

Histiocitosis de células de langerhans - Enfermedad de letterer-siwe: reporte de un caso

Langerhans cell histiocytosis - Letterer-siwe disease: a case report

Geovanna Mata¹, Aracely Jacome¹, Miriam Ortega²

RESUMEN

La histiocitosis es una serie de trastornos neoplásicos, dentro de su clasificación se encuentra la histiocitosis de las células de Langerhans (HCL) siendo esta infrecuente, afecta tanto a niños como adultos que van desde manifestaciones resolutivas a diseminadas. La enfermedad de Letterer-Siwe, o multisistémica es más agresiva y afortunadamente el menos frecuente. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 18 meses de edad, quien consulta por presentar lesión tipo masa en la cabeza, inicio con lesiones papulares eritematosas descamativas algunas de estas excoriadas formando placas que se diseminan por el cuero cabelludo. Las lesiones inicialmente se trataron con naloxona tópica y polivalentes. Se realizan tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo evidenciándose lisis del hueso frontal, se realiza biopsia de cuero cabelludo en la zona temporal izquierda, observándose que en la piel se muestra proliferación de células de núcleos grandes hendidos que se disponen formando acúmulos subepidérmicos acompañados de células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño entre otros. Asimismo, el estudio de histoquímica reportó CD1a: positivo, CD68: positivo y ICA, s100 y CD34: negativos. Debido a estos hallazgos se realiza el diagnóstico de HCL en su variedad Letterer-siwe indicándose tratamiento a base de quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis; Células de Langerhans; Enfermedad de Letterer-Siwe; Enfermedades de la piel.

ABSTRACT

Histiocytosis is a series of neoplastic disorders, within its classification is Langerhans cell histiocytosis (LCH) being uncommon, it affects both children and adults ranging from resolute to disseminated manifestations. Letterer-Siwe disease, or multisystemic disease, is more aggressive and, fortunately, less frequent. We report a case of a male patient of 18 months of age, who consults for presenting a mass lesion on the head,

beginning with desquamative erythematous papular lesions, some of them excoriated forming plaques that spread through the scalp. The lesions were initially treated with topical naloxone and polyvalent. Computed axial tomography (CT) of the skull is performed, showing lysis of the frontal bone. A scalp biopsy is performed in the left temporal area. The skin shows proliferation of cleaved large nuclei that are arranged to form subepidermal accumulations accompanied by Plasma cells, eosinophils and histiocytes, some foreign body type multinucleated giant cells, among others. Also, the histochemical study reported CD1a: positive, CD68: positive and ICA, s100 and CD34: negative. Due to these findings, the diagnosis of HCL in its Letterer-siwe variety is performed, indicating treatment based on chemotherapy.

KEY WORDS: Histiocytosis; Langerhans cells; Letterer-Siwe disease; Skin diseases.

1. Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, Ecuador. Postgrado de Dermatología. Universidad Central del Ecuador.
2. Especialista en dermatología. Servicio de Dermatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis es definida como una serie de trastornos neoplásicos que son causados por el acumulo y comportamiento anormal del sistema mononuclear fagocítico⁽¹⁾. Entre su clasificación se encuentra la Histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), la cual es sumamente rara caracterizada por la proliferación de las células de Langerhans que comparten inmunofenotipo y semejanzas estructurales con las células presentadoras de antígenos de las células de Langerhans de la mucosa y la piel⁽²⁾. Actualmente la hipótesis del origen de la HCL se encuentra en las células mieloides dendríticas derivadas de la médula ósea en vez de en la epidermis⁽³⁾.

La HCL incluye un gran espectro de manifestaciones clínicas que se pueden presentar en niños y adultos, sus lesiones pueden ir desde aquellas que son resolutivas hasta las diseminadas que pueden poner en peligro la vida del paciente⁽⁴⁾. La incidencia anual de la HCL en niños menores de 15 años de edad es de 5 a 9/106 y 1/106 en pacientes mayores de 15 años^(5,6). Se han reportado casos raros de HCL familiar, sin embargo no se ha evidenciado susceptibilidad genética hasta la actualidad⁽⁷⁾, asimismo la HCL en el adulto está estrechamente relacionada al fumar⁽⁸⁾.

