

Asociación de una leucemia linfoblástica tipo T con una histiocitosis hemofagocítica

Por:

Dr. PORFIRIO HERNÁNDEZ*, **Dr. JOSÉ CARNOT'** y **Lic. CARLOS CRUZ****

Hernández, P. y otros. *Asociación de una leucemia linfoblástica tipo T con una histiocitosis hemofagocítica.* Rev Cub Med 21: 4, 1982.

Se describe un paciente que tenía la asociación de una leucemia linfoblástica de la variedad T con una histiocitosis hemofagocítica. Se señala que las enfermedades hemáticas asociadas con histiocitosis han sido leucemias linfoides agudas, leucemias linfoides crónicas, enfermedad de Hodgkin, leucemia mielomonocítica aguda y linfoma de Lennert. Las opiniones en cuanto a la naturaleza de la asociación se encuentran divididas. Unos autores apoyan el carácter reaccional benigno de la histiocitosis, mientras que otros la consideran una condición maligna. Se comentan las diferentes hipótesis emitidas para tratar de explicar esta asociación.

En fecha reciente se han comunicado varios casos de la asociación de histiocitosis con leucemias y linfomas.¹⁻¹¹ Esta histiocitosis presenta caracteres semejantes a los que se observan en la histiocitosis maligna. Las enfermedades hemáticas asociadas han sido leucemias linfoides

* Médico especialista. Departamento de Clínica de Adultos. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana.

Licenciado en biología. Departamento de Inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana.

agudas (LLA),¹¹¹ linfoides crónicas,^{3,15} una leucemia de la variedad mielomonocítica aguda,¹ enfermedad de Hodgkin,¹ y el linfoma de Lennert.

Varias de las LLA con histiocitosis pertenecen a la variedad TV"⁸ Diversas hipótesis se han señalado para tratar de esclarecer el origen de la aparición de una histiocitosis conjuntamente con un proceso hemático maligno, sin que hasta el momento se hayan obtenido conclusiones definitivas.

En este trabajo comunicaremos la coexistencia de una histiocitosis hemofagocítica con una LLA de tipo T, observada desde el inicio de la enfermedad y se comentan las distintas posibilidades planteadas para explicar esta asociación.

Informe del caso

Paciente del sexo masculino, de la raza blanca, de 16 años de edad, que ingresó por fiebre, astenia y anorexia. Los datos positivos encontrados en el examen físico fueron: palidez ligera, pequeñas adenopatías cervicales, hepatomegalia que rebasaba 3 cm el reborde costal derecho y un bazo palpable 2 cm por debajo del reborde costal izquierdo.

Los exámenes realizados al ingreso mostraron: hemoglobina 10,4 g%; reticulocitos 0, 6%; plaquetas 38 000/mm³, leucocitos 100 000/mm³; con el siguiente diferencial: linfoblastos 72%; linfocitos 20%; mielocitos 3% y segmentados 5%. En el medulograma se encontró un 85% de linfoblastos y un 5% de histiocitos que se detectaban como grandes células claras que contrastaban con la coloración más oscura de las células linfoides (figura 1). En muchos histiocitos se apreciaba material fagocitado constituido por restos

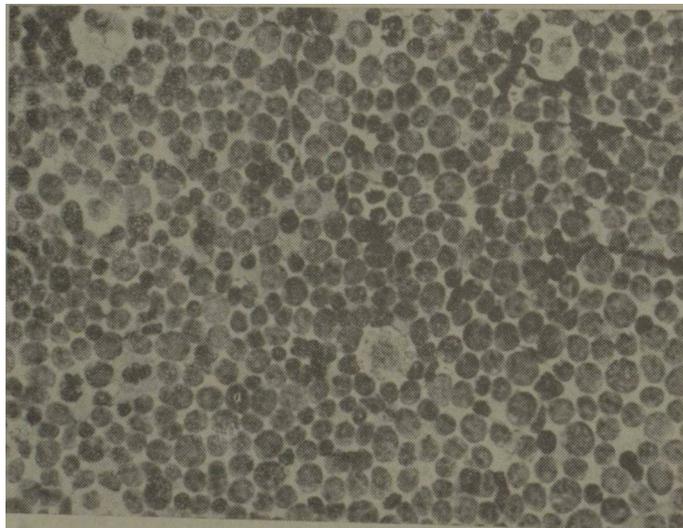


Figura 1

Presencia de histiocitos en la médula ósea infiltrada por linfoblastos. En algunos histiocitos se observa material fagocitado (May-Grünwald-Giemsa x 400).

