

Histiocitosis de células de Langerhans del adulto

Adult Langerhans cell histiocytosis

Lucrecia Infante¹, Juliana Martínez del Sel², Estefanía Cesaroni¹, Lucila Donatti², Miguel Allevato³, Mario Marini⁴

1. División de Dermatología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Buenos Aires, Argentina
2. Médica de planta, División de Dermatología, Hospital de Clínicas “José de San Martín” Buenos Aires, Argentina
3. Jefe, División de Dermatología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Buenos Aires, Argentina
4. Médico consultor, Universidad de Buenos Aires Buenos Aires, Argentina

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans, antes denominada histiocitosis X, es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células dendríticas CD1a. Se discute su naturaleza neoplásica o reactiva. Su comienzo en la edad adulta es infrecuente. Su presentación clínica es variada. Se clasifica como monosistémica, cuando compromete un solo órgano, sea unifocal o multifocal, o como multisistémica, cuando se alteran dos o más órganos; también, se subdivide según el bajo o alto riesgo, en relación con los órganos comprometidos.

Se presenta un paciente con histiocitosis de células de Langerhans del adulto, multisistémica y de bajo riesgo, con compromiso exclusivamente cutáneo y óseo.

PALABRAS CLAVE: histiocitosis, células de Langerhans, histiocitosis de células de Langerhans del adulto.

Summary

Langerhans cell histiocytosis, previously called histiocytosis X, is a disease characterized by the proliferation of CD1a dendritic cells. Its nature, reactive or neoplastic, is still discussed. Its onset in adulthood is uncommon. Its clinical presentation is varied. Langerhans cell histiocytosis is classified as monosystemic (commitment to a single organ, unifocal or multifocal) and multisystemic (involvement of two or more organs, which is subdivided into low and high risk in relation to the organs involved).

We present a patient with low risk multisystemic adult Langerhans cell histiocytosis (bone and skin involvement only)

KEY WORDS: Histiocytosis, Langerhans cells, adult Langerhans cell histiocytosis.

Introducción

Las histiocitosis son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema monocito-macrófago. Se dividen en tres grupos: clase I, o histiocitosis de células de Langerhans (antes histiocitosis X); clase II, o histiocitosis no de células

de Langerhans (antes histiocitosis no X), y clase III, o trastornos histiocitarios malignos.

Caso clínico

Se presenta el caso de un hombre de 27 años, que consultó por una dermatosis de tres años de evolución,



FIGURA 1. Pápulas de aspecto “sucio” con costras serohemáticas y “melicéricas” en la cara.

acompañada de adelgazamiento, fiebre y mal estado general. Había recibido tratamiento con fluconazol y cefalexina por vía oral, cremas con betametasona/gentamicina/clotrimazol y champú de ketoconazol al 2 %, sin mejoría clínica.

En el examen físico se encontró: pápulas de aspecto “sucio” con costras serohemáticas y “melicéricas” en su superficie, localizadas en el cuero cabelludo, la cara y las áreas seborreicas del tronco (**FIGURAS 1 Y 2**); placas eritematosas en ambas axilas y pliegues inguinales; erosiones en el paladar duro, hipertrofia gingival y mal estado dentario (**FIGURA 3**), y onicodistrofia en el pulgar izquierdo. No se observaron adenopatías ni visceromegalias.

Se practicaron exámenes complementarios con los siguientes resultados: rutina de laboratorio sin particularidades, velocidad de sedimentación globular de 25 mm en una hora; serología para VIH no reactiva; cultivos de piel, positivos para *Staphylococcus* sp., y micológico del pliegue inguinal, negativo. También, se tomó biopsia de una lesión en escote.

En el estudio histopatológico se reportó epidermis con acantosis y elongación de las crestas interpapilares; en la epidermis y en la dermis papilar, se encontró proliferación de células de Langerhans, con núcleos claros arriñonados con hendiduras y citoplasma ligeramente eosinófilo (**FIGURA 4**). En el estudio de inmunohistoquímica, los marcadores S-100 y CD 1a fueron positivos (**FIGURA 5 A Y B**). El diagnóstico histológico fue de histiocitosis de células de Langerhans.

