

Histiocitosis de células de Langerhans: El “camaleón” de la Dermatopediatría

María Teresa Dossi¹, Paula Majluf¹, Matías Gompertz¹, Sergio González-Bombardiere²

¹Departamento de Dermatología, Centro Médico San Joaquín, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 11 de noviembre de 2018, aceptado el 8 de diciembre de 2018.

Correspondencia: María Teresa Dossi Cataldo. Correo electrónico: mtdossi@gmail.com, Teléfono: +56 2 27548800 Dirección: Vicuña Mackenna 4686, Macul, Centro Médico San Joaquín, Santiago, Chile. Código Postal: 8320000.

RESUMEN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una neoplasia mielóide de las células dendríticas Langerhans (CDL), caracterizada por acúmulos de células dendríticas mieloides CD207+. Corresponden a un espectro de enfermedades, desde sólo cutáneas a variantes multiorgánicas. El objetivo de este reporte es describir el caso clínico de un paciente pediátrico, con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, enfatizando el algoritmo clínico. Paciente masculino de 1 año y 5 meses, con antecedentes de otorrea persistente, refractaria a tratamiento, de un año de evolución. Consulta en policlínico de dermatología por “dermatitis severa” desde hace 1 año. Al examen físico se constatan lesiones tipo dermatitis seborreica generalizadas en tronco y cuero cabelludo, intertrigo fisurado, pápulas eritemato-costrosas plantares con petequias y pus en conducto auditivo externo bilateral. Presenta Hemoglobina 9,5 mg/dl, Hematocrito 31,9%, leucocitos 12.400, linfocitos 33,3%, plaquetas 920.000, VHS 27. Subpoblaciones linfocitarias: CD3: 34,7%, C4: 22,7%, CD8: 9,7%, CD19:47,8%. HTLV negativo, VIH negativo. Acaro-test negativo. Dermatopatología: Denso infiltrado de células linfomonocíticas en dermis papilar, con ensanchamiento de estas y gran epidermotropismo, con abundante citoplasma eosinófilo con núcleos arriñonados, CD1a y langerina positivo. Recomendamos elevar la sospecha diagnóstica ante un cuadro de dermatitis seborreica generalizada que esta fuera del rango etario característico y en casos de dermatitis refractarias, donde a pesar de un adecuado tratamiento médico, el paciente persiste comprometido.

Palabras claves: Histiocitosis; células mieloides; dermatitis atópica; células dendríticas.

SUMMARY

Langerhans Cell Histiocytosis (HCL) is a myeloid neoplasm of Langerhans dendritic cells (CDL), characterized by accumulations of myeloid dendritic cells CD207+. They correspond to a spectrum of diseases, from cutaneous to multi-organ variants. The objective of this report is to describe the clinical case of a pediatric patient with diagnosis of, emphasizing the clinical algorithm. Male patient, 1 year and 5 months old, with a history of refractory persistent otorrhea, consulted because of long term severe dermatitis. Physical examination revealed generalized seborrheic dermatitis lesions on the trunk and scalp, cleft intertrigo, plantar erythematous-crust papules with petechiae, and pus in the external auditory canal. Laboratory findings showed: Hemoglobin 9.5 mg / dl, Hematocrit: 31.9%, leukocytes: 12,400, lymphocytes 33.3%, platelets: 920,000, HSV 27. Lymphocyte subpopulations: CD3: 34.7%, C4: 22.7%, CD8: 9.7%, CD19: 47.8%. HTLV negative, HIV negative. Scabies Negative. Dermatopathology: Dense infiltrate of lymphomonocytic cells in the papillary dermis with widening of the papilla and large epidermotropism, cells show abundant eosinophilic cytoplasm with “kidney nuclei”, CD1a and langerin were positive. We recommend elevating the diagnostic suspicion in the face of a generalized seborrheic dermatitis that is outside the characteristic age range and in cases of refractory dermatitis, where the patient persists compromised.

Key words: Histiocytosis; Myeloid Cells; Dermatitis, atopic; Dendritic Cells.

