

Linfohistiocitosis hemofagocítica y otros trastornos asociados. Pertinencia del uso de gamaglobulina

Dr. Roberto Canell Palacios,* Dr. Rodrigo Suárez Aceves,**
Dra. Jazmín Rodríguez Tapia,** Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista,***
Dr. Rubén Eduardo Vázquez García,**** Dra. Saraid Cerda Reyes****

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes se encuentran caracterizadas por una disregulación inmunológica. Éstas, en esencia, se presentan por la errónea interpretación del sistema inmune del paciente hacia un antígeno propio en donde se monta una respuesta de hipersensibilidad que puede involucrar prácticamente a cualquiera de los mecanismos de Gel-Coombs. Existen diversos tipos de síndromes hemofagocíticos; esta entidad, independientemente de su origen, posee una alta mortalidad y no existe una terapéutica estandarizada a nivel mundial. Diversos elementos han sido utilizados para tratar de detener la hemofagocitosis, tales como: etopósido, glucocorticoides, ciclosporina e incluso gammaglobulina, por mencionar algunos. En la práctica, algunos modelos de enfermedad son más proclives que otros, como es el caso de la enfermedad de Still que puede derivar en un síndrome hemofagocítico, por lo que es importante en el abordaje de estos pacientes tomar en cuenta su comportamiento y las posibilidades terapéuticas.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico, gammaglobulina intravenosa.

ABSTRACT

Autoimmune diseases are characterized by a immunological dysregulation; they present a misinterpretation by the patient's immune system against it's own antigen where takes place any hypersensitivity response of Gel-Coombs mechanisms. There exist many kind of hemophagocytic syndromes, besides of it's origin worldwide this entity has a high mortality and there's no standardized therapeutic alternative. Diverse elements like etoposide, glucocorticoids, cyclosporine and also gammaglobulin to mention some have been used for trying to stop hemophagocytosis. In practice, Still disease has been increased in incidence, it can develop hemophagocytic syndrome, that's why is important the clinical manifestations, workup and treatment.

Key words: Hemophagocytic syndrome, intravenous gammaglobulin.

* Residente de primer año de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

** Médico General egresado de la Universidad La Salle.

*** Jefe del Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

**** Médico Pediatra, Inmunólogo y Alergólogo Clínico.

Los trastornos hemofagocíticos son resultado de la interrupción de las vías críticas responsables de la terminación natural de la respuesta inmunológica o inflamatoria. Los trastornos hemofagocíticos reflejan los defectos patológicos que alteran la armonía entre la respuesta inmune innata y adaptativa, así como el compromiso de eliminación homeostática de las células peligrosas para el organismo.

Aunque los trastornos hemofagocíticos se consideran raros, tener conciencia de ellos ha llevado a diagnósticos y tratamientos más oportunos y a nuevos conocimientos sobre las moléculas implicadas en la inmunidad innata.

Por su parte, la comprensión de las anomalías inmunológicas que causan estos trastornos hemofagocíticos, nos abre un panorama de nuevos tratamientos potenciales para la disfunción multiorgánica, la cual está relacionada con la sepsis y con los casos graves de infecciones virales en individuos sanos.

El término linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) fue formalmente aprobado por la Sociedad Internacional de Histiocitosis para describir un defecto autosómico recesivo, el cual está asociado a una inflamación sistémica abrumadora.¹ Los rasgos característicos de la HLH se describen como fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y citopenias, las cuales se producen habitualmente en la primera infancia.²

Por un lado, Farquhar y Claireux,³ en la Universidad de Edimburgo, atribuyeron la primera descripción en 1952 de linfohistiocitosis hemofagocítica y la llamaron «reticulosis familiar hemofagocítica»; ésta se presentaba en varios miembros de una familia, en un patrón de herencia autosómica recesiva aun antes de la descripción de los defectos genéticos específicos que subyacen a HLH. Los casos esporádicos de HLH, en particular en niños mayores y adultos, se refiere a menudo como «secundaria». Estos casos se atribuyen a los agentes infecciosos identificados en el momento de la enfermedad o a otras circunstancias como la inmunosupresión para el tratamiento de los trastornos reumatoides o tumores malignos.