Para la estadificación, se tuvieron en cuenta los siguientes resultados: biopsia de médula ósea, normal; radiografías de cráneo y huesos largos, con imágenes osteolíticas en el maxilar inferior; el ecocardiograma, el estudio de cráneo por tomografía axial y resonancia magnética, la tomografía torácica y abdominopélvica y la dosificación de vasopresina, dentro de límites normales. El cuadro clínico se interpretó como una histiociti-



FIGURA 2. Lesiones similares en las áreas seborreicas del tronco.



FIGURA 3. Erosiones en paladar duro, hipertrofia gingival y mal estado dentario.

tosis de células de Langerhans, multisistémica y de bajo riesgo (cutánea y ósea).

Se administró tratamiento con 40 mg/m² al día de meprednisona por vía oral y 6 mg/m² semanales de vinblastina por vía intravenosa durante seis semanas (curso inicial), según el protocolo vigente LCH-III.

El paciente evolucionó con muy leve mejoría de las lesiones.

Comentarios

La histiocitosis de células de Langerhans del adulto se inicia entre la segunda y tercera décadas de la vida. Su incidencia es muy baja, 1 a 2 casos por millón de habi-

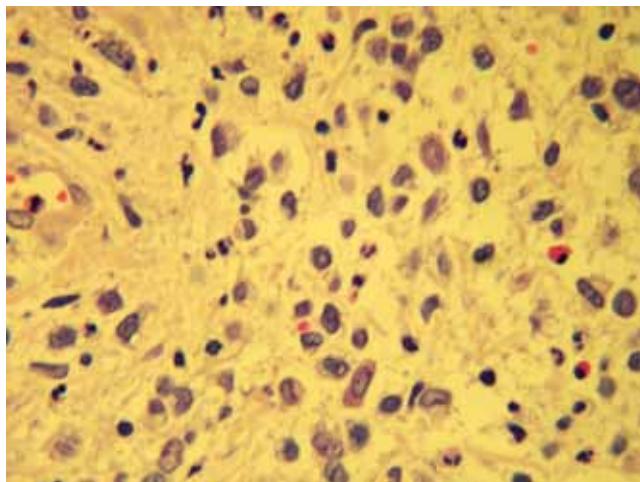


FIGURA 4. Infiltrado histiocitario acompañado de eosinófilos y neutrófilos. Hematoxilina y eosina, 100X.

tantes^{1,2}. Si bien puede acompañarse de síntomas constitucionales como fiebre, astenia, decaimiento y pérdida de peso, la clínica depende de los órganos afectados.

Según lo reportado por el Registro Internacional de la Sociedad del Histiocito en 2003, la histiocitosis de células de Langerhans del adulto se manifiesta con compromiso pulmonar (58,4 %), óseo (57,3 %), cutáneo (36,9 %) o diabetes insípida (29,6 %) y, a diferencia de la forma infantil, con compromiso genital¹.

El compromiso pulmonar es frecuente en la histiocitosis de células de Langerhans del adulto (más de 58 %), no así en la de los niños. Aricò³ postuló que el tabaquismo sería el estímulo para que se desencadenara un proceso reactivo y una hiperplasia de células de Langerhans no clonal en el parénquima pulmonar.

Nuestro paciente manifestó fiebre, decaimiento y pérdida de peso, desde el inicio del cuadro clínico. No presentó compromiso pulmonar y tampoco era fumador.

Las alteraciones óseas se presentan en más de 57 % de los pacientes, como lesiones osteolíticas con compromiso de los tejidos blandos contiguos. La calota se afecta con mayor frecuencia (51 %), dando lugar al cráneo geográfico; le siguen, en orden decreciente, el maxilar inferior (30 %), con la consecuente pérdida dentaria, los huesos largos (17 %), las vértebras (13 %), la pelvis (13 %) y las costillas (6%)⁴. Este paciente tenía lesiones osteolíticas sólo en el maxilar inferior.

