

Histiocitosis de células de Langerhans

Langerhans cell histiocytosis

Karhyn Ríos-Serna¹, Maryanela Sucari-Jaén², Cecilia Vera-Cornejo³, César Pérez-Del Arca^{4,5}

RESUMEN

La histiocitosis es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células del sistema mononuclear fagocítico, infiltrando diversos órganos. Pueden ser localizada (piel y/o hueso) o generalizada. Estas entidades conforman un grupo heterogéneo, y se clasifican en histiocitosis de células de Langerhans (HCL) e histiocitosis de células no Langerhans. Las HCL tienen en común la proliferación de células dendríticas presentadoras de antígeno con características fenotípicas y ultraestructurales de células de Langerhans. Presenta variantes clínicas siendo la enfermedad de Letterer-Siwe la que se presenta casi exclusivamente en la infancia, de forma aguda y multisistémica. La etiopatogenia es desconocida; sin embargo se cree que se produce una alteración en la regulación del sistema inmunológico en estos pacientes. El pronóstico y el tratamiento dependen sobre todo de la edad del paciente y del número y disfunción de los órganos afectados. Se presenta el caso de un lactante varón de 9 meses con diagnóstico de HCL, tras sospecha clínica y confirmación histopatológica e inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: histiocitosis, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Letterer-Siwe.

Dermatol Peru 2015; 25 (3): 138-143

ABSTRACT

Histiocytosis is characterized by proliferation and accumulation of the mononuclear phagocyte system cells. It can be localized (bones and/or skin) or generalized. These entities form a heterogeneous group, and are classified in Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-Langerhans cell histiocytoses. The Langerhans cell histiocytoses have in common the proliferation of antigenpresenting dendritic cells with phenotypic and ultrastructural features of Langerhans cells. It presents clinical variants being Letterer-Siwe disease which occurs almost exclusively in childhood in an acute and multisystem form. The pathogenesis is unknown; however it is believed that an alteration in the regulation of the immune system occurs in these patients. Prognosis and treatment depend primarily on the patient's age and the number and dysfunction of the organs involved. Presents an infant male for 9 months with LCH diagnosis occurs after clinical suspicion immunohistochemistry and histopathological confirmation.

KEY WORDS: histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, LettererSiwe disease

INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis se originan por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear en diferentes tejidos. Lichtenstein introdujo en 1953 el término de «histiocitosis X» para agrupar tres entidades con características clínicas e histopatológicas semejantes que habían sido descritas con anterioridad: el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Letterer-Siwe y la enfermedad de Hand-Schüller-Christian^{1,2,3}. Posteriormente este término fue abandonado, al ser identificadas las células implicadas, y se clasifican en histiocitosis de células de Langerhans (HCL, relacionado con las células dendríticas) e histiocitosis de células no Langerhans (relacionado con macrófagos y enfermedades malignas de los monocitos y células dendríticas).^{1,4,5}

Las HCL tienen en común la proliferación de células dendríticas presentadoras de antígeno con características fenotípicas y ultraestructurales de células de Langerhans y su infiltración en diferentes tejidos. En el momento actual, bajo este término se engloban cuatro formas de presentación clínica principales: la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Hashimoto-

1. Médico Residente de Dermatología de ILAP
2. Médico Residente de Dermatología del Hospital María Auxiliadora
3. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital María Auxiliadora
4. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital María Auxiliadora
5. Profesor Asociado - Facultad de Medicina-UNMSM.

Pritzker; siendo la enfermedad de Letterer-Siwe la que se presenta casi exclusivamente en la infancia, de forma aguda y multisistémica.¹ La etiopatogenia es desconocida, aunque en la actualidad la mayor parte de los investigadores cree que se produce una alteración en la regulación del sistema inmunológico en estos pacientes. El pronóstico y el tratamiento dependen sobre todo de la edad del paciente y del número y disfunción de los órganos afectados.¹

CASO CLÍNICO

Paciente lactante varón de 9 meses de edad, natural de Lima. El cuadro clínico inicia con fiebre, tos, rinorrea y lesiones cutáneas 4 semanas antes de su hospitalización; posteriormente se agrega tumoración cervical, por lo cual recibió tratamiento con Azitromicina, antihistamínico y antipirético, sin presentar mejoría clínica. Las lesiones en piel persistieron aumentando en número. Como antecedentes prenatales, la madre presentó Infección del Tracto Urinario durante la gestación en 2 oportunidades, recibiendo tratamiento correspondiente.



Figura 1. A. Lesiones eritemato descamativas, costrosas y confluentes en cuero cabelludo. B. Lesiones eritemato-papulovesículo costrosas y confluentes en palmas.