Por otro lado, se han identificado varios casos de trastornos hemofagocíticos, especialmente en el contexto de las reacciones inflamatorias severas después de la exposición a los virus, incluido el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁴ y el de gripe aviar.⁵ Actualmente, la HLH (FHL: OMIM 267700, 603553) incluye el trastorno genético autosómico recesivo que tiene una prevalencia estimada de 1/50,000 nacidos vivos, así como las formas secundarias.

En los últimos años, para tener una mejor definición de estos síndromes, se ha acuñado el término de «síndrome de tormenta citocínica (CSS)», el cual se define como el resultado de un exceso de estímulos proinflamatorios o una inadecuada regulación de los mediadores de la inflamación o de ambos elementos. Los estímulos proinflamatorios pueden ser antígenos, superantígenos

(compuestos de activación inespecífica pero con activación masiva de los receptores de células T), adyuvantes (tales como ligandos de los receptores tipo toll [TLR]), alérgenos (antígenos que desencadenan una respuesta alérgica) y las propias citocinas proinflamatorias. Los mecanismos de regulación de la inflamación pueden ser humorales o celulares, tales como las células T reguladoras, las células B, IL-10, TGFB, IL1ra que tratan de inhibir la respuesta proinflamatoria.

PATOGÉNESIS

Para entender el tratamiento es necesario conocer la patogénesis de los trastornos hemofagocíticos. La HLH se caracteriza por la inflamación multisistémica; ésta es un proceso reactivo resultante de la activación prolongada e intensa de las células presentadoras de antígeno (macrófagos, histiocitos) y células T CD8, así como resultante, también, de la proliferación excesiva de células del sistema inmunológico.

Las funciones normales de los histiocitos —una población importante de células dentro del sistema inmune innato— incluyen la fagocitosis, la presentación de antígenos y la activación del sistema inmune adaptativo a través del contacto y señalización por citocinas.

Las anomalías en la función de las células natural killer (NK) han sido observadas en los pacientes con todas las formas de HLH. Estas células desempeñan un papel muy importante en muchas etapas de la respuesta inmune en contra de los agentes patógenos. Se trata de una primera línea de defensa contra patógenos intracelulares como los virus. Las células NK modulan la respuesta inicial de las células presentadoras de antígenos a los patógenos entrantes (a través de la señalización por citocinas); además también juegan un papel fundamental en la activación y eliminación selectiva de las células T específicas, contribuyendo, así, a la regulación negativa del sistema inmunológico.

Las células NK y las células T natural killer (NKT), en particular, desempeñan un papel importante en el mantenimiento de un umbral saludable de la capacidad de respuesta inmune a los estímulos nocivos externos y son fundamentales para la prevención y el control de las condiciones autoinmunes y reacciones inmunológicas severas por infecciones virales. También son críticas para el proceso de contracción de las poblaciones de células T activas a través de apoptosis inducida (vía extrínseca).

En estudios clínicos efectuados en pacientes con trastornos hemofagocíticos se observaron niveles muy altos de múltiples citocinas proinflamatorias en la sangre y en los tejidos durante la enfermedad sintomática.⁶ Los resultados publicados varían de estudio a estudio, pues en éstos los niveles de citocinas proinflamatorias parecen ser particularmente más elevados en la HLH secundaria a una infección por el virus de Epstein Barr (VEB).

Actualmente se cree que la hipercitocinemia generada por la activación incontrolada de histiocitos (células presentadoras de antígeno y células T) subyace a la disfunción de órganos progresiva que finalmente, lleva a la muerte en los pacientes afectados.

La hipercitocinemia continua es un reflejo del fracaso de la regulación de la respuesta inmune debido a un defecto en las células NK y en la función linfocitos T citotóxicos (CTL).

TRASTORNOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA HEMOFAGOCITOSIS.

Hasta la fecha, todos los defectos genéticos asociados con la HLH y otros trastornos histiocíticos parecen estar relacionados el uno con el otro. Estos defectos interrumpen los mecanismos responsables del desencadenamiento de la apoptosis. El primer gen ligado a HLH fue el que codifica para la proteína preformada citosólica, llamada perforina (FHLH2)⁷ que, junto a una serin proteasa llamada granzima, forman gránulos citotóxicos que se encuentra tanto en los linfocitos T citotóxicos (CD8) como en las células NK. Cuando las células citotóxicas están en contacto con la célula diana, el citoesqueleto intracelular de la célula citotóxica (el centro organizador de microtúbulos [MTOC]) se gira para centrarse en el sitio de contacto donde se forma una sinapsis inmunológica. Los gránulos citotóxicos se llevan a lo largo del citoesqueleto hacia la sinapsis inmunológica, donde se degranulan, permitiendo a la perforina y granzima B entrar a la zona de contacto. La permeabilización de la membrana diana la producen las perforinas y posteriormente ingresa la granzima B en la célula diana. Una vez interiorizada, la granzima B inicia las vías de apoptosis a través de la activación de la caspasa 8.

En un modelo murino de deficiencia de perforina, publicado en 1994, se reveló que la perforina era la molécula de efecto crucial en la citólisis mediada por las células T y NK.⁸ En estudios humanos más recientes se ha revelado que la deficiencia de perforina juega un papel clave en la producción exagerada de interferón gamma y en la activación excesiva de las células presentadoras de antígeno. La deficiencia de perforina es la causante del 15 al 20% de los HLH.^{9,10}

Varios pacientes con deficiencia de perforina han sido examinados para identificar la correlación genotipo/fenotipo.¹¹ Éstos indican que los pacientes que tienen mutaciones deletéreas, que a su vez impiden la producción de perforina, se pueden identificar típicamente desde la infancia, mientras que las mutaciones compuestas menos severas en pacientes heterocigotos se identifican por lo común con una mayor edad. Las secuencias mutantes de perforina capaces de generar cantidades casi normales de perforina madura resultan en fenotipos clínicos más leves.^{12,13}

En los individuos con mutaciones homocigóticas graves en genes que codifican para perforina (PRF1), tales como 50 del T y L17fsX22, estas mutaciones se asocian con una edad media de inicio menor a los dos meses de edad.¹⁴ La heterocigocidad para C272T (A91V) en PRF1 es la mutación observada con mayor frecuencia en pacientes caucásicos que tuvieron HLH; ésta fue alguna vez considerada como un polimorfismo benigno. El gen A91V recientemente ha sido propuesto como modificador de la enfermedad. Los estudios funcionales y estructurales en humanos con la mutación de la proteína perforina A91V indican una disminución de la actividad, en comparación con la perforina nativa de los pacientes sanos.^{13,17} En la experiencia de los Estados Unidos, a una proporción sustancial de los pacientes que tienen HLH y que llevan este genotipo les fueron detectadas mutaciones deletéreas bialélicas o heterocigóticas en Munc 12-14 o la función NK ausente, lo que sugiere la presencia de más genes implicados en la patogénesis de HLH.

No se han identificado defectos en la granzima B en relación a la HLH en humanos. En el año 2003 se informó un segundo gen responsable de HLH, Munc 12-14,¹⁸ el cual fue descrito como esencial para la fusión de gránulos citolíticos con otras estructuras relacionadas con la membrana citoplasmática en el proceso de degranulación. La deficiencia de Munc 12-14 tiene un nivel de distribución mundial y es causa de 15 a 20% de los casos de HLH (FHLH3).

