

# Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
*Volume* **65**

Número  
*Number* **4**

Octubre-Diciembre  
*October-December* **2002**

*Artículo:*

## Síndrome hemofagocítico reactivo. Estudio *post mortem* de 24 casos pediatricos

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**



## Síndrome hemofagocítico reactivo. Estudio *post mortem* de 24 casos pediátricos

Gilda Morales-Ferrer,\* Marco A Durán-Padilla,\* Susana Córdova Ramírez\*

### RESUMEN

El síndrome hemofagocítico reactivo es una entidad nosológica heterogénea que clínicamente se manifiesta con fiebre, anemia, pancitopenia, falla orgánica múltiple; histológicamente presenta hemofagocitosis en los órganos del sistema fagocítico mononuclear. Tiene una frecuencia de uno a dos por cada millón de niños, sin predominio de sexo, y puede tener un curso fatal (mortalidad promedio 60%). En esta serie de casos se estudiaron las alteraciones morfológicas en los órganos del sistema fagocítico mononuclear en 24 autopsias de casos pediátricos con diagnóstico clinicopatológico de síndrome hemofagocítico reactivo. Entre las neoplasias asociadas se encontraron leucemia linfoblástica aguda 33%, leucemia mieloide aguda 8%, síndrome mielodisplásico 4%, linfoma no Hodgkin 25%. Enfermedades infecciosas: *Salmonella typhi* 4%, *Staphylococcus epidermidis* 8%, *Klebsiella* 4%, *Candida albicans* 4%, infección por virus de Epstein-Barr 4% y virus de la hepatitis B 4%. La hiperplasia histiocítica fue más intensa en los casos asociados a leucemias y linfomas en ganglios linfáticos y médula ósea. El síndrome hemofagocítico de curso fulminante estuvo asociado a linfoma no Hodgkin de células T grandes con infección por virus de Epstein-Barr y a leucemia linfoblástica aguda en un caso de hepatitis por virus de hepatitis B. El estudio histológico de ganglio linfático y médula ósea permite diagnosticar confiablemente histiocitosis con eritrofagocitosis.

**Palabras clave:** Síndrome hemofagocítico, histiocitosis reactiva hemofagocítica, sistema fagocítico mononuclear, síndrome hemofagocítico fulminante.

### ABSTRACT

*Hemophagocytic syndrome is an heterogeneous disease, clinically it presents with fever, anemia pancytopenia or multiple organ failure. Histologically it affects the phagocytic system with the presence of hemophagocytosis in the spleen, liver, lymph nodes and bone marrow. It affects children (1-2/1.000.000) with survival rates of 60%. 24 cases of hemophagocytic syndrome were selected from pediatric pathology autopsy reports and the morphologic changes were studied, concomitant diseases four were acute lymphoblastic leukemia (ALL) 33%, acute myeloid leukemia (AML) 8%, myelodysplastic syndrome (MS) 4%, non-Hodgkin lymphoma 25%. Infectious agents were also four: *Salmonella typhi* 4%, *Staphylococcus epidermidis* 8%, *Klebsiella* 4%, *Candida albicans* 4%, Epstein-Barr virus 4% and hepatitis B virus 4%. Intense histiocytosis associated with leukemias and lymphomas was prominent in lymph node and bone marrow fatal cases were related to Epstein-Barr virus (+) T-cell lymphoma, acute lymphocytic leukemia and hepatitis B. We conclude that pathologic examination of lymph nodes and bone marrow is a useful tool for the diagnosis of hemophagocytic syndrome.*

**Key words:** Hemophagocytic syndrome, reactive hemophagocytic histiocytosis, mononuclear phagocytic, fulminant hemophagocytic syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La hemofagocitosis se define como la proliferación de las células histiocíticas que conservan su mor-

fología normal, con intensa actividad para fagocitar células hematopoyéticas, leucocitos, eritrocitos, y plaquetas. El síndrome hemofagocítico inicialmente fue considerado como un proceso maligno primario llamado histiocitosis maligna o reticulosis medular histiocítica. En 1979, Risdall y colaboradores<sup>1</sup> describieron el síndrome hemofagocítico asociado a infección viral, y tiempo después otros

\* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

autores propusieron el síndrome hemofagocítico asociado a infecciones bacterianas, fúngicas o parásitarias.<sup>2,3</sup> Más tarde este síndrome se describió asociado a colagenosis y neoplasias malignas y pasó a denominarse síndrome hemofagocítico reactivo (SHR).<sup>4</sup>

La etiología de esta entidad nosológica es desconocida, pero se le ha relacionado con anomalías en la inmunorregulación que contribuye al descontrol y respuesta exagerada del sistema inmunológico, se manifiesta por activación y proliferación no maligna de macrófagos-histiocitos que producen un estado de hipercitocinemia, ya que cuando existe infección asociada, el macrófago reacciona ante el antígeno extraño, con estimulación de linfocitos T y activación secundaria de las células histiocíticas. En la patogenia de la enfermedad se ha detectado un defecto en la función de los linfocitos T y células NK con aumento de OKT10 y HLA DR, CD4, gamma interferón, así como de Ag CD8 soluble. Distintos estudios revelan aumento en la fase de actividad fagocítica de modo reversible de varios factores como interleucinas (IL- 1 y 2),<sup>4,5</sup> factor de necrosis tumoral, activador de plasminógeno, tromboxano A2, prostaglandinas PGE2 y PGF2 alfa.

El síndrome hemofagocítico de curso fulminante se define como la forma agresiva del SHR de curso mortal en el 40% de los casos, la etapa clínica es de una a ocho semanas con presencia de fiebre, malestar general, ictericia, falla orgánica múltiple, coagulopatía, fagocitosis de elementos sanguíneos y citopenia. Los macrófagos expresan marcadores para P- S100, CD11c, CD14, CD33, CD68, y receptores de inmunoglobulinas, complemento e IL-2, y reactividad con anticuerpos para lisozima y Mac 387. El síndrome hemofagocítico fulminante ha sido registrado con mayor frecuencia en países asiáticos en pacientes en edad pediátrica asociado a infección viral, principalmente virus de Epstein-Barr, sarampión, dengue, y con menos frecuencia asociado a linfoma de células T.<sup>6</sup> No se conoce la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha informado que se presenta desde recién nacidos hasta los 18 años de edad, también se presenta en adultos en estado de inmunosupresión, no hay predominio de sexo. Algunos autores reportan una frecuencia en 1-2 por cada millón de niños y menos del 20% de los casos del SHR es secundario a enfermedad maligna.<sup>7</sup>

El objetivo de este trabajo es estudiar las alteraciones morfológicas del síndrome hemofagocítico en los órganos del sistema fagocítico mononuclear:

Ganglios linfáticos, médula ósea, bazo e hígado en pacientes en edad pediátrica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo, de autopsias pediátricas realizadas en el Hospital General de México y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en el período comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2000. Se estudiaron 24 casos con diagnóstico de síndrome hemofagocítico de un total de 1,163 autopsias pediátricas. La edad de los pacientes comprendió a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Se anotaron los datos clínicos, de laboratorio y de gabinete de cada paciente. Los casos estudiados reunieron los criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos establecidos por la Sociedad de Histiocitosis en 1991 (*Cuadro I*),<sup>7</sup> con o sin asociación a enfermedades neoplásicas, procesos infecciosos (virales, bacterianos, parásitarios, hongos, etcétera). Fueron examinados los cortes histológicos de la médula ósea, ganglio linfático, bazo e hígado, y se cuantificó el porcentaje por número de histiocitos con hemofagocitosis de acuerdo a la infiltración tisular en: leve (0-30%), moderada (30-60%) e intensa (> 60%). Todos los cortes fueron procesados con la técnica de hematoxilina y eosina; se practicaron tinciones especiales e inmunoperoxidasa con la técnica de avidina-biotina para la detección de microorganismos y clasificación de los tumores.

## RESULTADOS

En los 24 casos estudiados, los datos clínicos más frecuentes del síndrome hemofagocítico fueron fiebre, hepatosplenomegalia y linfadenopatías. Los datos de laboratorio significativos fueron anemia

**Cuadro I.** Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico, Sociedad de Histiocitosis 1991.

1. Fiebre: dos picos de 38.5° C, mínimo de siete días
2. Esplenomegalia de 3 cm.
3. Dos criterios de:
  - Anemia menor 9 mg/dL de hemoglobina.
  - Trombocitopenia menor 100,000.
  - Neutropenia menor 1,000.
4. Hipertrigliceridemia mayor 2.0 mmol/L o hipofibrinogenemia menor de 1.5 g/L.
5. Hemofagocitosis sin evidencia de médula ósea hipoplásica o neoplasia maligna.

