

Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica

J. Martínez Baylach, N. Pardo García, M. Torrent Español, E. Moliner Calderón, I. Anquela Sanz y J. Cubells Rieró

Servicio de Pediatría. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), anteriormente conocida como histiocitosis X, es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la acumulación y proliferación de histiocitos, eosinófilos y células de Langerhans, con inclusión de gránulos de Birbeck detectables por microscopía electrónica, afectando órganos y sistemas de forma aislada o múltiple. Las distintas formas de presentación producen distinto enfoque terapéutico y pronóstico, desde formas benignas, autolimitadas, con resolución espontánea hasta otras de curso tórpido o maligno. Se presentan 5 casos de HCL exponentes de esta entidad, con la misma base histopatológica, pero diferente evolución.

Palabras clave:

Histiocitosis de células de Langerhans. Diagnóstico. Pronóstico. Tratamiento.

LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS: VARIOUS MANIFESTATIONS WITH THE SAME HISTOPATHOLOGIC BASE

Langerhans' cell histiocytosis (LCH), previously known as histiocytosis X, is a rare disease. It is characterized by the accumulation and proliferation of histiocytes, eosinophils and Langerhans' cells with Birbeck granules detected by electron microscopy. It involves single organs or systems or can present as a multisystem disease. The clinical presentation may vary widely, ranging from benign self-limiting types with spontaneous regression to slowly progressive malignant disease. We report five cases of LCH with the same histopathologic basis but different outcome.

Key words:

Langerhans' cell histiocytosis. Diagnosis. Prognosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

En 1953, Lichtenstein¹ agrupó bajo el nombre de histiocitosis X una serie de trastornos hasta entonces considerados entidades distintas: granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Abt-Letterer-Siwe. La actual clasificación de las histiocitosis agrupa las diferentes manifestaciones en 3 grupos según bases histopatológicas: la clase I o histiocitosis de células de Langerhans (HCL) incluye aquellas formas cuyo denominador común es la proliferación de células de Langerhans, con características fenotípicas manifiestas por positividad S100 y expresión de CD1a, y presencia de gránulos de Birbeck detectables por microscopía electrónica; la clase II agrupa los síndromes hemofagocíticos asociados a infección, las linfocitosis hemofagocíticas y linfocitosis eritrofagocíticas familiares y, finalmente, la clase III define aquellas formas malignas que incluyen las histiocitosis maligna, leucemia monocítica aguda y linfomas histiocíticos, y cuya base es una población clonal, autónoma e incontrolada de células neoplásicas².

Las formas de presentación de la HCL son muy variadas, pues casi todos los órganos o sistemas pueden verse afectados. Compartiendo siempre la misma base histopatológica, el curso puede ser extremadamente variable y el tratamiento debe adaptarse a la localización y la extensión de las lesiones³.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niña nacida a término, fruto de una gestación sin incidencias, que presentó al nacimiento una lesión cutánea ul-

Correspondencia: Dr. J. Martínez Baylach.
Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M^à Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmar9072@hotmail.com

Recibido en julio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

cerocostrosa de fondo blanquecino de 9 mm de diámetro en zona clavicular izquierda. Serologías varicela-zóster, herpes-simple, Epstein-Barr y citomegalovirus negativas. Biopsia de la lesión: la microscopía óptica muestra infiltrado mixto histiocítico y linfocítico dérmico; por inmunohistoquímica se observó positividad para antígeno de superficie CD1a y proteína S-100 y la microscopía electrónica detecta la existencia de gránulos de Birberck. Estudio de extensión incluyendo ecografía abdominal, radiología de tórax, serie ósea, analítica general, funcionalismo renal y hepático normal. Diagnóstico: HCL limitada a piel. Tratamiento: conducta expectante. Evolución: regresión espontánea con resolución completa en 2 meses.

Caso 2

Niña de 2 años a la que a raíz de un traumatismo craneal se le realizó radiografía de cráneo. Éste reveló una lesión osteolítica parietal bien delimitada, de 1 cm de diámetro y contorno esclerótico (fig. 1). La exploración física fue normal. La tomografía computarizada (TC) craneal detectó la imagen lítica, sin otros datos valorables. La biopsia de la lesión es característica de HCL. Estudio de extensión negativo. Diagnóstico: HCL limitada a hueso. Tratamiento: observación. Evolución: involución progresiva de la lesión con resolución definitiva en 18 meses.

