

Histiocitosis de células de Langerhans

Langerhans cell histiocytosis

Jesús Salím Burón Hernández ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4387-5021>

Martiniano Dionisio Hernández Isás ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9133-3860>

Concepción Insua Arregui ¹ <https://orcid.org/0000-0003-4591-1951>

¹ Hospital Pediátrico Docente “William Soler Ledea”, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jesussalim@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La histiocitosis de células de Langerhans es una alteración histiocítica caracterizada por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear en diversos órganos y sistemas. Predomina en la infancia y las manifestaciones clínicas son heterogéneas y poco específicas; puede ser localizada o generalizada. El diagnóstico definitivo requiere biopsia de la lesión, y la terapia se basa en fármacos antiinflamatorios y citostáticos, pero se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas.

Objetivo: Presentar un caso de histiocitosis de células de Langerhans, una condición reportada con poca frecuencia y pronóstico reservado en la edad pediátrica.

Presentación de caso: Lactante femenina de 8 meses con antecedentes de COVID-19, anemia grave y múltiples ingresos por infecciones recurrentes. Al examen físico, lesiones en la piel y el cuero cabelludo de tipo eccematoso, eritematoso y escamoso, algunas exudativas, y hepatoesplenomegalia. Fue valorada por varias especialidades y se diagnosticó una histiocitosis de células de Langerhans de forma multisistémica por la clínica antes expuesta y por biopsia de piel, con células de Langerhans, CD1a positivo. Se inició tratamiento con prednisona, vinblastina, citosar, intacglobina y múltiples antimicrobianos. Fue remitida al Instituto de Hematología e Inmunología para continuar el tratamiento. Se mantiene estable con pronóstico reservado.

Conclusiones: La histiocitosis de células de Langerhans se considera una de las enfermedades más simuladoras y de escasa incidencia, por lo que es importante su sospecha clínica. Es una enfermedad cuyo pronóstico y resultado dependen del diagnóstico temprano y del tratamiento oportuno. Representa un buen ejemplo de la importancia de la medicina de precisión.

Palabras clave: histiocitosis; histiocitosis de células de Langerhans; células dendríticas

ABSTRACT

Introduction: Langerhans cell histiocytosis is a histiocytic disorder characterized by the proliferation of cells of the mononuclear phagocytic system across multiple organs and systems. It predominates in childhood, and the clinical manifestations are heterogeneous and non-specific; it can be localized or generalized. The definitive diagnosis requires a biopsy of the lesion, and therapy is based on anti-inflammatory and cytostatic drugs, but new therapeutic strategies have been developed.

Objective: To present a case of Langerhans cell histiocytosis, a condition reported infrequently and with a guarded prognosis in pediatric patients.

Case presentation: This is an 8-month-old female infant with a history of COVID-19, severe anemia, and several admissions for repeated infections. On physical examination, eczematous, erythematous, scaly, and some exudative skin and scalp lesions, and hepatosplenomegaly. She was evaluated by a multidisciplinary team across several specialties, and a multisystem Langerhans cell histiocytosis was diagnosed based on the symptoms described above and a skin biopsy showing Langerhans cells positive for CD1a. Treatment was started with prednisone, vinblastine, citosar, intacglobin, and multiple antimicrobials. She was referred to the Institute of Hematology and Immunology to continue treatment; she remains stable with a guarded prognosis.

Conclusions: Langerhans cell histiocytosis is considered one of the most challenging diseases. Given its low incidence, clinical suspicion is important. It is a disease whose prognosis and outcome are determined by early diagnosis and subsequent timely treatment. It represents a good example of the importance of precision medicine.

