



Histiocitosis de células de Langerhans: Presentación de caso y revisión de la literatura

Langerhans Cell Histiocytosis: Case Report and Literature Review



Vicente de Jesús Aljure Reales
Diego Armando Suárez Pinto
Laura Norbetzy Téllez López
Luis Anderson Torres Ballesteros
Carlos Miguel Vargas Gómez



Palabras clave (DeCS)

Histiocitosis, células de Langerhans
Granuloma
Tomografía computarizada por rayos X



Key words (MeSH)

Histiocytosis, Langerhans-cel
Granuloma
Tomography, X-ray computed



Médico especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad de Zulia, Venezuela. Director de la Unidad de Radiología e Imágenes Diagnósticas del Hospital San Rafael de Tunja. Docente de Medicina Interna y Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

²Estudiante X semestre Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

³Estudiante X semestre Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja Colombia. Miembro del Grupo de Investigación en Neurociencias (GIN-UPTC).

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una entidad rara que compromete estructuras óseas, tejidos blandos e incluso lesiones específicas de órganos como el pulmón. Se presenta la revisión de la literatura de la histiocitosis de las células de Langerhans y el caso de una paciente de 7 años de edad, sin antecedentes pre, peri o posnatales, previamente sana; quien, posterior a caída desde su propia altura, manifiesta alteraciones neurológicas de sus miembros inferiores que afectan su fuerza y la respuesta a los reflejos osteotendinosos. Se practicaron estudios imagenológicos que mostraron lesiones típicas óseas de la histiocitosis.

Summary

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease that involves bone structure, soft tissues and even specific injuries to organs such as lung. This paper presents a literature review of Langerhans cell histiocytosis and it reports the case of a previously healthy 7-year-old female patient, without pre-, peri-, and postnatal history, who after an own height fall presents neurological alterations in her lower limbs affecting her muscle strength and the response to the osteotendinous reflexes. Imaging studies showing typical bone lesions of histiocytosis were performed.

1. Introducción

El término Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) fue acuñado por primera vez en 1868 por Paul Langerhans, pero la patología fue descrita antes, en 1865, por Thomas Smith, e incluso, desde Hipócrates se describieron lesiones no fatales dolorosas que afectaban al cráneo (1).

La HCL involucra un conjunto de trastornos caracterizados por lesiones que incluyen un evento primario común, es decir, la acumulación y la infiltración de monocitos, macrófagos y las células dendríticas en los tejidos afectados (2).

Su amplio espectro clínico se refleja en los muchos sinónimos utilizados para denominar esta enfermedad, que incluyen, granuloma eosinófilico (crónica focal), enfermedad de Hand-Shuller-Christian (crónica diseminada), y la enfermedad de Letterer-Siwe (aguda diseminada). Los órganos de riesgo de esta entidad son piel, huesos, hígado, bazo y médula ósea (3).

Desde los primeros informes de la patología, se han reportado lesiones óseas del cráneo y del sistema nervioso central, que involucran el eje hipotálamo-hipófisis, con diabetes insípida como manifestación fundamental. Con menos frecuencia, se han documentado lesiones granulomatosas en meninges, plexo coroideo, glándula pineal o parénquima cerebral (4).

2. Epidemiología

Es un trastorno raro, con una incidencia de 4 a 5 casos por millón de habitantes al año, cuyos grupos de edad varían según la presentación; se encuentra la forma multisistémica generalmente antes de los 3 años de edad, y la unifocal en la infancia tardía. Con menos frecuencia se presenta en la adultez, con una edad media de 35 años. Se ven más afectados los hombres que las mujeres en proporción 2:1, no obstante, en las mujeres se manifiesta más la forma multiorgánica (5,6).

Con alguna frecuencia se presenta en niños previamente tratados por leucemia linfocítica aguda de células T (7). Se han informado consecuencias permanentes en niños, que incluyen la diabetes insípida, anomalías ortopédicas, pérdida de audición y problemas neurológicos. La incidencia en adultos es casi desconocida, por lo que la enfermedad puede ser subdiagnosticada, pero se ha estimado que afecta de 1 a 2 en un millón de personas (2).

