

Histiocitosis X: ¿quimerismo leucocitario materno-infantil?

DRS.: HERNAN TABOADA, RAFAEL DUCOS Y AUGUSTO WINTER **.

En una publicación anterior (1) revisamos el tema de las reticuloendoteliosis en el niño, en especial la enfermedad de Letterer-Siwe y variedades afines, en relación a los últimos conocimientos adquiridos en el campo de la inmunopatología. Destacamos la semejanza de su sintomatología con el síndrome de "runt" y enfermedad homóloga o alogénica experimental, caracterizadas por enflaquecimiento, diarrea, dermatitis, anemia hemolítica, hiperplasia linfática (bazo y ganglios), infiltración histiocitaria con algunas células gigantes multinucleadas, necrosis focal, y finalmente atrofia linfática y medular que lleva a la muerte (2-6).

Postulamos como posible etiopatogenia de los síndromes de Histiocitosis X el injerto de linfocitos maternos en el feto, al amparo de la tolerancia inmunológica del período embrionario. El paso transplacentario de las inmunoglobulinas maternas, podría incluso producir un facilitamiento ("enhancement") enmascarando los sitios de incompatibilidad antigénica (7-8). Con mucho menor frecuencia el injerto se facilitaría por una inmunodeficiencia hereditaria, lo que se vería confirmado por recientes publicaciones de Cederbaum (9) y Gottoff (10) en relación a déficit inmunológico combinado.

Se establecería así un estado de quimerismo. Después de un período de latencia variable —dependiente por un lado del número de células inmunocompetentes injertadas y por otro del sistema inmunitario del niño y de la duración de las inmunoglobulinas maternas trasplacentarias—, se establecería una reacción de tipo injerto versus huésped (Graf versus host o GvH) derivado

del enfrentamiento de dos sistemas inmunológicos diferentes o de la agresión del sistema injertado contra un organismo tolerante o desprovisto de reactividad inmunológica.

Presentamos ahora un caso de histiocitosis X generalizada (Enf. Letterer-Siwe) en que a través de la tipificación de grupos leucocitarios y del estudio de anticuerpos tratamos de comprobar esta hipótesis etiopatogénica.

CASO CLINICO:

M.P.A., sexo femenino. Desde los 7 meses tiene vómitos, diarrea, pérdida de peso, palidez, tos productiva y adenopatías generalizadas. Vacuna BCG al nacer.

Examen de ingreso: 8 meses, peso 5.120 grs. (déficit de 2.500 grs.) talla 65 1/2 cm., mal estado general, febril, dermatitis eritematososeborreica periorbitaria y seborreico-costrosa en cuero cabelludo. Adenopatías, múltiples en cuello, axila e ingle, algunas de 2 x 3 cm.; Hígado 2 cm., bazo 1 cm.; roncus, sibilancias y estertores húmedos en ambos campos pulmonares.

Laboratorio: VHS. 64 mm/hora, hematocrito 27%, hemoglobina 7.9 gm%, reticulocitos 1,6%, leucocitos 6.600, baciliformes 10%, linfocitos 35%, plaquetas normales, PPD 10 U (+) 20 x 15 mm. Proteinograma normal. Radiografía de tórax: sombras de condensación parahiliar derecha y más tenues en 1/3 superior derecho y mediastino-diafragmático izquierda.

Radiografías óseas: Imágenes osteolúcidas de bordes regulares en frontal y parietal izquierdos y rama ilio-isquiática derecha.

Mielograma: megacariocitos normales, serie granulocítica 57%, serie eritroide 28%, linfocitos

* Comunicación preliminar al II Congreso Chileno de Hematología, Santiago.

** Servicio de Pediatría, Hospital Sótero del Río, SNS. Departamento de Pediatría, Universidad Católica de Chile.

13%, células plasmáticas 1%, histiocitos 1%. Recuento especial en 1000 células nucleadas: linfocitos 18,4%, linfocitos blastoides 1,6%, linfocitos hiperbasófilos 4,2%, células plasmáticas 1,4%, histiocitos 0,3%.

Presencia de histiocitos macrófagos binucleados y uno que otro multinucleado al recorrer el frotis.

Adenograma: Abundantes histiocitos y células gigantes multinucleadas, en menor proporción linfocitos, escasas células plasmáticas y eosinófilos = Histiocitosis X.