La enfermedad de Letterer-Siwe, o multisistémica es el tipo más agresivo y afortunadamente el menos frecuente, correspondiendo a la forma aguda y diseminada de las HCL, la cual se presenta generalmente en niños menores de dos años de edad y afecta con mayor frecuencia al sexo masculino^(9,10). Puede afectar a uno o varios órganos al mismo tiempo, este hecho es sumamente importante para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de dicha patología. Siendo los órganos más afectados huesos, piel, pulmones, ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, el bazo, y SNC⁽¹¹⁾. De las cuales, las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes.

El diagnóstico se encuentra basado en la clínica, además del estudio histopatológico de las lesiones y la inmunohistoquímica, que permiten identificar la etiología celular de las lesiones, observándose si el infiltrado es epidermotropo en la piel o invasivo en otros órganos y sistemas, asimismo se observan lesiones granulomatosas, que poseen células de Langerhans patológicas, linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células gigantes mononucleares⁽¹²⁾. La HCL es positiva para la proteína S-100 y CD1a y en la microscopía electrónica: gránulos de Birbeck⁽¹³⁾.

Por último en cuanto al tratamiento, la enfermedad “localizada” puede no requerir medicación alguna y curarse espontáneamente. Mientras que la “diseminada o

multisistémica” requerirá tratamiento con quimioterapia o corticoides⁽¹⁴⁾. Por lo tanto se hace importante conocer el tipo de patología que presentan estos pacientes para conducir un tratamiento adecuado y oportuno. Ante esta situación, se expone el siguiente caso clínico de un paciente masculino de 1 año 6 meses de edad, que presentó el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, Letterer-Siwe.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 1 año 6 meses de edad, quien consulta por presentar lesión tipo masa en la cabeza de pocos meses de evolución, dicho cuadro inicia con lesiones papulares eritematosas descamativas algunas escoriadas formando placas que se diseminan en el cuero cabelludo (fig. 1a, 1b), además de placas eritematosas maceradas fisuradas en área genital (fig. 1c), manejándose inicialmente con naloxona tópica y polivalentes, dicho cuadro se acompaña de cuatro lesiones en la misma área de 4 y 5mm aproximadamente, otorrea fétida y fiebre. Se decide drenar dichas lesiones sin resultados favorables.

Se realizan tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo evidenciándose lisis del hueso frontal (fig. 1d). Además se realiza biopsia de cuero cabelludo en la zona temporal izquierda, observándose piel que muestra proliferación de células de núcleos grandes hendidos que se disponen formando acúmulos subepidérmicos acompañados de células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, en la dermis media y profundo se muestra nódulo constituido por histiocitos, eosinófilos, plasmocitos y algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño (fig. 2). Asimismo, el estudio de histoquímica reportó CD1a: positivo en agregados subepidérmicos, células intraepidérmicas y focalmente en el nódulo antes descrito CD68: positivo en numerosas células en la lesión nodular ICA, s100 y CD34: negativos.

Con todos estos hallazgos se confirmó el diagnóstico de una Histiocitosis de células de Langerhans que por el compromiso de piel, huesos, correspondía a la variedad de Letterer-Siwe, indicándose tratamiento médico a base de quimioterapia.

COMENTARIOS

Las Células de Langerhans pertenecen a la familia de las células dendríticas, un grupo de células presentadoras de antígeno originadas en la médula ósea a partir de un antecesor CD34 +, común con el sistema fagocítico mononuclear, poseen numerosos marcadores de superficie⁽¹⁵⁾. El receptor CD1a las distingue de otras células dendríticas. Ultraestructuralmente poseen en el citoplasma



Figura 1. Panel A y B: Masas en la cabeza neoformaciones número cuatro que van de 4mm y 5cm de diámetro localizadas en cuero cabelludo. Panel C: Placas eritematosas maceradas y fisuradas en área genital. Panel D: Imagen obtenida mediante tomografía axial computarizada que demuestra lesión ocupante de espacio intra y extra craneal más lisis de hueso frontal.

unas organelas características con forma de raqueta de tenis llamadas gránulos de Birbeck⁽¹⁶⁾.