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una neoplasia mielóide de las células dendríticas Langerhans (CDL), caracterizada por acúmulos de células CD207+. Corresponden a un espectro de enfermedades, desde manifestaciones

sólo cutáneas a variantes multiorgánicas¹. Afecta todos los grupos etarios, pero es más común en niños de uno a tres años. Es infrecuente y su incidencia real es desconocida estimándose en tres a cinco casos por millón de niños².

Se considera una neoplasia mielóide clonal, ya que en algunos pacientes con CDL puede identificarse la mutación BRAF V600E en las células madre CD34+ y células dendríticas mieloides más maduras³, y su presencia se encuentra en enfermedad activa multisistémica con compromiso de órganos de alto riesgo.¹

La clasificación actual se basa en su extensión al momento del diagnóstico: HCL de sistema único, con un órgano o sistema afectado, o bien multisistémica, con compromiso de dos órganos o sistemas. Esta última se sub-clasifica en: con órganos de riesgo (sistema hematopoyético, bazo y/o hígado) que se correlacionan con alta mortalidad, o sin órganos de riesgo^{1,4}.

Los órganos más frecuentemente afectados son los huesos (80%), la piel (33%) y la glándula pituitaria (25%). Otros son: hígado, bazo, sistema hematopoyético, pulmones, linfonodos y sistema nervioso central⁴.

La sospecha clínica requiere confirmación histológica. La presencia de un infiltrado dérmico denso de células linfomonocíticas con núcleo en “forma de riñón” es muy sugerente. El diagnóstico puede confirmarse mediante inmunohistoquímica (IHQ) detectando CD1a, S100, CD68 y CD207; o microscopía electrónica observándolos gránulos de Birbeck⁵.

Ante la sospecha clínica; el estudio histológico y la posterior evaluación exhaustiva sistémica son los primeros pasos esenciales para su terapia, que oscila entre la observación en la enfermedad leve, a la quimioterapia citotóxica en enfermedad multisistémica. Las lesiones cutáneas son una característica clásica de HCL, pero como su apariencia es variable y fácilmente confundible con otros eccemas tales como dermatitis atópica o dermatitis seborreica, el diagnóstico suele retrasarse¹.

El objetivo de este reporte es enfatizar el algoritmo clínico para diferenciarlo de otras enfermedades cutáneas, comunes y permitir su diagnóstico precoz.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 1 año y 5 meses de edad, con antecedente de otorrea persistente refractaria a tratamiento de un año de evolución. Consulta en policlínico de dermatología por “dermatitis severa” desde hace 1 año, caracterizada por lesiones muy pruriginosas en cuero cabelludo, región retroauricular, palmo-plantar y zona del pañal sin respuesta a múltiples pulsos de corticoides orales, tópicos y antibióticos.

Al examen físico se constatan lesiones tipo dermatitis seborreica generalizadas en tronco (Figura 1a) y cuero cabelludo, intertrigo fisurado (Figura 1b), pápulas eritemato-costrosas plantares con petequias (Figura 2) y pus en conducto auditivo externo bilateral. Sin hepatoesplenomegalia.

Basándose en la historia clínica y los hallazgos del examen físico se sospecha HCL y se procede a su estudio.

Entre sus exámenes destacan: Hemoglobina: 9,5 mg/dl, Hematocrito: 31,9%, leucocitos: 12.400, linfocitos: 33,3%, plaquetas: 920.000, VHS: 27. Subpoblaciones linfocitarias: CD3: 34,7%, C4: 22,7%, CD8: 9,7%, CD19:47,8%. HTLV negativo, VIH negativo. Acarotest negativo. Inmunoglobulinas: A, G, y M en rangos normales.



Figura 1

A. Lesiones tipo dermatitis seborreica generalizadas en tronco.

B. Intertrigo fisurado.



Figura 2

Pápulas eritemato-costrosas plantares con petequias.

Cultivo aeróbico de conducto auditivo: Flora habitual de piel en regular cantidad. TAC de cerebro y columna cervical: normales.