Biopsia ganglionar: Proceso infiltrativo histiocitario con células gigantes multinucleadas, regular cantidad de polimorfonucleares, sin necrosis ni calcificación. Estudio de bacilo de Koch (—) = Enfermedad de Letterer-Siwe.

Estudio inmuno-hematológico serológico (1):

Glóbulos rojos:

- 1) Test de Coombs directo (+) débil.
- 2) Test de Coombs con glóbulos rojos triplicados: (++)
- 3) No se encuentran aglutininas anormales circulantes.

Glóbulos blancos:

- 1) Autoaglutinación del 95% de los leucocitos.
- 2) Sólo 5% de los leucocitos aglutinó con suero anti 4b. — Pacientes es 4 b (—), confirmado por absorción.
- 3) Se detectó un anticuerpo antileucocitario débil, activo sobre los leucocitos del padre y no de la madre.
- 4) Se pudo eluir un anticuerpo de iguales características, pero más fuerte, de los leucocitos de la niña.
- 5) En correspondencia con la mejoría clínica
 - a) Desapareció el Test de Coombs (+).
 - b) Desapareció el anticuerpo circulante.
 - c) Desapareció la 2ª población de leucocitos.
 - d) Disminuyó la potencia del eluado.

Evolución:

Se instituye tratamiento con antibióticos, dos transfusiones de sangre, Prednisona 5 mg. cada 8 horas, durante dos meses en forma continua, siguiéndose luego con 30 mg. cada 48 horas, asociado a Metrotrexato (1,25 mg. diario). Después del primer mes de peso estacionario, en que presenta Varicela, abscesos del cuero cabelludo y luego elementos purpúricos (sin trombopenia), inicia lenta mejoría del estado general, sube de peso y regresan notablemente las adenopatías y las lesiones esteolíticas descritas. Se da de alta a los 5 meses en franca recuperación (peso 7.200 grs.), siguiendo tratamiento de Metrotrexato durante 1 mes en su domicilio.

Reingresa el 24 de agosto de 1967, al año 3 meses, con 7 Kg. de peso, por presentar nuevamente compromiso de estado general, palidez marcada, reaparición de las adenopatías, hepatomegalia de 3 cm. púrpura y sintomatología de neumopatía derecha; marcada anemia (Hematocrito 13%, Hemoglobina 3,4 cm.%, Reticulocitos 3,2%, 5.400 glóbulos blancos con 14% de baciliformes; trombopenia (63 y 42 mil x mm³). El adenograma no muestra variación alguna; y en el mielograma, se aprecia disminución de los megacariocitos con, escasa entrega de plaquetas; 71,5% de serie granulocítica, 24% de serie eritropoyética y sólo 4,5% de linfocitos. Radiografías óseas: reaparición de imágenes osteolúcidas en cráneo.

La evolución se caracterizó por alzas térmicas y peso estacionario, pese al tratamiento con antibióticos y Prednisona en forma discontinua (30 mg. cada 48 horas). Repetidas transfusiones de glóbulos rojos no logran elevar sino parcialmente y por pocos días el valor de hematocrito y hemoglobina. Al mes se indica Prednisona en forma continua (5 mg. cada 8 horas) y se agrega Vincristina cada 7 días, colocándose 6 dosis, la primera de 0,3 y luego 0,5 mg. Con ello se logra mejoría del estado general, mejora el ánimo, regresan las adenopatías, cede el cuadro febril y se logra obtener un hematocrito de 30% que luego sigue subiendo sin necesitar nuevas transfusiones.

En noviembre de 1967 se inicia tratamiento de mantención con Metotrexato que debió suspenderse a comienzo de diciembre por comprobarse una aplasia medular. Se cambió a Prednisona, apreciándose rápida recuperación de la cifra de plaquetas pero persistiendo anemia que se corrige parcial y transitoriamente con transfusiones de sangre.

