

C. Pérez-Caballero Macarrón, J.M.Couselo
Sánchez*, M^a S. Maldonado Regalado,
A. Muñoz Villa

An Esp Pediatr 1998;49:71-74.

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar: Presentación de dos nuevas observaciones

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHF) es una enfermedad infrecuente descrita en 1952⁽¹⁾, con una incidencia de 1 cada 50.000 recién nacidos vivos⁽²⁾, que debuta en más de un 80% de los casos en niños menores de 2 años y que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva⁽³⁾ con una evolución espontánea rápida y mortal⁽⁴⁾. El único dato relevante para determinar que la enfermedad es familiar es el antecedente de otro miembro de la familia afecto, generalmente hermanos o primos hermanos. El cuadro clínico consta de fiebre persistente, anorexia, vómitos, irritabilidad y hepatoesplenomegalia. En los estudios de laboratorio se observa pancitopenia, hipertrigliceremia e hipofibrinogenemia junto con hiperferritinemia y aumento de LDH⁽⁵⁾. La histología se caracteriza por infiltración visceral de linfocitos e histiocitos con capacidad hematófaga⁽⁶⁾.

En este trabajo se describen los casos fatales de dos hermanas, la primera de ellas diagnosticada tras estudio de necropsia, de LHF.

Observación clínica

Caso clínico 1

Niña de 4 años de edad hija de padres vivos no consanguíneos, remitida desde otro hospital en mayo de 1986, por presentar desde hacía un año esplenomegalia de 6 cm y hepatomegalia de 3 cm detectada a la exploración ante un cuadro de cinco días de evolución de astenia, anorexia y febrícula. Desde entonces había presentado episodios interrecurrentes de bronquitis, neumonía, infecciones de vías respiratorias altas y artralgias. Posteriormente presentó de forma brusca un estrabismo convergente refiriendo edema palpebral en los episodios de fiebre e infección respiratoria. En uno de los episodios de infección respiratoria apareció un exantema generalizado morbiliforme con enantema y sin Koplic que no se llegó a etiquetar. Al ingreso en nuestro centro presentaba a la exploración palidez de piel y mucosas con hematomas en miembros inferiores y petequias en cara anterior del antebrazo. Se observó estrabismo convergente. La auscultación cardiopulmonar mostraba

taquicardia de 160 lpm con tonos rítmicos y puros. En la exploración abdominal se palpó un hígado de 4 cm de consistencia normal y un bazo de 14 cm de consistencia dura. En el resto de la exploración no se observaron hallazgos significativos. Los datos analíticos revelaron un hemograma con Hb=13 mg/dl, Hto=37%, leucocitos=3.220/mm³ (53N, 39L, 4Mo), plaquetas=105.000/mm³ y una VSG=35 mm. El estudio de coagulación y el estudio enzimático del hematíe (piruvato quinasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) fueron normales. Las cifras de las determinaciones bioquímicas estaban dentro de los rangos de la normalidad con unas proteínas totales=6.03 (Alfa₁=4.9, Alfa₂=12,8, Beta=16,2, Gamma=9). El estudio microbiológico y el estudio de la función renal fueron negativos. Las determinaciones inmunológicas revelaron una Ig G=474, Ig A=34 e Ig M=317. En la ecografía abdominal se visualizó una hepatoesplenomegalia homogénea con lesiones portales. Se realizó esplenectomía debido al hiperesplenismo informándose la histología como compatible con proceso linfoproliferativo tipo "Castelman-like". En la biopsia hepática el tejido hepático tenía la estructura conservada y agregados celulares de estirpe linfóide con celularidad polimorfa con algunos elementos mononucleares atípicos adoptando, en ocasiones, patrón granulomatoide con megacariocitos ocasionales. La biopsia de médula ósea reveló hiperplasia con participación de serie eritroide y megacariocítica sin alteraciones madurativas. La serie mielóide no presentó alteraciones. Durante su ingreso presentó un episodio de crisis tónico-clónicas focales del lado izquierdo con disminución del estado de conciencia, hipertonía e hiperreflexia que fue progresivamente empeorando hasta producir una parada cardiorrespiratoria que no respondió a las maniobras de reanimación. El estudio de necropsia demostró una infiltración masiva de todos los órganos por una proliferación linfohistiocítica con marcados fenómenos de hemofagocitosis. Los órganos del sistema retículo endotelial mostraron una gran despoblación celular con ausencia de centros germinales. En el SNC destacó la infiltración difusa de las meninges, de los espacios de Virchow-Robin y de la casi totalidad de la neurohipófisis por la población linfohistiocitaria antes referida.

