

## Síndrome linfohistiocítico hemofagocítico secundario a infección urinaria por *Escherichia coli*, reporte de caso

Reyes Hernández, Katy L.\*  
Santos-Calderón, Luis A.\*  
Reyes Gómez, Ulises\*\*,\*\*  
Quero Hernández, Armando\*\*\*  
López Cruz, Gerardo\*\*\*  
Reyes Hernández, Diana P.\*

Guerrero Becerra, Marfín\*\*\*\*  
Matos Alviso, Luis J.\*  
Reyes Berlanga, Mónica\*\*\*\*\*  
López Tamanaja, Norma L.\*\*\*\*\*  
Cuevas López, Lucía\*

## Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome secondary to urinary tract infection due to *Escherichia coli*, case report

Fecha de aceptación: diciembre 2019

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** El síndrome linfohistiocítico hemofagocítico (SLH) es una entidad poco frecuente en pediatría, se caracteriza por una disfunción en la actividad citotóxica de las células NK y de los linfocitos  $\tau$  CD8+, lo que origina una excesiva y persistente activación de histiocitos-macrófagos y linfocitos  $\tau$ , lo cual cursa con hemofagocitosis. En su forma secundaria se relaciona con procesos neoplásicos, inmunológicos e infecciosos, entre estos últimos se han reportado casos desencadenados por virus, parásitos y bacterias.

**CASO CLÍNICO.** Niña de seis años de edad, con el antecedente de dos cuadros de infección urinaria, inicia nuevamente como síndrome febril secundario a una infección urinaria por *Escherichia coli*; en el protocolo de estudio presenta seis de los ocho criterios necesarios para establecer el diagnóstico de SLH: fiebre, esplenomegalia, bicitopenia (neutropenia y anemia), hipertrigliceridemia, ferritina sérica incrementada y hemofagocitosis en la médula ósea. Se le aplicó tratamiento con doble esquema de antibióticos y esteroides en esquema de reducción; su evolución clínica fue a la mejoría.

**CONCLUSIÓN.** Los casos de SLH secundario a infección por enterobacterias se irán incrementando, sobre todo por la aparición cada vez más frecuente de infecciones por *E. coli* de espectro extendido de alta resistencia antimicrobiana, la cual presenta cuadros clínicos inusuales y poco concordantes con la clínica y el laboratorio.

**Palabras clave:** hemofagocitosis medular, infección urinaria, *E. coli*, síndrome linfohistiocítico hemofagocítico secundario.

### Abstract

**INTRODUCTION.** hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome (LHL) is a rare entity in pediatrics, is characterized by a dysfunction in the cytotoxic activity of NK cells and CD8+  $\tau$  lymphocytes, which causes an excessive and persistent activation of histiocytes-macrophages and  $\tau$  lymphocytes, which is followed by hemophagocytosis. In its secondary form it is associated with neoplastic, immunological and infectious processes. In the latter, cases have been reported triggered by viruses, parasites and bacteria.

**CLINICAL CASE.** A 6-year-old female schoolchild, with a history of two previous urinary tract infections, starts again as a febrile syndrome secondary to a urinary infection due to *Escherichia coli*. Within the study protocol, she presents six of the eight criteria necessary for establish the diagnosis of LHL: fever, splenomegaly, bicitopenia (neutropenia and anemia), hypertriglyceridemia, increased serum ferritin and hemophagocytosis in bone marrow. Treatment was carried out with a double scheme of antibiotics and steroid in reduction scheme, its clinical evolution was to improvement.

**CONCLUSION.** Cases of LHL secondary to enterobacterial infection will increase, especially due to the increasingly frequent occurrence of *E. coli* infections with an extended spectrum of high antimicrobial resistance, which presents unusual clinical pictures and is not very concordant with clinical and laboratory

**Keywords:** hemophagocytosis, urinary infection *E. coli*, secondary hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome.

\*Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

\*\*Investigación Clínica, Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca

\*\*\*Departamento de Investigación, Hematología y Urología Pediátrica, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, sso, Oaxaca

\*\*\*\*Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil,

Guadalajara, Jalisco

\*\*\*\*\*Hospital de Zona N° 2, Irapuato, Guanajuato

**Correspondencia:** Dr. Ulises Reyes Gómez  
Instituto San Rafael. Anahuac 460, Col. Tequisquiapan. C.P. 78250, San Luis Potosí.

