

Inmunodeficiencia primaria y síndrome hemofagocítico

Dr. Rogelio Paredes Aguilera,* Dr. Daniel Carrasco Daza,** Dra. Cecilia Ridaura Sanz***

ANTECEDENTES

Niño de dos meses de edad de México DF, producto de la gesta I, embarazo normal y parto eutócico de término. Peso al nacer de 3,000 g. Respiró y lloró al nacer; Apgar de 8-9. Alimentado al pecho materno. Madre de 17 años y padre de 19 años, sanos.

Padecimiento actual. Se inició cinco semanas antes de su ingreso con fiebre, tos productiva, ataque al estado general, pérdida de peso, palidez progresiva, rechazo al alimento y petequias en cara y tronco. Recibió antibióticos sin mejoría, por lo cual acudió a un Hospital Pediátrico del Sector Salud donde se establecieron los diagnósticos de bronconeumonía, deshidratación, desnutrición grado II y anemia grado IV. Recibió antibióticos de amplio espectro durante cinco días y transfusión con paquete globular. Una vez estabilizado el niño y debido a la presencia de pancitopenia detectada durante su internamiento, se decidió su traslado al Instituto Nacional de Pediatría para estudio.

A su ingreso a la Institución 20 de febrero de 2002 se encontró al paciente con palidez generalizada, estertores gruesos y hepatomegalia de 3-3-2 debajo del borde costal. Biometría hemática (BH). Hb 6.6 g/dL, Hto 19%, reticulocitos 0.8 %, leucocitos 3,000/mL, segmentados 6 % con neutrófilos totales (NT) 180 /mL, linfocitos 79 %, monocitos 15% y plaquetas 66,000/mL,

VCM 84 fL, MCH 30.1 pg, MCHC 35.4 g/dL, RDW 13.2 %, VPM 8.5 fL. El aspirado de médula ósea reveló celularidad disminuída, megacariocitos, ausencia de precursores de la serie roja y asincronía en la maduración núcleo citoplasma en la serie blanca. La Rx de tórax mostró discreto infiltrado intersticial parahiliar derecho. Algunos estudios adicionales practicados a su ingreso revelaron Vit B12 513 pg/mL; folatos 7.7 pg/mL; complemento hemolítico (CH) al 50% 150 U/mL; complejos inmunes circulantes 1.0 ug/m, IgG 842, IgM 128, e IgA 210 mg/dL; bilirrubinas totales (BT) 0.57 mg/dL; TGO (AST) 30; TGP (ALT) 38 UI/L; colesterol total 70 mg/dL, triglicéridos (TG) 82 mg/dL; proteínas totales (PT) 5.7 g/dL con albúmina (Alb) 3.29 y globulina (Glob) 2.41 g/dL; DHL 299 UI/L; fosfatasa alcalina (FA) 153 UI/L. Las pruebas serológicas fueron negativas para virus de Hepatitis A, B, C, VIH y Epstein-Barr. El título de IgG contra *Toxoplasma gondii* resultó elevado y la IgM normal. El examen general de orina, los electrolitos séricos y la química sanguínea fueron normales y no se aisló germen en el hemocultivo, coprocultivo y urocultivo de ingreso.

Al décimosegundo día de evolución y durante la semana siguiente, el paciente presentó fiebre elevada en agujas, con alzas térmicas hasta 40 °C, posteriormente la fiebre fue continua, diaria; se afectó el estado general y hubo pobre respuesta a los estímulos externos. El cuadro 1 muestra la BH de esa fecha. Un USG abdominal fue normal. Por la probabilidad de que el paciente hubiera desarrollado una infección bacteriana sistémica por la intensidad y duración de la neutropenia, se inició antibioticoterapia empírica de amplio espectro con cefalotina/amikacina, que produjo un descenso transitorio de la curva térmica y discreta mejoría de sus condiciones generales. El hemocultivo en este periodo mostró *Staphylococcus hominis*. A pesar de los antibióticos, la respuesta terapéutica fue insuficiente; nueve días más tarde recurrió la fiebre y aparecieron polipnea (FR 56 x '), signos moderados de