Caso clínico 2

Niña de 5 años de edad, hermana pequeña y única de la anterior, que estando previamente bien comienza cinco meses antes del ingreso hospitalario con cuadro de eritema infeccioso, vómi-

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

*Departamento de Pediatría. Hospital General de Galicia.

Correspondencia: Arturo Muñoz Villa. Servicio de Pediatría.

Hospital Ramón y Cajal. Carretera Colmenar, km 9,100. 28034-Madrid.

Recibido: Junio 1997

Aceptado: Febrero 1998

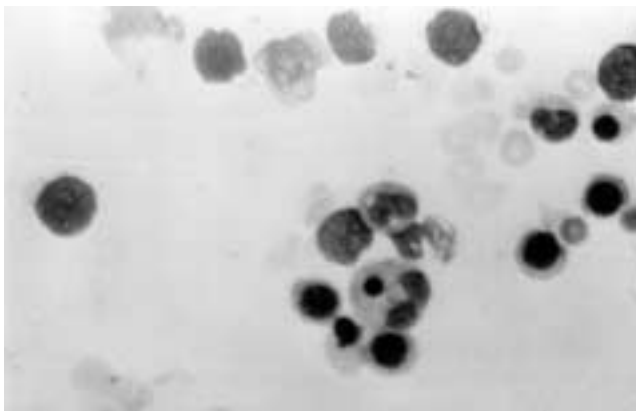


Figura 1. Eritrofagocito y dos células monohistiocitarias (una con eritrofagocitosis) en médula ósea.

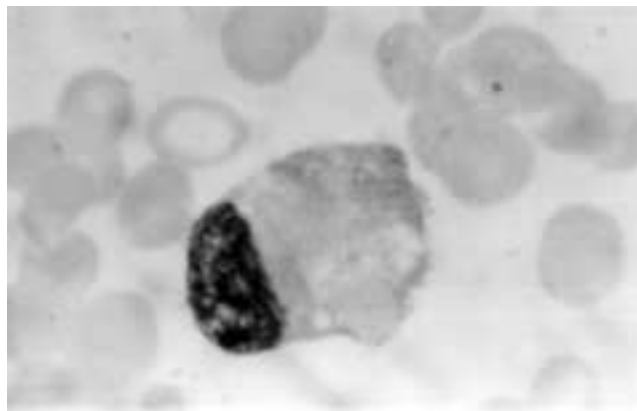


Figura 2. Histiocito con eritrofagocitosis en médula ósea.

