

COMUNICACIÓN BREVE

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar: hallazgos neurorradiológicos

E. Doménech Abellán^{a,*}, M.Á. López Pino^b, I. Solís Muñiz^b y E. García Esparza^b

^aServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 17 de mayo de 2009; aceptado el 26 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Linfohistiocitosis
hemofagocítica;
Resonancia
magnética;
Difusión

KEYWORDS

Hemophagocytic
lymphohistiocytosis;
MRI;
Diffusion-weighted
imaging

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome clínico raro, posiblemente infradiagnosticado, más frecuente en niños. Pueden ser cuadros agresivos y evolucionar en poco tiempo a fallo multiorgánico letal. Simula cuadros de sepsis infecciosa, aunque con peor respuesta y evolución. Se debe sospechar ante un niño pequeño con fiebre persistente de origen desconocido, afectación del estado general, hepatoesplenomegalia, citopenias, aumento de triglicéridos y ferritina y disminución del fibrinógeno. En la resonancia magnética cerebral se puede apreciar un realce difuso leptomeníngeo y perivascular, áreas parcheadas hiperintensas en T2 en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales y atrofia cerebral. La secuencia de difusión es útil en la estadificación de las lesiones. Presentamos un caso clínico de LHH familiar de evolución mortal y realizamos una revisión bibliográfica de las características clínicas, anatomopatológicas y radiológicas de esta entidad.

© 2009 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Neuroradiological findings

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HL) is a rare syndrome, although more common in children, that may be underdiagnosed. The clinical presentation can be aggressive, and patients may rapidly develop lethal multiple organ failure. ...HL simulates the presentation of infectious sepsis, although the response to treatment and evolution are worse. HL should be suspected in young children with persistent fever of unknown origin, general malaise, hepatosplenomegaly, cytopenia, elevated triglycerides and ferritin, and decreased fibrinogen. Brain MRI shows diffuse leptomeningeal and perivascular enhancement, patchy areas of hyperintensity in the white matter of both cerebral hemispheres on T2-weighted sequences, and cerebral atrophy. Diffusion-weighted sequences are useful for

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ernesto-rx@hotmail.com (E. Doménech Abellán).

staging the lesions. We present a fatal case of familial HL and review the literature about the clinical, histological, and radiological characteristics of this disease.

© 2009 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), infrecuente en la práctica clínica, es interesante por su comportamiento agresivo y mal pronóstico. Existen formas genéticas y adquiridas.

La LHH familiar es una enfermedad rara, de probable herencia autosómica recesiva, cuya incidencia anual se estima en un caso por millón de niños¹. Suele comenzar por debajo de los 2 años (el 65% en menores de 6 meses)¹. Se debe a una proliferación benigna de histiocitos y linfocitos activados con fagocitosis intensa de las células hematopoyéticas.

Sus manifestaciones clínicas son inicialmente inespecíficas. Suelen ser lactantes con fiebre de origen desconocido resistente a antibióticos, retraso ponderal, palidez, anorexia e irritabilidad, frecuentemente con hepatoesplenomegalia. Puede haber linfadenopatías, exantema maculopapular o púrpura, pancitopenia y trastornos de la coagulación¹. La afectación del sistema nervioso es constante y puede manifestarse con irritabilidad, trastorno de consciencia, convulsiones, ataxia, nistagmo o signos de hipertensión intracraneal².

La evolución es generalmente mortal, aunque puede presentar remisiones clínicas parciales antes de cursar fulminantemente.

Los hallazgos neurorradiológicos más comunes incluyen múltiples lesiones con realce nodular o anular, realce leptomeníngeo, lesiones parenquimatosas confluyentes, ventriculomegalia, edema difuso y atrofia³.

El tratamiento combina la quimioterapia y el trasplante de médula ósea⁴. La quimioterapia puede producir remisiones transitorias al frenar la proliferación celular y corregir las alteraciones inmunológicas que inducen la activación incontrolada de las células T y los macrófagos. La supervivencia a los 5 años es sólo del 10%⁵.

Presentamos un caso de LHH familiar de muy mala evolución y revisamos sus características clínicas, anatomopatológicas y radiológicas.