**Dirección electrónica:** reyes\_gu@yahoo.com

**Teléfono:** 951 547 2165

## Introducción

El síndrome linfocítico hemofagocítico (SLH) o síndrome hemofagocítico (SH) se caracteriza por una disfunción en la actividad citotóxica mediada por perforinas y alteraciones en la regulación del transporte de vesículas intracelulares de las células NK y de los linfocitos T CD8+; lo que conlleva a una sobreproducción de citosinas e interleucinas proinflamatorias. El resultado es una excesiva y persistente activación de histiocitos-macrófagos y linfocitos T, lo cual lleva a una proliferación masiva de estas células y una migración ectópica de linfocitos T con fenómenos de hemofagocitosis.<sup>1-3</sup>

Puede presentarse de forma primaria-familiar (asociado a mutaciones genéticas) o secundario a causas infecciosas, neoplasias (sobre todo enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico) y algunas enfermedades metabólicas.<sup>1-6</sup>

La primera descripción del SLH fue realizada por Scott y Robb-Smith en 1939, como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y una proliferación histiocítica en la médula ósea. Por los resultados patológicos se acuñó el término "reticulosis histiocítica medular".<sup>7</sup> Posteriormente, en 1952 Farquhar describe el desorden inmune familiar.<sup>4</sup> En 1979 Risdall y colaboradores observaron la asociación del SLH con problemas virales,<sup>8</sup> y en 1999 Stepp describió la primera mutación del gen de la perforina asociada al SLH familiar.<sup>5</sup> En un publicación sueca, Henter y colaboradores refieren una incidencia de la forma primaria de 1.2 casos/millón de individuos/año, es decir, un caso por cada 50 mil nacidos vivos.<sup>9</sup>

En un estimado en niños menores de 18 años, en todos los grupos humanos es aproximadamente de un caso por cada 100 mil.<sup>10</sup> Presenta una alta tasa de mortalidad, se reporta una sobrevida del paciente sin tratamiento menor a dos meses, por lo que requiere un diagnóstico temprano e iniciar de forma oportuna el tratamiento con inmunomodulación o, inclusive, trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios.<sup>1-3</sup>

## Clasificación

El SLH familiar se caracteriza por distintas mutaciones en genes responsables de los mecanismos de apoptosis celular y transporte de vesículas mediado por células citotóxicas (linfocitos T y células NK). Algunos de estos genes participan en el transporte de los melanocitos, por lo que se explica que ciertas mutaciones puedan estar asociadas con trastornos de pigmentación (albinismo parcial)<sup>1-3</sup> (cuadro 1). Siguen un patrón de herencia autosómico recesivo, se presenta principalmente en los primeros seis meses de vida (70-80% durante el primer año de vida), aunque existen casos reportados tanto en adolescentes como en adultos jóvenes.<sup>11</sup>

Se describe el presente caso debido a que se desencadenó por una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, enterobacteria Gram negativa que hasta ahora no se ha descrito asociada con el desarrollo del síndrome hemofagocítico, así como las características clínicas y el resultado del tratamiento.

**Cuadro 1**  
**Mutaciones genéticas asociadas al SLH primario/familiar (SLH-F)**

Subclase SLH primaria	Cromosoma	Gen	Función gen	Proteína
SLH F-1	9q21.3-q22	Desconocido	Desconocida	Desconocida
SLH F-2	10q21-22	PFR1	Inducción apoptosis	Perforina
SLH F-3	17q25	UNC13D	Cebador	Munc 13-4
SLH F-4	6q24	STX11	Transporte vesículas	Sintaxina II
SLH F-5	19p13.2-3	STXBP2	Transporte vesículas	Munc 18-2
Otras enfermedades asociadas				
CHS-1	1q42.1q42.2	LYST	Transporte vesículas	Lyst
GS-2	15q21	RAB27A	Transporte vesículas	Rab27a
XLP-1	Xq25	SH2D1A	Señales de transducción y activación linfocitos	SAP
XLP-2	Xq25	BIRC4	Inhibidor de apoptosis	XIAP

Abreviaturas: CHS-1, síndrome Chediak-Higashi; GS-2, síndrome Griscelli tipo 2; XLP-1/XLP-2, síndrome linfoproliferativo tipo 1 y 2 ligado a cromosoma X.

Fuente: George, R.M., "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management", *J Blood Med*, 2014, 5: 69-86.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente escolar de seis años de edad, con antecedentes de producto de gestación 1, hija de padres migrantes, no consanguíneos, residentes en California, Estados Unidos. Se desconoce el control prenatal. Nació a las 40 semanas de gestación por vía vaginal, lloró y respiró al nacer; con un peso de 7 libras (3.175 kg). Se le alimentó del seno materno, y se le comenzó a dar alimentación complementaria a los cinco meses, y se le incluyó en la dieta familiar al año de edad. Su neurodesarrollo se dio sin daño aparente. Controló esfínteres a los dos años de edad. Niega alergias a medicamentos o alimentos. El esquema de inmunizaciones se refirió completo para la edad.