Keywords: histiocytosis; Langerhans cell histiocytosis; dendritic cell

Recibido: 29/01/2024

Aceptado: 08/08/2024

Introducción

Lichtenstein introdujo el término histiocitosis X en 1953 para agrupar entidades con características clínicas e histopatológicas similares. Posteriormente, al identificarse las células implicadas, se abandonó este término y se acuñó el nombre de histiocitosis de células de Langerhans (HCL). ^(1,2)

Las células de Langerhans pertenecen a la familia de las células dendríticas, un grupo de células presentadoras de antígeno. El receptor CD1a las distingue de otras células dendríticas procesadoras de antígeno y del resto de los histiocitos. ⁽¹⁾

La histiocitosis generalmente se considera una neoplasia mieloide con un componente inflamatorio significativo. Es poco frecuente y se caracteriza por la acumulación de macrófagos, células dendríticas o células derivadas de los monocitos en múltiples sistemas, tejidos y órganos, e incluye un gran número de entidades. Sus etiologías son múltiples y se han descrito más de cien subtipos histológicos. ⁽³⁾

La HCL es una alteración histiocítica que se caracteriza por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear en diferentes órganos y sistemas. ⁽⁴⁾ Predomina en la infancia y en el sexo masculino, en una relación de 1,5:1 y afecta a 4 de cada 9 niños menores de 15 años por millón, con una edad media de presentación de 30 meses. ^(2,4)

En esta enfermedad se destacan dos grandes teorías patogénicas: la reactiva, por estimulación inmune inapropiada, y la neoplásica. ⁽²⁾

Existen mutaciones somáticas que causan la activación de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), identificadas en aproximadamente el 75% de la HCL, incluidas mutaciones en los siguientes genes: BRAF (estimado del 50-65%), MAP2K1 (10-20%), MAP3K1 (10%) y ARAF, ALK, ERBB3 y PIK3KCA. La activación patológica de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) da como resultado la proliferación, supervivencia, diferenciación y activación de precursores de células dendríticas mieloides, y la activación de las células madre hematopoyéticas o de precursores de células dendríticas tempranas provoca la proliferación, maduración y migración de células dendríticas patológicas en múltiples tejidos. En el 10-20 % de los pacientes no se detecta ninguna mutación y se postulan mecanismos adicionales, como cambios en el número de copias o alteraciones epigenéticas. ⁽²⁾

En el 2016, la Sociedad de Histiocitosis revisó la clasificación, y ubicó los trastornos histiocíticos en cinco grupos y la HCL se encuentra en el Grupo L (Langerhans), que incluye cinco subtipos. ⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y poco específicas, pueden ser localizadas o generalizadas en varios órganos. ⁽⁴⁾

Respecto a la localización, el hueso es el órgano más afectado, con un 54 % a nivel del cráneo. La localización extraósea más frecuente es la piel, con un 33 %, seguida de la glándula pituitaria, con un 25 %. ⁽³⁾

La HCL se considera una de las enfermedades más simuladoras. El diagnóstico diferencial es amplio y complejo, y deben descartarse especialmente otros procesos malignos o infecciosos.

Para su diagnóstico son útiles la anamnesis, la exploración física y los estudios de laboratorio (hemograma, coagulación, velocidad de sedimentación globular, función hepatorenal y metabolismo del hierro), pero sus resultados resultan inespecíficos. En relación con los estudios de imagen, se consideran la ecografía abdominal, la radiografía simple y la tomografía computarizada o la resonancia magnética de las lesiones óseas sospechosas.

El diagnóstico definitivo exige biopsia de la lesión para la confirmación histológica e inmunohistoquímica. Los marcadores más específicos de HCL son CD1a y CD207, pero también son expresados por diferentes precursores mononucleares. Por ello, el diagnóstico histológico debe correlacionarse con los hallazgos clínicos y radiológicos. Se recomienda realizar estudios moleculares, para identificar mutaciones. ⁽²⁾

En Cuba se han diagnosticado pacientes con estas entidades desde 1975 ⁽⁵⁾ y se han identificado como antecedentes epidemiológicos de interés la exposición de los padres a diversos solventes, la historia familiar de tumores benignos, infecciones urinarias durante el embarazo, transfusiones sanguíneas posnatales, infecciones perinatales e historia familiar positiva de enfermedades tiroideas. ⁽⁴⁾

La terapia para la HCL se basa en fármacos antiinflamatorios y citostáticos, pero se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas, como los inhibidores, para formas graves y refractarias. ⁽²⁾

Dado el interés clínico que ocasiona esta enfermedad y su presencia en pacientes pediátricos, así como las consecuencias que trae para el paciente, los familiares y el personal médico; debido a su pronóstico reservado, se decidió la presentación de este caso a la comunidad científico-médica nacional y extranjera.