Presentación del caso

Niña de 4 años que acudió a urgencias con fiebre, alteración del comportamiento, hiporexia y alteraciones oculomotoras con estrabismo convergente derecho de 3 semanas de evolución. Desde los 2 años presentaba episodios recidivantes sin filiar de trombocitopenia, leucocitopenia y esplenomegalia, con cuadros infecciosos asociados.

En las exploraciones física y analítica presentaba hepatoesplenomegalia, edema de papila bilateral, leucocitopenia, anemia, trombocitopenia, aumento de triglicéridos y ferritina y disminución del fibrinógeno. Los estudios microbiológico y de autoinmunidad fueron negativos. La biopsia de la médula ósea mostró macrófagos con hemofagocitosis.

Al ingreso, la TC de cráneo mostró una microhemorragia capsulolenticular derecha y múltiples lesiones hipodensas subcorticales. La resonancia magnética (RM) demostró lesiones hiperintensas en T2 en los centros semiovais, en la región subcortical frontal derecha, con difusión

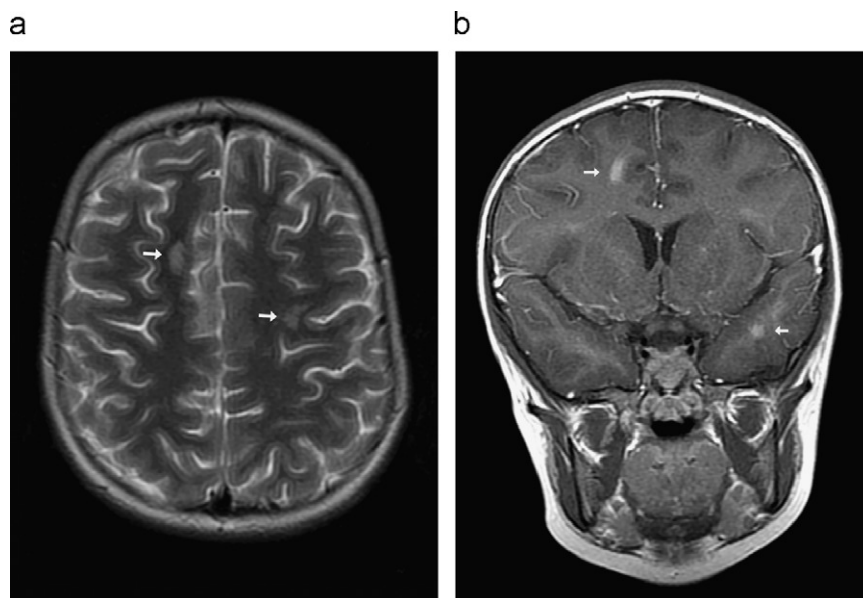


Figura 1 a) Resonancia magnética, plano axial, imagen potenciada en T2. Lesiones hiperintensas en sustancia blanca de centros semiovais (flechas). b) Plano coronal, imagen T1 con contraste intravenoso. Realce de las lesiones en sustancia blanca (flechas).