Se mencionan como antecedentes patológicos dos cuadros de infecciones de vías urinarias. El primero al año de edad asociado con infección vaginal. No se solicitaron estudios de imagen y recibió tratamiento tópico y oral no especificado. El segundo cuadro a la edad de dos años, nuevamente sin que se hayan pedido estudios de imagen y tampoco se especificó el tratamiento que recibió.

Inició el padecimiento actual con un síndrome febril de dos semanas previas a su llegada a México, presentaba fiebre alta ( $>40$  °C), diaria, intermitente, sin predominio de horario, asociado con cefalea. Fue valorada por un médico de primer contacto quien estableció tratamiento antipirético (paracetamol) y solicitó examen general de orina (EGO), el cual se reportó como alterado, por lo que recibió tratamiento no especificado. A pesar del tratamiento, continuó febril con hiporexia y malestar general, por lo que fue examinada en Oaxaca, México, el 18 de junio de 2017 por un médico de primer contacto. Se solicitó biometría hemática completa (BHC) con reporte de hemoglobina (Hb) 12.3 g/dl, plaquetas 103 mil, leucocitos 3 410, linfocitos 57%, neutrófilos 30%/1 023 células, eosinófilos 4%, bandas 3%; velocidad de sedimentación globular (vsg) 26 mm/hr, reacciones febriles negativas y EGO con densidad urinaria de 1 017, pH urinario de 6, evaluación microscópica leucocitos 2-3 por campo, cilindros hialinos.

Con estos resultados recibió tratamiento ambulatorio no especificado, sin embargo, dos días después, el 20 de junio, debido a que continuaba febril y presentaba intolerancia a la vía oral ingresó a la Clínica Diana de Especialidades, en Oaxaca.

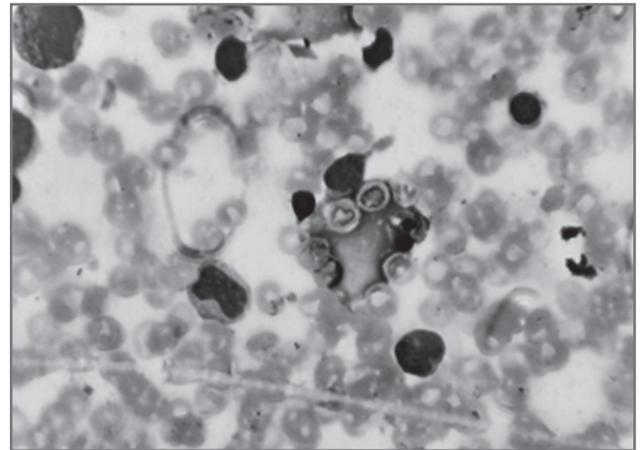
La exploración física mostró peso de 18.5 kg, temperatura axilar de 38.5 °C, frecuencia cardíaca de 132 lpm, ataque al estado general con palidez de tegumentos ++, faringe hiperémica +++, cardiopulmonar sin compromiso, dolor abdominal en hipogastrio, giordano bilateral positivo, el resto de exploración resultó normal. No se encontraron alteraciones dermatológicas.

Se solicitaron nuevos estudios paraclínicos: BHC con Hb 7.8 gr/dl, plaquetas 414 mil, 2 200 leucocitos con 56% linfocitos, neutrófilos 37%/814 células, 2% bandas; vsg 36 mm/hr, proteína c reactiva (PCR) de 20 mg/dl. Dentro del protocolo de estudio se solicitaron reacciones febriles, Rosa de Bengala y prueba de fijación de superficie Ruiz-Castañeda, los cuales se reportaron negativos.

El cultivo faríngeo y dos hemocultivos fueron negativos. El examen general de orina con pH urinario 5, bacterias

negativas, nitritos positivos, con 28 leucocitos por campo. El urocultivo a las 72 horas reportó crecimiento de 150 mil ufc/ml de *E. coli* con sensibilidad a amikacina, cefalotina, ceftioxima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino; resistente amoxicilina/ácido clavulánico, gentamicina, levofloxacino. Debido a la sospecha clínica y el abordaje de leucopenia/neutropenia, se solicitó triglicéridos y ferritina séricas con reporte de TG  $>300$  mg/dl y ferritina sérica  $>1 000$  mg/dl. Se realizó aspirado de médula ósea en el cual se documentó eritrofagocitosis (figura 1).

