

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR: UN RETO DIAGNÓSTICO

C. García-Dabrio¹, R. Ayats¹, N. Pujol-Moix¹, C. Martínez¹, A. Aventín¹, R. Cedeño², J.F. Nomdedeu¹, I. Badell²

¹ Servei Hematologia Laboratori; ² Pediatric Hematology and Oncology. Servei de Pediatria.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La LHH es una rara enfermedad, y posiblemente infradiagnosticada, a consecuencia de su cuadro clínico inespecífico. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada debida a la activación de macrófagos y linfocitos T que produce un estado de hiperproteinemia, y actividad hemofagocítica.

Caso Clínico: Presentamos un caso de sospecha de LHHF asociado a infección por parvovirus B19 y adenovirus en un varón de 19 meses con fiebre de 6 días, pancitopenia y hepatoesplenomegalia; sin antecedentes familiares ni consanguinidad. En el hemograma destacaba una pancitopenia de 367 leucocitos/mm³ (110 PMN), Hb: 7,93 g/dl y 69,800 plaquetas/mm³; bioquímica: PCR >320mg/L, ferritina: 777µg/ml, triglicéridos: 65,49mg/dl, proteínas: 47,2g/L; Coagulación: INR: 1,59, fibrinógeno: 1,53g/L. Serologías: CMV: IgG positivo, IgM negativo; VEB: IgM negativo; HHV6: IgM negativo; Virus B19: IgM negativo; Micoplasma: negativo; HIV-1 y HIV-2: negativo; Leishmania: negativo; Toxoplasma: IgG+IgM negativo; PCR parvovirus B19: positiva. LCR: normal. Gram y cultivo: negativo. HSV1 y 2: negativo; Enterovirus: negativo. Estudio virológico en heces y aspirado nasofaríngeo: Adenovirus positivo. Se encontró una población de linfocitos activados por citometría de flujo (HLA-DR+ y CD25+, cadena α del receptor de la IL-2). La ecografía abdominal confirmó hepatomegalia de 8 cm y esplenomegalia de 10 cm. La punción-aspiración de la médula ósea demostró buena celularidad y algún macrófago con fenómeno de hemofagocitosis, cariotipo normal. Estudio de mutaciones genéticas (gen PRF1) y estudios funcionales linfocitarios: pendientes. Ante la gravedad del cuadro, se inició tratamiento de forma precoz, en el día +1 del ingreso, según protocolo HLH 2004, con dexametasona, ciclosporina y VP-16, acompañándose de antibióticos, inmunoglobulinas ev y hemoderivados, según necesidades. Presentando buena evolución clínica, quedándose afebril con recuperación hemoperiférica de las tres series alrededor del 12º día de iniciar tratamiento inmunopresor y descenso de niveles de ferritina, dándose el alta a los 15 días. Con un seguimiento de 2 meses, permanece asintomático con hemogramas normales y sin evidencia de reactivación. Tiene hermana HLA histocompatible, y si se confirma la forma familiar, se considerará el TPH.

Discusión: Los criterios diagnósticos de la LH son los establecidos por la Histiocyte Society. A los 5 criterios iniciales establecidos en 1991, se añadieron 3 en 2004 (Tabla 1). Se deben cumplir 5 de los 8 criterios, aunque los pacientes con un diagnóstico molecular no necesitarían cumplirlos. Nuestro paciente reunía 6 de los 8. **Conclusión:** La LHHF es una entidad poco frecuente, de muy difícil diagnóstico y elevada mortalidad, es necesario incluirla dentro del diagnóstico diferencial en todo niño con fiebre, pancitopenia y esplenomegalia. La publicación de casos puede ayudar a que mantengamos en nuestras mentes esta posibilidad diagnóstica.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica (protocolo de 2004 para linfohistiocitosis hemofagocítica)

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Historia familiar o defecto genético conocido |
| 2. Criterios clínicos y de laboratorio (al menos 5 de 8): |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Esplenomegalia • Citopenias (≥ 2 líneas celulares): Hb <9 g/dl (o <10 g/dl en RN); plaquetas <100×10⁹/l; neutrófilos <1×10⁹/l • Hipertrigliceridemia (≥ 265 mg/dl) o hipofibrinogenemia (<1,5 g/l) • Ferritina ≥ 500 µg/l • CD25 soluble ≥ 2.400 U/ml • Citotoxicidad por células NK disminuida o ausente • Hemofagocitosis en la médula ósea, LCR, bazo o ganglios |

Apoyan el diagnóstico otros datos como la presencia de sintomatología neurológica con un LCR con moderada pleocitosis o hiperproteinorraquia, elevación de las aminotransferasas e hiperbilirrubinemia, LDH >1.000 U/l. El protocolo HLH-94 no incluía ferritina, CD25 soluble y citotoxicidad por células NK como criterios diagnósticos