celulares, células linfoides bien delimitadas y en algunos de ellos había eritrofagocitosis (figuras 2, 3, 4). Se hizo el diagnóstico de LLA con aumento de histiocitos. La biopsia medular percutánea confirmó la infiltración leucémica, así como la existencia de histiocitos con eritrofagocitosis. La biopsia de un ganglio cervical mostró la extensión pericapsular de células linfoides jóvenes, así como la presencia de histiocitos con fagocitosis activa.

El estudio de los marcadores inmunológicos de las células linfoides comprobó un 77% de células en periferia y un 75% en médula que formaban rosetas espontáneas con hematíes de carnero (rosetas E), lo que indicaba el carácter T de esta leucemia.¹⁹ La roseta inmune (roseta EAC) realizada con suero humano como fuente de complemento, lo que permite detectar los receptores para la fracción C3b, fue de 28% en la sangre periférica y de 26% en la médula. Cuando se usó suero de ratón como fuente de complemento para investigar los receptores para el fragmento C3d, se observó un 23% de rosetas en sangre periférica y un 22% en la médula ósea.

Las coloraciones citoquímicas del PAS, sudán y peroxidasa fueron todas negativas.

Las radiografías óseas eran normales. El estudio radiográfico del tórax demostró un ensanchamiento del mediastino. La evaluación de la hemostasia sólo indicó las alteraciones secundarias a la trombocitopenia existente.

El resto de los exámenes realizados dieron resultados normales con excepción de los siguientes: ácido úrico 11,5 mg%, hierro sérico 189 mcg%, cobre sérico 211 mcg%, muramidasa 21 mg/ml de plasma (normal 6-12 mg/ml de plasma).

El caso se valoró como de mal pronóstico y se inició el tratamiento con prednisona (40 mg/m²/diario), vincristina (1,5 mg/m² semanal) y rubidomicina (30 mg/m² semanal). Después de 4 semanas de tratamiento no se había logrado la remisión y el paciente mantenía un 50% de células blásticas en la médula ósea con ligera disminución del número de histiocitos. Concluidas seis semanas de tratamiento sin respuesta favorable se

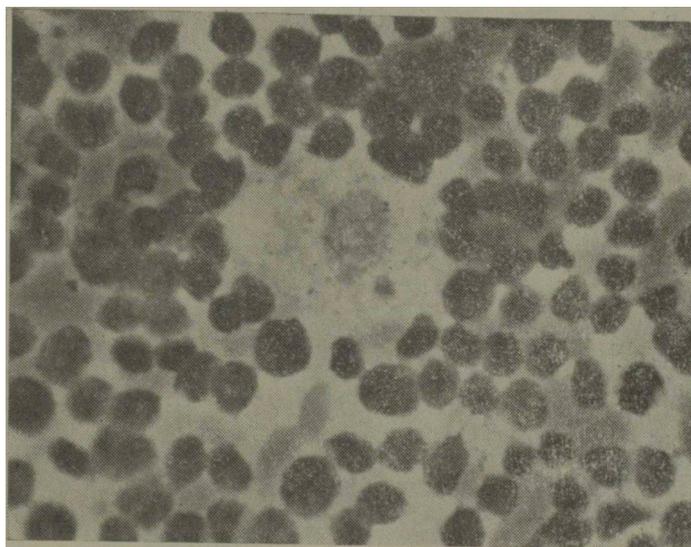


Figura 2
Histiocito con material fagocitado en su citoplasma (May-Grünwald-Giemsa x 1 000).