**Figura 1**  
Tinción de Wright extendida de médula ósea.  
Se evidencia la eritrofagocitosis



Se solicitó ultrasonido de abdomen el cual mostró discreta esplenomegalia, a nivel renal ectasia renal izquierda con pérdida de la relación corteza/médula, y vejiga con engrosamiento de pared. En el cistoureterograma miccional no se documentó reflujo vesicoureteral. Se estableció el diagnóstico de síndrome linfohistiocítico hemofagocítico secundario a infección de vías urinarias por *E. coli*. Se inició tratamiento con esteroides y doble esquema antimicrobiano.

A las 72 horas de manejo evolucionó con mejoría clínica, se mantuvo afebril y con adecuada tolerancia a la vía oral, egresó siete días después con esteroide en esquema de reducción, lisados bacterianos liofilizados de *E. coli* como inmunomodular, además de hierro y folatos. Se le hicieron estudios de control un mes después, todos con resultados normales, continuó con profilaxis con nitrofurantoina. Se mostró afebril, con buen aspecto general y adecuada ingesta oral. Regresó a Estados Unidos, desconocemos su estado actual.

## Discusión

En el SLH secundario existen numerosas patologías implicadas, como infecciones, enfermedades oncológicas, reumatológicas, entre otras. Las infecciones virales representan 29%; las enfermedades neoplásicas, 27%; otras infecciones de origen bacteriano, fúngico o parasitario, 20%; 7% las enfermedades reumatológicas asociadas al síndrome de activación macrofágica (SAM);<sup>12</sup> y 6% otros síndromes de inmunodeficiencia.<sup>3,13</sup>

Entre las infecciones, el virus de Epstein-Barr es el principal agente asociado,<sup>14</sup> sin embargo, también se puede desencadenar por otros virus (citomegalovirus, virus de hepatitis A, B y C, herpes virus, VIH, etc.). Asimismo se ha reportado la participación de bacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* sp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, entre otras), espiroquetas (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* sp.); hongos (*Aspergillus* sp., *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Leishmania* sp., *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*).<sup>1,3,15</sup>

La importancia del presente reporte es que no se han encontrado casos asociados de SLH secundarias a infección urinaria por *E. coli*, la patogénesis es menos clara pero se han encontrado polimorfismos en los genes descritos en SLH familiar, y los mecanismos puedan ser similares.

De la misma manera, se ha asociado a enfermedades malignas, principalmente con linfomas o leucemias de células B, T y NK;<sup>3,16,17</sup> menos frecuente, con tumores germinales y otros tumores sólidos. Algunos de estos pacientes oncológicos presentan de forma concomitante cuadros infecciosos por estos agentes, por lo que podrían desencadenar un SLH en el contexto de un sistema inmune disfuncional debido a la quimioterapia o a la producción de citosinas por las células malignas.<sup>18</sup>

El SLH puede manifestarse de múltiples formas: como fiebre de origen desconocido,<sup>19</sup> enfermedad febril similar a Kawasaki, falla hepática aguda, sepsis, anormalidades neurológicas, entre otras.<sup>1-3</sup> Como en el presente caso, para establecer el diagnóstico es necesaria la detección de las mutaciones genéticas conocidas (diagnóstico molecular) o por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente propuestos por la Sociedad de Histiocitosis en el año 2004<sup>20,21</sup> (cuadro 2).

**Cuadro 2**  
**Criterios diagnósticos de SLH, 2004**

1. Fiebre (100%)
2. Esplenomegalia (90%)
3. Citopenias (que afecten dos o tres líneas en sangre periférica) (90%)
  - a. Hemoglobina <9 gr/dl (en recién nacidos <10 g/dl)
  - b. Plaquetas <100 000/l
  - c. Neutrófilos <1 000/l
4. Hipertrigliceridemia (triglicéridos >265 mg/dl en ayuno) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno <1.5 g/l) (55%)
5. Ferritina sérica incrementada (>500 mcg/l) (85%)
6. Hemofagocitosis en médula ósea o sitios hematopoyéticos (variable, puede ser hasta del 100%). (Ver Figura núm.1)
7. Actividad de las células NK disminuida o ausente (>90% en formas primarias, 30% en formas secundarias)
8. Niveles de CD 25 solubles > 2400 U/ml. (>90% en formas primarias)

El porcentaje representa los criterios presentes aproximadamente al momento del diagnóstico tanto en formas primarias como secundarias.<sup>3</sup> Es importante la búsqueda intencionada y continua de la hemofagocitosis. En el SAM las citopenias son un hallazgo tardío.<sup>12</sup>