La patogénesis de la enfermedad de Letterer-Siwe, o multisistémica, se ha atribuido a diversas teorías que hacen referencia a una reacción inmunológica atípica; una etiología infecciosa; una teoría neoplásica y una teoría

genética, apoyada en los reportes de la enfermedad en grupos familiares, en las que se encuentran mutaciones heredadas que promueven la proliferación de clones de células de Langerhans⁽¹⁷⁾.

Se ha encontrado una proliferación monoclonal incontrolable de células de Langerhans, las cuales infiltran

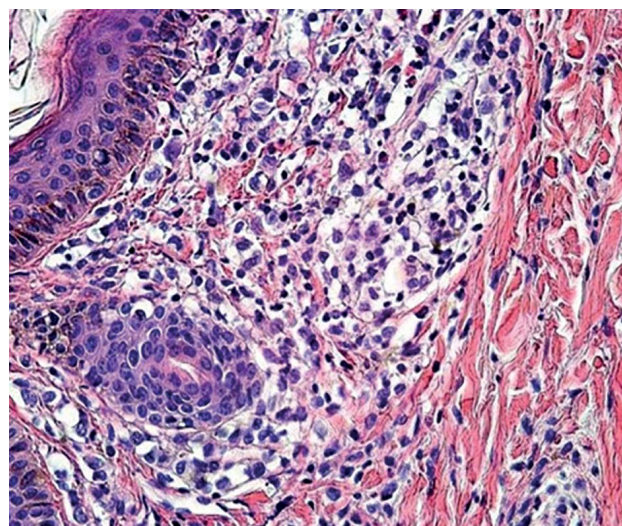
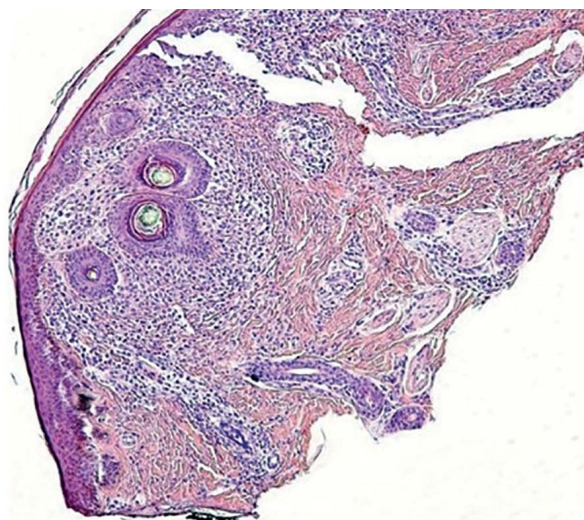


Figura 2. Hallazgos histopatológicos: Elipse de piel que mide 1,2 x 0,6 x 0,3 cm; cara epidérmica grisácea con folículos pilosos no se identifican lesiones macroscópicas. Microscópicamente se observa proliferación de células de núcleos grandes hendidos en acúmulos subepidérmicos acompañados de células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, con evidencia de nódulo en la dermis constituido por histiocitos, eosinófilos, plasmocitos y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño.

cualquier tejido, que se inflama y forma granulomas. Se cree que se genera por un antígeno hasta ahora desconocido⁽¹⁸⁾. Actualmente se entiende como una enfermedad neoplásica en la que más del 50% de los casos tienen mutaciones del gen BRAF⁽¹⁹⁾.

La afectación cutánea es la más frecuente, pudiendo ser incluso el primer signo de enfermedad en el 50% de los casos, con lesiones de tipo pápulas rosado-amarillentas descamativas, con tendencia a la formación de costras superficiales, habitualmente localizadas en áreas seboreicas del tronco, cara y cuero cabelludo⁽²⁰⁾.

En general, los pacientes suelen cursar con dolor óseo local, rash en piel que puede variar desde lesiones eritematosas hasta pápulas pronunciadas en las áreas de los pliegues, lesiones extensivas y eruptivas en el cuero cabelludo, las lesiones son de tipo osteolítica lo cual puede producir fracturas en hueso patológicas, síntomas generales similar a lo evidenciado en nuestro caso, asimismo visceromegalias y adenopatías que pueden confundirse con linfoproliferativos⁽¹⁸⁾.

