

CASOS CLÍNICOS

Caso inusual de histiocitosis de células de Langerhans cutánea diseminada de larga evolución en una mujer adulta

Unusual case of Langerhans cell histiocytosis longstanding cutaneous disseminated in an adult woman

Cynthia Melgarejo¹, Edward Alca², Cesar Ramos³, Karina Feria³, Lucie Puell³, Martin Salomón³, Francisco Bravo⁴, Manuel Del Solar⁵

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), es un desorden proliferativo histiocítico monoclonal de etiología desconocida, que se caracteriza por la infiltración tisular de células con fenotipo Langerhans, pudiendo comprometer a uno o múltiples órganos. Se observa un compromiso cutáneo inicial hasta en un 50% de los pacientes, siendo pocas veces reportado en adultos. Se presenta el caso de una mujer de 34 años con historia de 19 años de duración, con lesiones papulares eritematosas que ulceran y placas xantomatosas en región axilar, cervical y tórax, las cuales progresaron comprometiendo múltiples órganos, y siendo diagnosticada en forma tardía como HCL por biopsia de piel. Se reporta el caso y se revisa la literatura.

Palabras clave: Histiocitosis, células de Langerhans, adulta, multisistémica.

SUMMARY

The Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a monoclonal histiocytic proliferative disorder of unknown etiology, characterized by tissue infiltration of cells with Langerhans phenotype, that may implicate one or multiple organs. There is an initial cutaneous involvement in up to 50% of patients, being rarely reported in adults. A case of a 34 year old woman with a history of 19 years duration, with erythematous papular lesions that ulcerate and xanthomatous plaques in axillary, cervical and thorax regions, which progressed involving multiple organs. The diagnosis was LCH by skin biopsy. We report a case and review the literature.

Keywords: Histiocytosis, Langerhans Cells, Adult, Multisystemic.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un grupo de desórdenes idiopáticos, poco frecuente, caracterizada por la proliferación de las células de Langerhans que expresan un inmunofenotipo positivo para S100 y CD1a; éstas son células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, siendo derivadas de la médula ósea¹⁻³.

Conocida anteriormente como histiocitosis X con sus variantes: granuloma eosinófilo (variante benigna, usualmente localizada en hueso), enfermedad de Letterer-Siwe (lesiones en piel, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías e infiltración de médula ósea) y la enfermedad de Hans-Schuller-Christian (diabetes insípida, exoftalmos y granuloma eosinofílico del hueso) tiene un espectro clínico muy amplio, que va desde una lesión osteolítica que cura espontáneamente hasta una enfermedad letal^{3,4}.

1 Médico Residente 3er año de Dermatología UPCH

2 Médico Residente 4º año de Dermatología UPCH

3 Médico Dermatólogo Asistente Servicio de Dermatología UPCH

4 Médico Dermatólogo Dermatopatólogo UPCH

5 Médico Jefe de Servicio de Dermatología UPCH

Correo electrónico: cynthia_melgarejo@yahoo.com

Su evolución es extremadamente variable y en la actualidad sólo es necesario determinar si la lesión es aislada o diseminada. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en niños de uno a tres años con una incidencia de cinco por millón, mientras que en adultos esta incidencia es la tercera parte que la de en niños, y con mayor predilección por el sexo femenino^{1,5}. Los sitios más frecuentemente envueltos son la piel (hasta un 50%), pulmones y hueso. En los casos de compromiso multisistémico, el curso suele ser crónico y de progresión lenta, en contraste con el curso en niños⁴⁻⁶. Así observamos que la HCL puede presentar un amplio espectro de síntomas de acuerdo al órgano comprometido, constituyendo un reto para el diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 34 años de edad, procedente de Huaral - Lima, con un tiempo de enfermedad de 19 años caracterizado por lesiones tipo pápulas eritematosas en región axilar derecha, las cuales confluían formando placas, ulceraban y drenaban secreción amarillenta, curando luego con cicatrices atróficas hipopigmentadas. Estas lesiones se extendían al cuello, tórax y región axilar izquierda, siendo diagnosticada como tuberculosis cutánea a pesar de tener un estudio de BK negativo, recibió tratamiento antituberculoso por 2 años, sin mejoría.

