

Caso aislado

Linfohistiocitosis hemofagocítica con afectación parenquimatosa del sistema nervioso central

A. Echegoyen, L. Cuesta, P. Fernández y F. García-Bragado

Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

SUMMARY

The most frequent histiocytic syndromes in childhood can be grouped into Langerhans' histiocytosis and histiocytosis of mononuclear phagocytes, of which hemophagocytic lymphohistiocytosis is the most common. Hemophagocytic lymphohistiocytosis encompasses both familial and sporadic syndromes. The familial syndrome has recessive inheritance; the sporadic syndrome may develop secondary to certain infections and malignancies. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is an important differential diagnosis in infants with prolonged fever, pancytopenia and hepatosplenomegaly. Neurologic involvement is frequent in this entity. The intensity of central nervous system lesions is variable, ranging from histiocytic infiltration of the meninges to parenchymatous hemorrhage and necrosis. We report one case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 6-month-old child who died following the neurological complications of this disease. Rev Esp Patol 2000; 33(2): 165-169.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis - Neuropathology

RESUMEN

Los síndromes histiocíticos más frecuentes en la infancia se pueden agrupar en histiocitosis de Langerhans e histiocitosis de fagocitos mononucleares, de los cuales el más frecuente es la linfohistiocitosis hemofagocítica. Ésta agrupa formas familiares de herencia autosómica recesiva y formas esporádicas que pueden aparecer tras un proceso infeccioso o en neoplasias. La linfohistiocitosis hemofagocítica es un importante diagnóstico diferencial en niños con fiebre prolongada, pancitopenia y hepatosplenomegalia. La afectación neurológica es frecuente en esta enfermedad. La gravedad de las lesiones del sistema nervioso central son variables: desde la mera infiltración histiocitaria de las meninges hasta la necrosis y hemorragia parenquimatosa. Presentamos el caso de una niña de seis meses de edad que falleció por las complicaciones neurológicas de esta enfermedad. Rev Esp Patol 2000; 33(2): 165-169.

Palabras clave: Linfohistiocitosis hemofagocítica - Neuropatología

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un proceso que se caracteriza por la proliferación dentro de ganglios lin-

fáticos, órganos hematopoyéticos y otras localizaciones, de grandes macrófagos que fagocitan y digieren células sanguíneas, incluyendo hematíes, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (1). En todos estos síndromes la célula pre-

dominante se define por la ausencia de gránulos de Birbeck y la expresión de marcadores macrofágicos (S100, CD11-c, CD14, CD33, CD68, lisozima, Mac387 y receptores para inmunoglobulinas, complemento e interleucina 2) (1). Los síndromes hemofagocíticos pueden ser esporádicos o familiares (2). Las formas esporádicas son epifenómenos que obedecen a varias causas, fundamentalmente infecciones y neoplasias. Las infecciones pueden ser virales, bacterianas y por protozoos (2), siendo los enfermos inmunodeprimidos de forma hereditaria o adquirida los que tienen más riesgo de sufrir esta enfermedad. Los portadores de linfoma linfoblástico, linfoma T periférico u otras neoplasias pueden presentar un síndrome hemofagocítico como hecho terminal (2). Las formas familiares, de herencia autosómica recesiva, son indistinguibles clínica y morfológicamente de las formas esporádicas y han sido descritas bajo el nombre de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (2). En su forma clásica afectan predominantemente a niños de corta edad y revisten gran gravedad con altas tasas de mortalidad (3).

La afectación del sistema nervioso central en la linfohistiocitosis hemofagocítica es frecuente si nos basamos en la infiltración del líquido cefalorraquídeo, pero es muy rara la afectación parenquimatosa (4, 5). Describimos un caso de una niña con linfohistiocitosis hemofagocítica en que la afectación del tronco del encéfalo fue la causa de la muerte.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Historia clínica

El caso corresponde a una niña de seis meses de edad, primera y única hija de padres no consanguíneos, que a los dos meses se le diagnosticó de probable linfohistiocitosis hemofagocítica según los parámetros clínicos (fiebre de 38 °C y hepatoesplenomegalia) y analíticos (anemia con hemoglobina de 7,1 g/dl, hematíes 2.500.000/mm³ y hematócrito de 20,6%; leucocitopenia con 4500/mm³; plaquetopenia con 62.000/mm³ e hipertrigliceridemia de 633 mg/dl), con pruebas serológicas virales normales. Fue tratada con poliquimioterapia que incluía vinblastina, esteroides, etopósido y metotrexato intratecal, con buena respuesta. A los seis meses sufrió una recidiva, confirmándose el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica con biopsia hepática compatible y líquido

cefalorraquídeo con hemofagocitosis. Recibió nuevos ciclos de poliquimioterapia con buena respuesta inicial, pero a los dos días de haber finalizado el tratamiento ingresó de urgencia por vómitos continuados y bajo nivel de conciencia, falleciendo a las 24 horas de su ingreso.