Caso 3

Niño de 10 años con dolor torácico dorsal desde hace 3 meses y progresivo empeoramiento. La exploración física muestra escoliosis dorsal. La TC mostró lesión osteolítica en hemicuerpo vertebral izquierdo D10, que afectaba al pedículo y la apófisis transversa (fig. 2). La gammagrafía ósea mostró hipercaptación en D10, rama izquierda isquiopubiana y varios puntos de calota craneana. En la RM dorsal se observó proceso expansivo y destructivo en D10 con conservación de los discos intervertebrales y afectación epidural. Biopsia de la lesión de D10: HCL. Analítica general y estudio de extensión negativos. Diagnóstico: HCL de afectación ósea múltiple. Tratamiento: radioterapia local en D10 (6 Gy) y conducta expectante de las demás lesiones óseas. Evolución: al año de tratamiento se observó vértebra D10 aplanada, calcificada y consolidada sin infiltración epidural ni paravertebral (fig. 3); el resto de lesiones óseas habían desaparecido.

Caso 4

Lactante de 3 meses que presentó adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares, y lesiones cutáneas papulopetequiales, alguna de ellas hemorrágica, en tórax y abdomen. Exploración física: hepatomegalia de 3 cm. Analítica general, funcionalismo hepático y renal normal, estudio inmunológico dentro de los parámetros de normalidad, RM cerebral y espinal, radiología de tórax y gammagrafía ósea normales. Biopsia cutánea y ganglionar característica de HCL. Diagnóstico: HCL de afecta-



Figura 1. Radiografía de cráneo: imagen osteolítica bien delimitada, de borde esclerótico.



Figura 2. TC vertebral: afectación de hemicuerpo, pedículo y apófisis transversa izquierda.

ción multiorgánica. Tratamiento: vinblastina y prednisona durante 12 semanas. Evolución: desaparición progresiva de las lesiones dérmicas y de las adenopatías.

Caso 5

Niña de 3 años con ictericia cutaneomucosa y lesiones periorificiales de características xantomatosas (figs. 4A y 4B), de presentación simultánea y progresiva en el último mes. La exploración física reveló adenopatías generalizadas y hepatomegalia dura de 10 cm. Analítica: elevación de enzimas hepáticas (transaminasa glutamicoxalacética [GOT]: 273 U/l; glutaminopirúvica [GPT]: 228 U/l; gammaglutamil transpeptidasa [GGT]: 245 U/l; bilirrubina total: 322 μ mol/l). Hemograma, mielograma, serie ósea, gammagrafía y radiología torácica normales. Ecografía abdominal: hepatomegalia difusa con signos de colestasis. Biopsia cutánea característica de HCL. Diagnóstico: HCL de afectación visceral. Tratamiento: régimen poli quimioterápico: vinblastina, prednisona, mercaptopurina. Evolución: progresión de la enfermedad, y muerte por fallo hepático a los 12 meses del diagnóstico.



Figura 3. RM: aplanamiento y consolidación vertebral posterior al tratamiento con radioterapia.

DISCUSIÓN

La incidencia de la HCL es de 4,5 casos por millón de niños menores de 15 años⁴. Se desconocen con exactitud los mecanismos etiopatogénicos que desencadenan la enfermedad, aunque se ha sugerido relación con las alteraciones inmunológicas detectadas en muchos de estos pacientes⁵. Se ha investigado el papel de adenovirus,

citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes tipo VI y parvovirus, ya sea como agente directo o como resultado de la respuesta inmunológica frente la infección, sin resultados concluyentes⁶. No se ha demostrado relación entre HCL y trastornos de alimentación, fototerapia, oxigenoterapia o transfusiones en la fase neonatal, pero sí con enfermedades del tiroides, tanto del propio paciente como en sus familiares, lo que apoyaría la teoría de la disregulación inmunitaria⁴.

Cuando la localización y las características macroscópicas de la lesión sugieren el diagnóstico, y en la biopsia los hallazgos histológicos por microscopia óptica son compatibles con HCL, puede realizarse el diagnóstico de presunción, pero el diagnóstico definitivo vendrá dado por la inmunohistoquímica con demostración del antígeno CD1_a en la membrana celular, o por la microscopia electrónica que detectará la presencia de gránulos de Birberk.

La HCL es una enfermedad con gran variabilidad en sus formas de presentación. Las más frecuentes son aquellas que afectan a un solo sistema u órgano (casos 1 y 2), por lo habitual hueso o piel, con pronóstico excelente⁷. El extraordinario tropismo de la célula de Langerhans origina cuadros con afectación ósea múltiple (caso 3), multiorgánica (caso 4) o con depósitos histiocíticos subcutáneos e infiltración visceral (caso 5), esta última forma con gran potencial de morbilidad y mortalidad que la asemeja a algunas neoplasias e implica mal pronóstico (tabla 1).