**Cuadro II.** Manifestaciones clínicas y de laboratorio en 24 casos con síndrome hemofagocítico.

Datos clínicos y de laboratorio	Casos	
	n	%
Anemia	19	79
Hepatomegalia	18	75
Fiebre	17	71
Trombocitopenia	17	71
Linfadenopatía	13	54
Esplenomegalia	10	42
Neutropenia	10	42
Ictericia	9	38
Hipertrigliceridemia	2	09
Rash cutáneo	1	04

trombocitopenia y neutropenia (*Cuadro II*). Este cuadro clínico tuvo su máxima expresión en los primeros 10 días de internamiento en el 85% de los casos. La edad de mayor presentación del síndrome hemofagocítico fue más frecuente en niños entre uno y tres años, la relación por sexo fue 1:1 hombre:mujer (*Cuadro III*).

De las enfermedades asociadas al síndrome hemofagocítico, 17 (70.8%) casos fueron neoplasias hematológicas de los tipos: leucemia linfoblástica aguda en ocho casos, leucemia mieloide aguda en dos, síndrome mielodisplásico en uno y linfoma no Hodgkin en seis casos.

Las enfermedades infecciosas asociadas fueron siete (29.1%) de las cuales una fue por *Salmonella typhi*, dos de *Staphylococcus epidermidis*, una de *Klebsiella*, una de candidosis sistémica, una de infección por virus de hepatitis B y un caso de infección con virus de Epstein-Barr asociado a linfoma no Hodgkin de células grandes con inmunofenotipo T (*Cuadro IV*). El síndrome hemofagocítico reactivo se diagnosticó clínicamente en vida en el 12.5% (tres casos) con estudio de biopsia de ganglio linfático y aspirado de médula ósea. El síndrome hemofagocítico reactivo en nuestra serie tuvo una frecuencia de 0.48% (24 casos) en 1,163 autopsias pediátricas revisadas.

Las alteraciones histológicas observadas en los órganos del sistema fagocítico mononuclear fueron las siguientes: En los casos asociados a leucemia (dos casos de leucemia mieloide aguda y cinco de leucemia linfoblástica aguda), la médula ósea se encontró hipercelular por la sustitución de blastos neoplásicos. En cuatro casos de linfoma no Hodgkin se presentó infiltración a la médula ósea de células

linfoides neoplásicas; en dos se observó hemosiderosis. Los casos con diagnóstico principal de enfermedad infecciosa presentaron la médula ósea ligeramente hipercelular en cuatro casos, y sólo en uno se presentó hipocelularidad del 40% en las tres series. El patrón de distribución de la hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis fue difuso en la médula ósea de los 24 casos. La hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis fue leve en 11 casos, moderada en siete e intensa en seis. Respecto al ganglio linfático, 18 casos presentaron hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis con un patrón mixto, difuso y sinusal; en los otros seis se presentó únicamente hiperplasia sinusal. En los casos de linfoma no Hodgkin, la citoarquitectura del ganglio se encontró totalmente alterada por el proceso neoplásico linfoide y con hiperplasia histiocítica y hemofagocitosis leve en 11 casos, moderada en cinco e intensa en ocho. En el hígado, la congestión pasiva crónica se presentó en dos casos,

**Cuadro III.** Distribución por sexo y edad del síndrome hemofagocítico.

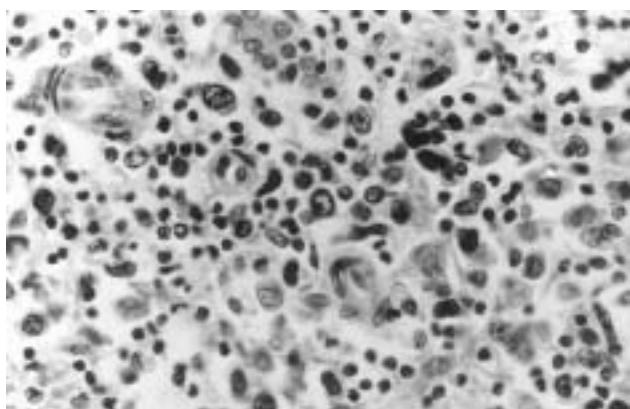
Edad en años	Hombres	Mujeres
< 1-3	5	5
4-6	0	0
7-9	0	1
10-12	3	2
13-15	2	2
16-18	2	2