* Servicio de Hematología

** Departamento de Patología

*** Subdirectora de Investigación
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Rogelio Paredes Aguilera. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: enero, 2004. Aceptado: febrero, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

insuficiencia respiratoria, datos de sangrado en paladar blando, taquicardia (FC 150 x'), soplo sistólico G II/VI, estertores pulmonares crepitantes bilaterales, hepatomegalia 3-3-2 cm bajo el borde costal y esplenomegalia 3 cm bajo el borde costal. La Rx de tórax mostró infiltrado intersticial bilateral que había progresado en relación a la imagen previa; no se observaron datos de consolidación. Se inició la corrección de la acidosis metabólica y se cambió el esquema terapéutico a ceftriaxone/dicloxacilina; se agregó Vit B12 parenteral. Cuatro días más tarde desarrolló acidosis respiratoria con hipoxemia que requirió intubación endotraqueal. El cuadro 2 muestra los datos de laboratorio y gasometría. La pobre respuesta terapéutica hizo necesario cambiar nuevamente el esquema antibiótico a ceftazidime, vancomicina y TMP+SMZ. Continuó evolucionando en malas condiciones generales, con piel terrosa, pulsos distales débiles, extremidades frías; broncoespasmo, bradicardia e hipotensión. Su evolución en la UTI fue tórpida con deterioro progresivo. Persistían la septicemia, los datos de sangrado (hematuria) y SRIS y se agregaron manifestaciones de choque mixto y de CID (ver la BH del cuadro 3). Un nuevo estudio de médula ósea mostró celularidad disminuida, detención de la maduración en la serie blanca y cambios megaloblásticos. Además se observaron seis células de retículo endotelio fagocitando elementos de la serie roja y de la serie plaquetaria (Figura 1). Se inició tratamiento con dexametasona y gammaglobulina. Cuatro días más tarde presentó anisocoria. Un USG transfontanelar reveló una extensa hemorragia occipitoparietal izquierda, edema cerebral en hemisferio izquierdo con desplazamiento de la línea media contralateral y atrofia cortical. El cuadro 4 muestra los últimos exámenes de laboratorio. La biopsia de médula ósea mostró hipocelularidad moderada (40%), ausencia de magacariocitos y precursores de la serie roja, eritrofagocitosis y ausencia de fibrosis reticulínica. Se agregó a su tratamiento fluconazol. A pesar del intenso tratamiento antibiótico, antimicótico, amins presoras y hemoderivados, las condiciones clínicas del paciente empeoraron paulatinamente; presentó finalmente falla orgánica múltiple. Después de ocho días en la UTI el paciente falleció por paro cardiorrespiratorio irreversible.

Cuadro 1. Biometría hemática (8-III-02)

- Hb 7.5 g/Dl
- Hto 22
- Leucocitos 1,400/ μ L
- Plaquetas 5,000/ μ L

Cuadro 2.

Laboratorio (12-III-02)		Gasometría
Hb 6.1 g/Dl	TGO 31 UI/L	PH 7.25
Hto 18%	TGP 16 UI/L	PO ₂ 113
Leucocitos 600/ μ L	FA 251 UI/L	PCO ₂ 37.4
Plaquetas 13,000/ μ L	GGT 32	HCO ₃ 15.9
Colesterol total 75 mg/dL	Urea 34	Saturación O ₂ 98%
TG 64 UI/L	Creatinina 0.36	

Cuadro 3. Biometría hemática (18-III-02)

- Hb 8.1 g/Dl
- Hto 25
- Fibrinógeno 154 g/dL
- Leucocitos 1,700/ μ L sin diferencial
- TTP 56.2 seg
- TP 57 seg = 14%
- Dímeros D 21.6 μ g/mL

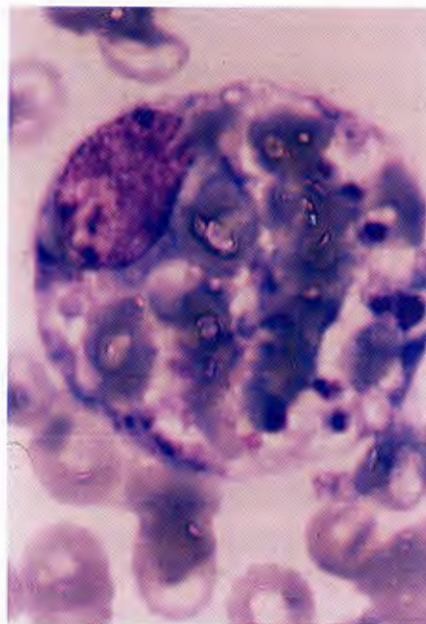


Figura 1. Imagen de macrófago con fagocitosis prominente de eritrocitos y plaquetas.

