

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: ¿UNA ENTIDAD RARA DE SÍNTOMAS COMUNES?

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: AN ENTITY RARE COMMON SYMPTOMS?

Iván Maza-Medina¹, Liliana Vásquez-Ponce¹, Yamile Rivera-Zuzunaga², Mónica Oscanoa-Gutierrez¹,
Jenny Gerónimo-Meza¹, María del Pilar Quiñonez-Ávila³

RESUMEN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es enfermedad no maligna que se caracteriza por proliferación y acumulación de células dendríticas clonales, heterogeneidad clínica y curso impredecible. El objetivo del presente estudio es realizar una revisión actual sobre dicha entidad y reportar el caso clínico de una niña de 4 años con diagnóstico de HCL multisistémica (pulmonar, hepática, esplénica, ósea, medular y ganglionar) de presentación agresiva y buena respuesta al tratamiento con quimioterapia. Debido a su diversa presentación de síntomas y poco conocimiento de esta enfermedad, la sospecha clínica es baja en nuestro medio.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans; Niños (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a non-malignant disease characterized by a reactive proliferation of clonal dendritic cells, clinical heterogeneity and unpredictable process. The aim of this study is to perform a current review about this entity and to describe a case report of a 4-year-old girl with multisystemic LCH (lung, liver, spleen, bone, bone marrow and lymph nodes) of aggressive presentation and excellent response after frontline chemotherapy. Due to its diverse symptom and poor knowledge of this disease, clinical suspicion remains low among pediatricians.

Key words: Langerhans cells histiocytosis; Children (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad caracterizada por la proliferación y acumulación de células dendríticas clonales, heterogeneidad clínica y curso impredecible. Es una patología rara, con una incidencia real desconocida; aunque se estima en 3 a 5 casos por millón de niños y de 1 a 2 casos por millón en adultos¹.

Previamente, la HCL con afectación ósea única se denominaba granuloma eosinofílico o Histiocitosis X, que fue descrito por primera vez en 1940². Pos-

teriormente en 1953, el granuloma eosinofílico fue clasificado junto con la enfermedad de Hand-Schuller-Christian (triada clásica de exoftalmos, diabetes insípida, y lesiones de hueso de cráneo) y enfermedad de Letterer-Siwe (linfadenopatías, rash, hepatoesplenomegalia, fiebre, anemia y trombocitopenia). En la actualidad estas denominaciones han sido desplazadas por la última clasificación de la Sociedad de Enfermedades Histiocíticas (Histiocyte Society) desde los años 80s como "Histiocitosis de Células de Langerhans" dentro de las enfermedades derivadas de células dendríticas³.

¹ Unidad de Oncología Pediátrica y del Adolescente. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

^a Médico Pediatra.

^b Subespecialista en Oncología Pediátrica.

² Servicio de Radioterapia. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

^a Médico Cirujano.

^b Residente de Radioterapia.

³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

^a Médico Cirujano.

^b Especialista en Anatomía Patológica.

Correspondencia: Iván Maza Medina. **Dirección:** Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072, Lima, Perú. **Celular:** 993524694. **Correo:** ivamaz@gmail.com

Citar como: Iván Maza-Medina, Liliana Vásquez-Ponce, Yamile Rivera-Zuzunaga, Mónica Oscanoa-Gutierrez, Jenny Gerónimo-Meza, María del Pilar-Quiñonez. Histiocitosis de células de langerhans ¿Una entidad rara de síntomas comunes? [Reporte de Caso]. Rev. Fac. Med. Hum. 2016;16(2):76-80. DOI 10.25176/RFMH.v16.n2.673

Su etiología es desconocida, aunque se caracteriza por la proliferación clonal de la célula de Langerhans, derivada de la estirpe monocito-macrófago, la cual se caracteriza por microscopía electrónica por los clásicos gránulos de Birbeck e inmunohistoquímica positiva para la proteína S100 y el antígeno de superficie CD1a. Sin embargo, la expresión genética del CD207+ (langerina) de los histiocitos en las lesiones óseas en comparación con las células de Langerhans de la piel demuestra que son dos tipos celulares diferentes⁴. Las células patológicas en la HCL son más probablemente derivadas de las células mieloides dendríticas circulantes que expresan los mismos marcadores (CD1a y CD207) que las células de Langerhans de la piel, pero que además expresan CD14 a diferencia de esta última.