tos y parálisis de la musculatura extrínseca del ojo derecho con normalización posterior. En los últimos cuatro meses presentó febrícula ocasional que se convirtió en fiebre mantenida nueve días antes del ingreso, con astenia, anorexia y postración en aumento. Al ingreso en la exploración destacaba palidez cutánea, postración e irritabilidad al movilizarla. Estaba consciente y respondía correctamente a órdenes sencillas con rigidez moderada de nuca y signo de Brudzinsky negativo. Párpados edematosos y tumefacción gingival. Hepatomegalia de 4 cm BRCD. Pequeñas adenopatías axilares e inguinales. Constantes vitales dentro de la normalidad. Los datos de la analítica revelaron anemia ($Hb=8,1$ g/dl), leucopenia (2.200 leuco/ mm^3) y trombopenia (45.000 plaq/ mm^3). Las determinaciones bioquímicas mostraban aumento de las cifras de colesterol (293 mg/dl), triglicéridos (313 mg/dl) y transaminasas ($GOT=126$ U/L, $GPT=113$ U/L, $GGT=157$ U/L) con incremento de Ig A (238 mg/l) e Ig M (1.476 mg/dl) y normalidad del resto de inmunoglobulinas. Las serologías a virus (hepatitis A, B, C, D, CMV, herpes, VEB, VIH, varicela, rubéola), bacterias (*Mycoplasma*, lúes y brucella) y parásitos (*Leishmania*) fueron negativas. El aspirado de médula ósea mostró infiltración por histiocitos con abundante hematofagocitosis (Figs. 1 y 2). En la biopsia de médula ósea se observó hiperplasia con presencia de hematofagocitosis. El LCR presentaba 45 células/ mm^3 (60% células con características linfomonocíticas, 35% histiocitos, 5% linfocitos), proteínas de $1,74$ g/dl y presencia de histiocitos (Fig. 3). El resto de las determinaciones analíticas, ECO abdominal, Rx de tórax, TAC craneal, estudio cardiológico y EEG fueron normales. Se diagnosticó de LHF pautándose tratamiento con prednisona, etopósido (300 mg/ m^2 /día) y triple terapia intratecal (citarabina, metotrexate, hidrocortisona) durante cuatro semanas alcanzándose la remisión completa al observarse desaparición de la clínica y normalización del LCR y de la médula ósea (aspirado y biopsia) a las seis semanas de iniciado el tratamiento. Se inició entonces la búsqueda de donante de médula ósea no emparentado. Se administró inmunoglobulina i.v. y etopósido (200 mg/ m^2 /día) cada cuatro semanas durante un año y ciclosporina diaria durante dos años suspendiéndose todo tratamiento transcurrido dicho tiempo.

Dos meses después de concluir el tratamiento con ciclosporina presentó recaída de su enfermedad, con fiebre continua y cefalea frontal. El hemograma presentó una $Hb=9,4$ gr/dl, $Hto=29\%$, leucocitos= $3.170/mm^3$ (N:32%, L:49%, Mo:9%, Eo:1%, Ba:1%. Luc:8%), plaquetas $130.000/mm^3$ y VSG= 55 mm. El LCR presentó 104 células/ mm^3 con predominio mononuclear y glucosa de 50 mg/dl. En la ECO abdominal se objetivó hepatoesplenomegalia y en la RMN una lesión hiperintensa nodular en hemisferio cerebeloso derecho compatible con enfermedad desmielinizante o lesión isquémica probablemente en relación con la quimioterapia recibida. Se inició tratamiento de recaída con prednisona, etopósido (150 mg/ m^2 /día), inmunoglobulina y triple tratamiento intratecal remitiéndose la paciente a nuestro centro para la realización de trasplante de células sanguíneas de cordón umbilical (de donante no emparentado HLA compatible). A los diez días del ingreso en nuestro centro comenzó con síndrome febril administrándose tratamiento antibiótico. Cuatro días más tarde presentó cuadro brusco de vértigo y agitación con deterioro rápido del nivel de conciencia. Se realizó TAC craneal observando lesión hiperdensa en hemisferio cerebeloso derecho con edema periférico que producía efecto masa y provocaba herniación tentorial falleciendo veinticuatro horas después del inicio de dicho cuadro.

Discusión

La LHF, es una enfermedad de difícil diagnóstico, que presenta una patogenia desconocida. Se observa, con frecuencia, una disfunción en la inmunorregulación celular que contribuye a la producción de una respuesta inmune exagerada⁽⁷⁾. Para explicarla se han propuesto diferentes teorías, las cuales refieren disminución de la actividad natural killer sin alteración en el número y fenotipo de las células NK⁽⁸⁾, y una anergia e incapacidad de proliferación celular ante antígenos específicos⁽⁹⁾. Recientemente se ha postulado una disfunción de los linfocitos T⁽¹⁰⁾ produciéndose una activación incontrolada de células T, lo cual conduce a una sobreproducción de citoquinas Th1, tales