Figura 2. A. Lesiones eritematopapulo vesiculosas, de 1-2mm, rosadas, en la parte superior y media de la espalda. B. Se aprecia la adenomegalia cervical derecha. C. Lesiones eritemato pápulo vesiculares rosadas a nivel de abdomen.

Al examen físico presentó lesiones eritemato pápulo descamativas, costrosas, confluentes, en cuero cabelludo y algunas en palmas de manos. (Figura 1). Lesiones eritemato papulosas y vesiculosas, de 1-2mm, de color rosado, diseminadas en zona superior y central de espalda, abdomen, axilas, ingle y región lumbar. (Figura 2). Además se observó lesiones purpúricas, petequiales, en plantas de pies.

Se observa exoftalmos leve y ptosis palpebral del ojo izquierdo. Además se palpó hepatomegalia y múltiples adenomegalias cervical, axilar e inguinal, de consistencia dura, de aprox. 4x5 cm. de diámetro, no móviles y dolorosos a la palpación. Los exámenes auxiliares mostraron anemia (Hb: 7.1, Hto: 23.2) hipocrómica con anisocitosis. VDRL y VIH antígeno/anticuerpo: No reactivo. Fosfatasa alcalina: 591 UI/L. GGTP: 463 U/L. Citomegalovirus Ig G: 71.05 (+ 6)

La radiografía de cráneo reveló lesiones osteolíticas, redondas, en número de 3 a nivel temporoparietal del cráneo (Figura 3). La ecografía cervical evidencia numerosas adenomegalias. La ecografía abdominal reveló Hepatomegalia con adenopatía hiliar, relacionado a proceso linfoproliferativo. (Figura 4)

Las TEM confirmaron la presencia de adenomegalias y lesiones osteolíticas (cervicales, torácicas, abdominales e inguinales), hepato-esplenomegalia. (Figura 5)



Figura 4. Ecografía abdominal. Se evidencia hepatomegalia y adenopatía hiliar hepática, relacionado con proceso linfoproliferativo.



Figura 3. Radiografía de cráneo. Lesiones osteolíticas redondas, en número de 3 en región temporoparietal.



Figura 5. TEM abdominal y pélvica. Se evidencia conglomerado ganglionar, hipodenso, por encima de hilios renales y cadenas iliacas. Cuerpos vertebrales y huesos de pelvis presentan múltiples lesiones osteolíticas.

En la biopsia de una de las lesiones eritematopapulosa de la espalda se observa una epidermis hiperplásica irregular con zona central de necrosis epidérmica cubierta con escama costra con hiperqueratosis y paraqueratosis focal (Fig. 6^a). A nivel de la dermis superficial se observa denso infiltrado celular inflamatorio constituido principalmente por células grandes con amplio citoplasma eosinofílico y núcleo basofílico con muesca dentada en su borde nuclear que le da el aspecto “reniforme” o “arriñonado”. Se aprecia acúmulo de eosinófilos dentro del infiltrado celular inflamatorio (Fig.6b).