Como se muestra en la tabla 2, no todos los criterios están presentes desde el principio, por lo que es necesario el seguimiento clínico y de laboratorio.<sup>22</sup> Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que están presentes y pueden apoyar el diagnóstico, como adenopatías, síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo, ataxia) que aparecen en 33% de los casos, o neuropatía periférica difusa en 70%, sobre todo en niños; pleocitosis y/o proteinorraquia en LCR en más de 50% de los casos.<sup>23</sup> Igualmente se pueden observar signos de inflamación del parénquima cerebral a través de la RMN (engrosamientos de leptomeninges, edema cerebral).

Otros hallazgos son hiponatremia, alteraciones dermatológicas (entre otras, exantema maculopapular, edema, eritema, paniculitis, en de 6 hasta 65%),<sup>24</sup> ictericia y alteración de enzimas hepáticas (35%), hipoproteinemia, VLDL alta, HDL baja y biopsia hepática con datos de hepatitis crónica persistente (81%).<sup>1-3</sup>

Todos estos signos y síntomas se pueden explicar por el aumento de las citosinas y la infiltración celular. Por ejemplo, la fiebre se debe al aumento de las IL1 e IL6. La esplenomegalia, las alteraciones hepáticas y los síntomas neurológicos son consecuencia de infiltración linfocítica y macrófaga. Las citopenias son resultado del aumento en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el interferón gamma y la hemofagocitosis. La hipertrigliceridemia se debe a la inhibición de la lipasa lipoproteica por el TNF- $\alpha$ . El aumento de la ferritina y de CD25 se debe a que forman parte de las proteínas de fase aguda y podría significar gravedad de la enfermedad. La hipofibrinogenemia se describe por la liberación de activador del plasminógeno por macrófagos estimulados.<sup>1-3,25</sup>

El primer protocolo internacional de tratamiento fue realizado por la Sociedad de Histiocitosis en 1994, con una supervivencia global reportada de 55% con un seguimiento a tres años. El pronóstico del paciente con SLH ha mejorado notablemente con las nuevas guías diagnósticas y de tratamiento del año 2004, con tasas de supervivencia globales a los tres años en entre 50 y 70% de los casos.<sup>21</sup>

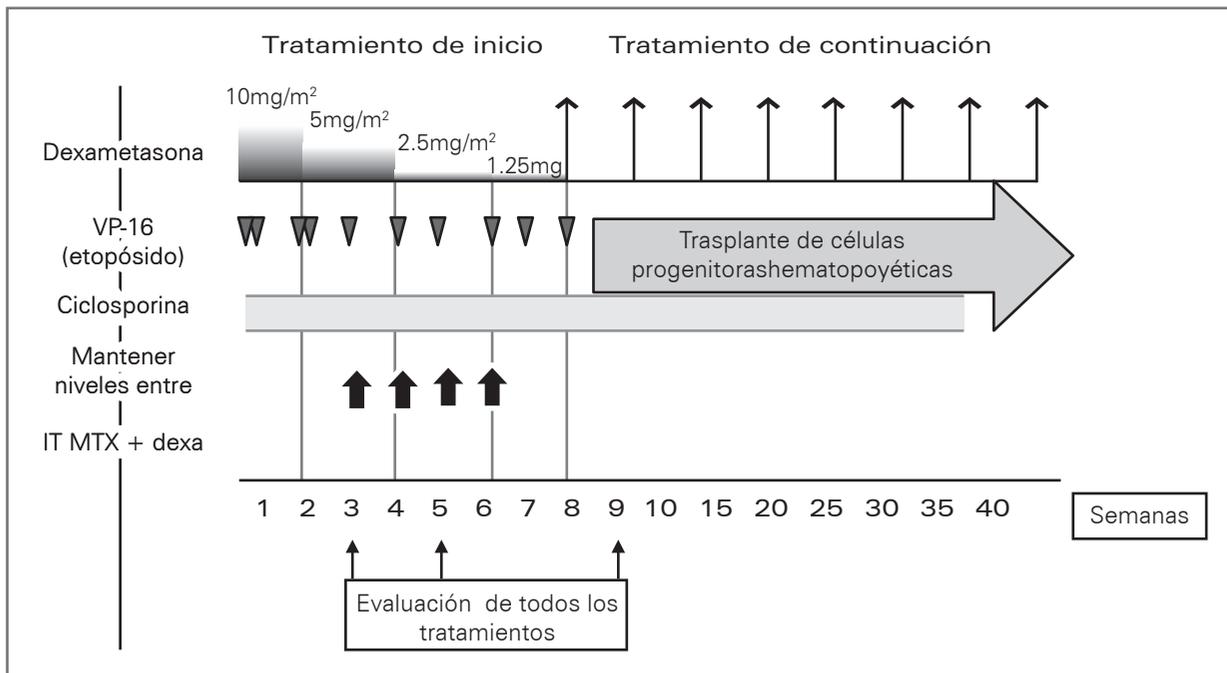
En esta guía se recomienda la combinación de quimioterapia (etopósido) e inmunosupresores (dexametasona y ciclosporina A) durante ocho semanas en el tratamiento de inducción, con o sin terapia intratecal (hidrocortisona más metotrexate) en caso de presentar daño neurológico.<sup>21</sup> Es muy importante buscar y encontrar los factores desencadenantes para instituir el tratamiento etiológico específico (antibióticos, antifúngicos, antivirales) y de soporte según sea el caso. Este último puede incluir apoyo transfusional, inmunoglobulina intravenosa, bolos de hidrocortisona y rituximab (efectivo en el SLH secundario a infección por VEB<sup>26</sup>).<sup>1-3</sup>