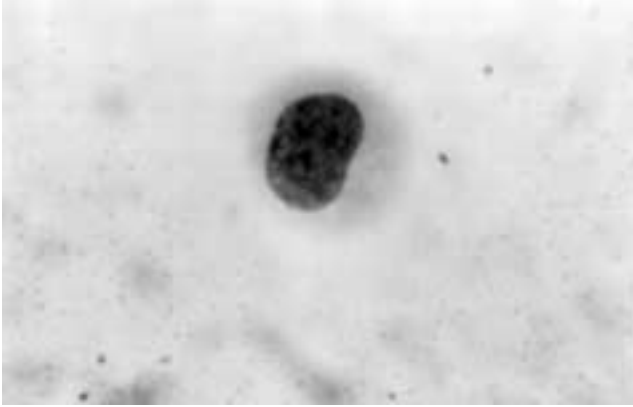


Figura 3. Histiocito en líquido cefalorraquídeo (citocentrifugado).

como IL-2 e INF-gamma que estimula a los macrófagos induciendo la secreción de IL-10, IL-12, IL-1 y TNF-alfa⁽¹¹⁾. La activación de estas células se produce frente a antígenos asociados a virus oncogénicos, dependiendo su producción de los precursores en la médula ósea y no del medio del huésped. Estas alteraciones de la inmunidad celular son reversibles con plasmaféresis lo cual sugiere un defecto adquirido más que alteraciones celulares intrínsecas⁽¹²⁾. Tampoco se han encontrado alteraciones constantes en la inmunidad humoral.

Una gran parte de los enfermos afectados de LHF presentan, al diagnóstico, alteraciones del SNC (73%) observándose una pérdida de volumen con áreas de necrosis y desmielinización difusa de la sustancia blanca⁽¹³⁾. Parece ser que se produce una infiltración de monocitos y linfocitos activados en el parénquima cerebral y en la leptomeninge, los cuales, por una parte, secretarían citoquinas y factores neurotóxicos (TNF-alfa) que serían responsables de la alteración de la mielina en pacientes asintomáticos, y por otra, activarían los macrófagos presentes en el cerebro produciendo glutamina neurotóxica y radicales libres⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico diferencial de la LHF, según los criterios de la Histiocyte Society, debe realizarse con la enfermedad de células de Langerhans, la histiocitosis maligna y la linfocitosis hematofágica asociada a virus (LHAV). Las dos primeras entidades tienen rasgos morfológicos determinantes para su diagnóstico. La LHAV se caracteriza por presentar clínica de hepatosplenomegalia y pancitopenia con unos hallazgos histopatológicos entre los que destaca la hiperplasia histiocitaria con eritro y leucofagocitosis presente en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y en algunos casos hígado y pulmón⁽¹⁵⁾. Los virus más frecuentemente implicados en la LHAV son el virus de Epstein Barr⁽¹⁶⁾ y el citomegalovirus⁽¹⁷⁾. Otras infecciones virales como la rubéola congénita, el VIH e incluso el síndrome de Chediak Higashi⁽¹⁸⁾, se han asociado a la etiología de la enfermedad. La LHF aparece en los primeros meses de vida, mientras que la LHAV puede presentarse, lógicamente, a cualquier edad. La LHF y la LHAV difieren únicamente en la causa de ac-

tivación de la proliferación del sistema mononuclear fagocítico⁽¹⁹⁾.

Sin tratamiento, el curso de la enfermedad es rápido y mortal con una supervivencia media de dos meses⁽²⁰⁾. Se han visto remisiones prolongadas con la administración conjunta de VP-16, esteroides a altas dosis y ciclosporina A⁽²¹⁾, al corregir la actividad natural killer, añadiendo MTX intratecal e irradiación craneal en aquellos pacientes que presenten afectación del sistema nervioso central (convulsiones, hipertensión intracraneal, irritación meníngea) o pleocitosis en el LCR⁽²²⁾.

Dada la supuesta etiopatogenia inmunológica de la enfermedad, el trasplante de médula ósea se perfila como el único tratamiento eficaz al poder corregir desórdenes inmunológicos. El trasplante de médula ósea no emparentado o con células de cordón umbilical, parece ser la opción con más posibilidad de llevarse a la práctica dada su capacidad de aumentar la disponibilidad de un injerto HLA compatible para el paciente necesitado. La compatibilidad HLA en el trasplante de células de sangre de cordón puede no ser tan estricta como en el caso de médula ósea y la enfermedad injerto contra huésped menos frecuente y menos intensa.