Cuadro 4. Laboratorio (20-III-02)

Hb 7.8 g/Dl	TP 21%
Hto 22%	TTP 48.6
Leucocitos 800/ μ L sin fórmula diferencial	Fibrinógeno 64 g/L
Plaquetas 5.000/ μ L	Dímeros D >20 μ g/mL

DISCUSIÓN CLÍNICA

En un recién nacido con hepatomegalia, pancitopenia y un cuadro febril con manifestaciones pulmonares la primera posibilidad diagnóstica es una infección perinatal. Los exámenes serológicos descartan infección por virus de hepatitis, HIV, Epstein Barr y toxoplasma. Sin embargo, no se realizaron exámenes para el diagnóstico de infección por citomegalovirus que es el agente más frecuente en este tipo de infecciones. La infección fetal temprana por citomegalovirus no se apoya en el presente caso, ya que el paciente tuvo peso adecuado al nacer y la sintomatología se inició hasta la tercera semana de edad; además, no hubo datos neurológicos ni calcificaciones cerebrales en el estudio de TAC. Esos datos no descartan la infección fetal tardía o en el período neonatal inmediato, por lo que hubiera sido de gran utilidad el estudio serológico en la madre que debe hacerse siempre que se sospeche un síndrome de TORCH

Otra posibilidad diagnóstica es una LAM-L7 pero se descarta por el estudio de médula ósea practicado al principio de su padecimiento.

El último estudio de médula ósea reveló datos de fagocitosis que aunados a la pancitopenia periférica y al cuadro clínico de una infección persistente apoyan el diagnóstico de una linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

La LHH es una entidad clínica bien definida caracterizada por un curso rápidamente progresivo, fiebre elevada persistente, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, afectación hepática, neurológica, valores elevados de TG, DHL, ferritina y síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID). El rasgo distintivo característico de esta entidad, es una proliferación y acumulación de histiocitos y macrófagos que exhiben un fenómeno de hemofagocitosis prominente en médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y leptomeninges.

Algunos aspectos del presente caso sin embargo no son habituales en este síndrome. Por una parte, el

paciente permaneció clínicamente estable sin tratamiento durante dos semanas (fase indolente de la enfermedad) y por otra, el intervalo entre el inicio de los síntomas y la detección de manifestaciones características de la enfermedad (esplenomegalia, elevación de los TG, DHL, CID y hemofagocitosis en la médula ósea), suele ser más corto y no de ocho a diez semanas como ocurrió en este caso.

Establecer el diagnóstico de LHH en ocasiones puede resultar sumamente difícil. En un estudio retrospectivo publicado hace algunos años sobre frecuencia de la enfermedad en Suecia, sólo se pudo establecer el diagnóstico premortem en el 30% de los pacientes. Por tal motivo para facilitar el diagnóstico de LHH el Grupo de Estudio de la Sociedad del Histiocito propuso –a partir de un análisis de los rasgos clínicos y de laboratorio de presentación– una guía diagnóstica que incluye cinco rasgos distintivos fundamentales: fiebre, citopenia (dos de tres líneas celulares), esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas y hemofagocitosis. Es importante apreciar, que si bien los síntomas y signos señalados son hallazgos frecuentes en la LHH, no es raro observar pacientes en quienes tales manifestaciones estuvieron ausentes en la evaluación inicial. De hecho, la hemofagocitosis que es el rasgo distintivo de la enfermedad, sólo se detectó en 22/65 (33.9%) de los pacientes en el estudio de médula ósea inicial, en una extensa serie.

Las LHH incluyen dos diferentes condiciones que son difíciles de distinguir: la LHHF o primaria, que es un trastorno genético autosómico recesivo y la LHH secundaria o síndrome hemofagocítico reactivo (SHR), un síndrome que se asocia frecuentemente con una variedad de infecciones virales, bacterianas, micóticas y parasitarias y también con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y con procesos neoplásicos. Las principales características diferenciales se expresan en el Cuadro 5.

