

Histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal atípico y precoz

Langerhans cell histiocytosis with atypical and early neonatal debut

Lic. Esther García-Rodríguez^a, Dr. José Bernabeu-Wittel^b, Lic. Gemma Calderón-López^a y Dr. Antonio Pavón-Delgado^a

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad sistémica asociada con la proliferación de este tipo de células en distintos tejidos. La prevalencia estimada es de 1-9/100 000. El órgano más frecuentemente afectado es el hueso, seguido por la piel, ganglios linfáticos, sistema hematopoyético, hipófisis, pulmones e hígado. En la mayoría de los casos, la enfermedad debuta en la infancia, con pico entre uno y tres años de edad, y tiene mal pronóstico cuando ocurre antes de los dos años. La afectación del sistema hematopoyético, manifestada en forma de pancitopenia, suele ser agresiva en los lactantes.

Se presenta un caso de histiocitosis de células de Langerhans con debut neonatal y complejo diagnóstico, ya que, los dos primeros meses de vida, el dato predominante era una leucocitosis importante mantenida que obligaba a descartar alguna forma de leucemia, mientras que la alteración hematológica más frecuente en la histiocitosis de células de Langerhans, como se ha comentado, es la pancitopenia, lo que motivó un retraso en el diagnóstico.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, neonato, leucocitosis, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a systemic disease associated with the proliferation of this type of cells in tissues. Its prevalence is estimated at 1-9/100 000. Bone is the most frequently affected organ, followed by the skin, lymph nodes, haematopoietic system, pituitary gland, lungs and liver. In the majority of cases, onset occurs during childhood, with peak between one and three years of age, and poor prognosis before two years of age. The haematological forms (pancytopenia) are usually aggressive in infants. We report a case of Langerhans cell histiocytosis with neonatal onset and complex diagnosis: maintained and significant leukocytosis was the predominant data for the first two months of life, so some type of leukemia was considered. However, the most common blood disorder in Langerhans cell histiocytosis is pancytopenia rather than leukocytosis, so that the diagnosis was delayed.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, newborn, leukocytosis, immunohistochemistry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e104>

a. Unidad de Neonatología.

b. Unidad de Dermatología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia:

Lic. Esther García-Rodríguez: esthercis_san77@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2015

Aceptado: 26-10-2015

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) consiste en un proceso reactivo, no neoplásico, de etiopatogenia desconocida y presentación clínica y evolución variables.¹ En 1953, Lichtenstein englobó bajo el término "histiocitosis X" tres procesos, por sus similitudes histológicas: el granuloma eosinófilo del hueso, la enfermedad de Letterer-Siwe y el síndrome de Hand-Schuller-Christian. Tras el descubrimiento por Nezelof et al., en 1973, de que las células lesivas de la histiocitosis X eran células de Langerhans proliferantes, el nombre de esta patología ha sido sustituido, en la actualidad, por el de HCL.²

La mayoría de las veces, la enfermedad está confinada a un solo órgano, como huesos, sistema linfático o piel. Estas formas de "enfermedad localizada" suelen ser de buen pronóstico y remisión espontánea, aunque, a veces, ocurre en brotes. Un bajo porcentaje son "formas multisistémicas" con o sin disfunción orgánica; las primeras son de mal pronóstico a pesar del tratamiento.² Pueden afectar, prácticamente, cualquier órgano; los principales son hueso (70%-80%), piel y mucosas (35%-50%), hígado (25%-50%), ganglios linfáticos (30%), sistema hematopoyético (30%), hipófisis (30%), pulmón (20%) y bazo (20%).

El inicio en los dos primeros años de vida también se considera de mal pronóstico.³ En lactantes, suele iniciarse como un exantema tipo seborreico, con o sin otras manifestaciones. El diagnóstico definitivo consiste en la biopsia con microscopía óptica concordante junto con la demostración en microscopía electrónica de los típicos "gránulos de Birbeck" y/o tinción positiva para CD1a.^{2,4}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido a término, que ingresó a las 24 horas de vida por afectación del estado general y sospecha de sepsis. Sin antecedentes obstétricos de interés (serología gestacional para toxoplasma, rubéola, hepatitis B

y C, VIH y sífilis, negativa; frotis para cribado de estreptococo del grupo B, igualmente negativo). Exploración al momento del ingreso: coloración pálida-subictérica, exantema tipo toxoalérgico intenso, con algunas zonas eritematovioláceas, y lesiones pustulosas o vesiculosas milimétricas que respetaban palmas y plantas (*Figura 1*), llanto irritable, ligera hipotonía.