Otro defecto genético responsable de la LHL es la sintaxina 11 (FHLH4)^{19,20} que junto con la deficiencia de Munc 13-4, ocasiona una degranulación defectuosa. La sintaxina 11 es un miembro de la familia de proteínas SNARE que facilita la fusión en los eventos de transporte de la membrana intracelular. Se ha demostrado recientemente que se expresa en células NK y linfocitos T citotóxicos activados. Hasta la fecha, los pocos casos de HLH atribuidos a la deficiencia de sintaxina 11 se han encontrado casi exclusivamente en las familias turcas.²¹⁻²⁴

Los trastornos hemofagocíticos ocurren con una mayor frecuencia en otras cinco enfermedades genéticas que se han relacionado con defectos en la función citotóxica. Tres inmunodeficiencias están asociadas con el pseudoalbinismo debido a los defectos en el tráfico lisosomal, los cuales se han asociado con HLH; éstos son: el síndrome de Chediak Higashi (LYST o CHS1),^{25,26} el síndrome Griscelli (RAB27A)²⁷ y el síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II (AP3B1). RAB27A²⁸ una pequeña GTPasa Rho interactúa directamente con los Munc 13-4 y se cree que desempeñan un papel en el acoplamiento de los gránulos citotóxicos a la red microtubular del citoesqueleto.

La HLH que se produce después de la exposición al VEB con menos frecuencia a otro virus y que se ha denominado mononucleosis infecciosa fulminante²⁹ es la complicación más frecuente que pone en peligro la vida; ésta es el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma

X (XLP). El XLP es causado por mutaciones hemicigotas en la codificación de la proteína SH2D1A asociada a SLAM (SAP), que conducen a respuestas de células NK anormales y deficiencia de células NKT. El XLP2 se presenta debido a mutaciones hemicigotas en el inhibidor de la apoptosis ligadas al cromosoma X (XIAP o BIRC4)³⁰ y fueron descritas recientemente en tres familias con varones emparentados que desarrollaron HLH asociado a EBV. Han sido demostradas disminuciones similares a XLP en el número de células NKT, en pacientes que tienen deficiencia de XIAP. Los pacientes que tienen XLP y XLP2 pueden mostrar características clínicas similares a la inmunodeficiencia común variable y trastornos linfoproliferativos autoinmunes, incluso sin exposición previa a EBV. Los pacientes que tienen XLP y XLP2 pueden sobrevivir hasta la edad adulta en buen estado de salud antes de llegar a una complicación grave de la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la falta de historia clínica significativa previa no debe excluir estos diagnósticos.³¹

Tomados en conjunto, los nueve trastornos genéticos descritos anteriormente sólo representan la mitad de los casos diagnosticados de HLH en niños; actualmente hay muchos pacientes que siguen esperando definición molecular.

TRASTORNOS HEMOFAGOCÍTICOS ASOCIADOS CON OTRAS INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES

El síndrome clínico de HLH se ha observado, en ocasiones, en pacientes que tienen otras inmunodeficiencias primarias subyacentes, incluyendo algunos con restricción en el repertorio y función de células T como el síndrome de DiGeorge³² y la inmunodeficiencia combinada severa; de éstos se han observado casos esporádicos en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica,³³ agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la deficiencia del gen NEMO ligada al cromosoma X.³⁴

Aunque está claro que muchas formas genéticas de HLH pueden ser desencadenadas por infecciones virales o parasitarias, la leishmaniasis, en particular, ha sido citada como una causa de HLH. HLH, asociada con leishmaniasis, es una enfermedad curable mediante tratamiento específico de la infección en sí misma sin necesidad de terapias con antiinflamatorio o citotóxicos, potencialmente mortal sin antibióticos.^{35,36}

Por lo general, las infecciones virales que se han reportado en asociación con HLH son especialmente la de los virus herpes; el VEB es, por lo general, la infección más asociada.

Otros virus del grupo herpes que parecen desencadenar HLH incluyen citomegalovirus, virus de la varicela zoster, virus del herpes humano (HHV) 6 y VHH-8. La gripe aviar es un potente estímulo particular para las reacciones hemofagocíticas en Asia, y parece estar relacionado con la alta mortalidad que se observa en la

infección clínica; otros virus como rubéola, adenovirus, parvovirus y el virus de la hepatitis B han sido reportados en relación con HLH.

