

# Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

I. Astigarraga Aguirre<sup>a,b</sup>, A. Navajas Gutiérrez<sup>a,b</sup>, A. Fernández-Teijeiro Álvarez<sup>a,b</sup>, J. Latorre García<sup>b</sup> y L. Aldamiz-Echevarría Azuara<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Oncología Pediátrica, <sup>b</sup>Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 168-170)

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad caracterizada por proliferación y activación no maligna de histiocitos y linfocitos T en el sistema reticuloendotelial. Los criterios para su diagnóstico incluyen fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia e histología con hemofagocitosis en medula ósea, bazo o ganglios linfáticos. El diagnóstico es difícil en muchos casos debido a la ausencia de algún criterio e incluso de hemofagocitosis, heterogeneidad clínica, posibilidad de regresión espontánea, frecuente antecedente infeccioso, así como la falta de un marcador específico de la enfermedad. Ante una fuerte sospecha diagnóstica, el tratamiento inmunosupresor y quimioterapia debe iniciarse precozmente para alcanzar la curación definitiva con posterior trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se presenta el caso de una niña de 2 meses, con 2 familiares fallecidos por fallo hepático fulminante de etiología desconocida que presentó fiebre, anemia, plaquetopenia, hepatosplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y alteración hepática sin hemofagocitosis clara en medula ósea, regresó espontáneamente pero sufrió reactivación a las 3 semanas y falleció tras biopsia esplénica.

## Palabras clave:

*Linfobistiocitosis hemofagocítica. Linfobistiocitosis hemofagocítica familiar. Linfobistiocitosis hemofagocítica primaria. Histiocitosis II.*

## DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) is characterized by proliferation and non-malignant activation of histiocytes and T lymphocytes in the reticuloendothelial system. Diagnostic guidelines include fever, splenomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia with hemophagocytosis in the bone marrow, spleen or lymph nodes. In many patients diagno-

sis is difficult due to the lack of diagnostic criteria, hemophagocytosis, variability of clinical presentation, spontaneous improvement and the absence of a specific marker of the disease. When there is strong clinical suspicion of FHL, chemotherapy and immunosuppressor treatment should be started early to achieve complete cure and should be followed by hematopoietic stem cell transplantation. We present the case of a 2-month-old girl who presented fever, anemia and thrombocytopenia, enlarged liver and spleen, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, and hypertransaminasemia without the finding of hemophagocytosis in bone marrow. Two of the girl's relatives had died of fulminant hepatic failure of unknown etiology. The patient improved spontaneously but presented reactivation of the disease 3 weeks later and died after splenic biopsy.

## Key words:

*Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Histiocytosis.*

## INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad rara producida por un trastorno de la regulación inmune<sup>1,2</sup>. Se clasifica dentro de las histiocitosis de clase II<sup>3,4</sup>. En los últimos años se han establecido los criterios clínicos, analíticos e histológicos para su diagnóstico<sup>5</sup> y se han identificado mutaciones genéticas<sup>6</sup> y elevaciones de citocinas características<sup>7,8</sup>. La heterogeneidad del cuadro clínico y de la evolución, así como la ausencia de un marcador específico de la enfermedad hace que el diagnóstico sea difícil de establecer en muchos casos<sup>9-11</sup>. La identificación y el tratamiento específico precoz posibilita la curación de la mayoría de los pacientes<sup>12,13</sup>. Se presenta un caso clínico de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar de evolución fatal.

**Correspondencia:** Dra. I. Astigarraga Aguirre.

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces.  
48903 Baracaldo. Vizcaya.  
Correo electrónico: iastigarraga@hcr.u.osakidetza.net

Recibido en septiembre de 2001.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2001.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 2 meses que ingresó procedente de otro centro por fiebre de pocas horas, vómitos, decaimiento con hígado y bazo de 1 cm. Como antecedentes familiares destacaban abuelos maternos consanguíneos, tío materno fallecido a los 3 meses por hepatopatía y hermana de 2 meses fallecida 5 años antes por insuficiencia hepática rápidamente progresiva, que presentó fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR), sin realizarse diagnóstico etiológico ni histológico.