En marzo de 1968 aparece nuevamente aplasia medular al suspenderse el tratamiento con Prednisona. En 2 muestras de médula se encuentran escasas células hematopoyéticas y presencia de islotes de histiocitos vacuolados. Mantiene cifras leucocitarias de bajo 2.000 x mm³ (50% polinucleares) y menos de 1.000 plaquetas x mm³. Aparece

(1) Agradecemos este estudio al Dr. Pablo Rubinstein y a la Sta. Rebeca Costa, del Banco de Sangre y Cátedra de Genética del Hosp. J.J. Aguirre, U. de Chile.

síndrome purpúrico y sangramiento nasal. Se intenta tratamiento con Prednisona y andrógenos sin resultado. Presenta fiebre alta, poliadenopatías, hígado 7 cm., bazo 2 cm. y franco deterioro del estado general. Pese a transfusiones repetidas no se corrige la anemia, y el sangramiento sólo se detiene durante 2 días con concentrados plaquetarios de 4 unidades de sangre. Fallece el 25 de mayo de 1968.

*Anatomía Patológica (**)* Timo: 10 gm., con proceso fibroso antiguo que no permite reconocer estructura tímica.

Ganglios (cervicales, traqueo-bronquicos, pancreáticos y lumboaórticos): granulomas histiocitarios con células gigantes, escasos eosinófilos (mediana antigüedad).

Cráneo (nódulo parietal izquierdo de 6 x 5 mm): granuloma histiocitario con escasas células gigantes y fibrosis (proceso antiguo).

Pulmones: Br. Neumonía 1/3 superior lóbulo superior derecho. Múltiples nódulos pequeños formados por infiltrados histiocitarios y fibrosis (mediana antigüedad).

Hígado (550 gm.): estructura perdida, infiltrados histiocitarios con acúmulo de pigmento (hemosiderina), y grasa neutra y lípidos, fibrosis que infiltra y fracciona lobulillos; presencia de células reticulares de tipo maligno.

Bazo (75 gm.): infiltrados histiocitarios con pigmento (hemosiderina) y grasa; células reticulares con hemofagia.

Estómago e intestino: abundante sangre en el lumen, hemorragias mucosas.

Diagnóstico A.P.: Histiocitosis X.
Reticulosis maligna final?

DISCUSION. Los resultados del estudio serológico de nuestro paciente nos permitieron establecer que existían en ella una población de (\pm) un 5% de sus leucocitos que tienen el antígeno 4b, que no poseen los restantes ni tampoco el padre; pero sí la madre. Por lo tanto podemos postular que estas células provienen de la madre. Esta pequeña porción circulante se origina probablemente de una población celular acantonada en el tejido linfóide de la niña. Ellos serían responsables de la reacción injerto versus huésped y del pseudo "auto-anticuerpo" presente en la sangre, que es entonces más propio llamarlo "iso-anticuerpo". Estaríamos frente a una situación análoga a la enfermedad hemolítica del recién nacido, con la diferencia que en lugar de atravesar los anticuerpos la barrera placentaria y producir la enfermedad en el hijo, aquí lo ha-

cen células inmunocompetentes, que luego reaccionan contra el organismo del niño, como un verdadero caballo de Troya, produciendo la enfermedad.

El período asintomático o latente inicial (en nuestro caso de 6-7 meses) se puede explicar por el escaso número de células maternas injertadas, que en los primeros meses habrían iniciado la proliferación en respuesta al estímulo antigénico proveniente de todo el organismo infantil. Así comienza una enfermedad de tipo GvH, que si no es dominada por el sistema inmunológico del niño puede perpetuarse hasta destruir el organismo o llegar a un equilibrio con él. Corresponde esto a lo que biológicamente se ha llamado una "quimera", es decir la coexistencia de dos líneas celulares genéticamente diversas en un organismo.

En la especie humana se han comunicado casos de quimerismo natural de células hematopoyéticas en gemelos dizigóticos (11-12-13), que se explican por las raras anastomosis vasculares entre las placentas de embarazos bivitelianos. En estos casos hay coexistencia de eritrocitos de grupos O y A o B (u otros grupos), falta de isohemaglutinina correspondiente y la tolerancia entre huésped e injerto es perfecta. Esto indudablemente se debe al intercambio de células en un período embriológico anterior al desarrollo del sistema inmunológico que determina el rechazo de lo ajeno (período de tolerancia).