La HLH es una complicación reconocida de la infección por VIH; en algunos casos es diagnosticada en el contexto de las infecciones oportunistas asociadas o linfoma. Se puede presentar en casi cualquier momento a lo largo del curso de la enfermedad del VIH, desde la seroconversión aguda hasta la etapa terminal de la enfermedad, o durante la terapia antirretroviral activa. En algunos casos, se ha planteado la hipótesis de que una fuerte respuesta citotóxica antiviral puede ser responsable de los síntomas de la HLH.

Otros patógenos microbianos incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, *Serratia marcescens* y las infecciones por *Burkholderia cepacia* fúngicas tales como *Candida*, *Aspergillus*, y la histoplasmosis.³⁷⁻⁴⁹

En la mayoría de los casos de infección asociada con HLH, la terapia citotóxica se requiere en combinación con la terapia antimicrobiana para controlar el proceso de la enfermedad.

TRASTORNOS HEMOFAGOCÍTICOS ASOCIADOS A TUMORES MALIGNOS

Existe una asociación entre las complicaciones hemofagocíticas y los tumores malignos de las células T y de las células NK; en muchos casos se presenta como complicación del tumor o de su tratamiento y se asocia con un mal pronóstico que pone en peligro la vida del paciente. Hasta hace poco, estas neoplasias y reacciones hemofagocíticas habían sido vistas como efectos secundarios o tal vez como consecuencia de la generación anormal de citocinas por las células malignas. Sin embargo, los hallazgos más recientes vinculan los defectos genéticos subyacentes (como PRF1 y SH2D1A) a una mayor susceptibilidad genética que predice un incremento en el riesgo de linfomagénesis y pueden jugar un papel importante en la evolución de los tumores linfoides en los seres humanos y una predisposición a reacciones inflamatorias severas posteriores a la terapia.⁵⁰

Un estudio retrospectivo de 29 muestras de linfoma reveló que los tumores de ocho personas albergaban mutaciones en PRF1 (cuatro bialélicas, cuatro heterocigotas). Por otra parte, en una muestra de 100 casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), la incidencia de la heterocigocidad para mutación A91V en perforina era dos veces más frecuente en los niños con leucemias que en la población general.⁵¹⁻⁵³

TRATAMIENTO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Una revisión retrospectiva de hace 25 años de HLH describió una supervivencia media de menos de un

mes después del inicio de los síntomas y un 5% de supervivencia global un año después del diagnóstico. Hoy en día, el tratamiento inicial eficaz de HLH se compone de combinaciones de quimioterapia proapoptótica y de fármacos inmunosupresores e inmunorreguladores de las células T hiperactivadas e histiocitos. Actualmente, un tratamiento definitivo y una posible cura para FLH se logra sólo mediante un trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Las tasas de supervivencia proyectadas a 5 años después del diagnóstico es del 50 al 70%.⁵⁴⁻⁵⁸

Debido a que la HLH puede ser rápidamente fatal sin una intervención específica, se recomienda que el tratamiento se inicie cuando existe una alta sospecha clínica, aun cuando los resultados de los estudios de diagnóstico estén pendientes.

Los tratamientos eficaces para HLH han incluido terapias que se dirigen a macrófagos e histiocitos activados (etopósido,⁵⁹ esteroides, dosis altas de IgG intravenosa) o células T activadas (esteroides, ciclosporina A y gammaglobulina antitimocito). En general, las combinaciones de fármacos que interrumpen el ciclo vicioso de la activación inmune en HLH son los más efectivos. Los informes anecdóticos de la utilización de anticuerpos anti-TNF y Campath-1H (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52) y abatacept (agonista del CTLA4) muestran beneficio en el control de síntomas. Es evidente la necesidad de tratar las infecciones coexistentes, ya que también son posibles factores desencadenantes de HLH.⁶⁰