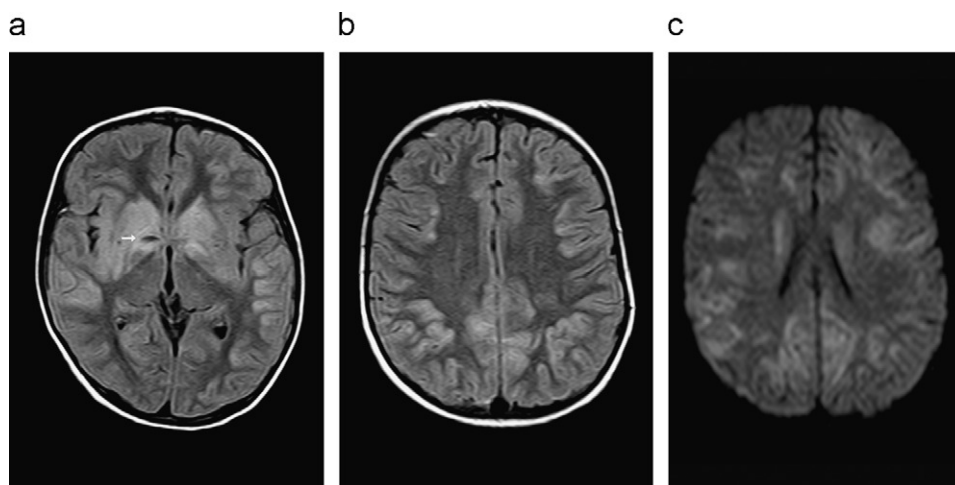


Figura 2 a) Resonancia magnética realizada al cabo de una semana, plano axial, secuencia T2 FLAIR. Áreas de hiperseñal bilateral en los ganglios de la base con tálamos respetados. Pequeña imagen focal hipointensa por resto de hemorragia en núcleo pálido derecho (flecha). b) Plano axial, secuencia T2 FLAIR. Múltiples lesiones hiperintensas corticospinales, hemisféricas bilaterales. c) Plano axial, imagen de difusión B1000. Restricción de la difusión de las múltiples lesiones corticospinales hemisféricas bilaterales, indicativo de edema citotóxico. FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

restringida y captación focal del contraste paramagnético (fig. 1).

Ante la sospecha clínica y radiológica de encefalitis se inició tratamiento con corticoides, inmunoglobulinas y aciclovir. La paciente evolucionó mal clínica y analíticamente, con varias crisis parciales secundariamente generalizadas, hemiparesia izquierda y disminución del nivel de consciencia. Una nueva RM cerebral una semana después mostró un empeoramiento radiológico, con aumento en extensión y número de las lesiones de sustancia blanca, y afectación de la interfase sustancia gris-sustancia blanca. Como nuevo hallazgo, destacó la afectación bilateral de los ganglios basales. Todas estas lesiones presentaban difusión restringida y realce (fig. 2).

Por los datos clínicos, analíticos y los estudios de la médula ósea y los anticuerpos, se sospechó una LHH. La función de las células *natural killer* (cNK) estaba disminuida. En la citometría, la expresión de perforinas en los linfocitos T citotóxicos y las cNK fue nula. El estudio genético reveló 2 mutaciones del gen *PRF1* (heterocigoto compuesto), lo que estableció el diagnóstico de LHH familiar.

Los controles mensuales con RM durante los 3 meses siguientes mostraron una disminución progresiva del volumen cerebral, sobre todo de la sustancia blanca, necrosis cortical laminar de predominio temporal, encefalomalacia quística temporal y colecciones subdurales bilaterales (fig. 3). La paciente progresivamente desarrolló un grave empeoramiento del nivel de consciencia, así como hemiparesia izquierda con crisis parciales secundariamente generalizadas refractarias a la terapéutica.

Discusión

La LHH es un síndrome clínico raro, posiblemente infradiagnosticado, más frecuente en niños. Pueden ser cuadros agresivos y evolucionar en poco tiempo a fallo multiorgánico letal. Simula cuadros de sepsis infecciosa, aunque con peor respuesta.

El diagnóstico de esta entidad puede establecerse si existe un diagnóstico molecular confirmado y se cumplen 5 de los 8 criterios siguientes: citopenia que afecta a 2 o más líneas, fiebre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad, hiperferritinemia, ausencia o baja actividad de las cNK y elevación del CD25⁶.

Existen 3 grados anatomopatológicos de afectación neurológica: grado I: infiltración leptomenínea por linfocitos e histiocitos; grado II: infiltración leptomenínea y afectación del parénquima adyacente con infiltración perivascular, y grado III: infiltración masiva por linfocitos e histiocitos y necrosis tisular³.

La LHH familiar se debe sospechar por la clínica (niño pequeño con fiebre persistente de origen desconocido, afectación del estado general y hepatoesplenomegalia) y por los hallazgos de laboratorio (citopenias [evolucionan a pancitopenia resistente a tratamientos sustitutivos], hipertrigliceridemia, ferritina elevada y fibrinógeno bajo). Puede haber disfunción de la inmunidad celular con disminución de la actividad de las cNK⁷.

Para confirmar el diagnóstico, se requiere demostrar la existencia de infiltrado linfohistiocítico con eritrofagocitosis en la médula ósea, líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos, el hígado o el bazo⁸. Debe existir historia familiar documentada de otro miembro afectado, aunque dada la herencia autosómica recesiva, puede no haber antecedentes. Es importante detectar formas secundarias de la enfermedad y realizar una exhaustiva búsqueda para identificar un posible agente infeccioso causal, enfermedades autoinmunes o enfermedades malignas, como el linfoma.

Su importancia radica en su posible gravedad, pues en poco tiempo pueden cursar de forma fulminante con un fallo multiorgánico letal, antes de que sea posible establecer un diagnóstico⁹.