**Cuadro IV.** Enfermedades asociadas al síndrome hemofagocítico en 24 casos de autopsia pediátrica.

Enfermedades	Casos	
	n	%
Leucemia linfoblástica aguda	7	29
Linfoma no Hodgkin	6	25
Leucemia mieloide aguda	2	8
Síndrome mielodisplásico	1	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	8
<i>Salmonella typhi</i>	1	4
<i>Klebsiella</i>	1	4
<i>Candida albicans</i>	1	4
Infección VHB	1	4
Infección VEB y linfoma	1	4

Abreviaturas: VHB = Virus de hepatitis B.

VEB = Virus de Epstein-Barr.



**Figura 1.** Ganglio linfático: Linfoma no Hodgkin difuso de células T con hemofagocitosis.

colestasis en cinco, esteatosis microvesicular en cuatro, esteatosis macro y microvesicular en dos, hiperplasia de células de Kupffer en 21, en dos hubo hemosiderosis, la dilatación sinusoidal se presentó en 18, el patrón morfológico de la hiperplasia histiocítica y hemofagocitosis fue portal en 19 y sinusoidal en cinco. La hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis fue leve en 10 casos, moderada en siete e intensa en uno. En seis casos no se observó histiocitosis con hemofagocitosis. En el bazo se observó dilatación sinusoidal en dos casos, el patrón morfológico de la hiperplasia histiocítica y hemofagocitosis fue difusa en los senos en 20 y la hemosiderosis se presentó en dos. La histiocitosis con hemofagocitosis fue leve en seis casos, moderada en 12 e intensa en dos; cuatro no presentaron histiocitosis con hemofagocitosis. En tres casos (12.5%) de síndrome hemofagocítico reactivo de la variedad fulminante se observó histiocitosis y hemofagocitosis intensa en todos los órganos del sistema fagocítico mononuclear estudiados, uno fue diagnosticado como linfoma no Hodgkin de células grandes de inmunofenotipo T y asociado a infección por virus de Epstein-Barr y uno de leucemia linfoblástica aguda en un niño de 11 meses con diagnóstico de hepatitis neonatal por infección del virus de la hepatitis B.

## DISCUSIÓN

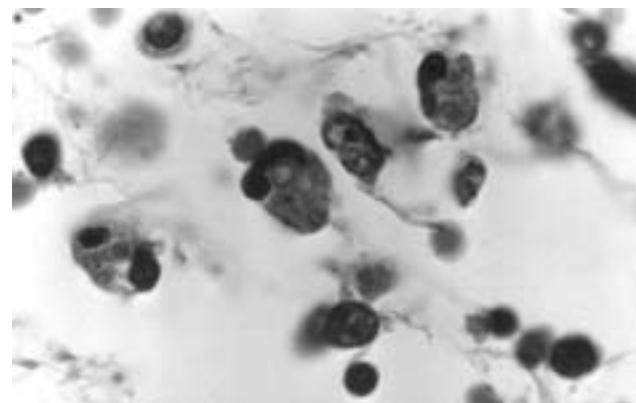
En la literatura revisada hay pocos estudios morfológicos de autopsia que analizan las alteraciones y el grado de proliferación histiocítica en los órganos del sistema fagocítico mononuclear. El publicado por Manivel y colaboradores es un estudio clínico patológico efectuado en tres pacientes con histiocitosis

reactiva con hemofagocitosis; en este trabajo se señala la importancia de establecer el diagnóstico diferencial con múltiples entidades caracterizadas por proliferación de histiocitos o células de aspecto histiocitoide.<sup>8</sup>