Los resultados del Consenso Internacional patrocinado por la Sociedad Histiocítica para el Tratamiento de Pacientes con Diagnóstico Reciente de HLH (HLH-94) se publicaron en 2005. Los objetivos del ensayo fueron lograr la remisión clínica de la inflamación que pone en peligro la vida y para proporcionar una terapia potencialmente curativa con HCT alogénicos. El tratamiento inicial con etopósido intravenoso combinado con dexametasona por vía intravenosa u oral (para la penetración en el SNC), con o sin metotrexato intratecal, seguido por una terapia de mantenimiento con la adición de ciclosporina A. Aproximadamente 75% de los pacientes elegibles que tenían HLH *de novo* que comenzaron terapia HLH-94 alcanzaron la remisión clínica satisfactoria después de ocho semanas de tratamiento. Sin embargo, casi una cuarta parte de los pacientes en el protocolo experimentó síntomas persistentes o recurrencias y finalmente murieron por complicaciones de HLH. En general, los resultados con HLH-94 muestran un 55% HLH de supervivencia a los tres años. Una proporción menor de pacientes después de ocho semanas de la terapia, estaban libres de síntomas y carecían de las características de enfermedad familiar, y algunos han permanecido sanos durante varios años fuera de la terapia.

La terapia HLH-94 ha sido también eficaz en el control de síndromes hemofagocíticos en pacientes que tienen XLP, CHS, síndrome de Griscelli y HLH asociado a virus.⁶¹

En algunos pacientes que han seguido un tratamiento de mantenimiento con etopósido durante un año o más después del diagnóstico de HLH, se observó que la exposición prolongada al etopósido se ha asociado con la evolución a leucemia mieloide aguda. En estudios genéticos relacionados con defectos potencialmente subyacentes de HLH, no está claro si la predisposición a la transformación maligna es inherente a cada paciente o adquirida. El HLH 2004 (una pequeña actualización de HLH-94) se encuentra actualmente revisando esta asociación.⁶¹

Los pacientes que procedieron a HCT después del tratamiento inicial con HLH-94 experimentaron tres años de supervivencia libre de enfermedad en 63% de los casos. Los receptores de HCT emparentado contra no emparentados lograron una supervivencia de enfermedad libre en aproximadamente 70% de los emparentados contra 50% de los no emparentados.

Varias complicaciones postrasplante se presentan con una frecuencia significativa, incluyendo las reacciones inflamatorias severas durante el trasplante en un periodo temprano, a menudo imitando HLH. La enfermedad aguda de injerto contra huésped ocurrió en el 30%-60% de los pacientes con HLH que habían sido tratados con quimioterapia convencional; después del trasplante se observó anemia hemolítica autoinmune y, en menor medida, otras citopenias inmunes.⁶¹

Las complicaciones tardías de daño en el SNC se manifiestan meses o años después de HCT con un déficit neurocognitivo. Afortunadamente, el seguimiento de los supervivientes de HCT para HLH a largo plazo indica que la mayoría de los niños vuelven a una calidad de vida normal o casi normal.

Sabiendo la fisiopatología del síndrome hemofagocítico, el uso teórico de la gammaglobulina intravenosa estaría altamente indicado, ya que bloquearía muchas de las citocinas proinflamatorias y regularía a la baja la activación de las células del sistema inmune y además favorecería la apoptosis de las células presentadoras de antígenos; además resulta útil como adyuvante para disminuir el riesgo de infección y de reacción injerto contra huésped después de la quimioterapia o del trasplante de células hematopoyéticas.

La evidencia actual del uso de gammaglobulina intravenosa en síndrome hemofagocítico asociado a virus, solo se han reportado, un estudio abierto, un estudio retrospectivo y siete reportes de casos (nivel de evidencia 4)^{62,63} en donde se llegó a la conclusión que son necesarios más estudios clínicos para validar el uso clínico de gammaglobulina intravenosa como parte del tratamiento en síndrome hemofagocítico.