Clínicamente, la HCL puede afectar a un sistema u órgano como la piel, hueso (de manera unifocal o multifocal), ganglios linfáticos, sistema nervioso central, pulmón u otro sitio más raro (tiroides o timo). Asimismo, puede tener un compromiso multisistémico con o sin afectación de órganos de riesgo como hígado, bazo y/o médula ósea.

El diagnóstico se establece por la confirmación patológica mediante biopsia de piel, hueso o algún otro órgano afectado. Es necesario realizar la tinción del CD1A y CD207 por inmunohistoquímica. El plan de trabajo se establece al momento del diagnóstico a fin de realizar un correcto estadiaje de enfermedad. Es indispensable realizar una historia clínica y examen físico minucioso, exámenes de laboratorio (hemograma, perfil hepático y renal, examen de orina, electrolitos, velocidad de sedimentación globular, perfil de coagulación y ferritina) e imágenes (ecografía abdominal, survey óseo, gammagrafía ósea). Asimismo, se deben realizar estudios adicionales según la presentación clínica de cada paciente (aspirado de médula ósea, si hay citopenias; resonancia magnética de cráneo, si hay disfunción neurológica o anomalías visuales o endocrinas) y tomografía de tórax (si hay radiografía anormal o síntomas pulmonares) y de abdomen (hepatoesplenomegalia).

Reportamos el caso clínico de una niña con diagnóstico de HCL multisistémica de comportamiento agresivo y buena respuesta al tratamiento. El objetivo del presente reporte es realizar una revisión clínica de la HCL, que sirva como modelo para los profesionales que atienden niños, quienes muchas veces no sospechan esta entidad, dando lugar a un diagnóstico tardío y estadio avanzado de enfermedad.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 4 años de edad, natural y procedente de Lima y sin antecedentes personales o familiares de importancia presenta un tiempo de enfermedad de 1 mes caracterizado por adenopatías cervicales bilaterales, sudoración nocturna y fiebre persistente. Al examen físico se evidencia múltiples tumoraciones cervicales bilaterales a predominio derecho (con un diámetro máximo de 4 cm), polipnea, hepatoesplenomegalia y leve distrés respiratorio. Al ingreso presenta anemia leve (Hemoglobina 10.3g/dL) y leucocitosis (21,359 cel/mm³). Se plantea inicialmente un diagnóstico de un síndrome mononucleósico con manejo conservador (antipiréticos y observación); sin embargo, al empeorar los síntomas es derivada a nuestra institución para descartar un proceso linfoproliferativo.