Caso clínico

Se trata de una lactante femenina de 8 meses de edad, remitida desde la provincia de Las Tunas al Hospital Pediátrico Docente “William Soler Ledea”, sin antecedentes de endogamia ni consanguinidad, con antecedentes de COVID-19 y anemia con caída brusca de la hemoglobina. Producto de primera gestación, vía vaginal, a término, con anemia en el tercer trimestre. Lactancia materna exclusiva hasta los seis meses, caída del cordón umbilical a los cinco días de nacida, desarrollo pondoestatural y psicomotor acorde a su edad, esquema de vacunación actualizado y sin reacciones adversas.

Se recogen antecedentes de varios ingresos por infecciones recurrentes (otitis media aguda supurada, ingreso en terapia intensiva pediátrica por bronquitis), además de lesiones en la piel y el cuero cabelludo de tipo eccematoso, eritematoescamoso y algunas exudativas, que fueron interpretadas como dermatitis.

Se interconsulta con hematología, inmunología, dermatología, pediatría, infectología, imagenología, otorrinolaringología y terapia intensiva. Al examen físico se constataron palidez cutáneo-mucosa; lesiones costrosas en cuero cabelludo y eritematoescamosas, eccematosas, y supurativas en la palma de las manos (Fig. 1) y planta de los pies (Fig. 2); abdomen con gran hepatoesplenomegalia y abundante secreción vaginal de color amarillento.



Fig. 1. Lesiones en palma de la mano.



Fig. 2. Lesiones en la planta del pie.

Se indicaron los siguientes complementarios:

- ✓ Hemograma con diferencial: hemoglobina: 6 g/dL (9,5 -13 g/dL); Leucocitos: 8×10^9 /L (4 -10 $\times 10^9$ /L); Polimorfonucleares: 75 % (50 -70 %); Linfocitos: 25 % (20 - 40%); Plaquetas: 113×10^9 /L (150 - 450 $\times 10^9$ /L).

- ✓ Velocidad de eritrosedimentación: 5 mm/h (0-10 mm/h).
- ✓ Conteo de reticulocitos: 7 % (0,5 a 1,5 %).
- ✓ Lámina periférica: normocítica, normocrómica, anisocitosis con tendencia a la macrocitosis, leucocitos adecuados, predominio de linfocitos, sin blastos, plaquetas adecuadas.
- ✓ Médula ósea: sistema megacariopoyético: íntegro; sistema granulopoyético: íntegro; sistema eritropoyético: hiperplástico, con dismorfia, células en mitosis, binuclearidad y cariorrexis.
- ✓ Pruebas de Coombs directa e indirecta: negativas.
- ✓ Reacción en cadena de la polimerasa para TORCHS: negativa.
- ✓ Medulocultivo: Negativo.
- ✓ Cultivo de secreciones del oído, de la piel y de la vagina: *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Candida albicans*.
- ✓ Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG: 4,62 g/L (3,69 - 12 g/L); IgM: 6,15 g/L (3,5 - 8 g/L); IgA: 0,47 g/L (0,15 - 1,18 g/L);
- ✓ Subpoblaciones linfocitarias (citometría de flujo): CD3/CD4: 36,91 % (33-58 %); CD3/CD8: 24,23 % (13-26 %); CD19: 9,64 % (13-38 %); CD16: 8,37 % (2-13 %).
- ✓ Ultrasonido de timo: no se visualiza la región tímica.
- ✓ Rayos X (estudio óseo): sin lesiones osteolíticas.
- ✓ Biopsia de piel: histiocitos de células de Langerhans, CD1a positivo.