En la exploración física al ingreso presentaba microadenias laterocervicales, hepatomegalia de 2 cm y esplenomegalia de 3 cm y exploración neurológica normal. En la analítica mostraba unos leucocitos de  $5,2 \times 10^3/\mu\text{l}$  (1.092 neutrófilos), anemia (hemoglobina, 7,5 g/dl), plaquetopenia  $40 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; alteración hepática (transaminasas glutamicopirúvica [GPT], 237 U/l, glutamicoxalacética [GOT], 302 U/l, gammaglutamil transpeptidasa [GGT], 250 U/l, bilirrubina total, 1,2, y directa 0,5 mg/dl) coagulación normal, con fibrinógeno 202 mg/dl y proteínas totales y albúmina disminuidas 5,2 g/dl, 3,01 g/dl, respectivamente. Los triglicéridos (125 mg/dl), lacticodeshidrogenasa (LDH) (895 U/l) y la ferritina (948 ng/ml) estaban aumentados. Los estudios microbiológicos, de aminoácidos y ácidos orgánicos fueron normales. La ecografía abdominal confirmó esplenomegalia 78 mm con resto de órganos normales. El estudio de medula ósea mostraba buena celularidad con alguna imagen de eritrofagocitosis muy aislada. Durante su ingreso recibió una transfusión de hematíes y la evolución clínica fue favorable, dándose de alta a los 9 días con hematimetría normal, GPT, 64; GOT, 90; GGT, 256 U/l; ferritina, 721 ng/ml, y triglicéridos, 278 mg/dl.

El análisis del gen de la perforina no detectó mutaciones, la actividad de las células *natural killer* (NK) estaba disminuida con defecto linfocitario citotóxico, elevación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 y 8, así como del receptor CD 25-S (8.000-10.000 U/ml).

La niña se mantuvo asintomática con normalidad analítica y disminución de triglicéridos y ferritina durante 2 semanas. Ingresó nuevamente a los 20 días por fiebre, palidez cutánea, hepatomegalia 2 cm y esplenomegalia de 5 cm. En los datos complementarios volvía a observarse anemia (hemoglobina, 8,6 g/dl), plaquetopenia,  $22 \times 10^3$ , y aumento de triglicéridos (288 mg/dl), ferritina (1.212 ng/ml), LDH (1.170 U/l) y transaminasas (GPT, 70; GOT, 135 U/l). Ante nuevo aspirado de medula ósea normal, se decidió practicar punción-biopsia esplénica con aguja fina dirigida por tomografía computarizada (TC) y se confirmó el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar por citología e histología, al observarse infiltración por linfocitos e histiocitos con eritrofagocitosis. Como complicación presentó infección, hemoperitoneo,

shock hipovolémico grave y falleció a las 48 h por fallo multiorgánico. Dada la situación de extrema gravedad de la paciente, sólo recibió dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día, sin poder iniciar quimioterapia según protocolo internacional HLH-94<sup>12</sup>. El estudio necrópsico confirmó la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar con afectación de hígado, medula ósea y tejido linfoide, así como necrosis hepática aguda masiva, hemoperitoneo, necrosis tubular aguda y focos de atelectasia pulmonar.

## DISCUSIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad rara, con una incidencia estimada en Europa de 1:50.000 niños<sup>9</sup>. Todavía muchos casos fallecen sin diagnóstico, como la hermana y el tío de la paciente. La edad de presentación más frecuente es en los primeros meses de la vida<sup>9,14</sup>, aunque puede aparecer a edades más tardías e incluso en adultos<sup>9,15</sup>. La forma familiar o primaria y la reactiva o secundaria pueden ser idénticas clínicamente y el antecedente de infección previa es frecuente en ambas<sup>11,14,16,17</sup>.

Todavía no se conoce el defecto primario causante de la enfermedad, pero se han producido importantes avances en los últimos años<sup>1,2</sup>. Se han identificado mutaciones en los cromosomas 9 y 10, fundamentalmente en el gen de la perforina, pero todavía no se encuentran alteraciones en la mayoría de los casos<sup>6</sup>. Los estudios inmunológicos muestran disminución o ausencia de actividad de células NK y linfocitos T citotóxicos y elevación de citocinas como TNF- $\alpha$ , interferón gamma, interleucinas y del receptor CD25-S<sup>8,11</sup>. La actividad de células NK y el CD25-S probablemente se incluirán como criterios diagnósticos futuros. Actualmente se considera el defecto primario en los mecanismos de apoptosis<sup>1,2</sup>.