La mortalidad reportada va de 30% hasta 83%. Los factores de mal pronóstico reportados hasta el momento son: compromiso multisistémico, edad menor a dos años, grado de disfunción de órganos, tipo de tratamiento establecido y la respuesta inicial al tratamiento sistémico, en las primeras seis semanas⁽¹⁸⁾.

El tipo de tratamiento se indica según la presencia de compromiso de un órgano o de varios, de solo implicarse el compromiso de un órgano no amerita tratamiento sistémico,

de estar afectada la piel se indica tratamiento tópico con esteroides o con mostaza nitrogenada, o fototerapia ultravioleta (PUVA)⁽¹⁸⁾. En los pacientes con compromiso multiorgánico el tratamiento ideal es la quimioterapia⁽²¹⁾, sin embargo el agente de elección continúa siendo debatido; aceptándose la prescripción de altas dosis de esteroides en combinación con vinblastina o vincristina⁽¹⁸⁾.

Generalmente los ciclos cortos con un solo agente no son satisfactorios, habitualmente se usan glucocorticoides afiliados con vinblastina por un periodo de tiempo de 6 a 12 meses, de no responder se pueden asociar con agentes de quimioterapia como el etopóxido, vincristina, clorambucilo, ciclofosfamida y/o doxorubicina⁽¹⁵⁾. Los largos periodos de tratamiento pueden asociarse a otras complicaciones, por lo que es de relevancia el diagnóstico precoz de esta patología para su tratamiento temprano a fin de garantizar una mejor calidad de vida para estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S82-89.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
3. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung H-CE, Yu A, Man T-K, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2010;184(8):4557-67.
4. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-81.
5. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(1):71-5.

6. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter J-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):76-81.
7. Aricò M, Haupt R, Russotto VS, Bossi G, Scappaticci S, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(2):314-6.
8. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis in Adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-90.
9. Fitzpatrick TB. *Dermatología En Medicina General*. Ed. Médica Panamericana; 2009. 906 p.
10. Márquez A, Quiceno W, Pérez J. Histiocitosis de células de Langerhans-síndrome de Letterer-Siwe.: Afectación de Piel, tejido linfoide, hígado, bazo y hueso. Representación de caso. *Rev Colomb Radiol*. 2009;20(3):2734-8.
11. Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H. Langerhans cell histiocytosis in adults: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(34-35):2347-53.
12. Querings K, Starz H, Balda B-R. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):39-43.
13. Harmon CM, Brown N. Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1211-4.
14. Karhyn Rios Serna, Maryanela, Mucari Jaen. Caso Clínico: Histiocitosis de células de Lagerhans. Instituto Latinoamericano de la Piel. 2015. Disponible en: <http://ilap.pe/index.php/publicaciones/20-articulo-cientifico-histiocitosis-de-celulas-de-langerhans>.
15. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009;17(1):34-44.
16. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de junio de 2005;96(5):275-84.
17. Ordóñez DM. Células de Langerhans en la inmunidad cutánea. *Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica*. 2007;15(4):280-5.
18. Melgarejo C, Alca E, Ramos C, Fera K, Puell L, Salomón M, et al. Caso inusual de histiocitosis de células de Langerhans cutánea diseminada de larga evolución en una mujer adulta. *Folia Dermatol Peru*. 2008;19(2):75-80.
19. Zazueta RM, Orozco SH, Nava LA, Hernández VJ. Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura. *Dermatol Cosmética Médica Quirúrgica*. 2011;9(3):207-214.
20. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, van Halteren AGS, van den Bos C, Bovée JVMG, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;123(20):3152-5.
21. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72.

CORRESPONDENCIA.

Dra. Geovanna Mata.

Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, Av. Queseras del Medio 521 y Av. Gran Colombia, Quito-Ecuador. Teléfono: +59323968300. E-mail: mgm_q@hotmail.com

Recibido: 27-11-16

Aceptado: 20-02-17