La afectación del sistema nervioso central se produce frecuentemente y condiciona un pronóstico muy grave.

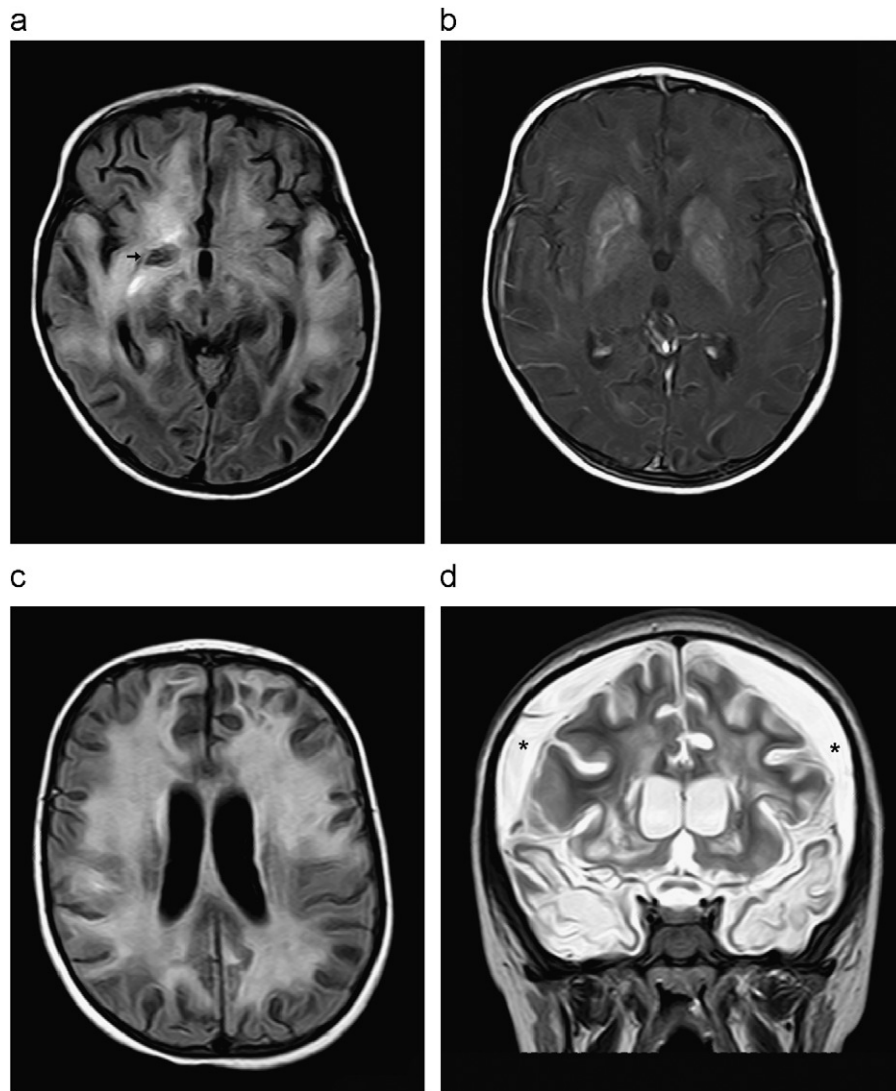


Figura 3 a) Resonancia magnética (RM) realizada un mes después, plano axial, secuencia T2 FLAIR. Extensas lesiones hiperintensas corticosubcorticales hemisféricas bilaterales y en los ganglios basales. Lesión hemorrágica en núcleo lenticular derecho en evolución (flecha). b) Plano axial, secuencia T1-técnica de contraste por transferencia de magnetización con contraste intravenoso. Marcado realce en los ganglios basales bilaterales. c) RM realizada 2 meses después, plano axial, secuencia T2 FLAIR. Extensas lesiones hiperintensas en sustancia blanca periventricular y subcortical, prominencia de surcos y discreta ventriculomegalia, indicativo de atrofia cerebral. d) RM realizada 3 meses después, plano coronal, secuencia T2. Colecciones subdurales hemisféricas bilaterales (*). Múltiples lesiones hiperintensas en sustancia blanca con evolución a encefalomalacia quística en región temporal bilateral. Atrofia corticosubcortical.