La paciente persiste con las lesiones descritas, por lo que acude a diferentes hospitales, recibiendo tratamiento con antimicóticos, antibióticos y corticoides, en diferentes momentos, sin éxito. En los últimos cinco años se agrega hiperpigmentación facial, hiporexia, polidipsia, baja de peso y en los dos últimos años se instala amenorrea secundaria. Diez meses antes de su ingreso presenta dolor abdominal, ictericia, mayor hiporexia y sensación de alza térmica. Dos semanas antes del ingreso se agregan astenia, ascitis, edema de miembros inferiores, postración y diarreas, por lo que acude al Hospital Cayetano Heredia, donde se decide su hospitalización.

Al examen físico encontramos una paciente en mal estado general, consuntiva, deshidratada, con piel icterica, hiperpigmentada (**Fotografía 1**) con placas xantomatosas extensas, circinadas de bordes elevados con pápulas eritematosas confluyendo y áreas ulceradas, costrosas, distribuidas en espalda, cuello y tórax anterior, con cicatrices atróficas (**Fotografías 2 y 3**).



Fotografía 1: Paciente en MEG.



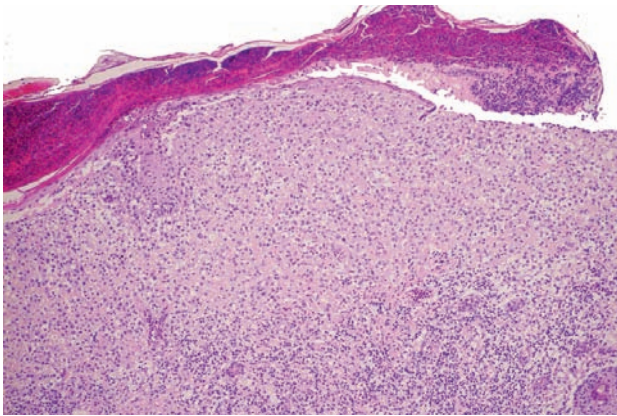
Fotografía 2: Lesiones en espalda.



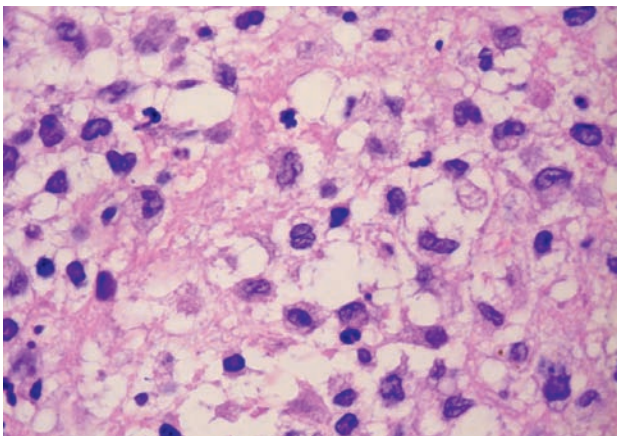
Fotografía 3: Cara anterior del torax.

Además de hepatomegalia, ascitis y edemas de miembros inferiores. El resto del examen no fue contributivo.