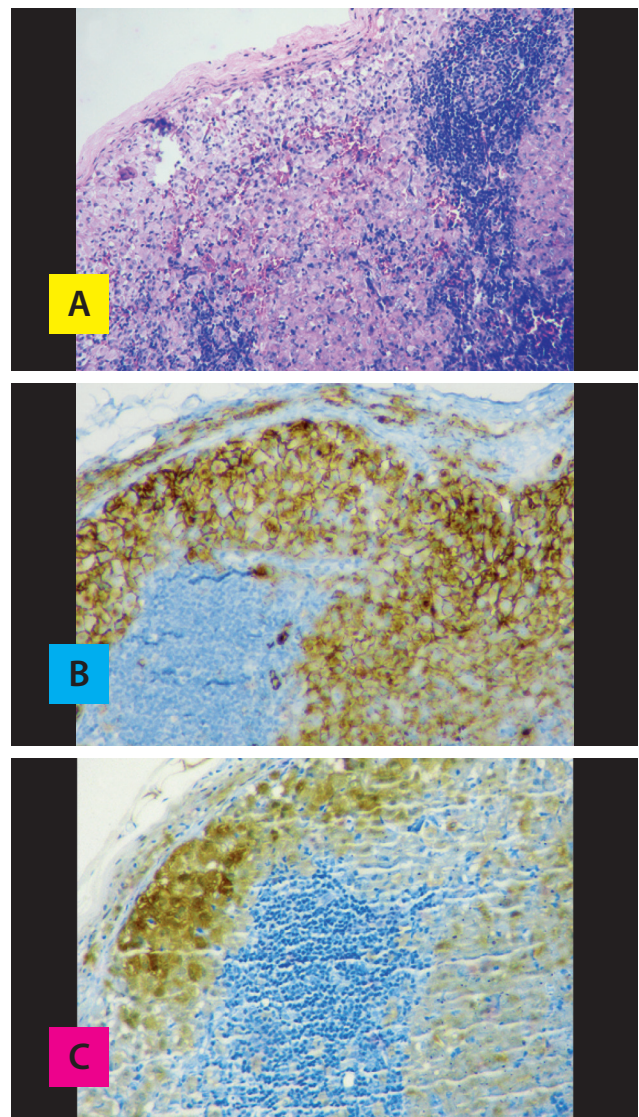


Figura 1. Biopsia de ganglio cervical. A. Hematoxilina-eosina 10X, ganglio linfocítico con restos de folículo linfoide, observando compuestos de células histiocíticas consistente con histiocitosis. B. Inmunohistoquímica CD1A, muestra positiva con patrón de membrana y Golgi en células de Langerhans. C. Inmunohistoquímica positiva para S100.