Pruebas complementarias y evolución durante los 2 meses de internación hospitalaria: leucocitosis máxima de $76640/\text{mm}^3$ (neutrófilos: 46%; linfocitos: 42%; monocitos: 9%; eosinófilos: 1%; basófilos: 2%), plaquetopenia mínima de $70\,000/\text{mm}^3$. Posteriormente, anemia (hemoglobina mínima de 9 g/dl). La leucocitosis en torno a $60\,000/\text{mm}^3$ se mantuvo durante toda la internación. Proteína C reactiva (PCR), normal en todo momento. Hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y urocultivo, negativos. Serología frente a virus, negativa (parvovirus B19, herpes virus y virus de Epstein Barr). Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) y cultivo para citomegalovirus, negativos. IgE total y específica frente a proteínas vacunas, negativas. Ecografías cerebral y abdominal, normales. El exantema empeoró, con confluencia de lesiones, y tomó la apariencia de dermatitis seborreica. Apareció un nódulo violáceo de 1 x 1 cm en el dorso del pie. Se solicitó evaluación por parte de los especialistas en Dermatología Pediátrica, que, ante la sospecha de leucemia cutis, realizaron una biopsia de piel, en la que se obtuvo citología y cultivos negativos. Así mismo, el paciente fue evaluado por parte de Hematología Pediátrica, que planteó, en primer lugar, la necesidad de descartar algún tipo de leucemia y, en particular, la leucemia congénita, rara entidad (menos del 1% de las leucemias infantiles), que debuta entre el nacimiento y los primeros 30 días de vida con hepatoesplenomegalia y lesiones purpúricas o infiltrativas en la piel y cuyo diagnóstico se confirmaría o descartaría mediante el estudio citológico de sangre periférica y aspirado de médula ósea, junto con estudios de inmunofenotipaje y biología molecular. Se estableció también la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico diferencial con trastornos mieloproliferativos transitorios e infecciones congénitas, estas últimas ya descartadas en una primera aproximación diagnóstica. De este modo, se llevó a cabo el estudio citológico de sangre periférica y de médula ósea, que

no resultaron concluyentes (citología de sangre periférica: leucocitos: $44\,340/\text{mm}^3$; hemoglobina: 11,4 g/dl; plaquetas: $123\,000/\text{mm}^3$; mielocitos: 2%; metamielocitos: 4%; cayados: 9%; segmentados: 29%; linfocitos: 42%; monocitos: 11%; eosinófilos: 1%; basófilos: 2%; citología/estudio de médula ósea: muestra diluida con sangre periférica, por tanto, no valorable); la citometría de médula ósea y sangre periférica fueron normales. En la hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) de médula ósea, no se detectaron alteraciones numéricas del cromosoma 7 ni delección 7q31 (lo que hubiera orientado hacia algún tipo de trastorno mieloproliferativo). El estudio de reordenamientos génicos resultó igualmente negativo (BCR-ABL p210[t(9;22)], BCR-ABL p190[t(9;22)], MLL-AF4[t(4;11)]).

Evolución durante el primer año de vida: seguimiento en consultas de Dermatología y Hematología Pediátricas con un primer diagnóstico de sospecha de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), dada la leucocitosis persistente durante los 2 primeros meses de vida. Este infrecuente tipo de leucemia, que afecta a niños menores de 2 años, se caracteriza por un período, que puede oscilar entre unos meses y pocos años, en el que el paciente se mantiene asintomático u oligosintomático. Sin embargo, en nuestro caso, durante este período de seguimiento, se produjo una normalización hematológica espontánea de las tres series. Persistieron lesiones cutáneas con períodos de exacerbación y remisión (*Figura 2*). Aparecieron lesiones papulosas pardas escasas en el tronco, con signo de Darier positivo, acompañadas de hepatoesplenomegalia discreta. Se repitió la biopsia de piel con inmunohistoquímica, que aportó el diagnóstico definitivo de población mixta linfocitocitaria (CD45, CD3, CD20, CD43, CD68) con gran expresión de pS100 y CD1a: histiocitosis de células de Langerhans. A partir de este momento, se realizó un estudio de extensión con tomografía axial computada (TAC) toracoabdominal y mapa óseo, que resultaron normales, lo que, en principio, descartó la afectación por parte de la enfermedad tanto ósea como de otras localizaciones menos frecuentes, como hígado, bazo, tracto gastrointestinal, pulmones o ganglios linfáticos. Actualmente, a los 26 meses de edad, el paciente se encuentra sin tratamiento, en seguimiento y observación de evolución. Ocasionalmente, presenta brotes

con escasas lesiones cutáneas pruriginosas, que, a veces, requieren solo tratamiento sintomático con antihistamínicos.