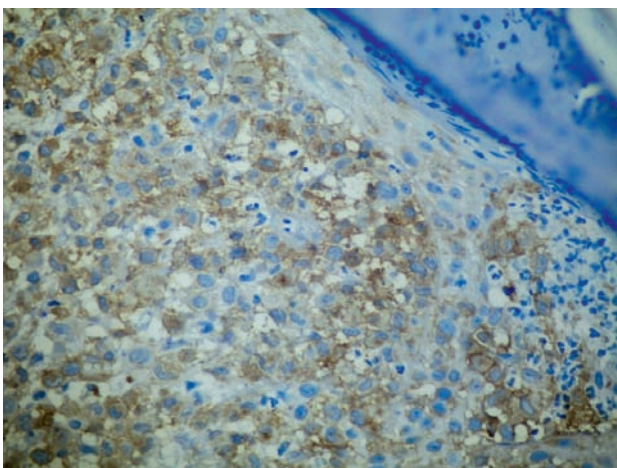
Se realizó una biopsia de piel (coloración HE) que mostró un denso infiltrado de la dermis superficial y media, con exocitosis y células grandes de núcleo arriñonado y gránulos de café (**Fotografías 4 y 5**). La inmunohistoquímica mostró S100 y CD1a positivos (**Fotografía 6**).



Fotografía 4. Gran infiltrado inflamatorio. HE 10X.



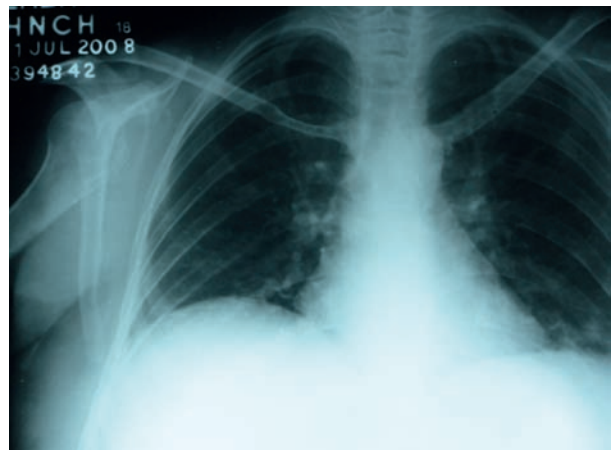
Fotografía 5. Células grandes de nucleos arriñonados y gránulos de café. HE 40X.



Fotografía 6. S100 y CD1a positivos.

Las pruebas de laboratorio mostraron leucocitosis, con anemia moderada. Las pruebas de función hepática fueron anormales, con patrón colestásico TGO: 411 U/L, TGP: 197 U/L, FA: 2 823 U/L, BT/BD:7.9/7.3mg/dl La densidad urinaria fue baja, con osmolaridad (S/U) de 301/204 mmol/kg, hipernatremia e hipocalemia.

La pruebas de PPD y BK fueron negativas y las radiografías de tórax y fémur mostraron lesiones osteolíticas (**Fotografías 7 y 8**). La tomografía de abdomen mostró hepatoesplenomegalia y la de tórax imágenes sugerentes de enfermedad pulmonar intersticial difusa.



Fotografías 7 y 8: Presencia de lesiones osteolíticas en torax y fémur

Por el gran compromiso hepático se le realizó una biopsia de hígado que mostró fibrosis y ensanchamiento del espacio portal, con algunos histiocitos en relación a daño ductal biliar. En el aspirado de médula ósea se informó presencia de acumulo nodular de histiocitos de aspecto maduro y eosinofilia leve. Además los estudios de HIV, VDRL, serología para hepatitis y enfermedades autoinmunes fueron negativos.

El diagnóstico fue de Histiocitosis de células de Langerhans cutánea diseminada (HCLCD) con compromiso de múltiples órganos e indicación de quimioterapia, la cual se difirió por el gran compromiso hepático, iniciando corticoides endovenosos; luego la paciente fue dada de alta con manejo ambulatorio. Su evolución fue tórpida, falleciendo.

DISCUSIÓN

Las histiocitosis comprenden un grupo de desórdenes proliferativos, reactivos o neoplásicos, de las células del sistema histiofagocítico, derivadas de los promonocitos de la médula ósea^{1,4,7}. Actualmente, la Sociedad internacional del histiocito clasifica las histiocitosis en tres grandes grupos: la histiocitosis de células de Langerhans, los desórdenes macrófago eritrofagocíticos y la histiocitosis maligna.