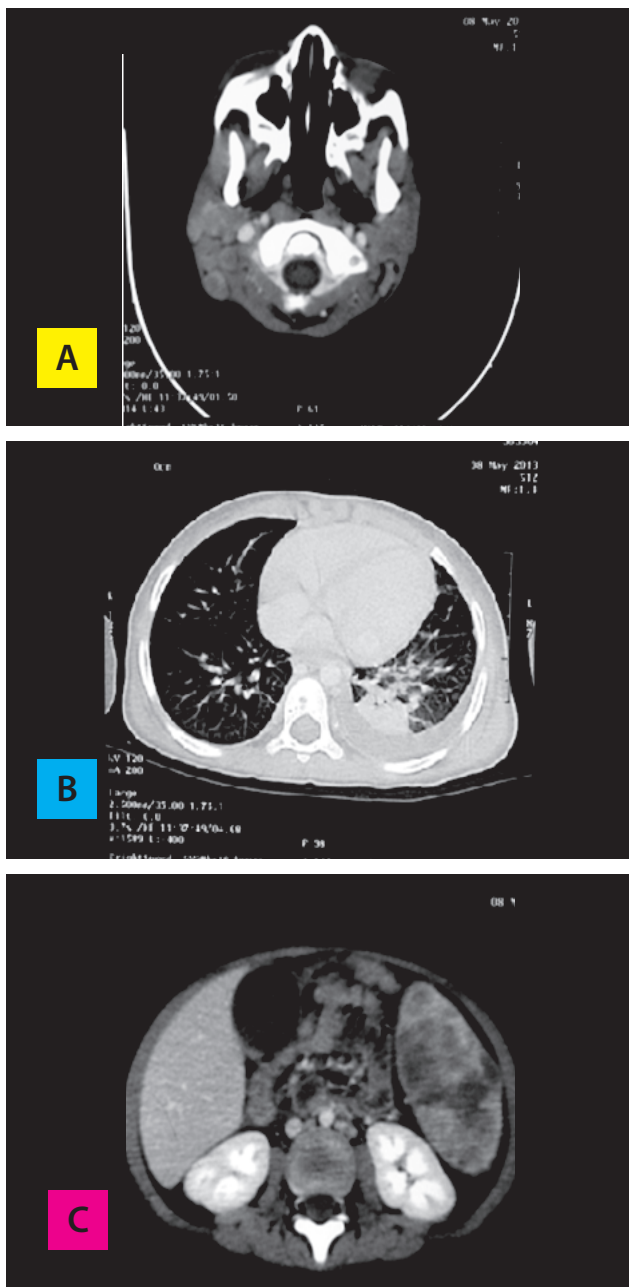


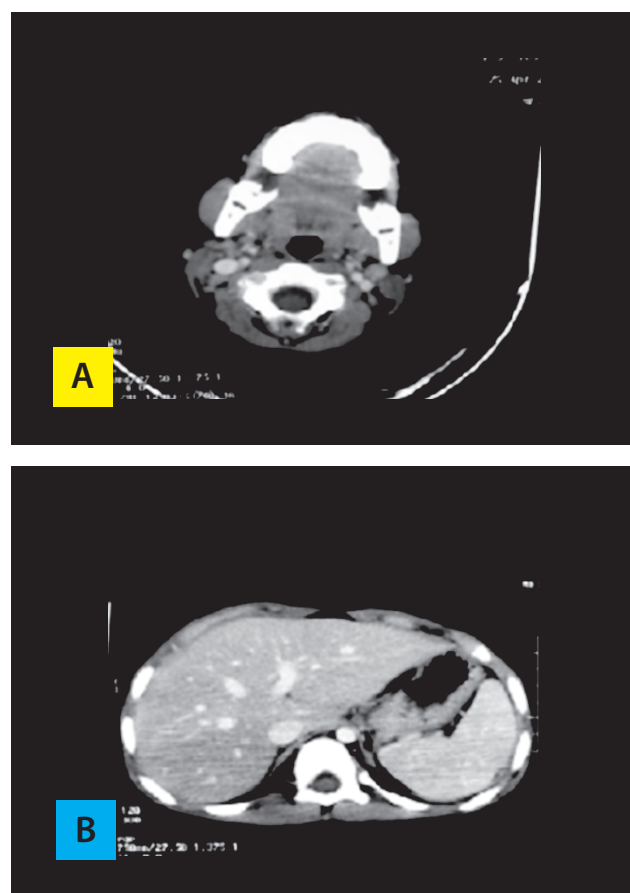
Figura 2. Tomografía espiral multicorte de la paciente al debut. **A.** Extensos conglomerados ganglionares de 40mm de diámetro posterior que afectan las cadenas cervicales profundas en ambos lados del cuello desde la altura del ángulo del maxilar hasta la glándula tiroideas, con efecto compresivo y desplazamiento sobre las estructuras vasculares. **B.** Derrame pleural izquierdo de hasta 15mm de espesor con zonas de hipoventilación y atelectasias segmentarias en la región del hilio basal posterior. **C.** Severa esplenomegalia con múltiples nódulos parenquimales hipodensos ocupando el hipocondrio izquierdo y parcialmente el flanco izquierdo, así mismo se observa múltiples adenomegalias retroperitoneales con 10 mm de diámetro promedio.

Se realiza una biopsia de ganglio cervical cuyo resultado fue compatible con Histiocitosis de células de Langerhans (Figura 1) con inmunohistoquímica CD1a positiva.

Dentro de los estudios de estadiaje, se le realiza una tomografía multicorte (TEM) de cuello-tórax-abdomen y pelvis (Figura 2 A, B y C), la cual muestra extensos conglomerados ganglionares de 40mm en cadenas cervicales profundas en ambos lados del cuello, derrame pleural izquierdo de hasta 15mm de espesor y severa hepatoesplenomegalia con múltiples nódulos parenquimales hipodensos, aplastamiento vertebral de D8 y lesiones líticas en L3, D12 y en diáfisis proximal de fémur derecho.

En el survey óseo se observó además una lesión lítica en la diáfisis proximal del fémur y el estudio de aspirado de medula ósea reveló infiltración en parche por células de Langerhans.

Con estos hallazgos se realiza un diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica, con compromiso de órganos de riesgo (hígado, medula ósea y bazo) e inicia tratamiento con quimioterapia sistémica (Vinblastina) y corticoide (Prednisona) por 52 semanas, con buena respuesta y resolución completa de los síntomas descritos y de las lesiones en las tomografías de control (Figura 3 A, B y C). La niña presentó un cuadro de ictericia durante el tratamiento con quimioterapia, de carácter transitorio. No se reportó mayor toxicidad asociada a la terapia y se encuentra 26 meses en seguimiento sin evidencia de recidiva.