Estudio anatomopatológico

Estudio del líquido cefalorraquídeo

En uno de los numerosos sedimentos realizados se observó hemofagocitosis (Fig. 1). El recuento en fresco fue de 25 células/mm³ y 538 hematíes/mm³. En el recuento diferencial se obtuvo el siguiente resultado: linfocitos 79% y reticulomonocitos 21%.

Estudio neuropatológico

El cerebro pesó 850 g y su conformación externa era normal. El tronco cerebral presentaba un aspecto hemorrágico y se palpaba reblandecido (Fig. 2). A la seriación, las lesiones macroscópicas se circunscribían al tronco del encéfalo con hemorragia y necrosis que abarcaba desde el bulbo hasta el mesencéfalo, y con hemorragia intraventricular en el IV ventrículo. Histológicamente había una infiltración difusa de la leptomeninge por histiocitos con hemofagocitosis e infiltrados linfocitarios perivasculares parenquimatosos. A nivel del tronco se observó una infiltración histiocitaria parenquimatosa, signos de coagulación intravascular, hemorragia y necrosis (Fig. 3).

Estudio hepático

En la primera biopsia el hígado no presentaba alteraciones histológicas. En la biopsia realizada tras la recidiva se observó un infiltrado inflamatorio portal con hiperplasia de las células de Kupffer, compatible con hepatitis crónica persistente sugestiva de este cuadro (Fig. 4). El estudio histológico del hígado en la necropsia volvía a ser normal. No se observó hemofagocitosis.

Estudio inmunohistoquímico

Las células histiocitarias, tanto en el cerebro como en el hígado, fueron positivas con CD68 y negativas con S100 y CD1a.

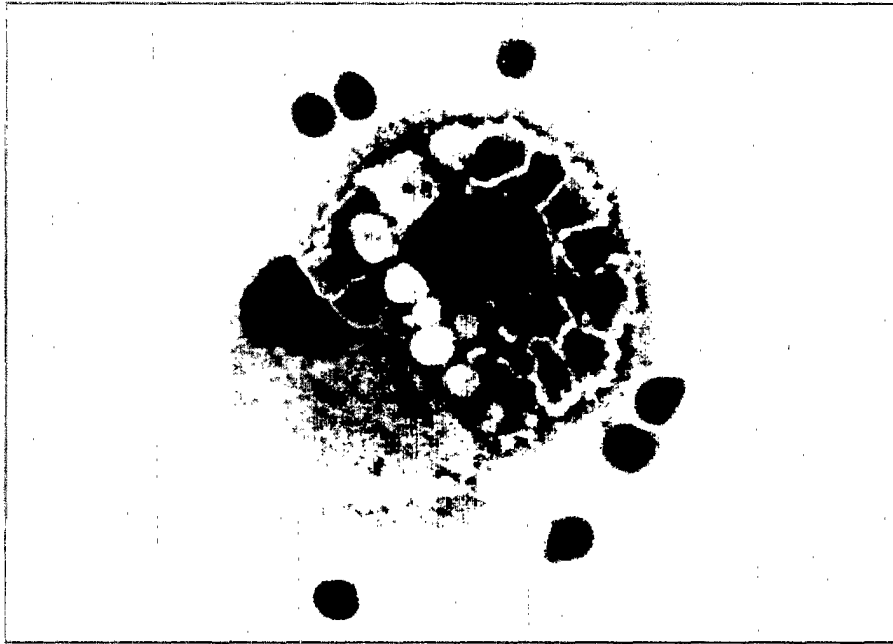


Figura 1. Macrófago con células sanguíneas en su interior aislado en el líquido cefalorraquídeo (original, Giemsa $\times 600$).



Figura 2. Tronco del encéfalo con amplias áreas de necrosis y hemorragia.