Los datos clínicos más característicos son fiebre y esplenomegalia, en muchos casos con hepatomegalia, adenopatías y síntomas neurológicos<sup>9,10,14</sup>. El inicio como insuficiencia hepática rápidamente progresiva, que llevó a valorar la necesidad de trasplante hepático en su hermana, es menos frecuente. Los datos de laboratorio típicos son disminución de una o más series hematológicas, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia y pleocitosis en LCR<sup>9,10,14</sup>. Las alteraciones anatomopatológicas diagnósticas son infiltración difusa de linfocitos T activados e histiocitos con hemofagocitosis en medula ósea, ganglios linfáticos o bazo, sin evidencia de malignidad. Sin embargo, hasta en un tercio de los casos familiares no se encuentra hemofagocitosis y además es un hallazgo no específico ya que aparece de forma aislada en otras entidades<sup>5,9</sup>. La negatividad de los estudios de medula ósea y la ausencia de adenopatías nos llevaron a la biopsia esplénica que permitió el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, ya que la punción con aguja fina ha sido utilizada con buenos resultados<sup>9</sup>. Sin embargo, en este caso la complicación hemorrágica,

infección y fallo multiorgánico condujeron al rápido fallecimiento de la niña, antes del tratamiento específico.

Muchos pacientes no cumplen los cinco criterios diagnósticos: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia e histología con hemofagocitosis<sup>5,9,10</sup>. Además, el curso clínico puede ser rápidamente progresivo y fatal antes del diagnóstico o presentar regresiones espontáneas y reactivaciones posteriores con intervalos variables, incluso de meses o años<sup>9,14,15</sup>. Dada la gravedad y alta mortalidad precoz, ante una fuerte sospecha diagnóstica se recomienda el tratamiento específico con quimioterapia<sup>12</sup>. La decisión de iniciar el tratamiento será más difícil en pacientes sin diagnóstico definitivo o con regresiones espontáneas, dada la ausencia de un marcador específico que permita un diagnóstico rápido y seguro. La respuesta a la quimioterapia y tratamiento inmunosupresor es bien conocida<sup>12,17,18</sup> y actualmente el protocolo HLH-94 alcanza supervivencias cercanas al 50%<sup>9</sup>. Para la curación de la enfermedad se considera necesario el trasplante de progenitores hematopoyéticos, de donante familiar o no emparentado, con supervivencia del 60%<sup>13,19</sup>. A pesar de esta mejoría en el pronóstico, todavía la mortalidad de la propia enfermedad y de las complicaciones derivadas de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos es elevada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997; 130: 337-338.
- Fadeel B, Orrenius S, Henter JI. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Too little cell death can seriously damage your health. *Leukemia Lymphoma* 2001; 42: 13-20.
- Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J, by the writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-209.
- Arceci RJ. The histiocytosis: The fall of the tower of Babel. *Eur J Cancer* 1999; 35: 747-769.
- Henter JI, Elinder G, Öst A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
- Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhäll C, Samuelsson A, Janka G et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 590-597.
- Imashuku S, Ikushima S, Esumi N, Todo S, Saito M. Serum levels of interferon gamma, cytotoxic factor and soluble interleukin 2 receptor in childhood hemophagocytic syndromes. *Leukemia Lymphoma* 1991; 3: 287-292.
- Egeler Rm, Shapiro R, Loechel B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Ped Hemat Oncol* 1996; 18: 340-345.
- Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G et al, for the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. *Leukaemia* 1996; 10: 197-203.
- Hirst WJR, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergani G, Chessells JM, Strobel S et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: Experience at two UK centres. *Br J Haematol* 1994; 88: 731-739.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-357.
- Henter J-I, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara B, Filipovich A et al, for the HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-347.
- Durken M, Horstmann M, Bieling P, Ertmann R, Kabisch H, Loliger C 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: 1052-1058.
- Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-433.
- Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: How late can the onset be? *Haematologica* 2001; 86: 499-503.
- Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter J-I. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-444.
- Astigarraga I, Fdez-Teijeiro A, Garcia N, Piñan MA, Navajas A. Síndrome hemofagocítico en la infancia: a propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 289-293.
- Bezanilla JL, Estebanez S, Navajas A, Piñan MA, Sojo A, Moya E. Linfocitosis familiar hemofagocítica (LHFH): supervivencia de un caso tratado con poliquimioterapia. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 368-370.
- Bolme P, Henter JI, Winiarski J, Elinder G, Ljungman P, Lönnholm G et al. Allogeneic bone marrow transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 331-335.