En el estudio dermatopatológico se observó un infiltrado denso de células linfomonocíticas en dermis papilar con ensanchamiento de las papilas y gran epidermotropismo, con abundante citoplasma eosinófilo con núcleos arriñonados. La IHQ mostró intensa positividad a CD1a (Figura 3a) y Langerina (Figura 3b).

El paciente fue derivado a su Hospital de base para estudio sistémico exhaustivo con el diagnóstico de HCL, sin controles posteriores en nuestro centro.

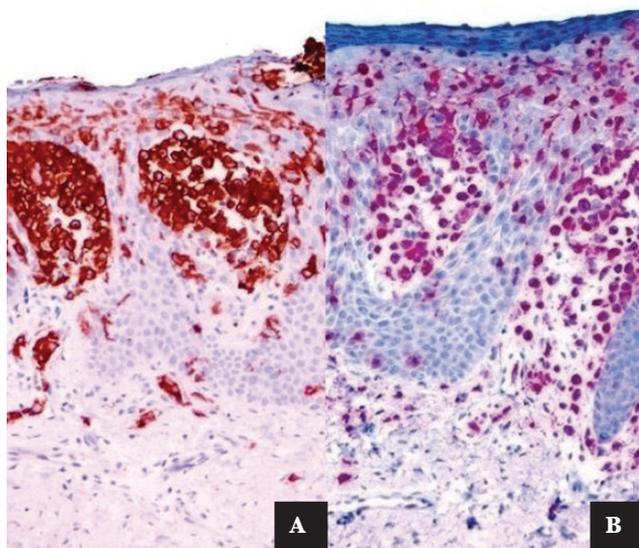


Figura 3

A. La Inmunohistoquímica mostró intensa positividad a CD1a.
B. La Inmunohistoquímica mostró intensa positividad a Langerina.

DISCUSIÓN

Este caso muestra las características clínicas e histopatológicas de HCL multisistémica, entidad donde células con el fenotipo de Langerhans infiltran variados tejidos, lo cual explica su gran heterogeneidad clínica⁴. La clasificación anterior subdividía esta entidad en cuatro grupos: Hashimoto-Pritzker, enfermedad congénita y autoinvolutiva; Granuloma eosinófilo, lesiones solitarias óseas granulomatosas líticas; enfermedad de Hans-Schuller-Christian caracterizada por la

tríada clásica de lesiones óseas, exoftalmo y diabetes insípida y Letterer-Siwe, como ilustra nuestro caso, presentándose comúnmente en el primer año de vida, con compromiso cutáneo precoz: asemeja una dermatitis seborreica (DS) con extensión en cuero cabelludo y tronco, a menudo con lesiones purpúricas (signo de mal pronóstico). Pueden coexistir vesículas y pústulas o bien nódulos, fisuras y úlceras inguinales, retroauriculares y mucosas. La afección ósea temporal puede enmascarse como una otitis media crónica refractaria, tal como ilustra nuestro paciente.¹

En nuestro caso, se realizó un diagnóstico diferencial con otras entidades que afectan a la piel en forma generalizada. Por ejemplo:

1.- DA puede presentar una distribución generalizada, es pruriginosa y se desarrolla en general a partir de los 4 meses de vida.⁶ Sin embargo, nuestro paciente no presentaba otros estigmas, ni antecedentes familiares y tenía gran compromiso del área del pañal, con lesiones purpúricas y no respondió a la terapia convencional para DA.