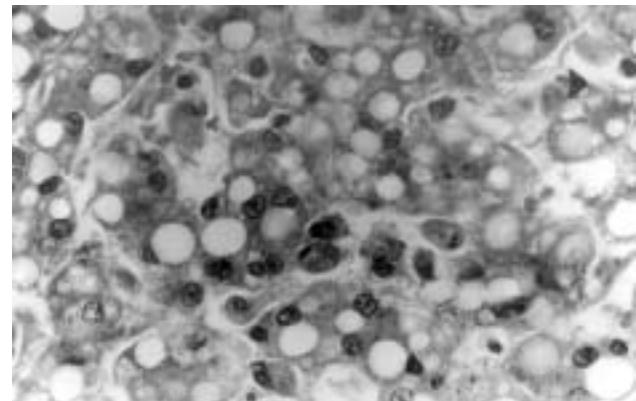
En este estudio, la frecuencia fue del 0.48% de un total de 1,163 autopsias en edad pediátrica; la edad de mayor presentación fue en niños menores de tres años, sin predominio de sexo; el 87.5% (21 casos) fallecieron sin diagnóstico clínico de síndrome hemofagocítico y sólo el 12.5% fueron diagnosticados en vida.

Janka y colaboradores, en un estudio de 219 niños, observaron que la mortalidad de niños con síndrome hemofagocítico fue mayor del 50% en los de tres años de edad, de 38% en mayores de tres años y el pronóstico fue especialmente malo en menores de un año.<sup>9</sup>

En un estudio de aspirado de médula ósea, García y su grupo informaron 577 casos en los que exis-



**Figura 2.** Ganglio linfático: Histiocitos con hemofagocitosis.



**Figura 3.** Hígado: Hiperplasia de células de Kupffer, histiocitosis con hemofagocitosis.

tía hiperplasia del sistema fagocítico mononuclear; de los cuales, en 153 existía hemofagocitosis. Seleccionaron al azar 75 casos para valorar los datos clínicos y la semicuantificación de la hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea. La hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis fue intensa en el 10%, moderada en el 42.6% y leve en el 46.7%.<sup>10</sup> En nuestro estudio, en la médula ósea la hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis fue intensa en un 25%, moderada en el 29.1% y leve en el 45.8% de los casos, lo cual sugiere que el estudio de la médula ósea es importante para el diagnóstico del síndrome hemofagocítico.

De los 24 casos estudiados en esta serie, tres fueron diagnosticados en vida al efectuarse un estudio de aspirado de médula ósea en el séptimo y décimo días de internamiento en pacientes con diagnóstico clínico de neoplasia hematológica. El grado de infiltración histiocítica y hemofagocítica fue similar en ganglio linfático y médula ósea en el 84% de las autopsias revisadas. Sin embargo, esto no ocurrió en el hígado y el bazo donde la histiocitosis y hemofagocitosis tuvieron poca correlación en cuanto al grado de infiltración en relación con las alteraciones encontradas en ganglio y médula ósea.

En nuestros casos estudiados, los cambios histológicos en el hígado fueron colestasis, hiperplasia de células de Kupffer, esteatosis macro y microvesicular, dilatación sinusoidal, hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis portal y sinusoidal, los cuales no tuvieron correlación clinicopatológica ya que la deshidrogenasa láctica, transaminasas y bilirrubinas se encontraron dentro de niveles normales o ligeramente aumentadas en sus concentraciones séricas, lo cual coincide con los hallazgos descritos por Fava-ra<sup>11</sup> quien encontró que los cambios histológicos en el hígado no fueron específicos para el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, Kerguenec y colaboradores, al estudiar 30 casos con diagnóstico histológico por aspirado de médula ósea de histiocitosis hemofagocítica, correlacionó las pruebas de funcionamiento hepático alteradas, como elevación sérica de fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, y factor V, con las alteraciones histológicas de biopsia hepática con histiocitosis hemofagocítica, la cual se presentó en el 50% de los casos; esta asociación indicó mal pronóstico en estos pacientes, los autores proponen que la biopsia hepática es auxiliar en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico.<sup>12</sup>

Se ha informado que el síndrome hemofagocítico en la edad pediátrica tiene una incidencia del 20% en neoplasias malignas; en nuestro estudio alcanzó

una frecuencia del 70.8% con respecto a las neoplasias malignas. Las neoplasias hematolinfoideas más frecuentes en niños asociadas al síndrome hemofagocítico fueron leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin de células grandes de inmunofenotipo T,<sup>13-18</sup> en las que la evolución de la enfermedad es de curso fulminante; en estos casos se ha descubierto, mediante biología molecular y anticuerpos en suero, infección por virus de Epstein-Barr.<sup>19-22</sup>

Con respecto al tratamiento, no existe terapia específica. Se ha determinado que lo ideal es identificar y tratar la enfermedad de base que ha desencadenado el síndrome hemofagocítico. Imashuku y colaboradores<sup>21</sup> informaron que, cuando el síndrome hemofagocítico se diagnostica y es tratado adecuadamente con ciclosporina, corticoesteroides a megadosis y antibioticoterapia específica, la supervivencia alcanza el 57.2% en niños.