Se diagnosticó una HCL, debido a la clínica y a los complementarios de certeza, asociada con ausencia de timo y ligera disminución de la inmunidad celular, por lo que mantiene seguimiento por Inmunología.

Fue remitida al Instituto de Hematología e Inmunología y se inició la terapéutica según el protocolo. Se usaron varios esquemas debido a la poca respuesta al tratamiento: primera línea (prednisona 40 mg/m² al día por vía oral, reducción semanal después de

la semana cuatro, y vinblastina 6 mg/m² en bolo endovenoso por seis semanas). Segundo esquema con dos ciclos (prednisona 40 mg/m²/día por vía oral, reducción semanal después de la semana 4, vinblastina 6 mg/m² en bolo endovenoso y citosar 100 mg/m²/día por 6 semanas), tercer esquema igual que el segundo, añadiéndose el intacglobín 400 mg/m²/día por 5 días en dos ciclos. También fue tratada con múltiples antimicrobianos (ceftriaxona, vancomicina, anfotericina B liposomal, meropenem y linezolid). Fue remitida a su provincia para continuar tratamiento, se mantiene estable sin remisión con pronóstico reservado.

Discusión

La HCL se introdujo como término colectivo para representar un espectro de afecciones que se caracterizan histológicamente por una proliferación monoclonal de células similares a los histiocitos, acompañada de un número variable de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas. Los histiocitos presentes en esta lesión han sido identificados como células de Langerhans con una proliferación monoclonal que conduce a la destrucción de los tejidos duros y blandos. ⁽⁶⁾

La paciente presentó múltiples características de este tipo de entidad, específicamente, enfermedad multisistémica con riesgo de afectación de órganos o enfermedad de Letterer-Siwe, que es la forma más grave de HCL. Por lo general, se presenta en niños menores de dos años, con una erupción escamosa seborreica, eccematoide, a veces pruriginosa, que afecta el cuero cabelludo, los conductos auditivos, el abdomen y las regiones intertriginosas del cuello y de la cara. La piel desnuda puede favorecer la invasión microbiana, lo que puede provocar sepsis. Con frecuencia, se observan secreción ótica, hepatoesplenomegalia y anemia significativa con trombocitopenia, manifestaciones antes descritas en este caso. ⁽⁷⁾

Los estudios ratifican el diagnóstico, la biopsia de piel con la presencia de células de Langerhans y marcador CD1a positivo.

Se descartaron otras enfermedades de origen oncológico e infeccioso, como leucemias, síndrome hemofagocítico y enfermedad de Gaucher, entre otras. Es de gran valor el antecedente de COVID-19, el cual produce desregulación inmunitaria ⁽⁸⁾ y está descrito el síndrome post-COVID-19, por lo cual pudiera ser una posibilidad detonante, para el debut de esta enfermedad, aunque se necesitan estudios para confirmarlo. Además de asociar la inmadurez del sistema inmune y la ausencia de timo con una disminución leve de la inmunidad celular y un predominio de linfocitos B, lo que refuerza la desregulación inmunológica y justifica la sintomatología de inmunodeficiencia en la paciente.

En un caso reportado en la India de un lactante de siete meses, con manifestaciones clínicas similares a las de nuestra paciente, aunque predominaba en este la toma pulmonar.⁽⁹⁾

Una investigación en China ⁽¹⁰⁾ describió las características clínicas y el manejo de la HCL multisistémica, con diversas lesiones cutáneas como primer signo, en cuatro niños pequeños, con resultados muy similares a los de nuestro estudio.

Huan y cols⁽¹¹⁾ informaron dos casos infantiles de HCL que presentaron inicialmente diarrea, hematoquecia y erupción cutánea. El diagnóstico de HCL se confirmó posteriormente mediante inmunohistoquímica.

En la paciente presentada no se encontraron manifestaciones digestivas, pero es de gran valor, por la diversidad de la sintomatología, esto podría resultar útil para el reconocimiento temprano de la enfermedad.

En otros estudios con niños mayores se observan formas más localizadas, como demuestran Meng y cols. ⁽¹²⁾ que informaron de una niña de dos años con afectación de la mandíbula, y evidencian que las manifestaciones bucales pueden ser el primer signo de HCL.