2.- DS se asemeja por la descamación fina untuosa en cuero cabelludo, cara, orejas, preesternal y áreas intertriginosas, diferenciándose en la edad de presentación, en que no tiende a ser pruriginosa ni cursar con petequias o compromiso palmo-plantar como nuestro caso.⁷

3.- La sarna noruega, se manifiesta con escamas y costras grisáceas, gruesas y adherentes en zona palmo-plantar, lecho ungueal, tronco, codos y cuero cabelludo. Pero es más frecuente en inmunocomprometidos, con prurito escaso. Nuestro paciente no tenía lesiones específicas de escabiosis ni contactos sintomáticos y tenía acaro test negativo.⁸

4.- Se sospechó también psoriasis, por la presencia de placas más gruesas con algunas escamas plateadas, compromiso de la zona del pañal y porque la psoriasis facial es más común que en población adulta. Entre sus diferencias, encontramos el prurito y que las placas en zona del pañal son mal definidas y opacas.⁹

5.- La pitiriasis rubra pilaris (PRP) también se puede distribuir de forma generalizada, y con islotes de piel sana al examen físico, con frecuente compromiso plantar (como nuestro paciente). Sin embargo, nuestro caso no presentaba placas hiperqueratósicas folicula-

res anaranjadas ni onicodistrofia (como la PRP), y presentaba petequias (no observadas en PRP).⁹

6.- Finalmente, la dermatitis infectiva (DI) también constituye un diagnóstico diferencial, por el eccema de cuero cabelludo, intertriginoso, retroauricular y de cuello, y por la anemia que presentaba el paciente. Pero no apoyaba el diagnóstico la falta de descarga nasal crónica y de linfadenopatías; la ausencia hipergammaglobulinemia, linfocitos atípicos, ni elevación de la relación CD4/CD8 y el HTLV-1 negativo.¹⁰

CONCLUSIONES

La HCL es una enfermedad potencialmente mortal, que requiere de un diagnóstico precoz. Recomendamos elevar la sospecha diagnóstica ante un cuadro de dermatitis seborreica generalizada que esta fuera del rango etario característico; pápulas erosivas o intertrigo fisurado en áreas flexurales y del pañal, asociado a petequias, purpura; placas costrosas en palmas y/o plantas, o bien cualquiera de las anteriores con linfadenopatías, y en casos de dermatitis refractarias, donde a pesar de un adecuado tratamiento médico, el paciente persiste comprometido.

Ante la confirmación diagnóstica de HCL, tanto clínica e histológica de las lesiones cutáneas, se deberá orientar el estudio para descartar compromiso sistémico. Dentro del estudio que recomendamos, se encuentra: la radiografía de huesos largos, cráneo y tórax para descartar compromiso óseo y pulmonar respectivamente, evaluación por hemato-oncología para estudio de médula ósea, por endocrinología para descartar eventual diabetes insípida, ecografía abdominal para evaluar hepatoesplenomegalia, Resonancia Magnética de cráneo y silla turca para descartar compromiso hipofisario.

Este estudio permitirá una clasificación adecuada de la enfermedad, y, por lo tanto, un tratamiento precoz y acorde al grado de compromiso extracutáneo; recalando la importancia del manejo multidisciplinario en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Simko S, Garmez B, Abhyankar H, Lupo P, Chakraborty R, Phaik K, et al. Differentiating Skin-limited and Multisystem Langerhans Cell histiocytosis. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 165:990-996
2. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark 1975-89. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21:387
3. Berres M, Lim K, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211:669-83
4. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-up, and Treatment for patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:175-184
5. Sholl LM, Hornick JL, Pinkus JL, Pinkus GS, Padera RF. Immunohistochemical analysis of langerin in Langerhans cell histiocytosis and pulmonary inflammatory and infectious diseases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:947-52
6. Bieber T, Bussmann C.: Atopic Dermatitis. En: Bologna J. *Dermatology*, New Haven: Editorial Elsevier, 2012; 203-17
7. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013; 343-351
8. Boralevi F, Diallo A, Miquel J, Guerin-Moreau M, Bessis D et al. Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*. 2014; 133:910-6
9. Wood G, Reizner G.: Other papulosquamous Disorders. En: Bologna J. *Dermatology*, New Haven: Editorial Elsevier, 2012; 157-69
10. Molgó M, Giesen L, Giacaman M, González-Bombardiére-S. Manifestaciones cutáneas de la infección por HTLV-1. *Piel*. 2012;27:327-332