La supervivencia a los cinco años de los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea fue de un 66,0%, frente a los que recibieron quimioterapia, que presentaron una supervivencia de tan sólo un 10,1%. Varios factores influyen en el éxito del trasplante; dos tienen un efecto significativo, la presencia de infecciones previas al trasplante y la ausencia de un acondicionamiento adecuado, y el tercero es de efecto relativo, el trasplante a un varón de un donante femenino⁽²³⁾.

Cuando nos encontremos ante un niño de corta edad afecto de la enfermedad debe darse consejo genético a la familia, aunque no existan antecedentes familiares, ni hayamos encontrado ningún agente etiológico infeccioso, dado el carácter familiar de la enfermedad y la posibilidad de aparición de la misma en hijos posteriores.

Por otra parte, el curso rápido de la LHF obliga a un diagnóstico precoz. Esta enfermedad debe sospecharse en todo niño de corta edad que presente fiebre, pancitopenia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia.

Bibliografía

- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; **27**:519-525.
- Arico M, Janka G, Fischer A, et al, for the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, treatment and prognostic factors: Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996; **10**:197-203.
- Gencik A, Signer E, Muller H. Genetic analysis of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1984; **142**:248-252.
- Couselo JM, Castro M, Rodrigo E, Forteza-Vila J, Peña J. La linfocitosis familiar eritrofágica. A propósito de una observación familiar. *Sangre* 1980; **25**:380-387.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; **130**:352-357.
- Henter J-I, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis:

Clinical review based on the findings in seven children. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:269-277.

- 7 Maarten Egeler R, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; **18**:340-345.
- 8 Caballero Garcia M, Mar Molinero F, Melian Machin A et al. Actividad "natural killer" deteriorada en la linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar. *An Esp Pediatr* 1988; **29**:139-142.
- 9 Ansbacher LE, Singesen BH, Hosler MW, Grimminger H, Herbert PN. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: An association with serum lipid abnormalities. *J Pediatr* 1983; **102**:270-273.
- 10 Tajada Alegre P, del Castillo L, García P, Valdemoro M, Herrera C. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar: Aportación de dos nuevos casos. *Rev Esp Pediatr* 1996; **52**:548-552.
- 11 Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; **89**:4100-4103.
- 12 Molina Garicano J, Sagaseta de Ilurdoz Uranga M, de Miguel Medina C, Chueca Guindulain M, Gomara Urdiain M. Linfohistiocitosis hemofagocítica: Revisión a propósito de un caso clínico. *An Esp Pediatr* 1991; **34**:87-91.
- 13 Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; **89**:794-800.
- 14 Janabi N, Chabrier S, Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F2 alfa production in human microglial cells but not in astrocytes. *J Immunol* 1996; **157**:2129-2134.
- 15 Goldberg J, Drut R. Síndrome hemofagocítico asociado a virosis en la infancia. Presentación de cinco casos. *Rev Esp Pediatr* 1986; **42**:404-410.
- 16 McClain K, Gehrz R, Grierson H, et al. Virus associated histiocytic proliferations in children. Frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; **10**:196-205.
- 17 Danish EH, Dahms BB, Kumar ML. Cytomegalovirus associated hemophagocytic syndrome. *Pediatrics* 1985; **75**:280-283.
- 18 Rubin CM, Burke BA, McKenna RW et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus associated hemophagocytic syndrome?. *Cancer* 1985; **56**:524-530.
- 19 Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a syndrome: Correlation of clinicopathological data. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; **6**:207-211.
- 20 Henter J-I, Soder O, Ost A, Elinder G. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:428-435.
- 21 Abella EM, Artip J, Schultz K, Ravindranath Y. Treatment of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis with cyclosporine A. *J Pediatr* 1997; **130**:467-470.
- 22 Henter J-I, Arico M, Maarten R et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; **28**:342-347.
- 23 Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; **6**:850-854.