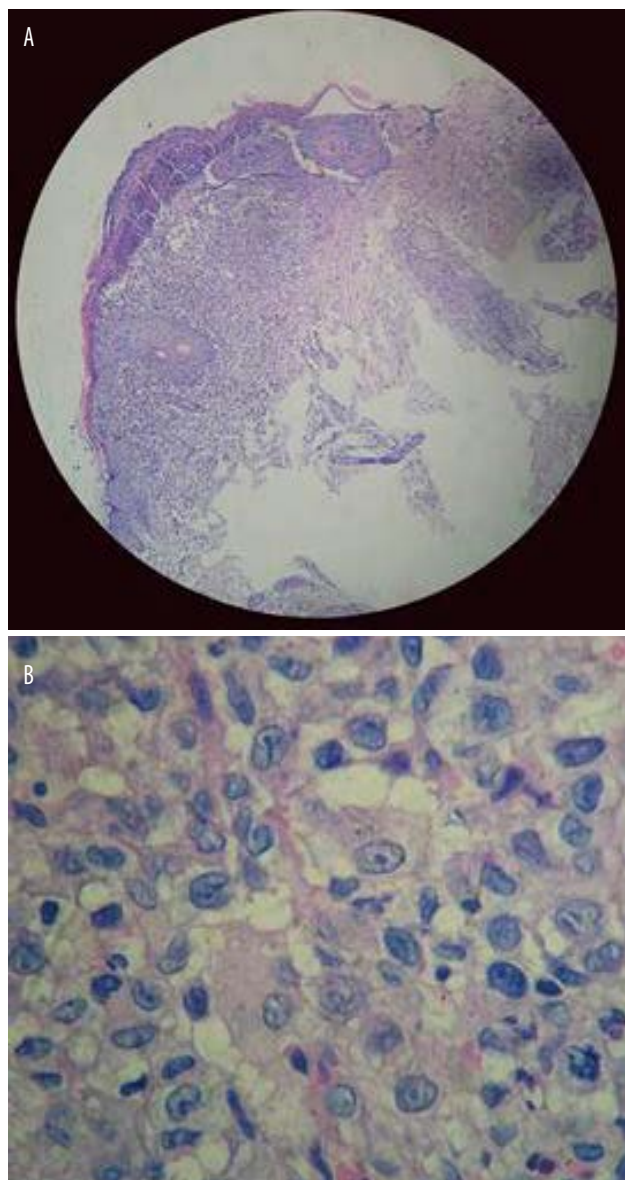


Figura 6. A. Biopsia Cutánea: H-E 10x. Se observa hiperplasia epidermal con erosión y escama costra focal, con hiperqueratosis y paraqueratosis. En la dermis superficial, proliferación de células mononucleares basofílicas. B. Biopsia Cutánea: H-E 100x. En la dermis se observa numerosas células con núcleo arriñonado y citoplasma amplio y eosinofílico. Además presencia de eosinófilos en regular número.

Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para S-100, vimentina, Alfa quimotripsina y HLA-DR (Figura 7). Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans.

DISCUSIÓN

La histiocitosis es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células del sistema mononuclear fagocítico infiltrando diversos órganos. Pueden ser localizada (piel y/o hueso) o generalizada. Estas entidades conforman un grupo heterogéneo, y se clasifican en histiocitosis de células de Langerhans (HCL) e histiocitosis de células no Langerhans. Las HCL tienen en común la proliferación de células dendríticas presentadoras de antígeno con características fenotípicas y ultraestructurales de células de Langerhans.^{1,2,4}

La incidencia de la HCL es desconocida, sobre todo en relación a la gran heterogeneidad clínica. En la población general se estima una incidencia en torno a 2-5 casos por millón de habitantes al año. Es más frecuente en el sexo masculino, sobre todo en la infancia.^{1,2,5}

Se han identificado como antecedentes epidemiológicos de interés las infecciones urinarias durante el embarazo y las infecciones perinatales; ambos antecedentes se presentaron en nuestro paciente; así mismo la exposición de los padres a diversos solventes, la historia familiar de tumores benignos y transfusiones sanguíneas posnatales han sido observadas, desconociéndose en el momento actual el significado de estos hallazgos.^{1,5}

La etiopatogenia de esta entidad no está bien aclarada. En la actualidad, la mayor parte de los investigadores cree que se produce una alteración en la regulación del sistema inmunológico en estos pacientes. La presencia de agregados de otras células inmunológicamente activas en las lesiones, la disminución en el número de los linfocitos T supresores CD8+ y el aumento en la síntesis de varias citosinas (IL-1) sugieren una respuesta fisiológica exagerada de las células de Langerhans a un antígeno no identificado o, por el contrario, una apropiada respuesta a señales anormales procedentes de otras células del sistema inmunológico.^{1,2,3,5}

No está claro si la HCL se debe a una transformación maligna; su probable origen neoplásico está fundamentado en trabajos que encontraron que la proliferación de las células de Langerhans patológicas era clonal, sumado al reciente hallazgo de la presencia de la mutación BRAFV600E en el 60% de las biopsias de HCL analizadas.²

La HCL puede afectar a uno o varios órganos y en una o varias localizaciones, lo cual es muy importante para el