En la TC craneal, la LHH se puede manifestar como edema cerebral difuso, lesiones de baja atenuación en sustancia blanca, atrofia cerebral y calcificaciones. Algunas de las lesiones hipodensas parenquimatosas muestran un realce nodular o en anillo tras el contraste¹⁰. La pérdida de volumen cerebral condiciona una dilatación del sistema ventricular o colecciones líquidas subdurales. En algunas ocasiones se produce una hidrocefalia comunicante secundaria a la infiltración meníngea por los linfocitos y los histiocitos. Las calcificaciones suelen ser lineales giriformes en la zona de unión sustancia gris-sustancia blanca.

En la RM cerebral se puede apreciar un realce difuso leptomeníngeo y perivascular debido a la infiltración de las meninges y de la región perivascular por los histiocitos y los

linfocitos. También se manifiesta con áreas parcheadas hiperintensas en T2 en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales con patrón nodular laminado (centro hiperintenso y periferia hipointensa) y una pérdida de volumen cerebral y cerebeloso. En algunos casos puede aparecer un realce nodular o en anillo de las lesiones parenquimatosas debido al daño de la barrera hematoencefálica asociado con desmielinización activa.

Los estudios de difusión son útiles, ya que nos pueden orientar sobre el estadio de las lesiones. Durante los primeros estadios suele existir restricción de la difusión y la desmielinización aguda. Durante estadios posteriores suele haber aumento de la difusión de las lesiones de sustancia blanca, ocasionado por necrosis tisular^{11,12}. La

espectroscopia puede mostrar un pequeño pico de lactato, una disminución de N-acetilaspártato y un aumento de la colina en las áreas afectadas³.

En nuestra paciente destacaba la afectación de los ganglios basales, que evolucionó hacia necrosis estriatal bilateral, hallazgo poco frecuente en esta enfermedad⁵. Finalmente, desarrolló una marcada pérdida de volumen cerebral, sobre todo a expensas de la sustancia blanca, con atrofia cortico-subcortical y ventriculomegalia, con evolución hacia encefalomalacia quística de ambos lóbulos temporales, necrosis cortical laminar y colecciones subdurales bilaterales.

Los hallazgos neurorradiológicos de la LHH no son suficientemente específicos para asegurar el diagnóstico. Por tanto, debe considerarse un diagnóstico diferencial muy amplio con entidades como el absceso cerebral, metástasis, la esclerosis múltiple, el linfoma, la encefalomielitis aguda diseminada u otras meningoencefalitis, la leucoencefalopatía inducida por quimioterapia, el glioma maligno, el infarto cerebral agudo y el maltrato infantil³. Es fundamental un diagnóstico precoz de la enfermedad, una cuidadosa determinación de la gravedad y una monitorización de la respuesta al tratamiento mediante estudios neurorradiológicos, ya que los hallazgos en imagen están muy relacionados con el curso clínico de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Autorías

Ernesto Doménech Abellán, Miguel Ángel López Pino, Inés Solís Muñoz y Elena García Esparza han contribuido en la concepción y el diseño del trabajo, en la obtención de los datos y en su análisis e interpretación. Han intervenido en la redacción del trabajo y en su revisión crítica, y han hecho aportaciones intelectuales relevantes.

Todos los autores han dado la aprobación final al manuscrito.

Bibliografía

1. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1997;130:352-7.
2. 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.
3. Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2007;37:1110-7.
4. Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: A single center study of 22 cases. *Blood*. 1991;78:51-4.
5. Kollias S, Ball Jr. WS, Tzika AA, Harris RE. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: Neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. *Radiology*. 1994;192:743-54.
6. Weisfeld-Adams JD, Frank Y, Havalad V, Hojsak JM, Posada R, Kaicker SM, et al. Diagnostic challenges in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease. *Childs Nerv Syst*. 2009;25:153-9.
7. Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filiporich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res*. 1998;44:465-8.
8. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Sem Oncol*. 1991;18:29-33.
9. Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ, Muñoz Sáez M, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr*. 2002;56:165-7.
10. Munoz Ruano MM, Castillo M, Brain CTMR. Imaging in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:802.
11. Ozgen B, Karli-Oguz K, Sarikaya B, Tavit B, Gurgey A. Diffusion-weighted cranial MR imaging findings in a patient with hemophagocytic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1312-4.
12. Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings. *Korean J Radiol*. 2007;8:78-81.