varias secundarias, asociados con procesos infecciosos (virales, bacterianos, parasitarios y fúngicos), neoplásicos y autoinmunitarios, y otros asociados a medicación⁽⁴⁾.

FISIOPATOLOGÍA:

Su fisiopatología aún está en estudio, tiene como factor común a la activación del tejido linfohistiocitario secundaria a la hipercitoquinemia que deriva de la activación de linfocitos T1, como parte de un proceso hiperinflamatorio. La vía implicada en la mayoría de los casos de SHF es la citotoxicidad dependiente de la perforina, que es una función especial de la células natural killer y de los linfocitos T citotóxicos^(5,6). Estas células contienen perforina y granzima, proteínas lisosomales que son secretadas cuando se encuentran con una célula diana infectada por un virus o una célula neoplásica, y finalmente este proceso genera apoptosis de la célula diana. Cuando la citotoxicidad mediada por perforina está disminuida o ausente como resultado de la alteración de un gen o genes de la mediación de esta vía, graves resultados de disregulación inmune se generan y esto se produce generalmente tras un estímulo infeccioso o inmunológico⁽⁷⁾. El SHF

se caracteriza por la proliferación de macrófagos que fagocitan elementos hematopoyéticos maduros de diferentes linajes celulares. Existen diferentes patologías que finalmente llevan a que este proceso se desencadene, entre los que se distinguen una alteración genética y varias formas reactivas a entidades de alteración del sistema inmunológico y a infecciones o enfermedad neoplásica.

DIAGNÓSTICO ⁽⁸⁾:

El diagnóstico resulta difícil en la población pediátrica, dada la semejanza con otras enfermedades, los signos cardinales son fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias y ante la presencia de estos, estamos en la obligación de descartar el SHF. Otros síntomas incluyen rash, linfadenopatías, edemas e ictericia. Otro punto a tomar en cuenta para pensar en este síndrome es la persistencia de fiebre a pesar de la primera terapia antibiótica y medidas de soporte adecuadas para el paciente y esto es debido a la gran respuesta hiperinmune presente en el paciente. Los criterios diagnósticos son dictados por la Sociedad de Histiocitosis en el 2004 y se presentan en la Tabla 3.

TABLA 3. Linfohistiocitosis Hemofagocítica: Criterios Diagnósticos.

El diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica puede establecerse si se cumple con el criterio 1 ó 2
1.- Diagnóstico molecular consistente con linfohistiocitosis hemofagocítica
2.- Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica (cinco de los siguientes ocho criterios)
- Fiebre >38,5°C
- Esplenomegalia (>3cm DRCl)
- Citopenias que afecten 2 ó 3 series en sangre periférica
- Hemoglobina <9gr% (menores de 4 semanas); <10gr%
- Plaquetas <100000
- Neutrófilos < 1000
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
- Triglicéridos >265mg%
- Fibrinógeno <1,5gr/L
- Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o ganglios linfáticos
- Actividad baja o ausente de las células NK
- Ferritina >5000ug/L
- CD25 soluble >2400U/ml

Además de los criterios expuestos, se pueden incluir algunos indicadores que aún están en estudio, como marcadores tempranos de SHF,

como el nivel disminuido de ferritina glucosilada ⁽⁹⁾ en valores cercanos al 10% en comparación con el rango usual del 60-80%, en personas que no cursan este síndrome.

En casi el 20% de los casos, documentar la hemofagocitosis en médula ósea en fases iniciales de la enfermedad es difícil ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la incapacidad para demostrar hemofagocitosis en la muestra inicial no debe impedir la pronta instauración del tratamiento, siempre que otros criterios clínicos de los señalados se cumplan.

A pesar de que no figuran en los criterios diagnósticos, casi la totalidad de estos pacientes tiene hepatitis que se manifiesta por elevación de enzimas hepáticas y de la bilirrubina, y por la disminución de factores de coagulación. Con base en los hallazgos biológicos y moleculares del estudio LHH-94, los pacientes con un diagnóstico molecular de LHH (es decir, cuando el análisis de ADN revela una mutación en el gen perforina por ejemplo, o algún otro gen asociado con LHH) no es necesario cumplir con todos los otros criterios de diagnóstico que ya hemos señalado.

TRATAMIENTO:

Para todos los pacientes en quienes se sospecha el diagnóstico de LHH, la derivación a un especialista en hemato-oncología se requiere con urgencia con el fin de iniciar la inmunoterapia con el protocolo de LHH-94 ⁽¹²⁾. El tratamiento debe iniciarse de inmediato, ya que el retraso del tratamiento puede conducir a una irreversible falla multiorgánica.

El estándar para los pacientes con LHH es recibiendo tratamiento con dexametasona y etopósido, como se indica en el estudio LHH-94. La ciclosporina se puede añadir, pero el beneficio de su uso durante el período de inducción inicial de ocho semanas aun no se ha probado y su uso se ha asociado con el síndrome de encefalopatía posterior reversible⁽¹³⁾. En el protocolo de investigación LHH-2004, la ciclosporina se inicia desde el primer día. Además de la dexametasona y etopósido, se utiliza metotrexato intratecal, seguido por la ciclosporina en la semana 9, junto con los pulsos de dexametasona y etopósido.

Dexametasona: 10 mg/m² al día durante las dos primeras semanas, 5 mg/m² por 2 semanas; 2,5 mg/m² por 2 semanas; 1,25 mg/m² durante la semana de 7; disminuyendo a cero en la octava semana. Etopósido 150 mg/m² por vía intravenosa

dos veces por semana durante las primeras dos semanas, y luego una vez por semana para un total de ocho semanas.