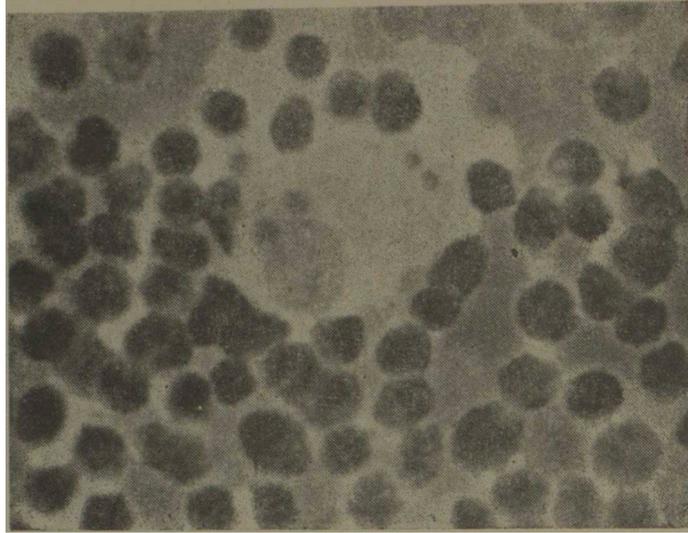


Figura 3
Histiocito con restos celulares en su citoplasma (May-Grün-wald- Giemsa x 1 000).

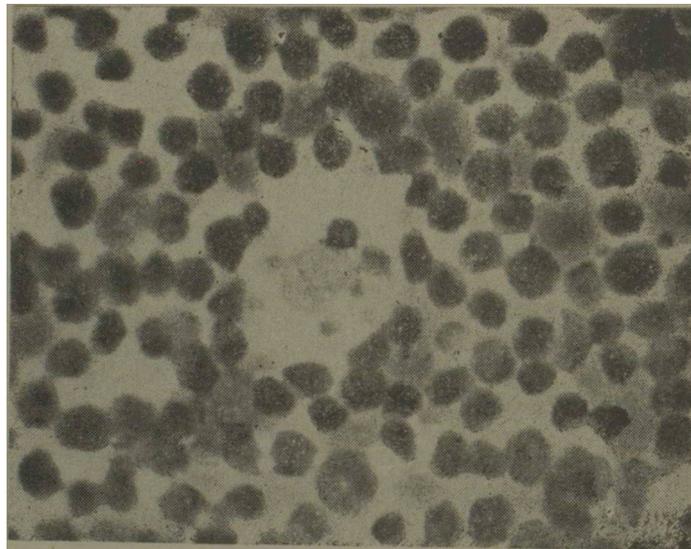


Figura 4
Histiocito con células linfoides incluidas en el citoplasma (May- Grünwald- Giemsa x 1 000).

cambió para la combinación de ciclofosfamida y citosina arabinósido, a la que posteriormente se asoció L asparaginasa El paciente falleció nueve meses después del inició de su enfermedad, sin que se hubiese logrado ningún tipo de remisión No pudo hacerse el estudio necrópsico.

COMENTARIOS

Se ha podido comprobar que las LLA en el aspecto inmunológico constituyen un grupo heterogéneo.⁹

De acuerdo con diferentes autores del 15 al 25% de los pacientes con LLA tienen en los linfoblastos marcadores celulares de tipo T (LLA-T). Esta variedad de leucemia se asocia generalmente con signos reconocidos como de mal pronóstico en las LLA.

La histiocitosis maligna fue descrita en 1939-¹ y constituye una enfermedad infrecuente, de la que se han comunicado en la actualidad alrededor de 300 casos.¹⁴ Al inicio fue llamada reticulosis histiocítica medular, pero posteriormente se han utilizado diferentes nombres para describir la enfermedad. A partir de 1973 el término de histiocitosis maligna se ha venido usando con mayor frecuencia.⁷

En los últimos años se han descrito dos síntomas cuyos caracteres tienen cierta semejanza con la histiocitosis maligna. En uno de ellos la histiocitosis es autolimitada y secundaria a infecciones principalmente las de tipo viral.^{15 -n²²} La histiocitosis reactiva puede observarse también en algunos procesos hemolíticos.²ⁿ En el otro grupo se incluyen los casos en que la histiocitosis se asocia con un proceso maligno fundamentalmente leucemias y linfomas.^{1-11,13,18} Esta asociación se comunicó por primera vez en 1959.¹¹ Es de destacar que entre los pocos casos observados de LLA con histiocitosis, una parte corresponde a varones jóvenes con LLA-T, donde la histiocitosis se ha presentado generalmente como una complicación preterminal. También se ha encontrado histiocitosis en LLA de la variedad nula y en leucemias linfoides crónicas de tipo B y en raras ocasiones de tipo T.¹⁰ En nuestro paciente las dos alteraciones coexistían desde el principio, mientras que en otros enfermos al parecer la LLA siguió a la histiocitosis.⁸

Se ha señalado que la LLA y la histiocitosis pueden ser dos procesos independientes que aparecen en un mismo paciente. Sin embargo, esto se ha considerado como una posibilidad muy remota.⁰ En general se cree que constituye un hecho que no es casual, pero la relación que existe entre las dos alteraciones se mantiene por el momento en discusión.