Aunque en el presente caso no había factores de riesgo, como la consanguinidad de los padres o la historia familiar, la aparición temprana de los síntomas en este caso apoyaría la LHHF; sin embargo, esta característica no es absoluta ya que también se han informado casos familiares cuyo inicio tuvo lugar en etapas más avanzadas de la vida (edad escolar o adulta) y por el contrario cerca del 50% de los pacientes con

SHR desarrollan la enfermedad antes de los tres años, aunque sólo el 18% lo hace antes del año de edad. Por otra parte, es interesante destacar que la identificación de un agente infeccioso considerado en el pasado reciente, como rasgo distintivo característico del SHR, en la actualidad se sabe que no descarta la posibilidad de LHFF, ya que las infecciones actuaron frecuentemente como mecanismos detonantes inespecíficos de la enfermedad o fueron causantes de las recidivas.

Cuadro 5. Linfohistiocitosis

<i>Familiar</i>	<i>Reactiva</i>
Herencia autosómica recesiva	Esporádico
Antecedente de consanguinidad	Asociado a infección
Familiares afectados	No hay antecedentes familiares
Presentación.	Presentación.
70 % <1 año	18 % <1 año
85 % <2 años	50 % <2 años
Actividad baja linfocitaria (NK, T citotóxicos)	Actividad linfocitaria normal
No reversible	Revierte cuando se controla la infección
Requiere trasplante de médula ósea	No requiere trasplante

Si consideramos la posibilidad de que en el presente caso se tratara de una síndrome hemofagocítico reactivo, lo podríamos apoyar por la documentación de infecciones persistentes y rebeldes al tratamiento. Cabe destacar que la presencia de neumonitis desde el principio del padecimiento apoya el diagnóstico de una enfermedad viral o parasitaria y de éstas, la infección por citomegalovirus es la más probable. Como se mencionó antes no hay datos para pensar en una infección fetal, pero sí puede haber ocurrido una infección postnatal en un huésped inmunocomprometido. De los 19 pacientes con SHR descritos en el trabajo original en 1979 de Risdall y cols., 13 estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor por un trasplante renal y uno por un LES. Los cinco restantes eran previamente sanos. Se documentó una infección aguda por CMV en 10, por VEB en dos y en uno por virus de herpes simplex, varicela-zoster y adenovirus respectivamente. El SHR asociado a la infección por CMV se observa fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos

No se puede asegurar que este paciente haya cursado con una inmunodeficiencia congénita ya que no se hicieron los estudios requeridos para documentarla, tales como determinación de las diferentes subpoblaciones linfocitarias, estudio de fagocitosis, determinación de gammaglobulinas, etc.

Otro diagnóstico que se puede establecer en este caso es el de un síndrome de coagulación intravascular que puede ser acompañante del SHH pero que también puede deberse a infecciones intercurrentes y el estado de choque. El paciente falleció con un cuadro de insuficiencia renal que puede ser secundaria al choque postparo o al choque séptico y además, un cuadro neurológico en el que se demostró por TAC una hemorragia intracraneana seguramente secundaria tanto a la coagulación intravascular diseminada como a la plaquetopenia.

Es posible que nuestro paciente haya adquirido una infección viral por CMV por transmisión perinatal; posteriormente desarrolló una LHH que debido a su incapacidad para controlar la infección viral se haya producido una diseminación del proceso infeccioso, que agregado a un estado de "hipercitocinemia", un "síndrome de activación de macrófagos" incontenible y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causó un daño tisular diseminado extenso y un deterioro rápido de las funciones de la médula ósea, hepática, pulmonar y cerebral que lo condujo a la muerte.

Diversos tipos de infecciones virales originan inmunodepresión y deterioro de las respuestas inmunitarias que propician complicaciones infecciosas debidas a otros microorganismos. La infección por CMV causa por sí misma una inmunodepresión con inversión del cociente de linfocitos T cooperadores/T supresores tanto por disminución de los T cooperadores como por aumento de los supresores. Las infecciones por CMV son responsables de una inmunodepresión que como se ha visto en receptores de trasplantes renales y cardíacos, predispone a otras infecciones por gérmenes oportunistas.

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHFF) vs linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva

Probable inmunodeficiencia
 Probable infección postnatal por citomegalovirus
 Septicemia por *Staphylococcus hominis*
 Hemorragia intracraneana
 Coagulación intravascular diseminada
 Falla orgánica múltiple

HALLAZGOS DE AUTOPSIA

La autopsia se realizó en un lactante menor (2 meses de edad) con estigmas de desnutrición (atrofia músculo-esquelética, hipotrofia visceral, etc.) y anasarca. En las cavidades había múltiples petequias en las serosas pleural, pericárdica y peritoneal. El encéfalo estaba aumentado de peso y volumen (480 g). En el hemisferio izquierdo y ocupando las regiones parietal y occipital se observó una zona extensa de hemorragia subaracnoidea reciente, en organización con formación de un coágulo que pesó 25 g (Figura 2) Al corte tenía necrosis parenquimatosa irregular en los márgenes zonales, colapso ventricular y congestión acentuada (Figura 3).