BIBLIOGRAFÍA

- Henter JI, Arico M, Elinder G et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12(2): 417-433.
- Henter JI, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2): 124-131.
- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952; 27(136): 519-525.
- Pantanowitz L, Dezube BJ. Editorial comment: hemophagocytic syndrome—an HIV-associated quagmire. *AIDS Read.* 2007; 17(10): 500-502.
- Carter MJ. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *J Med Microbiol.* 2007; 56(Pt 7): 875-883.
- Filipovich AH. Life-threatening hemophagocytic syndromes: current outcomes with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2005; 9(Suppl 7): 87-91.
- Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999; 286(5446): 1957-1959.
- Lowin B, Beermann F, Schmidt A et al. A null mutation in the perforin gene impairs cytolytic T lymphocyte- and natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(24): 11571-5.
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8 β T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004; 104(3): 735-743.
- Ueda I, Kurokawa Y, Koike K et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol.* 2007; 82(6): 427-432.
- Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I et al. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet.* 2008; 45(1): 15-21.
- Risma KA, Frayer RW, Filipovich AH et al. Aberrant maturation of mutant perforin underlies the clinical diversity of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Invest.* 2006; 116(1): 182-192.
- Molleran Lee S. Patients of African ancestry with hemophagocytic lymphohistiocytosis share a common haplotype of PRF1 with a 50Delt mutation. *J Med Genet.* 2004; 41: 137-144.
- Busiello R, Fimiani G, Miano MG et al. A91V perforin variation in healthy subjects and FHLH patients. *Int J Immunogenet.* 2006; 33(2): 123-125.
- Zhang K, Johnson JA, Biroschak J et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients who are heterozygous for the A91V perforin variation is often associated with other genetic defects. *Int J Immunogenet.* 2007; 34(4): 231-233.
- Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(12): 940-952.
- Feldmann J, Callebaut I, Raposo G et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003; 115(4): 461-473.
- Crozat K, Hoebe K, Ugolini S et al. Jinx, an MCMV susceptibility phenotype caused by disruption of Unc13d: a mouse model of type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Exp Med.* 2007; 204(4): 853-863.
- zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(6): 827-834.
- Bryceson YT, Rudd E, Zheng C et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood.* 2007; 110(6): 1906-1915.
- Arneson LN, Brickshawana A, Segovis CM et al. Cutting edge: syntaxin 11 regulates lymphocyte-mediated secretion and cytotoxicity. *J Immunol.* 2007; 179(6): 3397-3401.
- Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat.* 2006; 27(1): 62-68.
- Rudd E, Goransdotter Erickson K, Zheng C et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet.* 2006; 43(4): e14.
- Ohadi M, Lalloz MR, Sham P et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(1): 165-171.
- Westbroek W, Adams D, Huizing M et al. Cellular defects in Chediak-Higashi syndrome correlate with the molecular genotype and clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(11): 2674-2677.
- Bizario JC, Feldman J, Castro FA et al. Griscelli syndrome: characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene. *J Clin Immunol.* 2004; 24(4): 397-410.
- Enders A, Zieger B, Schwarz K et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood.* 2006; 108(1): 81-87.
- Nichols KE. X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002; 22: 319-337.
- Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006; 444(7115): 110-114.
- Nichols KE. X-linked lymphoproliferative disease: genetics and biochemistry. *Rev Immunogenet.* 2000; 2(2): 256-266.
- Arico M, Bettinelli A, Maccario R et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with deletion of 22q11.2. *Am J Med Genet.* 1999; 87(4): 329-330.
- Hisano M, Sugawara K, Tatsuzawa O et al. Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by Burkholderia cepacia complex in a woman with chronic granulomatous disease. *J Med Microbiol.* 2007; 56(Pt 5): 702-705.
- Schmid JM, Junge SA, Hossle JP et al. Transient hemophagocytosis with deficient cellular cytotoxicity, monoclonal immunoglobulin M gammopathy, increased T-cell numbers, and hypomorphic NEMO mutation. *Pediatrics.* 2006; 117(5): e1049-1056.
- Tapisiz A, Belet N, Ciftci E et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *J Trop Pediatr.* 2007; 53(5): 359-361.
- Tunc B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 18(8): 531-536.
- Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002; 44(3): 259-272.
- Janka GEA. Clinical aspects and therapy of hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2005; 353.
- Knorr B, Kessler U, Poschl J. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted