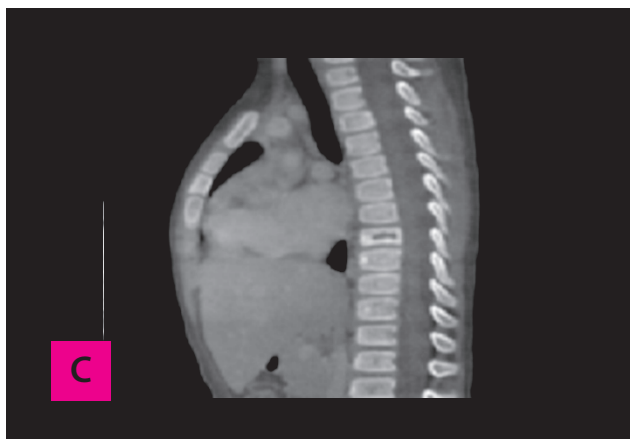


Figura 3. Tomografía espiral multicorte de la paciente al finalizar la inducción con quimioterapia. **A.** Múltiples linfonodos en estaciones cervicales IIA IIB y V bilateral el de mayor diámetro 12 mm en estación ganglionar IIA Derecho. Resto de espacios cervicales conservados. **B.** Hígado con leve disminución difusa de su densidad en relación a esteatosis hepática leve, dimensiones conservadas. No lesiones focales en bazo. **C.** En ventana ósea de columna se evidencia aplastamiento secuelar vertebral de D8.

DISCUSIÓN

La HCL es una entidad poco frecuente, con un espectro clínico diverso y de naturaleza benigna aunque en ocasiones, como el caso reportado, tiene una presentación y comportamiento agresivo. El caso reportado representa las sintomatologías clínicas más frecuentes de esta entidad y que deberían alertar a los profesionales de la salud que atienden niños y adolescentes ante un posible diagnóstico de Histiocitosis. En la Tabla 1 se describe la presentación clínica de esta enfermedad, que podría inicialmente simular otras patologías más comunes.

La HCL es una patología altamente curable, como en el caso descrito donde se evidencia un periodo considerable de seguimiento cercano sin recidiva tumoral. El tratamiento de la HCL se establece según el grado de afectación clínica y puede variar desde la obser-

Tabla 1. Presentaciones clínicas de la Histiocitosis de Células de Langerhans según órgano y/o sistema.

Piel y mucosas	Puede simular dermatitis del pañal. Dermatitis seborreicas del cuero cabelludo. Lesiones ulcerativas detrás de los oídos, cuero cabelludo, genitales o región perianal pueden ser confundidas con lesiones bacterianas o fúngicas. Otras lesiones incluyen pústulas, púrpuras, Petequias, vesículas o papulo-nodulos.
Hueso	Es más frecuente la presentación monostótica. (70-75% casos) común en huesos del cráneo, costillas, pelvis, huesos largos, mandíbula y vertebra. En niños, el cráneo es el lugar más frecuente y el hueso frontal es el hueso del cráneo más afectado, siendo la mandíbula y esternón lugares infrecuentes. Las lesiones óseas en cráneo o de hueso cigomático, esfenooidal, temporal o etmoidal con extensión intracraneal son parte del grupo de riesgo del sistema nervioso central (3 veces más riesgo de diabetes insípida: 40% y síndromes neurodegenerativos).
Ganglios linfáticos y timo	De consistencia blanda, asociado a linfedema. El timo incrementado de tamaño puede causar síntomas de obstrucción bronquial.
Hígado y bazo	Lesiones quísticas o pseudotumorales, hepatomegalia, disfunción hepática (hiperbilirubinemia, hipoalbuminemia, ascitis y trastorno de coagulación); colangitis esclerosante; esplenomegalia masiva (plaquetopenia, compromiso respiratorio).
Pulmones	Menos frecuente en niños que en adultos. Patrón quístico/nodular, neumotórax espontáneo, fibrosis.
Médula ósea	Considerar si plaquetopenia, anemia o neutropenia. Mielodisplasia. Hemofagocitosis (puede confundirse con linfocitosis hemofagocítica (LHH)).
Sistema endocrino	Diabetes insípida es la más frecuente (4% de HCL puede presentarse como DI idiopática), es más común en pacientes con compromiso sistémico y craneofacial, en especial oído, ojo y región oral; deficiencia de hormona de crecimiento.
Sistema gastrointestinal	Diarrea o mal absorción de manera intermitente.
Sistema nervioso	Lesiones del parénquima cerebral (nódulos o granulomas) o en el plexo coroideo que puede causar un bloqueo del paso de LCR; lesiones neurodegenerativas en el núcleo dentado del cerebelo o ganglios basales que originan ataxia y disfunción cognitiva y de la conducta.
Sitios especiales	Ojo (proptosis, exoftalmos o lesiones en órbita), oído (otitis externa, otitis media, otorrea, lesiones en hueso temporal, mastoideo o petroso) y oral (lesiones en mucosa oral, encías, paladar, mandíbula y maxilar).