Los pulmones eran opacos, café rojizos, hemorrágicos y con múltiples adherencias. Al corte el parénquima estaba consolidado (60-70%) y con zonas extensas de congestión y hemorragia. (Figura 4). Los ganglios linfáticos multirregionales estaban aumentados de volumen; eran café blanquecinos, a los cortes reblandecidos y tenían zonas de microhemorragias. Al examen microscópico en los cortes del cerebro, médula

espinal, pulmones y ganglios linfáticos había extenso daño citopático viral caracterizado por la presencia de inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas con halos periféricos y acompañados de citomegalia (Figuras 7 y 9) y respuesta inflamatoria regional como nódulos microgliales (Figura 6), necrosis, linfocitos, histiocitos. Con estos datos se estableció el diagnóstico de: enfermedad de inclusión citomegálica con afección del SNC (Cerebro y médula espinal), pulmones y ganglios linfáticos.

El parénquima pulmonar exhibía además zonas de consolidación con grandes áreas del espacio aéreo azolvadas por detritus, membranas hialinas acompañadas por neutrófilos, linfocitos, histiocitos y material espumoso intraalveolar, en el seno del cual se identificaron quistes y trofozoítos (PAS y Grocott positivos) (Figura 8) de *Pneumocystis carinii*. Hallazgos diagnósticos de bronconeumonía en fase exudativa (Cultivo post-mortem con desarrollo de *P. aeruginosa*) y pneumocistosis pulmonar.

En los órganos hematolinfoides como la médula ósea, hígado, bazo, (Figura 5) ganglios linfáticos, etc., se observaron abundantes histiocitos con fagocitosis de leucocitos (incluyendo precusores), linfocitos, eritrocitos y detritus celulares a tal punto que produjeron reemplazo del tejido hematopoyético con aplasia medular secundaria. (Figuras 11 a y b). Todas las manifestaciones histológicas corresponden a un síndrome hemofagocítico secundario a infección viral (CMV.)

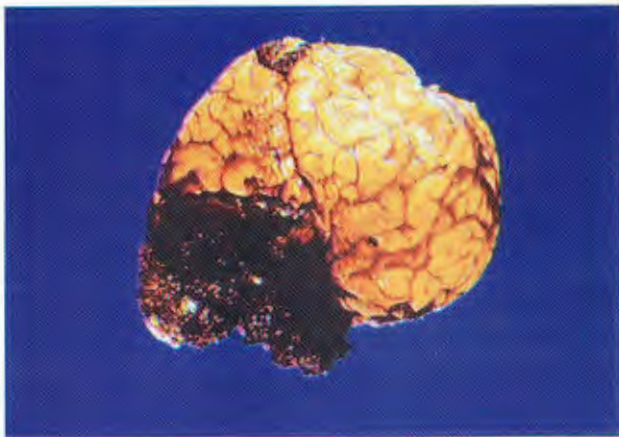


Figura 2. Vista dorsal del encéfalo con hemorragia subaracnoidea, parenquimatosa y un gran hematoma en organización (25 g) en la región fronto-parieto-temporal izquierda.

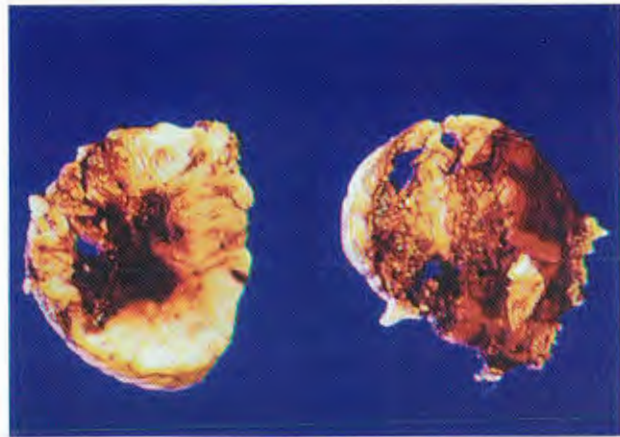


Figura 3. Cortes coronales (2) del hemisferio cerebral izquierdo (rostrales) con necrosis cavitada y hemorragia.