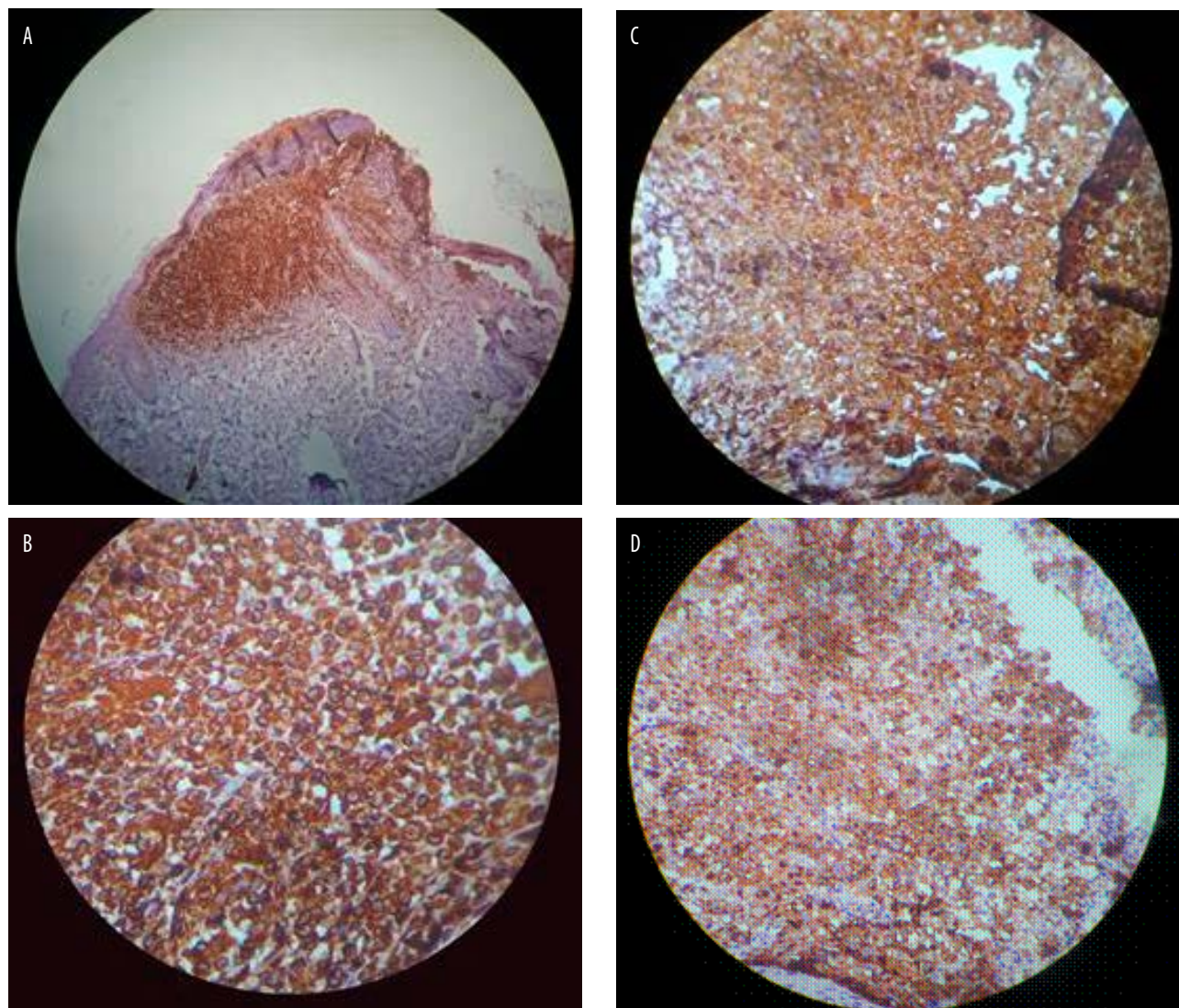


Figura 7. A. Inmunohistoquímica S-100 +++ . B. Inmunohistoquímica VIMENTINA +++ . C. Inmunohistoquímica Alfa quimotripsina +++ . D. Inmunohistoquímica HLA DR +++.

pronóstico y el tratamiento. Los órganos afectados con más frecuencia son los huesos, la piel, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el SNC. Nuestro paciente presentó compromiso de 6 órganos.³

Existen diferentes variantes clínicas siendo la enfermedad de Letterer-Siwe y la de Hand-Schüller- Christian casi exclusivas de la infancia. La variante que correspondería a nuestro caso sería la enfermedad de Letterer-Siwe, que representa la forma aguda y multisistémica de la HCL.⁶ En la mayoría de los casos se manifiesta antes de los 2 años de edad, con un compromiso general que recuerda a una infección eruptiva viral, o a un proceso maligno linfoproliferativo. Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes y pueden ser el primer signo de la enfermedad en aproximadamente el 50 % de los casos. Aparecen

pápulas rosado-amarillentas descamativas, con tendencia a la formación de costras en su superficie, localizadas característicamente en áreas seboreicas en el tronco, cara y cuero cabelludo. La distribución «en camiseta» de las lesiones se ha descrito como patognomónica. En niños muy pequeños puede desarrollarse una erupción vesiculopustulosa.^{1,4,5}