DISCUSIÓN

Pocas enfermedades son tan confusas como las histiocitosis. Esta confusión surge de la dificultad en reconocer la célula proliferante, tratar de clasificarla y establecer criterios pronóstico. La mayor parte de las histiocitosis ocurren en la edad pediátrica y son dos los grupos principales: las histiocitosis de células de Langerhans, o de clase I según la Writing Group of the Histiocyte Society (WGHS), y las linfohistiocitosis hemofagocíticas o clase II de la WGHS (6, 7). La célula causante de la primera es la célula de Langerhans, cuya función fisiológica es presentar antígenos a los linfocitos T. La célula proliferante en la linfohistiocitosis hemofagocítica es la célula mononuclear fagocítica o histiocito. Ambas tienen su origen en las células *stem* (CD34+) de la médula ósea, aunque su diferenciación posterior sigue distintas vías.

Las linfohistiocitosis hemofagocíticas son procesos agresivos, a menudo fatales, que se presentan preferentemente en niños y que se caracterizan por fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, fallo multiorgánico, coagulopatía, fagocitosis de células sanguíneas con citopenia (3) y frecuentes síntomas neurológicos (5). El 40% de los pacientes fallecen a los pocos días y la recuperación,

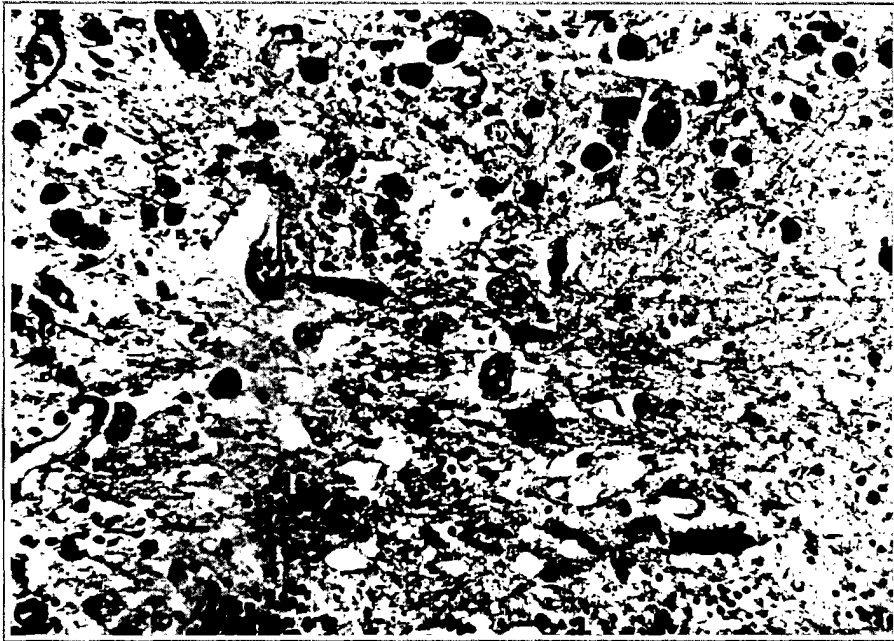


Figura 3. Parénquima del tronco del encéfalo con áreas de necrosis y hemorragia e infiltrado histiocitario (original, HE $\times 20$).

si ocurre, tiene lugar entre las semanas 1 y 8. Debido a la afectación multisistémica y a la alta mortalidad asociada, estos casos se han interpretado frecuentemente como histiocitosis malignas, pero no son tales desde un punto de vista conceptual de la célula proliferante.

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un importante diagnóstico diferencial en niños que presentan fiebre y hepatoesplenomegalia. Debido a su dificultad diagnóstica, a su curso rápidamente progresivo y a la existencia de un tratamiento eficaz son necesarios criterios-guía