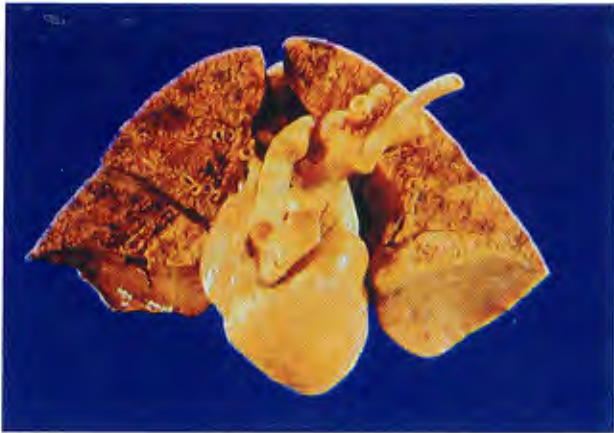


Figura 4. Bloque cardiopulmonar. Cardiomegalia sin malformaciones y bronconeumonía hemorrágica.



Figura 5. Bloque hepato-bilio-pancreato-esplénico. Hepatomegalia con esteatosis y congestión. Esplenomegalia con hemorragia. Pancreatomegalia con hemorragia.

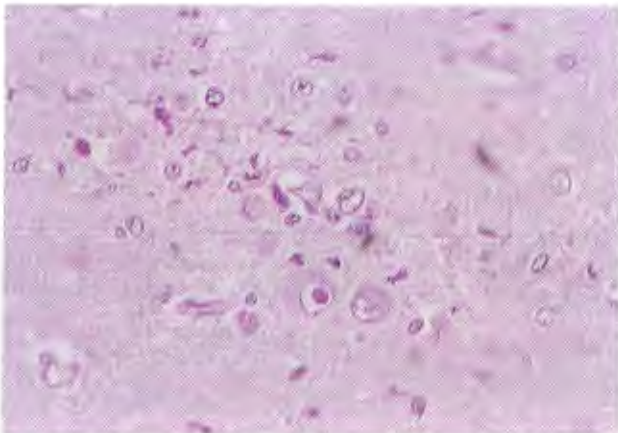


Figura 6. Nódulos microgliales cerebrales (HyE-20x,ML).

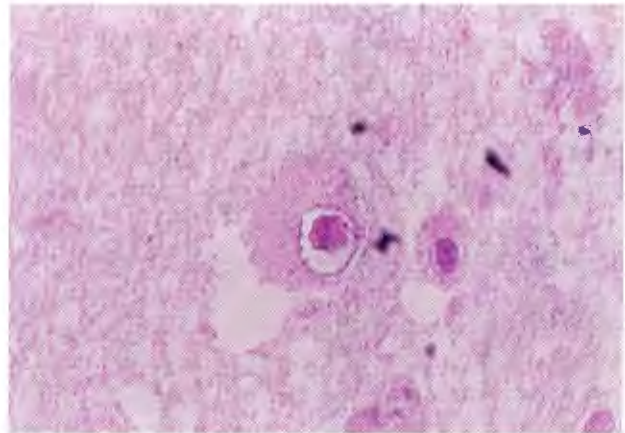


Figura 7. Inclusión eosinófila intranuclear neuronal con halo claro (citomegalovirus) (HyE-40x,ML).

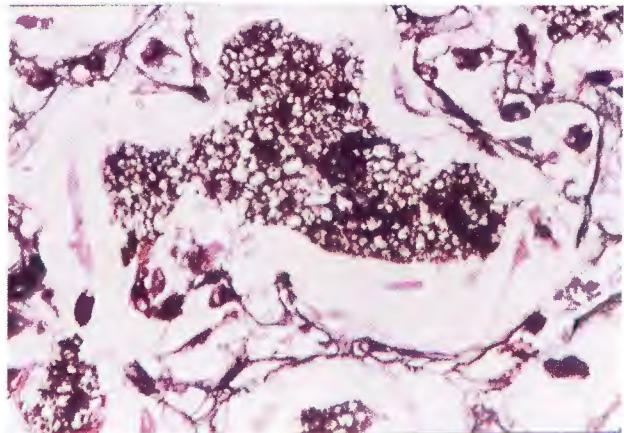


Figura 8. Quistes y trofozoítos de *P. carinii* intralveolares. (Grocott 40x,ML).