En Colombia, según Ariza y colaboradores, se informa en un estudio tipo serie de casos, realizado durante 10 años, que el rango de edad varía de 4 meses a 47 años. El compromiso multisistémico fue documentado en el 47 % de los pacientes, con la erupción papular como la lesión dermatológica más frecuente en el 23,5 % de los individuos. Además, durante el periodo de seguimiento, hubo un 20,5 % de mortalidad (8).

Por otro lado, en Medellín, Colombia, se registraron 10 casos de la enfermedad, en los que no se encontraron diferencias por sexo, la edad media fue de 33 meses y se observaron diferentes manifestaciones, como en las forma multisistémica–multifocal, unisistémica-unifocal, unisistémica-multifocal y granuloma eosinofílico (9).

3. Etiología

Se mantiene desconocida (2-10); sin embargo, se ha sugerido predisposición genética relacionada con el aumento de la incidencia familiar, el aumento en la aparición de gemelos idénticos y su relación con el antígeno leucocitario humano, como HLA-DRB1*03, CW7 Y DR4. Las lesiones observadas en la HCL, por lo general, son polimorfismos que varían de persona a persona, y lo mismo en cuanto al sitio en el que se presenta (2).

La respuesta inmunitaria de primera línea en contra de patógenos está conformada por las células dendríticas, las cuales se encuentran ubicadas en la piel y en membranas mucosas. Estas, a su vez, se dividen en aquellas que se encuentran en la epidermis (células de Langerhans), y las que se encuentran en membranas mucosas y dermis (células dendríticas intersticiales) (11).

4. Fisiopatología

Los estudios de la HCL como un tumor maligno, han demostrado que esta entidad en lesiones no pulmonares corresponde a células monoclonales o células inmaduras con desregulación del ciclo celular y acortamiento de los telómeros. Por otro lado, en apoyo de la HCL como un proceso reactivo, hacen hincapié en que poblaciones de células monoclonales son comunes en el sistema inmune y que, con frecuencia, las células de Langerhans fenotípicamente inmaduras se acumulan en áreas de inflamación. La expresión de citoquinas, entre ellas la IL-17, la cual es clave en procesos autoinmunes, también se ha informado (2).

La hipótesis de fisiopatología inmunitaria se propone como una reacción de hipersensibilidad a un antígeno desconocido, junto con estimulación del sistema macrófago-histiocito. Así, se ha observado deficiencia de linfocitos tumorales (T8), inmunoglobulinas alteradas, autoanticuerpos, respuesta linfocítica anómala a varios mitógenos y cambios estructurales en el timo en estadíos avanzados de la enfermedad (12).

No obstante, la mayoría de estudios parecen inclinarse más hacia un proceso fisiopatológico de tipo neoplásico, puesto que, hallazgos recientes sugieren mutación de tipo somático que se produce en los progenitores mieloides de la médula y que conlleva un proceso neoplásico; aunque esta mutación somática que ocurre en una etapa más diferenciada conduce a un proceso inflamatorio autolimitado (13).

5. Manifestaciones clínicas

La HCL cursa con manifestaciones generales entre las que se encuentran masas o inflamación, dolor de la región dorsal o extremidades, lesiones óseas en el cráneo y el fémur con mayor frecuencia, y en menor grado a la altura de los discos vertebrales dorsales y lumbares, polidipsia con poliuria y lesiones de piel. También se puede presentar otorrea, exoftalmos, linfadenopatías, distensión abdominal y tortícolis (14,15).

Dentro de las lesiones de la piel más comunes, se encuentra el eczema seborreico, mayoritariamente en niños y neonatos, caracterizado por la diseminación de pápulas rojas o cafés con ulceración en el centro. El eritema afecta pliegues de la piel, como la axila, que puede simular candidiasis (16-17).

Otro de los órganos más afectados es el pulmón, en el que aparece con disnea, dolor pleurítico o neumotórax espontáneo. El diagnóstico de esta entidad se dificulta porque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía alrededor de los 6 meses (14,17).