Los pacientes con SLH secundario que presentaron resolución completa al finalizar las ocho semanas podrán suspender el tratamiento. Los pacientes con historia familiar, con diagnóstico molecular, con enfermedad severa, persistente o en caso de no lograr una respuesta completa del padecimiento (mejoría de los parámetros de laboratorio

en 25% a las dos o tres semanas de inicio del tratamiento) deben recibir tratamiento de continuación o rescate y trasplante alogénico de células hematopoyéticas o globulina antimitocito de conejo (GAT)<sup>21,27,28</sup> (figura 2).

Existen reportes para el tratamiento de casos refractarios con infliximab, alemtuzumab (anti-CD52), entre otros agentes.<sup>29-32</sup>

**Figura 2**  
**Tratamiento para el SLH propuesto por la Sociedad de Histiocitosis, 2004**



Fuente: modificado con base en Espinoza Bautista, K.A. *et al.*, "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gaceta Médica de México*, 2013, 149: 431-437; y Santidrian, V. *et al.*, "Síndrome hemofagocítico en pediatría. Revisión bibliográfica", *Revista Pediátrica Elizalde*, 2013, 4 (1): 19-23.

La búsqueda del trasplante alogénico debe comenzar al momento del diagnóstico, situación que es factor pronóstico de morbimortalidad. El trasplante se asocia con la supervivencia libre de enfermedad durante cinco años de 50 a 65% de los pacientes, independiente de si es donador relacionado o no. La mayoría de las muertes vinculadas dentro de los primeros 100 días posteriores al procedimiento, se asocian a complicaciones del mismo. Se están estudiando tratamientos con esquemas de acondicionamiento reducido, que demuestran mayor supervivencia que con esquemas mieloablativos.<sup>1-3,28,33</sup>

En términos generales, si el paciente se encuentra estable se puede intentar únicamente el manejo específico de la infección de la enfermedad subyacente, con o sin esteroides con seguimiento estrecho.

Los enfermos en malas condiciones requerirán un manejo agresivo con el protocolo de 2004 en espera de los resultados diagnósticos.<sup>1-3</sup> Una situación diferente en el esquema de tratamiento es en el SAM, el cual consiste en agentes inmunosupresores y altas dosis de inmunoglobulina endovenosa.<sup>21</sup> También se han descrito terapias dirigidas contra citosinas inflamatorias, como la IL-1 e IL-6.<sup>21,29</sup>

Las infecciones de vías urinarias son de las principales causas de consulta pediátrica. A nivel nacional, representan la tercera causa de consulta médica después de las infecciones de vías aéreas y las enfermedades diarreicas agudas.<sup>34</sup>

La paciente de nuestro caso presentaba distintos factores de riesgo, como los antecedentes de infecciones urinarias, en las que no se hizo la evaluación recomendada por las Guías de Práctica Clínica Nacional, donde se recomienda realizar ultrasonido renal y vesical a todos los niños menores de tres años de edad en su primera infección de vías urinarias.<sup>35</sup>

Las manifestaciones clínicas de las infecciones de vías urinarias varían según la capacidad que el niño tenga para mostrar los síntomas. En la edad escolar es frecuente que se presente como fiebre, malestar general, hiporexia, disuria, dolor abdominal, frecuencia aumentada de las micciones, así como orina turbia y fétida. En cambio, en lactantes los datos más frecuentes son fiebre, irritabilidad, hiporexia, vómito, pérdida de peso, orina fétida, entre otros. Por lo anterior se debe considerar, y como un diagnóstico posible, en el niño que se presenta con fiebre sin evidencia de foco infeccioso, principalmente en menores de tres años de edad.<sup>36</sup>