La célula de Langerhans (CL) fue descrita por primera vez por Paul Langerhans en 1868, cuando, debido a sus procesos dendríticos, la describe como una célula neuronal; siendo durante los años 40 reconocida su función inmune en la presentación de antígeno^{1,2}. En 1953 Lichtenstein, identifica histiocitos anormales en tres síndromes: granuloma eosinofílico de hueso, enfermedad de Letterer-Siwe y enfermedad de Hans-Schüller-Christian; y los agrupa como histiocitosis X (HX) considerando que todas estas entidades correspondían a manifestaciones clínicas de una misma enfermedad. En 1973 Nezelof y colaboradores propusieron a las CL como responsables de la enfermedad, al observar que los gránulos de Birbeck, encontrados en las CL y los histiocitos de la piel, del pulmón y del hueso en lesiones de HX eran idénticos, aceptándose así el término de HCL en 1987^{1,7}.

La HCL es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por la proliferación y acumulación, en uno o varios órganos, de histiocitos que expresan los marcadores fenotípicos de las células de Langerhans normales de la epidermis, pero que son funcionalmente defectuosos. Las CL son responsables del procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos T (LT) durante las reacciones de inmunidad mediada por células. Se caracterizan por expresar la proteína S-100 y el antígeno CD1a y por contener en su citoplasma gránulos de estructura trilaminar, derivados de la membrana citoplasmática, conocidos como gránulos de Birbeck. Su migración y desarrollo es controlado por el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (FSC-GM) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)^{1,7}.

Se han formulado diversas hipótesis respecto a la etiología de la HCL. Una de ellas, basada en estudios inmunogenéticos, considera que se trata de un desorden neoplásico clonal; otra hipótesis postula que puede haber una proliferación no neoplásica de CL secundaria a la activación exagerada o no controlada de citoquinas, ya que se han encontrado niveles incrementados de FSC-GM, FNT- α e interleuquina-2 en los

tejidos afectados, pudiendo ser reactivo a una infección de tipo viral, pues se ha detectado DNA del herpes virus tipo 6 en algunos casos^{1,2,4}. También parece existir un desorden en la regulación inmune como lo demuestran los casos de HCL asociada con inmunodeficiencias sistémicas^{1,2,7}. Finalmente, se han informado algunos casos familiares de HCL en hermanos y gemelos demostrando una asociación significativa con el HLA-B7^{1,2,4}. No se ha encontrado una asociación convincente con los factores ambientales o infecciosos, mas sí se ha relacionado el consumo de cigarrillos con la HCL pulmonar en pacientes jóvenes fumadores^{1,5,7,8}.

La HCL puede ocurrir a cualquier edad siendo más frecuente en la edad pediátrica, entre los dos y tres años, con una incidencia anual de 0.5-5.4 casos por millón persona/año, y con predilección por el sexo masculino, sin embargo también se han reportado casos en adultos como el presentado, con compromiso prolongado y progresión de la enfermedad siendo además frecuente, en dicho grupo etario, en el sexo femenino^{1,2}.

La HCL pueden infiltrar todos los órganos, siendo los tejidos característicamente implicados hueso, piel, pulmón, hígado, bazo, médula, linfáticos y la región hipotalámico-pituitaria, aunque la implicancia de otros órganos tales como intestino pueda ocurrir¹⁻⁴. Según la extensión del compromiso orgánico, la enfermedad puede dividirse en HCL limitada o localizada, que por lo general tiene un curso clínico benigno con remisión espontánea, y en HCL extensa o diseminada, con un curso progresivo y ocasionalmente fatal^{1,2,4}. Howarth et al. reportaron 314 casos de diversos tipos de HCL, de los cuales 96 tuvieron compromiso multisistémico⁹.