La histiocitosis tiene tres presentaciones: granuloma eosinofílico, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad Abt-Letterer-Siwe. En el caso del granuloma eosinofílico, se manifiesta en niños entre 5 y 10 años de edad, como la forma más común de histiocitosis. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian se caracteriza por la triada de lesiones óseas líticas, exoftalmos y diabetes insípida. Finalmente, la enfermedad Abt-Letterer-Siwe es la manifestación más grave de la HCL (16).

6. Caso clínico

Niña de 7 años de edad, quien ingresó al hospital con cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en dificultad para la marcha, asociada a múltiples caídas desde su propia altura y disminución progresiva de la fuerza muscular en miembros inferiores, sin otra sintomatología. La madre refería que era la primera vez que presentaba dicho cuadro clínico.

Dentro de sus antecedentes: producto de sexta gestación, parto vaginal domiciliario con pobres controles prenatales.

Al examen físico se encontró alerta, orientada, hidratada, afebril con signos vitales dentro de parámetros normales. Cabeza y cuello sin alteraciones, tórax normoexpandible, sistema cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando, depresible, no doloroso. No presentaba edema en las extremidades. En el examen neurológico se encontró paciente sin déficit en pares craneales, fuerza muscular 4/5 en miembros inferiores y 5/5 en miembros superiores. Reflejos osteo-tendinosos con hiperreflexia: +++/++++ y reflejo de Babinski positivo bilateral.

Fue valorada por el servicio de Neuropediatría, quienes descartaron encefalitis y Guillain Barré mediante punción lumbar; la electromiografía de miembros inferiores se encontró normal. Se le practicó

tomografía computarizada (TC) de cráneo simple que resultó sin alteraciones; la TC de columna evidenció aplanamiento del cuerpo vertebral T9, cuyas características eran sugestivas de proceso infiltrativo (figuras 1 y 2), y se consideró en el diagnóstico diferencial un proceso infeccioso. Se recomendó evaluación complementaria mediante resonancia magnética nuclear (RMN) con medio de contraste, la cual mostró lesión infiltrativa en el cuerpo vertebral T9, con aplastamiento patológico e invasión epidural, compresión medular y miopatía, que por el rango de edad, planteaba como posibilidad diagnóstica compromiso primario hematológico, tipo histiocitosis de células de Langerhans-Granuloma eosinofílico (vértebra de Calvé) con compromiso por continuidad T8 y T10 (figura 3).

Por deterioro neurológico con disminución de movilidad y fuerza muscular, se intervino quirúrgicamente, con resección de tumor raquídeo extradural T9 laminectomía descompresiva T8-T9, y envió a estudio anatomopatológico. Posteriormente ingresó a la unidad de cuidados intensivos pediátrica para monitorización invasiva. La paciente evolucionó satisfactoriamente.

Neurocirugía dio egreso con reporte de patología “Histiocitosis de células de Langerhans versus Linfoma”, y cita de control con RMN poquirúrgica. Se remitió a institución con servicio de Hematología para confirmación de diagnóstico e inicio de tratamiento. Al egreso hospitalario, la paciente persistió con fuerza muscular 5/5 en miembros superiores y 4/5 en miembros inferiores, con reflejo de Babinski positivo bilateral.

7. Discusión

La histiocitosis se manifiesta inicialmente con alteraciones óseas en estudios imagenológicos como la radiografía, la cual es la más apropiada para el diagnóstico de esta entidad; los huesos planos del cráneo son los más afectados, seguidos por la mandíbula, las costillas y la columna vertebral (18).

En la columna vertebral, la región más afectada son los cuerpos vertebrales. Las lesiones tempranas son de tipo lítico con aplanamiento, como en este caso. Al comparar los hallazgos de la RM, se observa una disminución en la señal en secuencias con información T1 y un incremento en la intensidad en secuencias con información T2 con áreas de realce. Este hallazgo se denomina vértebra de Calvé (18).

Dentro de los diagnósticos diferenciales de este tipo de lesión se encuentran el sarcoma de Ewing, el linfoma, el tumor de células gigantes, las metástasis y la espondilodiscitis (19). El sarcoma es un tumor grande de tejidos blandos, más común en huesos largos y planos. Sin embargo, las patologías anteriores son frecuentes en edades superiores y menos prevalentes en niños (19).