Dependiendo de la zona de afectación ósea, el paciente puede mostrarse asintomático, con un ligero dolor o presentar graves disfunciones, como otorrea crónica de difícil resolución en caso de afectación mastoidea que puede ocasionar sordera, colapso vertebral con escoliosis secundaria a lesiones vertebrales, pérdida de dientes en localizaciones mandibulares, o trastornos neurológicos en casos de infiltración intracraneal.

Las lesiones cutáneas pueden obligar a diagnóstico diferencial con dermatitis seborreica, *psoriasis gutata* o exantema toxoalérgico neonatal.



Figura 4 A y B. Afectación xantomatosa periorifical.

TABLA 1. Características de los cinco pacientes

Nº	Sexo	Edad	Presentación	HCL	Tratamiento	Evolución
1	M	1 día	Lesión ulcerocostrosa cutánea	Limitada a piel	Observación	Involución espontánea
2	M	2 años	Osteólisis parietal asintomática	Ósea (monostótica)	Observación	Involución espontánea
3	V	10 años	Dolor dorsotorácico invalidante. Osteólisis D10	Ósea polioestótica	Radioterapia	Resolución
4	V	3 meses	Lesiones cutáneas, adenopatías generalizadas y hepatomegalia	Multisistémica	Quimioterapia	Resolución
5	M	3 años	Ictericia, hepatomegalia (con disfunción), adenopatías múltiples y lesiones cutáneas	Multisistémica, visceral	Quimioterapia	Progresión, muerte por fallo hepático

HCL: histiocitosis de células de Langerhans; M: mujer; V: varón.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) por HCL ocurre con más frecuencia en la forma multisistémica de la enfermedad, y resulta característica la infiltración de la silla turca con alteración del eje hipotálamo-hipofisario y cambios de conducta, disregulación de la temperatura, retraso puberal, hipotiroidismo, hipocortisolismo y diabetes insípida⁸. El 10% de los casos presentan afectación ganglionar, con frecuencia en zona cervical⁹. Dada la diversidad de formas de presentación y agresividad de las lesiones el tratamiento se debe adaptar a cada situación. En afectación exclusiva ósea o cutánea la actitud expectante debe ser la norma, la propia biopsia ósea o la extirpación de una lesión cutánea única puede ser procedimiento diagnóstico y curativo al mismo tiempo. Existen criterios que hacen que la afectación ósea sea susceptible de tratamiento activo: dolor intenso, limitación de la movilidad, deformidades óseas, afectación del cartílago de crecimiento o riesgo de fractura patológica. La inyección intralesional de corticoides en dosis única de 40 a 100 mg puede ser efectiva¹⁰. Las lesiones vertebrales con riesgo de colapso pueden tratarse con radioterapia local a dosis bajas de 5 a 20 Gy, teniendo siempre en cuenta los potenciales riesgos que ello supone según la edad del paciente y la localización¹¹. Cuando las lesiones progresan, existe afectación ganglionar múltiple, diseminación multisistémica o afectación visceral se aplicará tratamiento quimioterápico, y se administrarán vinblastina, prednisona, VP-16 y 6-mercaptopurina, todos ellos fármacos efectivos que forman parte del actual protocolo de tratamiento recomendado por la mayoría de grupos cooperativos¹².

Cuando la enfermedad multisistémica progresa tras fracasar sucesivos regímenes terapéuticos la intensificación de quimioterapia y trasplante alogénico de médula ósea es una opción terapéutica¹³. También el trasplante hepático puede considerarse en la enfermedad hepática exclusiva sin respuesta a tratamientos previos¹⁴.

La supervivencia global de la enfermedad se sitúa en torno al 90%¹⁵. Se precisa seguimiento a largo plazo de los niños afectados por HCL en cualquiera de sus formas, dado el potencial de diseminación o recidiva¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 1953;56:84-102.
- Favara BE, Feller AC. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
- Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis. Diagnosis, natural history, management and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
- Bhatia S, Nesbit ME, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A, Robinson LL. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997;130:774-84.
- Leiken SI. Immunology of Histiocytosis-X. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:49-61.
- McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: Lack of a viral etiology. *Am J Hematol* 1994;47:16-20.
- Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathological analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84.
- Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl J, Lightman SL, Grant DB, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989;321:1157-62.
- Arico M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:247-58.
- Egeler RM, Thompson RC, Voute PA, Nesbit ME. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992;12:811-4.
- Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
- Broadbent V, Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:327-38.
- Ringden O, Lönnqvist B, Holst N. 12-year follow-up of allogeneic bone-marrow transplant for Langerhans' cell histiocytosis. *Lancet* 1997;349:47614.
- Braier J, Ciocca M, Latella A, De Davila M, Drajer M, Imvertarza O. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:178-82.
- The Frech Langerhans' cell histiocytosis study group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75:17-24.
- Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zager S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* 1996;14:2073-80.