Las opiniones en cuanto a la naturaleza de esta asociación se encuentran divididas, pues mientras unos apoyan el carácter benigno y reaccional de la histiocitosis, otros la valoran como una condición realmente maligna.

La posibilidad de una confusión diagnóstica ha sido desechada. Se ha sugerido que la histiocitosis pudiera ser inducida por los medicamentos usados en la leucemia, en forma similar a como puede desarrollarse una leucemia aguda en los enfermos tratados con citostáticos, al parecer por

el daño ocasionado a líneas celulares previamente sanas. Esta responsabilidad se descarta tomando en cuenta los casos en que la LLA y la histiocitosis han coexistido sin relación con medicamentos, como fue en nuestro paciente, y por aquellos enfermos que sólo han recibido prednisona, pues no existen comunicaciones en la literatura del desarrollo de una histiocitosis secundaria a este producto."

Un señalamiento hecho por algunos autores es la posibilidad de que la LLA y la histiocitosis emerjan de una célula progenitora maligna común para ambas entidades.*⁵ Sin embargo, hay evidencias de interrelación directa y transiciones entre estados linfoproliferativos y los clasificados tradicionalmente como reticulares o histiocíticos. Algunos de estos últimos se conoce hoy que realmente representan linfocitos B transformados que mantienen sus marcadores linfoides y por lo tanto, son en realidad tumores linfoides y no histiocíticos, como se pensaba, atendiendo sólo a su citomorfología. Por esto es importante que en las oportunidades donde se asocian síndromes linfoproliferativos con histiocitosis se haga un estudio detallado de los marcadores de superficie y otras características funcionales morfológicas y contribuir a explicar la naturaleza de la relación existente entre ambos procesos.⁷ El análisis citogenético de ambas poblaciones celulares pudiera también ofrecer datos valiosos.

En los casos con LLAT se ha planteado que los linfoblastos T no podrían transformarse directamente en histiocitos. No obstante, algunas investigaciones han sugerido que los blastos con marcadores T pueden convertirse en líneas celulares no linfoides.⁶

También se conocen las alteraciones que hay entre los linfocitos T y los macrófagos. Las células T son capaces de influir en la proliferación, diferenciación y activación de los macrófagos. Los linfocitos T pueden producir un factor hematopoyético estimulador de la actividad de las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos.²⁴ En fecha reciente se ha establecido una línea celular derivada de una leucemia de células peludas de tipo T que produce una cantidad potente de dicho factor estimulador.²⁵ Creemos es sumamente importante investigar la existencia de reguladores de este tipo en las LLA-T asociadas con histiocitosis. Esta posibilidad resulta atrayente.

También se ha considerado la alternativa de que la histiocitosis represente un estado reaccional. En diferentes condiciones puede verse una acentuada proliferación histiocítica de tipo reactivo.^{15-21,23} En casos con leucemia linfóide crónica e histiocitosis se ha señalado la probabilidad de que esta última sea una reacción secundaria a una infección viral. Se comentó la importancia que tiene la confirmación de este hecho dado el recurso terapéutico que constituiría el interferón y los agentes antivirales.¹⁵

La incidencia de histiocitosis maligna en China, el aumento de la misma en Uganda, así como la frecuencia de ésta en padre e hijo en un intervalo de sólo 3 semanas, ha hecho pensar en el origen viral.⁹ Esto apo

varía el planteamiento de que la histiocitosis es una complicación rara e infecciosa que se manifiesta en un paciente inmunodeficiente. Sin embargo, quedaría por explicar por qué la histiocitosis se ve predominantemente en síndromes linfoproliferativos y no en otras condiciones donde hay también un estado de inmunodeficiencia.

Como podemos apreciar ninguna de las hipótesis emitidas para tratar de explicar esta asociación es totalmente convincente y se mantiene sin esclarecer la interrogante acerca de si la histiocitosis es realmente un estado maligno o un simple hecho reaccional. El estudio minucioso de enfermos con esta asociación ofrece la oportunidad de esclarecer las interrelaciones que existen entre las líneas celulares linfoides e histiocíticas, así como contribuir a decidir la conducta terapéutica más racional frente a esta eventualidad.