De acuerdo con un estudio reciente, los síntomas pivote para alta sospecha de infección urinaria son: fiebre, vómitos e hiporexia, síntomas que presentaba el caso clínico que analizamos. Es importante resaltar que a pesar de que el examen general de orina mostraba escasos leucocitos (sobre todo en infecciones urinarias crónicas o previamente tratadas), es imprescindible solicitar urocultivo con antibiograma para realizar una terapia dirigida.<sup>37</sup>

El urocultivo demostró el principal germen asociado a infecciones de vías urinarias, aunque con menor frecuencia que en el pasado (entre 80 y 90% de los casos). Actualmente *E. coli* representa de 54 a 67% de las causas, seguida por *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* y organismos Gram positivos.<sup>36</sup>

La alta resistencia de *E. coli* a los antimicrobianos de uso empírico en nuestro medio (amoxicilina, nitrofurantoina, trimetoprim) nos conduce a utilizar de primera elección aminoglucósidos, específicamente amikacina durante siete a diez días considerando el efecto postantibiótico de este fármaco.<sup>38</sup>

El síndrome linfohistiocítico hemofagocítico, como se explicó antes, puede iniciarse de múltiples maneras. En el caso de nuestra paciente comenzó como síndrome febril secundario a una infección bacteriana. En los estudios parclínicos se documentó hemofagocitosis, sin embargo, recordemos que la presencia de hemofagocitosis aislada no es exclusiva del SLH y que puede acompañar a otras entidades, por lo que para confirmar el diagnóstico se requiere del con-

junto del cuadro clínico y de laboratorio para cumplir los criterios establecidos por la Sociedad de Histiocitosis de 2004.<sup>20</sup>

Nuestra paciente presentó seis de los ocho criterios necesarios para establecer el diagnóstico: fiebre, esplenomegalia, citopenias mínimo en dos líneas celulares (neutropenia y anemia), hipertrigliceridemia, ferritina sérica incrementada y hemofagocitosis en médula ósea.

En relación con el tratamiento, éste se hizo con doble esquema de antibióticos y esteroide en dosis alta y posteriormente esquema de reducción. Es importante aclarar que la guía establece realizar tratamiento específico de la enfermedad subyacente, con o sin esteroides y seguimiento estrecho. En caso de falla al tratamiento establecido o gravedad clínica, se se debe comenzar el tratamiento con los protocolos internacionales.

Considerando la aparición cada vez más frecuente de infecciones por *E. coli* de espectro extendido y de alta resistencia, es probable que se observen con mayor frecuencia los casos de síndrome hemofagocítico secundario a infección por enterobacterias.<sup>39</sup>

## Referencias

- Espinoza Bautista, K.A., Garcidiego Fossas, P. y León Rodríguez, E., "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gaceta Médica de México*, 2013, 149: 431-437.
- Santidrian, V., Rosso, D. y Elena, G., "Síndrome hemofagocítico en pediatría. Revisión bibliográfica", *Revista Pediátrica Elizalde*, 2013, 4 (1): 19-23.
- George, M.R., "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management", *Journal of Blood Medicine*, 2014, 5: 69-86.
- Farquhar, J.W. y Claireaux, A.E., "Familial haemophagocytic reticulosis", *Arch Dis Child*, 1952, 27: 519-525.
- Stapp, S.E., Dufourcq-Lagelouse, R., Le Deist, F. et al., "Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Science*, 1999, 286: 1957-1959.
- Janka, G.E., Imashuku, S., Elinder, G. et al., "Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12: 435-444.
- Scott, R. y Robb-Smith, A., "Histiocytic medullary reticulosis", *Lancet*, 1939, 2: 194-198.
- Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M.E., Krivit, W., Balfour, H.H. Jr., Simmons, R.L. y Brunning, R.D., "Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis", *Cancer*, 1979, 44 (3): 993-1002.
- Henter, J.I., Elinder, G., Soder, O. y Ost, A., "Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80: 428-435.
- Niece, J.A., Rogers, Z.R., Ahmad, N., Langevin, A.M. y McClain, K.L., "Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race", *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54 (3): 424-428.
- Allen, M., De Fusco, C., Legrand, F. et al., "Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be?", *Haematologica*, 2001, 86: 499-503.
- Sawhney, S., Woo, P. y Murray, K.J., "Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders", *Arch Dis Child*, 2001, 85 (5): 421-426.
- Dhote, R., Simon, J., Papo, T. et al., "Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review", *Arthritis Rheum*, 2003, 49 (5): 633-639.
- Sullivan, J.L., Woda, B.A., Herrod, H.G., Koh, G., Rivara, F.P. y Mulder, C., "Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies", *BJH*, 2000, 65: 1097-1104.
- Fisman, D.N., "Hemophagocytic syndromes and infection", *Emerg Infect Dis*, 2000, 6: 601-608.
- Brodkin, D.E., Hobohm, D.W. y Nigam, R., "Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30 (12): 938-940.
- Petterson, T.E., Bosco, A.A. y Cohn, R.J., "Aggressive natural killer cell leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50 (3): 654-657.
- Lackner, H., Urban, C., Sovinz, P., Benesch, M., Moser, A. y Schwinger, W., "Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of anti-neoplastic treatment in children", *Haematologica*, 2008, 93 (2): 291-294.
- Palazzi, D.L., McClain, K.L. y Kaplan, S.L., "Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin", *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (3): 306-312.
- Henter, J.I., Elinder, G. y Ost, A., "Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society", *Semin Oncology*, 1991, 18: 29-33.
- Henter, J.I., Horne, A., Arico, M. et al., "HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Pediatric Blood Cancer*, 2007, 48: 124-131.
- Jordan, M., Allen, C., Weitzman, S. et al., "How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Blood*, 2011, 118: 4041-4052.