vación expectante hasta el manejo multidisciplinario de quimioterapia, cirugía y, en algunos casos, radioterapia. El pilar del tratamiento sistémico es el uso de corticoides orales por periodos prolongados y alcaloides de la vinca (Vinblastina), obteniendo respuestas favorables de hasta un 90%.

Según los estudios de la Histiocyte Society (LCH I, II y III), esta entidad es altamente curable, teniendo como duración del tratamiento establecido en 12 meses. Estudios con inyecciones intralesionales de corticoide en lesiones óseas únicas han demostrado resultados favorables, si sólo hay afectación cutánea, se recomienda el uso de metotrexate vía oral, mostazas nitrogenadas tópicas y talidomida. En casos de enfermedad fulminante o recurrente podría usarse modificadores biológicos o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En conclusión, la HCL es una enfermedad poco frecuente, de presentación clínica heterogénea y pronóstico variable. Es fundamental un alto índice de sospecha y conocimiento de esta entidad por médicos de atención primaria, pediatras, neurocirujanos, traumatólogos, entre otros; para evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento oncohematológico.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 08 de Julio de 2016

Aprobado: 12 de Agosto de 2016

REPORTE DE CASO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojo J, Pérez S, Alfonso M, et al. Histiocitosis de células de Langerhans. An Sist Sanit Navar 2014; 37 165-168.
2. Lichtenstein L, Jeffe HL. Eosinophilic granuloma of bone: With report of a case. Am J Pathol 1940;16:595-604.
3. Bannon M. Langerhans cell histiocytosis: an orphan disease. QJM 2011;104:87-88.
4. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. J Immunol 2010;184:4557-4567.
5. Crooks B, Grenier D. Langerhans cell histiocytosis: A complex recurrent disease. Paediatr Child Health 2010;15:69-70.
6. Cochrane LA, Prince M, Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the paediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations. J Otolaryngol 2003;32:33-37.
7. Jubran RF, Marachelian A, Dorey F, Malogolowkin M. Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2005;45:37-42.
8. Minkov M, Potschger U, Grois N, et al. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;49:694-698.
9. Gardner H, Heitger A, Grois N, et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. Med Pediatr Oncol 1994;23:72-80.
10. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr 2001;138:728-734.
11. Nauert C, Zornoza J, Ayala A, Harle TS. Eosinophilic granuloma of bone: diagnosis and management. Skeletal Radiol 1983;10:227-235.
12. Wilson GJ, Versluys AB, Bax KN. Solitary Langerhans cell histiocytosis of the sternum in a 6-year-old girl: how should it be treated? J Pediatr Surg 2005;40:e13-e15.
13. Putter TF, de Visscher JG, van VA, Spijkervet FK. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible Report of known cases and three new cases. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:571-575.
14. Steen AE, Steen KH, Bauer R, Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. Br J Dermatol 2001;145:137-140.
15. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, et al. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child 2000;82:483-487.
16. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:44-49.