SUMMARY

Hernández, P. et al. *Association d'une leucémie lymphoblastique type avec une histiocytose hémophagocytaire.* *Rev Cub Med* 21: 4, 1982.

A patient with T-lymphoblastic leukemia associated with hemophagocitic histiocytosis is described. It is pointed out that hematologic diseases associated with histiocytosis are acute lymphoid leukemia, chronic lymphoid leukemia, Hodgkin's disease, acute myelomonocytic leukemia, and Lennert's lymphoma. Opinions regarding nature of association are divided. Several authors support histiocytosis mild reactional character, while others thought it is a malignant condition. Different hypothesis stated in order to explain such association are commented.

RÉSUMÉ

Hernández, P. et al. *Type Association d'une leucémie lymphoblastique type avec une histiocytose hémophagocytaire.* *Rev Cub Med* 21: 4, 1982.

Il s'agit d'un patient ayant l'association d'une leucémie lymphoblastique de la variété T avec une histiocytose hémophagocytaire. Les maladies hématiques associées avec histiocytose ont été les leucémies lymphoïdes aiguës, les leucémies lymphoïdes chroniques, la maladie de Hodgkin, la leucémie myélomonocytaire aiguë et le lymphome de Lennert. Les critères concernant la nature de l'association sont divisés. Quelques auteurs soutiennent le caractère réactionnel bénin de l'histiocytose, alors qu'il y a d'autres qui la considèrent une condition maligne. Les différentes hypothèses qui essaient d'expliquer cette association sont commentées.

PE3KME

SpHaimec, IT. 0 Ep. Accoi mamw j mM\$0(5jiacT0*i0CKoro <5e.noKpo - B0fl T0na T c reMOi i aroi i 0T0HeckOM r0CToi i 0T030M. **R_{ev} c_{ub} Med 21?** 1982.

B HacTOflmeii oatioTe oiractJBaeTCfl ojuih nauBOHT, kotopju oM8ji accormaroaio jioMij>o(5jiacTHHeckoro tiejioKpoBan T0na T c reMO\$arcm0T0-H9CKHM r0CTOii0T030M. **B** paooTe nojnepKHBaeTCH, tto reMaT0^8c - rae 3aoojreBaHM, accortB0py8MHe c rHCT0oii0T030M hbjum0ci> octpu MO JIOM\$OBEXHMO oej IOKDOBKmtH, XpOH0HOCKOMO JIOM\$00HXHMH O6JIOK-POB0HMO, 3aoojieBaH0HMO XoOTKoHa 0 JioMi)OMoñ JleHHepTa. Hto Kaca OTCH MH6H0ñ B OTHomeH00 np0po;nu accoo0aii00, to OH0 pa3jraqHH.-HeKOTopue aBTopa nojnepMBAioT peaKOTOHHHü H03JioKaqecTB0HHHñ - xapaKTer p0CTOOD?ITO3a, b to Bpeiwi KaK xpyrne aBTopn c^uiTaiDT - ee np0pony 3JioKa9CTBoHH0ii. KoMeimipyKrrcH pa3Jio*ZHHe r0noT03H, BHflB0Hyrae **jpix** ootACHemiH stoJí accori0aii00.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark, B. SP. J. Dawson: Histiocytic medullary reticulosis presenting with a leu- kemic blood picture. *Am J Med* 47: 314, 1969.
2. Skarin, A. T.; K. Karb; E. S. Reynolds: Acute leukemia terminating in histiocytic medullary reticulosis. *Arch Pathol* 93: 256, 1972.
3. Schreiner, D. P.: Acute lymphoblastic leukemia terminating as histiocytic medullary reticulosis. *JAMA* 231: 839, 1975.
4. Chen, T. K.; H. E. Nesbit; R. Mckenna; J. H. Kersey: Histiocytic, Medullary reticulosis in acute lymphocytic leukemia of T-cell origin. *Am J Dis Child* 130: 1262, 1976.
5. Chesney, T. M.: Histiocytic medullary reticulosis (malignant histiocytosis) as a se- qual of acute lymphoblastic leukemia in childhood-Blood 50 (Suppl) 186, 1977.
6. Karcher, D. S.; D. R. Head; J. O. Mullins: Malignant histiocytosis occurring in patients with acute lymphocytic leukemia. *Cáncer* 41: 1967, 1978.
7. Skoog, D. P.; J. R. Feagler: T cell acute lymphocytic leukemia terminating as malignant histiocytosis. *Am J Med* 64: 678, 1978.
8. Kadin, M. E.; L. Holt; J. Bolen; D. Nordin: Peripheral T-cell lymphoma simulating malignant histiocytosis. *Blood* 54 (Suppl 1): 190 a, 1979.
9. Trumbowits, S.; H. Sobel; S. Davis: Nuil cell (non-T, non B) acute lymphoblastic leukemia terminating as malignant histiocytosis. *Am J Clin Pathol* 73: 725, 1980.
10. Griffin, J. D.; L. Ellman; J. C. Long; A. M. Dvorak: Development of a histiocytic medullary reticulosis-like syndrome during the course of acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 64: 851, 1978.
11. Konstantinovich, N. V.: Un caso de transformación en reticulosis de una leucemia linfática. *Probl Hematol Transf Sang* 4: 60, 1959. (en ruso).
12. Lampert, I. A.; D. Catovsky; N. Bergier: Malignant histiocytosis: a clinico-pathological study of 12 cases. *Br J Haematol* 40: 65, 1978.
13. Chesney, T. M.; N. T. Florendo; T. Bentley; H. Sexton: Malignant histiocytosis com-