- cytomegalovirus infection in a preterm infant. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(2): 173-176.
39. Astigarraga I, Prats JM, Navajus A. Near fatal cerebellar swelling in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Neurol.* 2004; 30(5): 361-364.
 40. Hoang MP, Dawson DB, Rogers ZR. Polymerase chain reaction amplification of archival material for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis. *Hum Pathol.* 1998; 29(10): 1074-1077.
 41. Re A, Tacchetti F, Borlenghi E. Fatal hemophagocytic syndrome related to active human herpesvirus-8/Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in human immunodeficiency virus-negative, non-transplant patients without related malignancies. *Eur J Haematol.* 2007; 78(4): 361-364.
 42. Takenaka H, Kishimoto S, Ichikawa R. Virus-associated haemophagocytic syndrome caused by rubella in an adult. *Br J Dermatol.* 1998; 139(5): 877-880.
 43. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7(12): 814-22.
 44. Aleem A, AlAmoudi S, Al-Moshhadani S et al. Haemophagocytic syndrome associated with hepatitis-B virus infection responding to etoposide. *Clin Lab Haematol.* 2005; 27(6): 395-398.
 45. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(7): 447-454.
 46. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(7): 447-454.
 47. Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(11): e161-166.
 48. Delcroix G, Vanstraelen G, Hustinx R et al. Aspergillus pericarditis with cardiac tamponade and haemophagocytic syndrome: a non-classical case of immunodeficiency. *RevMed Liege.* 2006; 61(10): 713-8 [in French].
 49. Sanchez A, Celaya AK, Victorio A. Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *AIDS Read.* 2007; 17(10): 496-499.
 50. Smyth MJ, Thia KY, Street SE et al. Perforin-mediated cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma. *J Exp Med.* 2000; 192(5): 755-760.
 51. Clementi R, Locatelli F, Dupre L et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood.* 2005; 105(11): 4424-4428.
 52. Santoro A, Cammella S, Trizzino A et al. A single amino acid change A91V in perforin: a novel, frequent predisposing factor to childhood acute lymphoblastic leukemia? *Haematologica.* 2005; 90(5): 697-698.
 53. Mehta PA, Davies SM, Kumar A et al. Perforin polymorphism A91V and susceptibility to B-precursor childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia.* 2006; 20(9): 1539-1541.
 54. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2005; 129(5): 622-630.
 55. Jabado N, de Graeff-Meeder ER, Cavazzana-Calvo M et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically non-identical donors. *Blood.* 1997; 90(12): 4743-4748.
 56. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics.* 2006; 117(4): e743-750.
 57. Durken M, Horstmann M, Bieling P et al. Improved outcome in haemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: a single centre experience of 12 patients. *Br J Haematol.* 1999; 106(4): 1052-1058.
 58. Cooper N, Rao K, Gilmour K et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006; 107(3): 1233-1236.
 59. Seo YI, Park R, Choi TY et al. A case of therapy-related acute monocytic leukemia following low-dose of etoposide treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Lab Med.* 2007; 27(4): 244-247 [in Korean].
 60. Sun S, Rao NL, Venable J et al. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immunemediated inflammatory disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007; 6(4): 223-235.
 61. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002; 100(7): 2367-2373.
 62. Emmenegger U, Spaeth PJ, Nefel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(2): 599-601.
 63. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Med Acad.* 2012; 41(2): 161-174.

Dirección para correspondencia:
Dr. Roberto Canell Palacios.
Instituto Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco,
04530, México, D.F.
E-mail: rcp1987@hotmail.com