23. Thompson, P.A., Allen, C.E., Horton, T., Jones, J.Y., Vinks, A.A. y McClain, K.L., "Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52 (5): 621-625.
24. Morrell, D.S., Pepping, M.A., Scott, J.P., Esterly, N.B. y Drolet, B.A., "Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Arch Dermatol*, 2002, 138 (9): 1208-1212.
25. Janka, G.E., "Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Eur J Pediatr*, 2007, 166 (2): 95-109.
26. Imashuku, S., Hibi, S., Ohara, T. *et al.*, "Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy", *Blood*, 1999, 93: 1869-1874.
27. Ouachee-Chardin, M., Elie, C., De Saint, B.G. *et al.*, "Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients", *Pediatrics*, 2006, 117 (4): 743-750.
28. Horne, A., Janka, G., Maarten, E.R. *et al.*, "Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis", *Br J Haematol*, 2005, 129 (5): 622-630.
29. Vastert, S.J., Kuis, W. y Grom, A.A., "Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy", *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23 (5): 655-664.
30. Henzan, T., Nagafuji, K., Tsukamoto, H. *et al.*, "Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Am J Hematol*, 2006, 81 (1): 59-61.
31. Marsh, R.A., Allen, C.E., McClain, K.L. *et al.*, "Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab", *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (1): 101-109.
32. Strout, M.P., Seropian, S. y Berliner, N., "Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7 (7): 415-420.
33. Marsh, R.A., Vaughn, G., Kim, M.O. *et al.*, "Reduced intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation", *Blood*, 2010, 116 (26): 5824-5831.
34. Secretaría de Salud, Principales causas de enfermedad nacional, por grupos de edad, México, 2017, disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2017/principales/nacional/grupo\\_edad.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2017/principales/nacional/grupo_edad.pdf). (Fecha de consulta: 15 de enero de 2019).
35. Guías de Práctica Clínica Nacional Cenetec: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención, Secretaría de Salud, México, 2008.
36. González Rodríguez, J.D. y Rodríguez Fernández, L.M., "Infección de vías urinarias en la infancia", *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 2014, 1: 91-108.
37. Reyes, G.U., López, C.G., Hernández, L.I., Reyes, H.D., Reyes, H.K., Reyes, H.U., Ávila, C.F. y Hernández, P.M., "Manifestaciones clínicas de infección urinaria por *E. coli* en niños", *Rev Mex Infec Ped*, 2014, 27 (108): 458-463.
38. Reyes, G.U., Reyes, H.U., Reyes, H.D., López, C.G., Castell, R.E., Reyes, H.K., Cruz, F.L. y Vásquez, L.I., "Sensibilidad antimicrobiana de *E. coli* en niños con infección de vías urinarias en una clínica privada, primer periodo 2010", *Bol Clin Hosp Inf Edo Son*, 2012, 29 (1): 24-28.
39. Reyes, G.U. *et al.*, "Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *E. coli* obtenidas de niñas y adolescentes embarazadas que acuden a una consulta externa", en *Memorias del XXXIII Congreso Internacional de Infectología Pediátrica*, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, Monterrey, 2014.