

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Informe de un caso de síndrome linfoproliferativo ligado a X

María Argelia Escobar Sánchez,* Deneese Abigail González Miranda**

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una condición de hiperinflamación causada por una proliferación descontrolada de linfocitos e histiocitos activados por citocinas. Existen criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos para establecer el diagnóstico de esta enfermedad, de la que hay dos tipos, la forma *familiar* (LHHF), que está determinada genéticamente y se asocia con inmunodeficiencias primarias, como los síndromes de Chédiak-Higashi, Griscelli y linfoproliferativo ligado a X (Duncan), y las *adquiridas*, que son secundarias a infecciones, neoplasias y enfermedades reumatólogicas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 2 años 9 meses de edad con antecedente de un hermano varón fallecido a los 8 meses con diagnóstico *post mortem* de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Originario y residente de Guerrero, a los tres meses de edad inició su padecimiento final con dermatitis caracterizada por pápulas eritematosas diseminadas a la cabeza, el tórax y las extremidades, posteriormente presentó fiebre y bicitopenia. Se realizó biopsia de médula ósea y de ganglio linfático con diagnóstico de mielofibrosis y metaplasia mieloide, respectivamente. Los exámenes

de laboratorio con Hb de 1.6 g/dL, Hto 6.4%, plaquetas 21,000 y leucocitos 2,500.

El paciente falleció y el estudio *post mortem* mostró macroscópicamente aumento de tamaño del hígado, bazo y ganglios linfáticos. Los diferentes cortes del sistema fagocítico mononuclear mostraron, por microscopía de luz, infiltración difusa de linfocitos e histiocitos, muchos de ellos con hemofagocitosis. La inmunohistoquímica mostró inmunofenotipo T en los linfocitos y los macrófagos expresaron CD68, S100 y LMP-EBV; hubo ausencia de perforina (Figura 1).

DISCUSIÓN

En este caso consideramos que puede aplicarse el término de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, probablemente síndrome linfoproliferativo ligado a X, con base en el antecedente de un hermano varón con criterios clínicos, de laboratorio y morfológicos similares a los que se encontraron en nuestro paciente, además de la expresión de la proteína latente de membrana que apoya la susceptibilidad de estos pacientes a la infección letal por virus de Epstein Barr y la ausencia de expresión de perforina.

La linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por función defectuosa de las células del sistema fagocítico mononuclear, de los linfocitos T y de las células NK. La forma primaria se asocia con alteraciones genéticas como se muestra en el Cuadro 1.

La forma secundaria no suele tener un sustrato genético, pero el evento puede ser desencadenado por procesos neoplásicos, infecciosos o autoinmunológicos; en este último grupo de afecciones se ha preferido utilizar el término de síndrome de activación macrofágica.

Existe controversia en cuanto a separar las linfohistiocitosis hemofagocíticas primarias o familiares y secundarias o adquiridas, ya que estas últimas después

* Médica patóloga adscrita, Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

** Residente de patología pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. María Argelia Escobar Sánchez. Correo electrónico: patholmaria@hotmail.es
Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Escobar-Sánchez MA, González-Miranda DA. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Informe de un caso de síndrome linfoproliferativo ligado a X. Patología Rev Latinoam 2010;48(4):256-257.

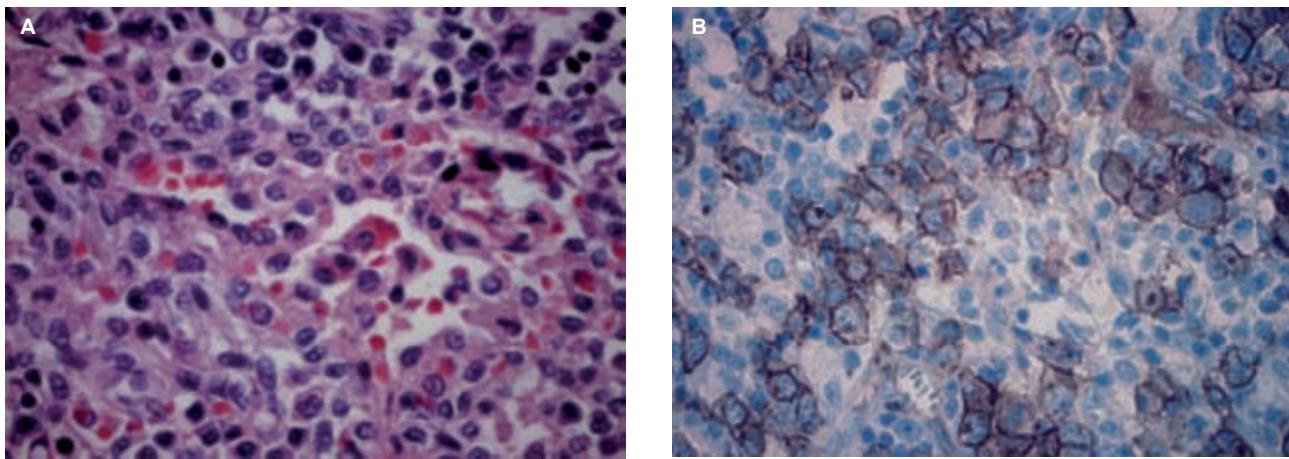


Figura 1. A. Evidencia de hemofagocitosis en ganglio linfático (HE). B. Linfocitos T infectados que muestran inmunotinción positiva en membrana para LMP-1. Esta figura aparece a color en el anexo 6 de este número.

Cuadro 1. Genes afectados en la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar según la Sociedad Americana de Hematología

Enfermedad	Localización cromosómica	Gen asociado	Función del gen
Linfohistiocitosis hemofagocítica con defectos en la vía de citotoxicidad mediada por gránulos/perforina			
FHLH 1	9q21.3-22	Desconocido	Desconocida
FHLH 2	10q21-22	Perforina (PRF1)	Inducción de la apoptosis
FHLH 3	17q25	MUNC 13-4	Vesícula primaria
FHLH 4	6q24	STX11	Transporte de vesícula
Síndrome de Griscelli tipo 2		Rab27A	Acoplamiento de vesícula
Síndrome de Chediak-Higashi	15q21	RAB27A	Transporte de vesícula
Síndrome de Chediak-Higashi II	1q42.1-q42.2	LYST	Transporte de vesícula
Síndromes ligados a X asociados con linfohistiocitosis hemofagocítica			
XLP 1		SH2D1A (SAP)	Transducción de señales y
XLP 2		BIRC4 (XIAP)	activación de linfocitos

de todo el proceso de liberación de mediadores químicos por las células afectadas (NK, linfocito T, histiocitos), a la larga presentan también un defecto en la estructura de las proteínas, específicamente en la perforina.

Asimismo, el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria se basa en los mismos criterios clínicos, de laboratorio y morfológicos que la forma primaria, por lo que, probablemente, el término de *activación macrofágica* debe aplicarse no sólo a las enfermedades autoinmunológicas, sino a todas las formas de linfohistiocitosis hemofagocítica en las que pueda demostrarse una causa desencadenante, como neoplasia, histiocitosis de células de Langerhans o infecciones, principalmente virales. Por otra parte, también es posible que a futuro se demuestre que ambas formas tienen un sustrato genético

y dependa de la gravedad de éste para responder o no al factor desencadenante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 2007;166:95-109.
2. Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Am Soc Hematol Educ Program 2009:127-131.
3. Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: When the immune system runs amok. Klin Padiatr 2009;221:278-285.
4. Grom A., Mellins E. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol 2010;22:561-566.
5. Deane S, Selmi C, Teuber S. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:109-120.