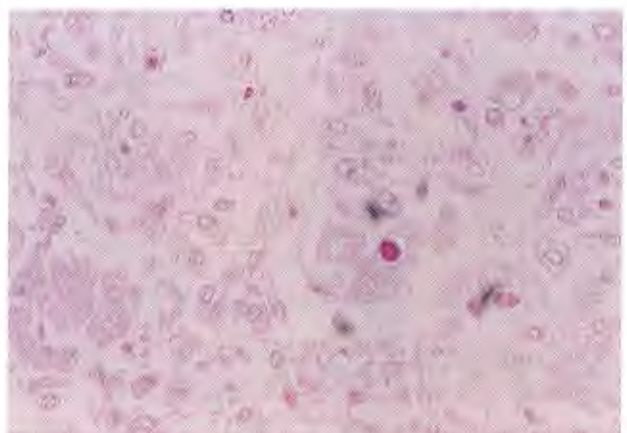


Figura 9. Inclusión eosinófila intranuclear epitelio-alveolar con halo y citomegalia (citomegalovirus) (HyE-40x,ML).

Como consecuencia de choque había daño alveolar difuso y necrosis tubular aguda.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Desde el punto de vista anatomopatológico no es posible diferenciar el SHR del SHFF

No se encontraron datos de calcificaciones cerebrales que son características de la infección prenatal por CMV, por lo que apoyamos la posibilidad de que la infección viral haya sido adquirida en la etapa perinatal. La posibilidad de que esta infección haya evolucionado por un estado de inmunodeficiencia en este paciente se apoya en la infección oportunista por *Pneumocystis carinii*.

En los niños se pueden encontrar dos formas de neumocistosis pulmonar. La neumonía de células plasmáticas, que suele ser la infección primaria en lactantes con desnutrición, diarrea y ausencia de alimentación con leche materna y la llamada hipoérgica que se encuentra en individuos con inmunodeficiencia. La imagen histológica encontrada corresponde a esta última.

Es bien conocido que algunos de los síndromes de inmunodeficiencias congénitas (los únicos posibles para explicar la historia natural de la enfermedad en nuestro paciente), tienen marcadores morfológicos histopatológicos, por lo que nos dimos a la tarea de disecarlos e interpretarlos en el material de autopsia examinado. Las alteraciones significativas encontradas fueron:

1. Pobre desarrollo (inmadurez) del tejido linfoide de los ganglios linfáticos traducido en centros germinales pequeños, no polarizados, con atrofia del manto, disminuidos en número y ausentes en algunos sitios.
2. Ausencia casi universal de células plasmáticas bien diferenciadas o maduras en los compartimientos tisulares y de médula ósea.
3. Depoblación linfocortical tímica con escasos corpúsculos de Hassall (sin displasia). (Figura 10).

Con estos hallazgos podemos descartar todos los síndromes que cursan con displasia del timo. La evolución del paciente y los hallazgos mencionados pueden corresponder a una inmunodeficiencia

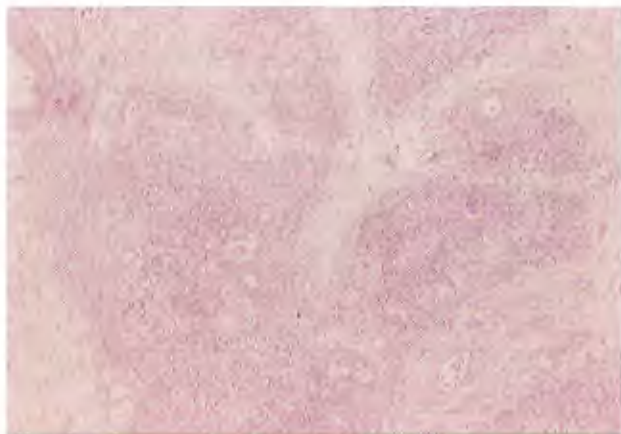


Figura 10. Timo (HyE-20x,ML): Depoblación linfoide grave.