Otra demostración de quimerismo, en este caso de células linfoides exclusivamente, se realizó en un paciente de sexo masculino con alinofoplasia tímica (14). Se comprobó por estudio de cromosomas la existencia en la sangre circulante de dos líneas celulares: una XY otra XX, proveniente seguramente de la madre, ya que no se encontró un estado intersexual en el estudio anatomopatológico. En este caso hubo evidencia de agresión inmunológica de un injerto inmunocompetente en un sujeto prácticamente desprovisto de sistema inmunológico. Se plantea si la posibilidad de que el injerto materno aprovechó el déficit inmunitario del hijo para establecerse y prosperar, o alternatively, que un injerto precoz de tejido inmunocompetente fuera el causante de la destrucción del sistema timo-linfo-plasmacitario del huésped; siendo así causa y no consecuencia de la ausencia total de inmunidad.

En nuestro caso postulamos este tipo de quimerismo en otro grupo de enfermedades: las Histiocitosis X. El enfrentamiento de dos sistemas inmunológicos lleva a una reticulendoteliosis, que puede tomar el curso agu-

(**) Agradecemos al Dr. Benedicto Chuaqui, del Depto. de Anatomía Patológica de la U. Católica, la revisión de las preparaciones histológicas.

do maligno de la variedad Letterer-Siwe o adoptar una forma sub-crónica (Hand-Schuller-Christian) o crónica (granuloma eosinófilo) de acuerdo con el número de células injertadas en la vida intrauterina por un lado y de la mayor o menor inmuno-competencia del huésped por otro lado. Creemos que el estudio serológico es suficiente para demostrar: quimerismo leucocitario y anticuerpos activos contra los leucocitos del hijo y del padre, pero no contra los de la madre. Como nuestra enferma era del mismo sexo que la madre, no tuvimos la oportunidad de demostrar la existencia de una doble población leucocitaria a través del estudio de los cromosomas sexuales.

Planteados así los hechos, quedaría por resolver un problema en nuestra paciente. Se trata de un injerto de células inmuno-competentes que se estableció en un período precoz del embarazo al amparo de la inmunotolerancia fetal o presentaba ya el feto una inmunodeficiencia que facilitó el establecimiento del injerto. No podemos dar una contestación segura a esta interrogante. Sin embargo, algunos datos nos inclinan a pensar en la primera posibilidad: no existen antecedentes familiares de déficit inmunológico, las globulinas se encuentran en proporción normal; una reacción de tuberculina (+) revela una inmunidad celular activa (aunque ésta puede ser dada por escasos linfocitos sensibilizados y éstos podrían ser de origen materno); no existió tendencia exagerada a las infecciones y una Varicela cursó en forma habitual. Finalmente en anatomía patológica se encontró un timo de 10 gm aunque reemplazado en su estructura por tejido fibroso y no existió depleción linfocitaria en médula ni ganglios linfáticos, salvo en la etapa terminal. Vale la pena destacar en el adenograma la presencia de linfocitos y algunas células plamáticas y eosinófilos, además de la infiltración de histiocitos uni, bi-o multinucleados. El tipo de reacción granulomatosa con linfocitos que rodean y adhieren a los histiocitos (¿inmuno-adherencia?), a veces en lisis (¿inmuncitolisis?) sugiere una reacción del tipo de inmunidad celular similar al granuloma de Hodgkin. Sin embargo, a diferencia de este último, los histiocitos tienen caracteres "normales" y muchos demuestran activa macrofagia de linfocitos, polinucleares y glóbulos rojos, apareciendo numerosas células cargadas de pigmento pardo y que revelan débil, mediana e intensa positividad al teñirse con azul de Prusia (hemosiderina). Todo lo anterior, unido a los anticuerpos adheridos a los glóbulos rojos (Coombs +) y al

"auto"-leucoanticuerpo, sugiere una activa participación inmunológica. A ello se debe agregar la clínica y anatomía patológica que es muy parecida a la reacción GvH experimental (2-6) y a la que se produjo en casos humanos de déficit inmunológico que recibieron transfusiones intrauterinas o postnatales de médula o sangre (15-18).

El estudio de nuevos casos, especialmente en varones permitiría dar mayor apoyo a esta hipótesis etiopatogénica con la comprobación mediante el cariograma de quimerismo XX/XY.

RESUMEN

Se presenta un caso de histiocitosis X generalizada (enfermedad de Letterer-Siwe) en una niña de 8 meses de edad en que se practicó un estudio de tipificación leucocitaria y de anticuerpos que permitió establecer quimerismo leucocitario y autoagresión evidenciada por un test de Coombs (+) y por la presencia de un "auto"-leucoanticuerpo activo contra la hija y el padre, pero no contra la madre.