Según Huang y colaboradores, las características radiográficas más comunes de la HCL vertebral son lesiones de tipo lítico, que conducen al colapso vertebral, el cual es patognomónico en niños y adolescentes, pero requiere estudios patológicos confirmatorios (20).

En la revisión de literatura de esta entidad, las manifestaciones clínicas evidentes se observan en estados avanzados de la enfermedad, por lo cual, los estudios imagenológicos se convierten en una herramienta fundamental para la sospecha diagnóstica de la HCL. Por ello se deben observar detalladamente las radiografías en pacientes con historia familiar de la enfermedad, con el fin de buscar anomalías óseas en las edades críticas de aparición y que, de manera incidental, permitan vislumbrar esta patología en etapas más tempranas.



Figura 1. Corte sagital de TC en ventana de tejidos blandos: nótese el aplanamiento del cuerpo vertebral T9 y la invasión del componente de tejidos blandos al canal medular extradural (flecha).



Figura 2. Reconstrucción en 3D de TC torácica-sagital: aplanamiento del cuerpo vertebral T9 (flecha).



Figura 3. RM torácica-sagital secuencia con información T2: aplanamiento del cuerpo vertebral T9 con preservación de la señal de los discos intervertebrales adyacentes. Nótese la alta señal y el aumento de volumen de los tejidos blandos prevertebrales (flecha).

Referencias

1. El Demellawy D, Young JL, De Nanassy J, Chernetsova E, Nasr A. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Pathology-Journal RCPA*. 2015;47(4):294-301.
2. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21(4):328-34.
3. Harmon CM, Brown N. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1211-4.
4. Gabbay LB, Leite C da C, Andriola RS, Pinho P da C, Lucato LT. Histiocytosis: a review focusing on neuroimaging findings. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014;72:548-58.
5. Pearce ZD, Demirci H, Hassan AS. Langerhans cell histiocytosis. En: Demirci H. *Orbital inflammatory diseases and their differential diagnosis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. pp. 67-71.
6. Kalil RK. Langerhans cell histiocytosis. En: Santini-Araujo E, Kalil KR, Bertoni F, Park Y-K. *Tumors and tumor-like lesions of bone: For surgical pathologists, orthopedic surgeons and radiologists*. Londres: Springer London; 2015. pp. 805-13.
7. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2009;94(11):904-8.
8. Ariza S, Cardona A, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans: diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16:178-84.
9. Gómez AM, Lotero V, Martínez P, Medina D, Ramírez O. Histiocitosis de células de Langerhans en niños. Descripción de 10 casos. *CES Medicina*. 2013;27:177-84.
10. Arico M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica*. 2001;86:1009-14.
11. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM*. 2011;104:89-96.
12. Madrigal-Martínez-Pereda C, Guerrero-Rodríguez V, Guisado-Moya B, Meniz-García C. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:E222-8.
13. Delprat C, Aricó M. Blood spotlight on Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(6):867-72.
14. Kang HJ, Kim H, Park JD, Park KD, Kim HS, Park SH, Wang KC, Ahn HS. Clinical characteristics and treatment outcome of Langerhans cell histiocytosis: 22 years' experience of 154 cases at a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:293-302.
15. 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.
16. Monsereenusorn C, Rodríguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol North Am*. 2015;29(5):853-73.
17. Zinn DJ, Chakraborty R, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: emerging insights and clinical implications. *Oncol J*. 2016;30:122-39.
18. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders. *Radiographics*. 2014;34:2008-4.
19. Forlino D, Manzone P, Gomel MC, Nicoli MB, Pedrini C. Craniofacial and skull base findings in Langerhans cell histiocytosis in pediatric patients. *Pediatrics*. 2013;77(1):1-9.
20. Huang WD, Yang XH, Wu ZP, Huang Q, Xiao JR, Yang MS, Zhou ZH, Yan WJ, Song DW, Liu TL, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults. *Spine J*. 2013;13:1108-17.

Correspondencia

Laura Norbetzy Téllez López
Diagonal 68 # 4- 31 Barrio Los Muisucas
Tunja, Boyacá
lauran995@hotmail.com

Recibido para evaluación: 24 de abril de 2018

Aceptado para publicación: 6 de junio de 2018