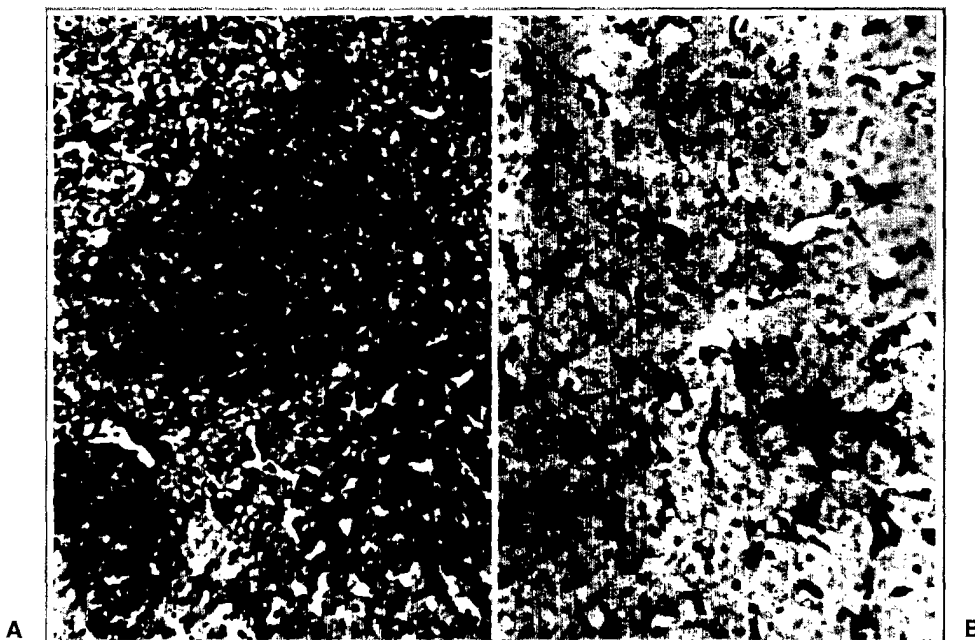


Figura 4. A) Infiltrado linfocitario portal compatible con hepatitis crónica persistente (original, HE $\times 10$). B) Hiperplasia de células de Kupffer CD68 positivas (original, CD68 $\times 10$).

Tabla 1. Criterios-guía necesarios para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica según el Grupo de Estudio de la Linfohistiocitosis Hemofagocítica de la Writing Group of the Histiocyte Society (2).

1. Criterios clínicos y de laboratorio
 - Fiebre (<7 días, con picos >38,5 °C)
 - Hepatoesplenomegalia
 - Citopenias (afectación de dos o más líneas sin mielodisplasia):
 - Hemoglobina <90 g/dl
 - Plaquetas <100.000/mm³
 - Neutrófilos <1000/mm³
 - Hipertigliceridemia >225 mg/dl y/o hipofibrinogenemia <100 mg/dl
2. Criterios histopatológicos: hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios; si no se observa actividad hemofagocítica en la médula ósea hay que realizar punción del bazo
3. Historia familiar o consanguinidad paterna en los casos familiares

bien definidos que, además de facilitar el diagnóstico, sean de utilidad para que el clínico sospeche la presencia de este síndrome (2) (Tabla 1).

Además hay una serie de hallazgos adicionales que hacen sospechar una linfohistiocitosis hemofagocítica, como la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y la presencia de una lesión hepática similar a la hepatitis crónica persistente (2).

La afectación del sistema nervioso central es frecuente y los síntomas neurológicos aparecen en el 73% de los casos (5). Esta sintomatología es muy variable, pudiendo incluir irritabilidad, crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales, ataxia, tetraplejía-paraplejía y coma (4). La lesión más frecuente es la infiltración de la leptomeninge por histiocitos con presencia de hemofagocitosis y de un infiltrado linfocitario perivascular en el parénquima cerebral. La segunda lesión en frecuencia es un infiltrado histiocitario parenquimatoso, y en tercero y último se pueden observar fenómenos de necrosis y hemorragia con signos de coagulación intravascular diseminada (4, 8). La causa última de hemorragia intrapa-

renquimatosa es oscura y puede relacionarse con fenómenos trombóticos vasculares y de coagulación intravascular diseminada (8).

En nuestro caso, además de los síntomas clínicos y alteraciones analíticas, observamos las características típicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica, como son los frecuentes cambios en la histología a lo largo del proceso y en relación con el tratamiento (3), la afectación hepática en forma de hepatitis crónica persistente y la afectación del sistema nervioso central ya descrita. Esta última es patente y su grado de afectación más grave de lo habitual, con presencia de todas las lesiones características de la linfohistiocitosis hemofagocítica y sobre todo una extensa hemorragia a nivel del tronco cerebral con fenómenos trombóticos vasculares que causó su muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cline MJ. *Histiocytes and histiocytosis*. Blood 1994; 84: 2840-2853.
2. Henter JI, Elinder G, Öst A. *Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Semin Oncol 1991; 18: 29-33.
3. Aricò M, Janka G, Fischer A y cols. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry*. Leukemia 1996; 10: 197-203.
4. Henter JI, Nennesmo I. *Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. J Pediatr 1997; 130: 358-365.
5. 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.
6. Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladish S, Nesbit M, Pritchard J. *Histiocytosis syndromes in children*. Lancet 1987; 1: 208-209.
7. Favara B, Feller A, Pauli M y cols. *Contemporary classification of histiocytic disorders*. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997; 29: 157-166.
8. Akima M, Sumi SM. *Neuropathology of familial eritrophagocytic lymphohistiocytosis: Six cases and review of the literature*. Human Pathology 1984; 15: 161-168.