Se plantea la posibilidad que este fenómeno constituya la base etiopatogénica de esta enfermedad, lo que tiene apoyo además en la similitud de la sintomatología con el síndrome de "runt" o enfermedad alogénica experimental. En algunos casos una inmunodeficiencia hereditaria facilitaría el injerto de células inmunocompetentes maternas en el feto, pero en la mayoría de los casos este injerto se establecería en el período de tolerancia inmunológica embrionaria. En ambas situaciones se produciría, después de un período de latencia variable, una reacción de tipo injerto versus huésped que puede adoptar un curso agudo o más o menos crónico de acuerdo al número de células injertadas y a la reactividad inmunológica del huésped.

SUMMARY

A case of generalized Histiocitosis X, Letterer Siwe's type is presented. The patient is an 8 month old female infant in whom typing of the leukocyte antigens suggested the presence of leukocyte chimerism and auto-immunological aggression, evidenced by a positive Coombs test and by the presence of an active auto-leukoantibody against the daughter and father, but not against the mother.

The possibility is stated that the transfer of immunocompetent cells from the mother to the fetus in early stages of the pregnancy could be

the etiopathogenic basis of this disease, in which a natural GVH reaction would be established, with the clinical picture developing after a variable period of latency and with an acute or chronic course depending of the number of maternal immunocompetent cells implanted and the immunological status of the host.

More research, specially in male patients is needed for confirming this hypothesis.

REFERENCIAS

- 1.— *Taboada, H., Ducos, R., y Winter, A.*: Reticuloendoteliosis en el niño. *Rev. Chil. Pediat.* 39: 359, 1968.
- 2.— *Simonsen, M.*: The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells, *Acta Path. Scand.* 48: 480, 1957.
- 3.— *Cole, L.J., Garver, R.M.*: Studies on the mechanism of secondary disease, *Radiation Res.* 12: 398, 1960.
- 4.— *Hilgard, H.R., Martínez, C. and Good, R.A.*: Production of runt disease in tolerant mice by the injection of syngeneic lymphoid cells, *J. Exper. Med.* 122: 1017, 1965.
- 5.— *Schwartz, R.S. Beldathi, L.*: Malignant lymphomas following allogenic disease, *Science* 149: 1511, 1965.
- 6.— *Schwartz, R.S.*: Chronic allogenic disease as model of autoimmunity and malignancy, *Plenary Session Papers XII Congress. Internat. Soc. Hematol.* p. 17, New York, 1968.
- 7.— *Field, E.O. et al.*: The transfer of refractoriness to GvH disease in F₁ hybrid rats, *Transplantation* 5: 241, 1967.
- 8.— *Hutchin, P., Amos, D.B., Priollan, W.H.*: Interaction of humoral antibodies and immune lymphocytes, *Transplantation* 5: 68, 1967.
- 9.— *Cederbaum, S.D. et al.*: Combined immunodeficiency manifested by Letterer-Siwe Syndrome, *Lancet* 1: 958, 1972.
- 10.— *Gattoff, S.P. et al.*: Granulomatous reaction in an infant with combined immunodeficiency disease and short-limbed dwarfism, *J. Pediat.* 80: 1010, 1972.
- 11.— *Dunsford, I. et al.*: A human blood group chimera, *Brit. M.J.* 2: 81, 1953.
- 12.— *Nicholas, J.N. et al.*: Human blood chimeras, *Brit. M.J.* 1: 1558, 1957.
- 13.— *Booth, P.B. et al.*: Blood chimerism in a pair of twins, *Brit. M.J.* 1: 1456, 1957.
- 14.— *Kadowaky, J.I. et al.*: XX/XY lymphoid chimerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia, *Lancet* 2: 1152, 1965.
- 15.— *Naiman, J.L. et al.*: Y/y chromosomal chimerism, *Lancet* 2: 590, 1966.
- 16.— *Goldman, A.S. et al.*: Thymic aplasia, lymphoma and dysgammaglobulinemia, *Pediatrics* 39: 348, 1967.
- 17.— *Miller, M.E.*: Thymic dysplasia: I.— Graft versus host reaction following bone-marrow transfusion. *J. Pediat.* 70: 730, 1967.
- 18.— *Douglas, S.D., Fudenberg, H.H.*: Graft versus host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome, *Vox Sang.* 16: 172, 1969.