Dentro de las afectaciones extracutáneas destaca el compromiso óseo, en más del 60 % de los casos. Las localizaciones habituales son el cráneo, las costillas y las vértebras y, en menor proporción, el húmero y el fémur.^{1,2,5} Se caracteriza por presentar lesiones osteolíticas, asintomáticas o dolorosas localmente. Generalmente son múltiples, y aparecen gradualmente. Si la localización es periorbitaria, puede aparecer exoftalmos y ptosis.^{3,4}

Se pueden encontrar linfadenopatías, sobre todo en localización cervical, generalmente asociadas a afectación multiorgánica. El hígado y el bazo son dos órganos de «riesgo», y su afectación se considera un signo de pronóstico desfavorable, particularmente cuando aparece ictericia, u otros signos de insuficiencia hepática que van desde colestasis moderada hasta severa infiltración por CL.^{1,3,5} La anemia y la trombocitopenia no son raras. Estas alteraciones se atribuyen a una disfunción de la médula ósea, pero su patogenia no es clara.³

El diagnóstico se plantea a partir de las manifestaciones clínicas y para confirmarlo es necesario realizar biopsias de las lesiones sospechosas y realizar tinciones específicas. En las lesiones típicas de HCL se halla un infiltrado denso de células de Langerhans (núcleo reniforme, indentado, característico, y citoplasma denso). Dicho infiltrado es epidermotropo en la piel o invasivo en otros órganos y sistemas. Con la inmunohistoquímica las CL tienen marcadores de membrana que reaccionan con la proteína S-100.^{3,4,5,6,7} y el anticuerpo monoclonal CD1a. Mediante mi-croscopía electrónica pueden observarse gránulos de Birbeck, útiles en el diagnóstico cuando la inmunohistoquímica resulta contradictoria.^{2,4}

Al igual que otras células presentadora de antígenos, las CL expresan antígenos de histocompatibilidad HLA clase II (HLA-Dr) en su superficie; así como para Vimentina y quimiotsipina.^{7,8,9}

Cuando la enfermedad afecta a un único sistema en general se asocia con buen pronóstico, mientras que en las formas multisistémicas puede ser fatal. El principal factor pronóstico lo constituye la disfunción de los órganos vitales involucrados, sobre todo el hígado, el pulmón y el sistema hematopoyético.^{1,2} También son relevantes: a. La edad del paciente en el momento del diagnóstico, niños menores de 2 años, con enfermedad diseminada, tienen una mortalidad de más del 50%. b. El número de órganos afectados. c. La

velocidad de extensión de las lesiones. d. La rapidez de respuesta al tratamiento.^{1,3}

El tratamiento depende de la edad del paciente y del número y disfunción de los órganos afectados. En los pacientes con enfermedad multisistémica y/o afectación de órganos vitales, un ciclo corto con un solo agente no suele ser suficiente. La mayoría de los estudios emplea en estas circunstancias glucocorticoides asociados a vinblastina por un periodo de entre 6 y 12 meses. Si no responden pueden introducirse regímenes de poliquimioterapia con etopóxido, vincristina, ciclofosfamida, clorambucilo y/o doxorubicina.^{2,4,5,10}

En nuestro caso el paciente fue remitido al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para tratamiento específico con poliquimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdivielso M. y Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(5):275-84
2. Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. *HEMATOLOGÍA*. 2014; 18 (1): 60-66
3. Svarch E. y et.al. Las Histiocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2001; 17(3):151-63
4. Ferrando J. y Cruz O. Histiocitosis. [Documento en Internet]. Asociación española de pediatría. 2006 [Fecha de acceso: Febrero 2014] disponible en : <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/histiocitosis.pdf>
5. Bárcenas VV. y Murcia J. Histiocitosis. *Precop SCP*.2010; 11(4):36-48
6. Arrecillas M. y et.al. Histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai- Dorfman. Informe de un caso de autopsia. *Patología Revista latinoamericana*.2011; 49(1):S26-S30
7. Martín I. y García T. Ed Díaz de Santos. Atlas de Inmunohistoquímica. Caracterización de células, órganos y tejidos normales. España. 2012
8. Sedano E. y et.al. Demostración Inmunohistoquímica de Células de Langerhans en Córnea Humana. 1999.; 58(3)
9. Torres A. y Cárdenas M. Histiocitosis de células de Langerhans en el ganglio linfático. Características histopatológicas. *Rev Cubana Pediatr* 2003;75(3)
10. Bansald. y et.al. Langerhans' Cell Histiocytosis: Experience from a Single Center. *INDIAN PEDIATRICS*.2008; 45

Correspondencia: Dra. Karhyn Ríos Serna
karin_84@hotmail.com

Recibido: 26-02-15
Aceptado: 18-04-15