Existen formas inusuales de presentación de la enfermedad, como la afectación del hueso temporoparietal, como lo demuestra un reporte de un niño de 10 años por Aakash y cols. ⁽¹³⁾ resultados que no coinciden con los de nuestra paciente.

Podemos resumir que la HCL es una enfermedad poco común, cuyo pronóstico y resultado dependen del diagnóstico temprano y del tratamiento oportuno. Se requieren más estudios para comprender mejor su fisiopatología, a fin de lograr un diagnóstico temprano y evitar así la progresión hacia la invasión sistémica. Representa un buen ejemplo de la importancia de la medicina de precisión y del beneficio de la identificación de dianas moleculares, comunes a diferentes neoplasias para desarrollar nuevas terapias.

Referencias bibliográficas

1. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. Actas Dermo-Sifiliográfica. 2005 [citado 27/01/24];96(5):275-84. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-histiocitosis-celulas-langerhans-articulo-13076096>
2. Astigarragal , García-Obregón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, Rodríguez-Vigil Iturrate C, et al. Histiocitosis de células de Langerhans. Avances en la patogenia y práctica clínica. An Ped. 2022 [citado 27/01/24];97(2):130.e1-130.e7. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-histiocitosis-celulas-langerhans-avances-patogenia-articulo-S1695403322001424>
3. Medina MÁ, Meyer W, Echeverri C, Builes N. Langerhans cell histiocytosis: Case report and literature review. Biomedica. 2021;41(3):396-402. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5430>.
4. Ordoñez-Thevening CH, Bautista-Hernández MY, Vázquez-Gómez KG. Histiocitosis en sistema nervioso central: presentación de dos casos tratados con radioterapia en el Hospital General de México. Gac mex oncol. 2021 [citado 27/01/24]; 20(Suppl

1):95-100. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2565-005X2021000500095&lng=es.

5. Rivera Gómez A, Borrajero I, Villasana Roldos L. Histiocitosis X. Presentación de un caso. Rev Cuba Med. 1975;14:219-25.
6. Rao DG, Trivedi MV, Havale R, Shrutha SP. A rare and unusual case report of Langerhans cell histiocytosis. J Oral Maxillofac Pathol. 2017;21(1):140- 4. doi: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_10_17.
7. Cong CV, Ly TT, Duc NM. Multisystem Langerhans cell histiocytosis: Literature review and case report. Radiol Case Rep. 2022;17(5):1407-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.02.024> .
8. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. Rev Neurol. 2021 [citado 27/01/24];72(11):384-96. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2021230>
9. Singhal Rajendra N, Nagar Gautama N. Histiocitosis de células de Langerhansen un lactante: reporte de un caso. Rev Int Ped Contemp. 2022 [citado 27/01/24]; 9 (4): Disponible en: https://www-ijpediatricscom.translate.goog/index.php/ijcp/article/view/4744?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sc
10. Han D, Li F, Yahya WH, Ge R, Zhao Y, Liu B, Zhou Y, Wen Z. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Younger Infants First Presenting in Skin: A Case Series. J Pers Med. 2022;12(7):1024. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071024>.
11. Wang H, Wang Y, Wang R, Li X. Case Report: Two Infant Cases of Langerhans Cell Histiocytosis Involving the Digestive Tract. Front Pediatr. 2021;9:545771. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.545771>. .

12. Meng M, Zhang Q, Zhou X, Zou J. Progressive destruction of jaws caused by the delayed treatment of Langerhans cell histiocytosis in a 2-year-old boy: A case report. Oral Radiol. 2022;38(3):433-437. doi: <https://doi.org/10.1007/s11282-022-00606-1>.
13. Mishra A, Gyawali S, Kharel S, Mishra A, Kuikel S, Pathak N, Gurung A. Incidental finding of Langerhans cell histiocytosis of temporoparietal bone - A case report. Int J Surg Case Rep. 2021;85:106179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106179>.