El compromiso de piel, mucosas y faneras, se observa en 37 % de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans del adulto. La afección cutánea se manifiesta en especial en las áreas seborreicas. El cuero cabelludo es la localización más frecuente, con placas eritematosas, escamosas y costrosas, asintomáticas. En la cara predominan las lesiones eritematosas, escamosas y papulosas, de aspecto "sucio". Las mismas lesiones

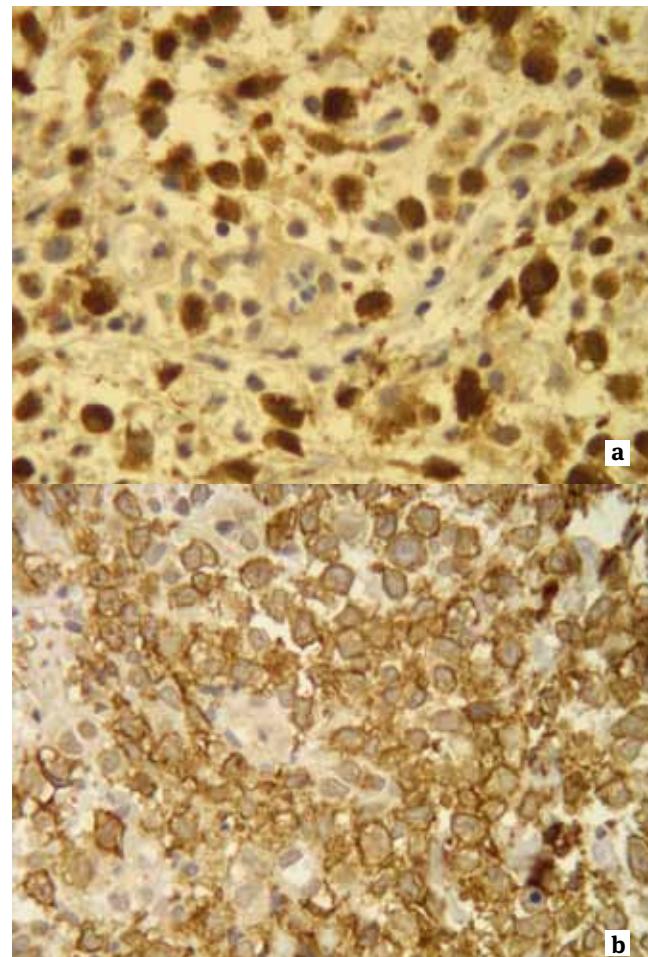


FIGURA 5. Inmunohistoquímica positiva: **a.** para S100 y **b.** para CD 1a.

pueden observarse en el tronco, por lo que la histiocitosis de células de Langerhans del adulto puede confundirse clínicamente con una dermatitis seborreica o con una enfermedad de Darier. Es característico el compromiso de los grandes pliegues (axilas e ingles), como una erupción eritematosa, maculosa y papulosa que puede llevar a ulceraciones persistentes^{5,6}.

Las uñas suelen permanecer sin alteraciones; en ocasiones, se observa paroniquia, onicólisis y hasta destrucción completa de la lámina ungual^{5,6}.

El compromiso mucoso se expresa en la cavidad oral como hipertrofia gingival, erosiones y ulceraciones en el paladar^{5,6}.

Este paciente presentaba compromiso cutáneo extenso, de mucosas y de faneras (onicodistrofia).

La diabetes insípida es la manifestación endocrina más característica, casi 30 % de los pacientes. Se debe a la infiltración de la glándula hipofisaria por las células de Langerhans y, en general, se asocia a compromiso óseo, fundamentalmente lesiones osteolíticas del cráneo. Se manifiesta por poliuria y polidipsia. Este paciente no

tenía síntomas de diabetes insípida y la dosificación de vasopresina fue normal.

La histiocitosis de células de Langerhans se puede asociar, en los adultos, a ciertas neoplasias, entre ellas, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, la leucemia aguda, el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin, el mieloma y otros tumores sólidos⁷.

En general, la histiocitosis de células de Langerhans se diagnostica en forma tardía, con una latencia media de cuatro meses, en el presente caso, tres años. Los pilares fundamentales para el diagnóstico son la sospecha clínica y la confirmación histológica.