El metotrexato intratecal y la hidrocortisona se administra en un máximo de cuatro dosis (cada semana durante las semanas 3 a 6) si hay síntomas neurológicos progresivos o si un resultado anormal de líquido cefalorraquídeo que no ha mejorado.

Ciclosporina: dosis inicial de 6 mg /kg/día, dividido en dos dosis, el nivel objetivo es de 200 ug / l.

En la mayoría de pacientes que pueden ser tratados sólo con quimioterapia se ha llegado a una remisión clínica a la décima semana de tratamiento. Los resultados de este estudio mostraron una supervivencia global del 55 % a un promedio de seguimiento de 3,1 años. Esta terapia puede ser suficiente para los niños que no tienen defectos de las células NK, no hay evidencia de LHH familiar, o cuyo LHH es claramente secundario a una infección.

El protocolo de LHH del 2004 ⁽⁸⁾, que es una nueva versión del programa de tratamiento LHH, tiene los siguientes objetivos: iniciar con ciclosporina desde el día uno, en lugar de en la semana 9 e iniciar y mantener una situación clínica aceptable, con el fin de realizar un trasplante de células hematopoyéticas, la mejor opción curativa en pacientes con LHH familiar, recurrente, grave y persistente.

Dentro de otros enfoques de tratamiento podemos citar el uso de globulina antitimocito, los corticoides, ciclosporina y metotrexato intratecal que se ha reportado en 38 pacientes consecutivos con LHH familiar, la mitad de los cuales iban a recibir trasplante de células hematopoyéticas ⁽¹⁴⁾. La supervivencia global para todo el grupo fue de 55%.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es lo recomendado para todos los pacientes que tienen estudio genético compatible de LHH y aquellos con enfermedad en SNC, que no han respondido a las primeras ocho semanas de quimioterapia. La mayoría de los expertos están de acuerdo con el uso de inmunoquimioterapia con los agentes ya mencionados, para luego realizar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, pues proporciona la mejor oportunidad para el control de la enfermedad a largo plazo.

PRONÓSTICO:

Muchos de estos pacientes requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos donde, a pesar de la ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, y de reemplazo renal, la mortalidad es del 50 % ⁽¹⁵⁾. El diagnóstico tardío condiciona que el tratamiento fracase en un considerable número de pacientes y que el fallo multiorgánico originado por la hemofagocitosis intramedular se haga irreversible. La elevada letalidad del SHF y la posibilidad de modificar el pronóstico favorablemente de forma proporcional a la rapidez del diagnóstico hacen que este síndrome deba tomarse en cuenta de inicio como parte de las opciones de diagnóstico de la falla orgánica múltiple sin causa establecida. La detección y el tratamiento tempranos del SHF son determinantes en la evolución del cuadro, por lo que el uso de criterios simplificados, tanto clínicos como datos paraclínicos, son recursos muy valiosos para una adecuada caracterización del SHF y pueden contribuir para la disminución en la subdetección de este.

COMENTARIO:

Es difícil determinar el diagnóstico de SHF en pacientes pediátricos dada la baja incidencia del mismo y debido a la presencia de síntomas inespecíficos al inicio; vemos como en el caso 1, una enfermedad febril de aproximadamente 8 semanas de evolución con anemia y trombocitopenia leve, sin otro signo clínico ni hallazgo en los exámenes de laboratorio, evoluciona presentando hepatoesplenomegalia y neutropenia febril con mayor anemia y alta demanda de transfusiones sanguíneas. Los casos 2 y 3 presentan evoluciones más cortas pero con el mismo patrón de enfermedad.

Si realizar el diagnóstico de SHF es difícil, determinar la causa lo es aún más. Vemos en los casos 2 y 3, los valores de ADA en líquido ascítico y pleural elevados, que nos pueden hacer pensar que la TBC es la causa de la enfermedad, sin embargo, nuestros pacientes, no tenían contacto TBC ni se les aisló con los diferentes medios de cultivo el BK, haciendo pensar que un ADA positivo se pueda deber a la activación de los linfocitos que caracteriza a este síndrome.

Así mismo, a pesar que no se encuentran dentro de los criterios diagnósticos de LHH, hemos encontrado, compromiso de la coagulación, elevación de enzimas hepáticas y falla renal en nuestros pacientes.

Probablemente la incidencia de esta enfermedad sea mayor, y los casos de SHF se encuentren ocultos bajo el título de anemia aplásica o neutropenia febril. Nuestra labor como pediatras

esta en pensar en este diagnóstico como planteamiento inicial ya que el pronóstico estará dado por el inicio temprano del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy Expert Rev. Clin. Immunol 2010; 6(1) : 137–154 .
- Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 1991; 80:428.
- Oficina de Estadística e Informática del Instituto Nacional de Salud del Niño.
- Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. Intern Med. 2005;44:278—80.
- Pachlopnik Schmid J, Schmid JP, Côte M, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. Immunol Rev 2010; 235:10.
- Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. Curr Opin Pediatr 2012; 24:9.
- Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler M, Goran E, Filipovich A, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124—31.
- Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. Blood 2005; 105:3442.
- Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheum. 2008;58:1521—7.
- Aricò M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Leukemia 1996; 10:197.
- Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002; 100:2367.
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis. 2000;6:601—8.
- Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:621.
- Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. Pediatrics 2007; 120:e622.
- Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive Care Med 2010; 36:1695.

Correspondencia: Rafael Gustin
Av. Brasil 600. Instituto Nacional de Salud del Niño.
Pabellón II Medicina C.
Telf. 3300066

Correo electrónico: rafaelgus@yahoo.com

Recibido: 10/07/12

Aceptado: 14/08/12