Las lesiones cutáneas se presentan en más del 30% de los niños, con frecuencia son el primer signo de la enfermedad, y se caracterizan por pápulas pardo-eritematosas o amarillentas, descamativas, localizadas en tronco, cuero cabelludo, región lumbosacra y áreas intertriginosas, que pueden confluir formando placas de apariencia xantomatosa o pueden ulcerarse dejando cicatrices hipocrómicas, como las observadas en nuestra paciente^{3,6-9}.

La piel puede ser el único sitio afectado hasta en el 10% de los pacientes, tratándose por lo general de hombres menores de un año, con lesiones auto resolutivas y recurrencias escasas⁴; por el contrario, los mayores de un año suelen cursar con lesiones atípicas como vesículas, pústulas o púrpuras^{1,6}; confundiendo con entidades como la dermatitis seborreica y la tiña capitis. Puede también complicarse con infecciones por dermatofitos o bacterias debido a la alteración en la respuesta inmune celular y al uso de esteroides tópicos. Cuando las lesiones de piel se acompañan de fiebre constituyen un signo de mal pronóstico⁴. De igual manera, el compromiso del conducto auditivo externo, manifestado como un eczema crónico y asociado a cuadros otitis media recurrente, debe llevar a sospechar la enfermedad^{4,5}.

Las lesiones óseas se presentan en el 80-100% de pacientes, principalmente niños mayores y adultos jóvenes,

siendo la forma menos agresiva y con mejor pronóstico. El cráneo es el sitio más afectado, seguido por los huesos largos de los miembros superiores y los huesos planos. El estudio sistemático con imágenes es necesario y la radiografía simple es aún un método de diagnóstico importante, donde se pueden observar imágenes osteolíticas, como las presentadas en nuestra paciente, que nos orientan en la etiología^{4,11}.

Si bien el compromiso visceral no es lo más frecuente en la HCL, cuando ocurre constituye un signo de mal pronóstico. La hepatomegalia, producida por infiltración de las CL o por colestasis secundaria a linfadenomegalia portal masiva, puede progresar a infiltración portal, colangitis, fibrosis y cirrosis^{4,5,7}. En el caso de la paciente los estudios de biopsia hepática confirmaron la infiltración por CL, con fibrosis de espacio portal que llevaron a la cirrosis, siendo la falla hepática la complicación final y causa de su fallecimiento. Además el compromiso visceral de la paciente también se evidenció por la esplenomegalia observada en el estudio de imágenes, la cual se puede presentar desde el inicio de la enfermedad en el 50% de casos y puede contribuir a la pancitopenia producida por la infiltración de la médula ósea⁴.

El compromiso gastrointestinal es infrecuente en los niños, se manifiesta con emesis, diarrea, enteropatía perdedora de proteínas y malabsorción, y alternancia de áreas intestinales estenóticas y dilatadas en las radiografías. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse a través del estudio histopatológico de una biopsia tomada mediante endoscopia^{4,7}. Nuestra paciente cursó con diarreas y mal estado nutricional, sin embargo no se le pudo realizar estudio de endoscopia ni biopsia.

El compromiso pulmonar afecta hasta un 50% de los niños, siendo más frecuente en la tercera década de vida, soliendo manifestarse por taquipnea, disnea, tos, fiebre y caquexia. Los estudios radiológicos de tórax muestran infiltrados intersticiales, micronodulares y difusos en etapas tempranas, y un patrón en panal de abeja con grandes bulas e incluso neumotórax en etapas más avanzadas; en etapas tardías hay cambios de enfisema y fibrosis intersticial^{4,7,11}. En la paciente se encontró también compromiso pulmonar, con el estudio de TAC de tórax, donde se evidenció infiltrados intersticiales difusos; compatibles con enfermedad intersticial difusa pulmonar.