Se concluye que la hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis en nuestro estudio fue más intensa en ganglio linfático y médula ósea en los casos asociado a neoplasias hematológicas. El síndrome hemofagocítico de curso fulminante estuvo asociado a leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin de células grandes de inmunofenotipo T con infección por virus de Epstein-Barr y virus de hepatitis B. El estudio histológico del ganglio linfático y médula ósea son confiables para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico reactivo. El síndrome hemofagocítico no debe ser subdiagnosticado por el patólogo y el clínico ya que tiene importantes implicaciones pronósticas para el paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Risdall JR, McKenna WR, Nesbit EM, Kravit W, Balfour Jr HH, Simmons LR et al. Virus- associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
2. Aouad A, Dan EM, Alangade JG. Diagnosis: Reactive hemophagocytic syndrome caused by CMV infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1295.
3. Wong FK, Chan CKJ, Ha YS, Wong WH. Reactive hemophagocytic syndrome in childhood- frequent occurrence of atypical mononuclear cells. *Hematol Oncol* 1994; 12: 67-74.
4. Herrero HA, Ramírez JS, García ME, Martínez VA. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.
5. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y, Fujisaki H et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 11: 4100-4103.
6. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1994; 84: 2840-53.
7. Frenkel SM, Bolea MV, Durán Padilla MA. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46: 137-141.

8. Manivel RC, Jessurum SJ, Rodríguez MA. Histiocitosis reactiva hemofagocítica. *Patología* 1983; 21: 175-186.
9. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter J. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 67-74.
10. García JDD, Guijarro HC, Abarca CM, Guerra Vales JM, Histiocitosis reactiva, hemofagocitosis histiocítica y síndromes hemofagocíticos. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 193-194.
11. Favara EB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. *Semin Diagnosis Pathol* 1992; 9: 63-74.
12. Kerguenec C, Hillaire S, Moliné V, Gardin C, Degott C, Erlinger S et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 852-857.
13. Allory A, Challine D, Haioun C, Bergman CC, Delfau LHM, Boucher E. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 865-874.
14. Takasaki N, Kaneko Y, Maseki N, Sakura M, Shimamura K, Takayama S. Hemophagocytic syndrome complicating T- cell acute lymphoblastic leukemia with a novel t(11; 14) (p 15; q11) chromosome translocation. *Cancer* 1987; 59: 424-428.
15. Jaffe SE, Costa J, Fauci SA, Cossman J, Tsokos M. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983; 75: 741-49.
16. Chan CKJ, Law KC, Wong FK. Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases. *Pathology* 1987; 19: 43-50.
17. Astigarraga AI, Fernandez TA, García PN, Piña FMA, Navajas GA. Síndrome hemofagocítico en la infancia: A propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 289-293.
18. Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G et al. Peripheral T cell Lymphoma Associated with Hemophagocytic Syndrome. *Blood* 1990; 75: 434-444.
19. Mroczek CE, Weisenburger DD, Grierson LH, Markin R, Purtilo T D. Fatal infectious mononucleosis and virus associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 530-535.
20. Fisman N D. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-608.
21. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M et al. Effective control of Epstein- Barr virus- related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93: 1869-1874.
22. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsymoto S, Oh-Ishi T, Nakano T, Nagashima T et al. Fatal Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993; 82: 3259-3264.
23. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-357.

Dirección para correspondencia:

**Dr. Marco A. Durán**  
**Dra. Gilda Morales Ferrer**  
Hospital General de México  
Unidad de Patología (310)  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
06720 México, D.F.  
Tel: 55-88-01-00, ext. 1268  
E-mail: marcoadurana@starmedia.com