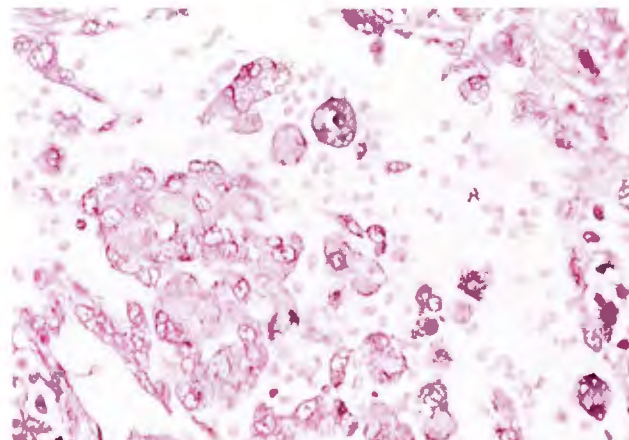
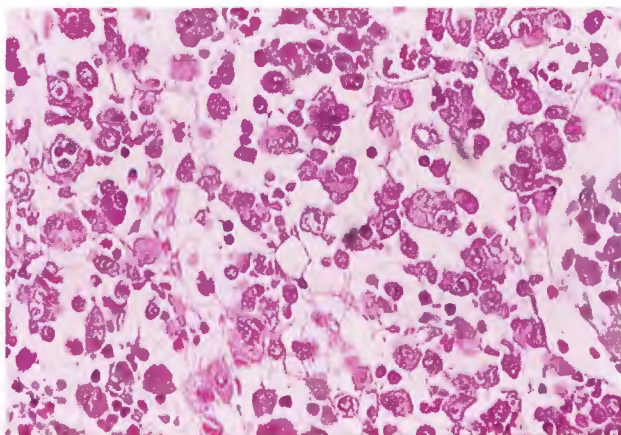


Figura 11. a) Médula ósea con aplasia secundaria y hemofagocitosis acentuada (HyE-40x, ML). b) Médula ósea con hemofagocitosis acentuada, expresión citoplásmica de CD68 en macrófagos. (IHQ-40x,ML).

primaria compatible por marcadores muy sensibles pero no específicos del "síndrome de linfocito desnudo".

El síndrome del linfocito desnudo es conocido también como deficiencia de las moléculas Clase I y Clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Se refiere a varios estados de inmunodeficiencia asociados con una expresión inadecuada de los antígenos Clase I y II de CMH.

La mayoría de los casos tiene un patrón de herencia autosómico recesivo resultado de la consanguinidad, pero hay casos esporádicos bien caracterizados.

En la forma fulminante, es característico que los pacientes con este síndrome tengan infecciones graves, recurrentes y sistémicas dentro de los primeros ocho meses de edad. Los agentes infecciosos causales son bacterias, virus, protozoarios y hongos, particularmente *Cándida sp.*, *P. carinii* y Herpes. Las infecciones en estos pacientes son semejantes en su curso clínico a las observadas en pacientes con otras inmunodeficiencias combinadas. Los hallazgos histológicos observados consisten en pobre desarrollo de los folículos linfoides con centros germinales pequeños o ausentes; virtualmente no hay células plasmáticas en los tejidos, en la médula ósea o en ambas. Los cambios en la morfología del timo consisten en disminución de la población linfoide y en el número de los corpúsculos de Hassall.

El diagnóstico se hace al demostrar la ausencia de moléculas clase I y II de MHC en la superficie de los linfocitos a través de la citometría de flujo. Es importante recordar que el número total de linfocitos T y B es normal; la ausencia de células plasmáticas produce panhipogammaglobulinemia. El número de CD4+ está disminuido al igual que las T-cooperadoras.

La patogénesis propuesta es la incapacidad para reconocer antígenos extraños. Los problemas en la

diferenciación y maduración de los linfocitos explica los defectos en la inmunidad celular y humoral. La carencia de la expresión de genes del complejo mayor de histocompatibilidad MHC es el resultado de una falla en la expresión de genes, debido a que están intactos. Al menos cuatro mecanismos propuestos son la causa de la falla en la transcripción, pero la naturaleza precisa de esos defectos aún no se conoce cabalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henter JI, Elinder G, Ost A, The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Seminars in Oncology* 1991;18:29-33
2. Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992;9:63-74
3. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417-33
4. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection-and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44
5. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-7
6. Fishman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infectious Diseases* 2000;6:601-7
7. Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, et al. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1996;18:340-5
8. Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, et al. Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1993;15:291-298
9. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1993;15:92-8
10. Rosen SF. Immunodeficiency Diseases. En: *Williams Hematology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2001;pp977-83
11. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Brit J Haematol* 2001;114:761-9
12. Buckley RH. Avances importantes en la comprensión y el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1994;4:693-717