La alteración endocrinológica asociada más frecuente es la diabetes insípida, la cual puede presentarse anterior, simultánea o posterior a las lesiones extracraneales, pero en la mayoría de los casos ocurre un año después del inicio de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con lesiones líticas del cráneo y enfermedad multisistémica^{4,7,9,11}. La presencia de poliuria y polidipsia en los niños debe hacer sospechar una diabetes insípida secundaria a una HCL, y el diagnóstico debe confirmarse mediante el test de privación hídrica y la medición plasmática o urinaria de vasopresina, aunque la resonancia con gadolinio puede mostrar un engrosamiento de la silla turca (mayor de 2.5cm) o ausencia

de la hipófisis posterior⁴. Puede encontrarse retardo en el crecimiento, la mayoría de casos asociado a malabsorción y corticoterapia prolongada, y sólo un 1% secundario al déficit de la hormona del crecimiento por compromiso de la hipófisis anterior, usualmente un año después del inicio de la diabetes insípida^{4,8,12}. Otros signos de compromiso neurológico como hipertensión endocraneana, convulsiones, ataxia o compromiso de pares craneales son infrecuentes^{4,8,12}. Nuestra paciente presentó un cuadro clínico compatible con diabetes insípida.

La histopatología de las lesiones cutáneas varía según el tiempo de evolución de las lesiones, aunque los diversos patrones pueden encontrarse de forma simultánea. En lesiones tempranas se observa un patrón proliferativo con infiltración extensa de la dermis superior por CL y atrofia epidérmica, en lesiones desarrolladas hay un patrón granulomatoso con CL, células multinucleadas y eosinófilos y en lesiones tardías existe un patrón xantomatoso con CL, eosinófilos e histiocitos espumosos y multinucleados^{4,7}. Las células de Langerhans de la HCL son positivas para S-100, CD1a, CD4 y CD68, al igual que las CL normales, pero se diferencian de éstas por la expresión de fosfatasa alcalina placentaria, aglutinina del maní y receptor para interferón gamma en su superficie⁴. A todo paciente en quien se sospeche una HCL se le deben realizar estudios básicos como perfil hemático, perfil bioquímico completo sanguíneo y radiografías de tórax, cráneo y huesos largos, y dependiendo de los hallazgos se solicitan otros exámenes como tomografías de tórax, abdomen y cráneo, pruebas de función pulmonar y aspirado de médula ósea⁹. El diagnóstico definitivo de la HCL requiere de la observación de las CL en el estudio histopatológico de rutina con hematoxilina-eosina y microscopía de luz, y de la demostración de la positividad de estas células para S-100 y CD1a mediante las coloraciones de inmunohistoquímica. En casos de difícil diagnóstico se debe buscar la presencia de gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica¹. El diagnóstico diferencial incluye algunas de las histiocitosis de células no Langerhans como la enfermedad de Rosai-Dorfman, el xantogranuloma juvenil y la histiocitosis eruptiva generalizada, y otras entidades como la dermatitis seborreica y la enfermedad de Darier^{5,9}. La morbilidad y el pronóstico dependen de la edad de inicio de la enfermedad, los signos clínicos iniciales y la extensión del compromiso orgánico^{1,5}. Recientemente se ha identificado que la ausencia de respuesta al tratamiento en las primeras 6 semanas de instaurada la quimioterapia es otro indicador de mal pronóstico en la HCL multisistémica^{1,2}.

El tratamiento debe individualizarse y dependerá de los órganos o sistemas comprometidos; en la HCL cutánea localizada, con mínimo compromiso el uso de emolientes tópicos sería suficiente; recomendándose para los casos más severos y extensos el uso de mustina (mecloretamina) tópica. La respuesta a tratamiento con otros agentes como esteroides ciclosporina y tacrolimus es controversial.^{1,2}