COMENTARIOS

Se presenta un caso de HCL con debut al nacer y complejo diagnóstico, ya que, durante los dos primeros meses de vida, el dato predominante era una leucocitosis mantenida y significativa que obligaba a descartar alguna forma de leucemia, mientras que se conoce que la alteración hematológica más frecuente en la HCL es la pancitopenia. En 1978, se describió un caso similar de histiocitosis con reacción leucemoide.⁵ Se trataba de un lactante de 8 meses con diagnóstico final de enfermedad de Letterer-Siwe y desenlace fatal, a pesar del tratamiento quimioterápico, que presentó un recuento leucocitario de hasta $90,0 \times 10^9/L$. Un par de casos más similares han sido descritos.^{6,7} Freud acuñó, en 1951, el término "reticuloendoteliosis leucémica" para referirse a esta peculiar situación, y se consideró la posibilidad de que se tratara de la proliferación simultánea de dos poblaciones celulares. También se ha descrito algún caso en el que parecían, incluso, coincidir ambas patologías: HCL y LMMJ.⁸ El paciente, de 1 año de edad, presentaba hallazgos clínicos y hematológicos compatibles con LMMJ, junto con lesiones cutáneas múltiples, de unos 0,3 cm, consistentes en placas eritematosas, cuya inmunohistoquímica fue positiva para S-100, CD68 y CD1a, pero, mediante microscopía electrónica, no se hallaron gránulos de Birbeck.

Este tipo de celularidad con características intermedias se ha venido a denominar "HCL incompleta", aunque otros autores consideran que se trata de una patología ajena a la HCL y la denominan simplemente "HCL-like", como en el caso mencionado, al considerarla un evento más dentro de la LMMJ.

Otra peculiaridad de nuestro caso es el tipo de lesiones cutáneas al nacer, compatibles en su aspecto con un exantema toxoalérgico típico, aunque, al cabo de los días, este exantema se tornó más abigarrado y profuso en lugar de mejorar hasta la resolución espontánea, como hubiera sido esperable.

Existen diversos casos publicados de HCL de afección solo cutánea, que debutaron con nódulos gomosos violáceos de manera generalizada, especialmente en el recién nacido y el lactante, con la denominación clínica de "blueberry muffin baby",^{9,10} y que obligaron al diagnóstico diferencial entre distintas patologías, como neoplasias, discrasias sanguíneas, afecciones vasculares o infecciones congénitas tipo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes).

El tratamiento conservador con actitud expectante en las formas de localización exclusivamente cutánea es, hoy en día, el más aceptado, dado el elevado índice de remisión completa espontánea.⁹

Como conclusión, la HCL continúa siendo una entidad controvertida y poco conocida con gran diversidad en cuanto a su espectro clínico. Teniendo en cuenta estas consideraciones, sería posible evitar retrasos en el diagnóstico. ■

FIGURA 1. Aspecto del exantema generalizado en los primeros días de vida



FIGURA 2. Lesión aislada a los 10 meses de vida, cuya biopsia determinó el diagnóstico



REFERENCIAS

1. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994;343(8900):767-8.
2. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
3. Maria Postini A, Del Prever AB, Pagano M, Rivetti E, et al. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(5):353-8.
4. Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S. Langerin/CD207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol Res* 2003;28(2):93-107.
5. Leiwobitz MR, Freiman I, MacDougall LG, Jacobson R, et al. Histiocytosis and leukaemoid response. A case report. *S Afr Med J* 1978;53(11):416-8.
6. Thelander HE. Xanthomatosis. *J Pediatr* 1949;34(4):490-6.
7. Freud P. Evolution of systemic reticuloendotheliosis in childhood. *J Pediatr* 1951;38(6):744-69.
8. Ozono S, Inada H, Nakagawa S, Ueda K, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia characterized by cutaneous lesion containing Langerhans cell histiocytosis-like cells. *Int J Hematol* 2011;93(3):389-93.
9. Popadic S, Brasanac D, Arsov B, Nikolic M. Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: a case report a literature review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(3):407.
10. Hussein MR. Skin-limited Langerhans' cell histiocytosis in children. *Cancer Invest* 2009;27(5):504-11.