El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas evidencia un infiltrado dérmico denso de células de Langerhans, con su núcleo reniforme e indentado y un citoplasma denso, epidermotropo. Los marcadores inmunológicos S-100 y CD1a positivos, confirman el diagnóstico⁸. La sensibilidad de la proteína S-100 en la histiocitosis de células de Langerhans es alta (90 a 100%), aunque su especificidad para células de Langerhans es baja⁹.

Una vez que se ha logrado la certeza diagnóstica, se debe hacer la estadificación con fines pronósticos y terapéuticos: exámenes rutinarios de laboratorio, ecografía abdominal, radiografía de tórax y de huesos largos y cráneo. Según las manifestaciones clínicas y los hallazgos en los exámenes básicos, se llevan a cabo otros de mayor complejidad y especificidad.

Con base en los resultados, se divide la histiocitosis de células de Langerhans del adulto en dos grandes grupos:

- Monosistémica (compromiso de un solo órgano): puede ser unifocal o multifocal.
- Multisistémica (compromiso de dos o más órganos): según los órganos comprometidos, se subdivide en: de alto riesgo (pulmón, hígado, bazo o sistema hematopoyético) y de bajo riesgo (piel, hueso, diabetes insípida).

A este paciente se le diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans del adulto multisistémica y de bajo riesgo, por el compromiso cutáneo y óseo.

Tanto el pronóstico como el tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans, dependen del grado de compromiso de los órganos afectados. La tasa anual de mortalidad global es del 1 %; la supervivencia a los cinco años es de 90 %⁴. Constituyen factores de mal pronóstico¹⁰: la menor edad de presentación, el mayor número de órganos comprometidos, la disfunción orgánica o el compromiso de órganos de alto riesgo y la falta de mejoría con el tratamiento de inducción inicial (metilprednisona oral más vinblastina intravenosa durante seis semanas).

En el presente caso hubo escasa mejoría con el tratamiento de inducción inicial, factor independiente de mal pronóstico.

Conclusiones

La histiocitosis de células de Langerhans del adulto es considerada todavía una enfermedad desatendida, ya que muchos aspectos de su patogenia se desconocen.

El compromiso cutáneo puede ser la primera manifestación de la enfermedad, tanto en niños como en adultos, como único órgano comprometido o como parte de una histiocitosis de células de Langerhans multisistémica.

El tratamiento específico para la histiocitosis de células de Langerhans del adulto todavía no se ha establecido; en la actualidad, se rige por el protocolo LCH-III. El abordaje se debe hacer en forma interdisciplinaria y es muy importante el seguimiento a largo plazo para detectar recidivas, progresión de la enfermedad, neoplasias asociadas o efectos adversos de los tratamientos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Carla Minaudo y Gabriela Acosta.

Referencias

1. Aricò M, Girschikofsky M, Generau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003; 39:2341-2348.
2. Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis: Portrait of a disease as a rare tumour. Eur J Cancer. 2004;40:1465-6.
3. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in adults: More questions than answers? Eur J Cancer. 2004;40:1467-3.
4. Malpas J. Langerhans cell histiocytosis in adults. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12:259-67.
5. Munn S, Chu A. Langerhans cell histiocytosis of the skin. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12:269-86.
6. Singh A, Prieto V, Czelusta A, Mc Clain K, Duvic M. Adult Langerhans cell histiocytosis limited to the skin. Dermatology 2003; 207:157-161.
7. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. Cancer. 1993;71:865-73.
8. Stefanato CM, Andersen WK, Calonje E, Swain FA, Borghi S, Massone L, et al. Langerhans cell histiocytosis in the elderly: A report of three cases. J Am Acad Dermatol. 1998;39:375-8.
9. Mejia R, Dano JA, Roberts R, Wiley E, Cockerell CJ, Cruz PD Jr. Langerhans cell histiocytosis in adults. J Am Acad Dermatol. 1997;37:314-7.
10. Stockschlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Haematol. 2006;76:363-8.