14. Wick, M. R.; C. Li.; J. Ludwig; R. Levitt; R. V. Pierre: **Malignant histiocytosis as a plicating chronic lymphocytic leukemia. Blood 52 (Suppl) 243: 1978.**
terminal condition in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 55: 108, 1980.
15. Mancharan, A.; D. Catovsky; J. A. Lampert; Al Mashadhani; E. C. Gordon-Smith; D. A. G. Gallón: **Histiocytic medullary reticulosis complicating chronic lymphocytic leukemia: malignant or reactive? Scand J Haematol 26: 5, 1981.**
16. Castoldi, G.; G. D. Grusovin; G. Scapoli; M. Gualandi; R. Spanedda; D. Anzanel: **Acute mylemonocytic leukemia terminating in histiocytic medullary reticulosis. Cyto chemical, cytogenetic and electrón microscopio studies. Cáncer 40: 1735, 1977.**
17. Korman, L. Y.; J. Robert-Smith; S. A. Landaw; F. R Davey: **Hodgkin's disease: in- tramedullary phagocytosis with pancytopenia. Ann Intern Med 91: 60, 1979.**
18. Economopoulos, T. C.; N. Stathakis; E. Stathopoulos; C. Alexopoulos: **"Lennert's Lymphoma" terminating as malignant histiocytosis. Scand J Haematol 23: 427, 1979.**
19. Hernández. P.; Cruz; J. Carnoi; A. González; E. Svarch; J. M. Ballester: **Leucemia linfoblástica. criterios inmunológicos actuales. Estudio de linfocitos y linfoblastos. Rev Cub Med 20: 388, 1981.**
20. Scott, R. B.; A. H. T. Robb-Smith: **Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 2: 194, 1939.**
21. Risdall, R. J.; R. W. McKenna; M.E. Nesbit; W. Krivit; H.H. Ballour; R.L. Simmons; R.D. Brunning: **Virus associated hemophagocitic syndrome: a bening histiocytosis. Cáncer 44: 993, 1979.**
22. Rosner, R.: **"Secondary" or "transient" histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1: 438, 1979.**
- » 23. Warnke, R. A.; H. Klm; R. F. Dorfman: **Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis). Clínico pathologic study of 29 cases. Cáncer 35: 215, 1975.**
24. Cllne, M. J.; D. M. Golde: **Cellular interactions in haematopoiesis. Nature 277: 177, 1979.**
25. Golde, D. W.; S. G. Ouan; M. J. Cline: **Human Tlimphocyte cell line producing colony- stmlulating activity. Blood 52: 1068, 1978.**

Recibido: 30 de octubre de 1981.

Aprobado: 19 de noviembre de 1981.

Dr. Porfirio Hernández
 Instituto de Hematología e Inmunología
 Apartado 8070
 Ciudad de La Habana 8
 Cuba.