En la HCL multisistémica sin evidencia de disfunción orgánica se recomienda iniciar esteroides sistémicos y cuando existe disfunción orgánica iniciar poliquimioterapia con o sin esteroides. La principal ventaja de la quimioterapia es que induce remisiones en los períodos críticos de riesgo, con mejorías parciales en el 50 a 60% de los casos. La vinblastina y el etopóxido son los agentes más efectivos; estos últimos son semejantes en tasa de respuesta, toxicidad, sobrevida y recurrencias.^{1,2,7}

El problema surge en los pacientes que tienen severo compromiso de órganos y secuelas irreversibles que influirán en la calidad de vida; como fue el caso presentado, en quien las alternativas de tratamiento fueron limitadas; por la extensión de la enfermedad a múltiples órganos principalmente hepático (cirrosis).^{1,2}

Por último, dado que se han observado reactivaciones tardías de la enfermedad en pacientes considerados "curados", es fundamental hacer un seguimiento estricto de todos los pacientes.^{1,2}

CONCLUSIONES

La HCL es una enfermedad espectral que puede manifestarse con diversos cuadros clínicos dependiendo de la extensión y de la severidad del compromiso orgánico. Debiéndose considerar en el diagnóstico diferencial a enfermedades diseminadas o localizadas de adultos.

El compromiso cutáneo puede ser la primera manifestación de esta enfermedad, siendo necesario reconocer el amplio espectro de presentaciones clínicas que esta enfermedad puede adoptar en la piel, constituyendo una herramienta diagnóstica útil para un diagnóstico precoz.

La HCL por lo general no es agresiva pero se ha observado, como en el caso presentado, la progresión a enfermedad multisistémica, con peor pronóstico y menor respuesta al tratamiento e incremento de la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WINDEBANK K, NANDURI V. Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child. 2009;19 May (publicado en línea) doi:10.1136/adc.2007.125872. <http://adc.bmj.com/cgi/content/abstract/adc.2007.125872v1>.
2. SELIM M, SHEA C. Langerhans cell histiocytosis. eMedicine Online Textbook of Dermatology. Updated: Feb 7, 2007. <http://emedicine.medscape.com/article/1100579-overview>.
3. MUNN S, CHU AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12(2):269-86.
4. SVARCH E, ARTEAGA R, PAVÓN V, GONZÁLEZ A. Las Histiocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001;17(3):151-63.
5. ARICÓ M, GIRSCHIKOFFSKY M, GÉNÉREAU T, KLERSY C, MCCLAIN K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults, Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer. 2003;39(16):2341-8.
6. QUERINGS K, STARZ H, BALDA BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. Acta Derm Venereol. 2006;86(1):39-43.
7. CORTÉS S. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. MEDUNAB. 2002;5(14):63-7.
8. ONG CW, CHUA LS, NG A, LOW SY. Langerhans cell histiocytosis with hypogonadotropic hypogonadism. Singapore Med J. 2009;50(5):e185-8.
9. MORAVEJ H, YOUSEFI M, BARIKBIN B. An unusual case of adult disseminated cutaneous Langerhans cell histiocytosis. Dermatol Online J. Online Journal. 2007; 12 (6): 13. http://dermatology.cdlib.org/126/case_presentations/histiocytosis/moravvej.html
10. ADAM Z, POUR L, KREJCÍ M, NEUBAUER J, VANÍČEK J, VASKØ V, et al. Langerhans cell histiocytosis in adult patients, a disease with many faces. Experience of a centre and an overview of the disease symptoms. Vnitr Lek. 2008;54(11):1063-80.
11. ROJAS R, GARCÍA C, PARRA D, SOLAR A, OYANEDEL R, DÍAZ F, et al. Compromiso óseo en histiocitosis de células de Langerhans en el niño. Estudio radiológico simple. Presentación clínica y radiológica. Rev. chil. radiol. 2005;11(3):122-8.
12. NAVARRO A, MANCÍAS C, SABINO T, ALANÍS E, GONZÁLEZ O. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso con infiltración al sistema nervioso central. Medicina Universitaria. 1999;1(3):138-41.