



## PRESENTACIÓN DE CASO

# HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN HUESO PARIETAL

José Luis Quirós Alpizar \*  
Ricardo Barrantes Monge +

### RESUMEN:

La Histiocitosis de Células de Langerhans es un grupo de enfermedades con un compromiso mono o multisistémico; presenta manifestaciones clínicas y complicaciones que varían según el tejido afectado y la extensión de la lesión; caracterizada por la proliferación de células de Langerhans. Se reporta el caso de una paciente femenina de 2 años y medio de edad, que presenta una masa de 6-7 cm en la zona parietal izquierda, dolorosa, que deforma la anatomía craneal; el cuadro evolucionó en 22 días y asoció anorexia. Un estudio por Tomografía Axial Computarizada, mostró una fractura del hueso parietal asociada a un tumor homogéneo sólido en los tejidos blandos adyacentes, sin calcificaciones. Se realizó una resección tumoral, craneotomía y craneoplastia. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron células S100, CD1a y CD68 positivas.

### PALABRAS CLAVE:

Histiocitosis, granuloma eosinofílico, histiocitosis X, histiocitosis de células de Langerhans, células de Langerhans, lesiones líticas, biopsia, inmunohistoquímica, CD1a, S100, CD 68.

### ABSTRACT:

The Langerhans Cell Histiocytosis is a group of diseases with a single or multisystem involvement, it's clinic and complications vary depending on the tissue affected and the extent of the injury. The case of a 2 ½ years old female patient was presented, with a mass on the skull in the left parietal area of 22 days, 6-7 cm long, painful, deforms facial image and loss of appetite. The CT scan showed a fracture of the parietal bone, increase of homogeneous solid volume without calcification. The treatment was a tumor resection, craniotomy and cranioplasty, the histopathological study showed immunohistochemically cells S100, CD1a and CD68 positive.

### KEY WORDS:

Histiocytosis, eosinophilic granuloma, Histiocytosis X, Langerhans cell histiocytosis, Langerhans cells, lytic lesions, biopsy, immunohistochemistry, CD1a, S100, CD 68.

\* Médico Patólogo Hospital Max Peralta, Cartago, Costa Rica. Correo electrónico: quiros@yahoo.com

+ Médico General, Universidad de Costa Rica.

Profesores, Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

Recibido para publicación: 02 de octubre de 2011 Aceptado: 07 de enero de 2012

## INTRODUCCIÓN:

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) anteriormente conocida como Histiocitosis X, se refiere a un espectro de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células de Langerhans, con efectos locales o sistémicos<sup>(1),(2)</sup>.

De etiología desconocida, la afectación ósea es la más frecuente, además 15-61 % de los pacientes con HCL tienen un compromiso otológico, en un 5-25% de los pacientes hay lesión otológica y puede ser la única manifestación clínica.<sup>(1),(2)</sup>. Usualmente, la cabeza y el cuello son las regiones más frecuentemente comprometidas. El hueso temporal está involucrado del 19-25% de los pacientes, principalmente su porción petrosa<sup>(3)</sup>.

El término genérico "histiocito" se refiere a varios tipos de células: monocitos, macrófagos, células dendríticas dérmicas intersticiales y células de Langerhans<sup>(4)</sup>. Existe la hipótesis que los histiocitos derivan de una célula progenitora común CD34 positiva que se encuentra dentro de la médula ósea, que a su vez se divide en células CD14 positivas: macrófagos, células dendríticas dérmicas; y CD14 negativas: células de Langerhans<sup>(4)</sup>.

Los desórdenes histiocíticos tienen un predominio de un tipo de célula dentro del infiltrado, esto permite su clasificación en Histiocitosis de Langerhans (Clase I), Histiocitosis de Células no Langerhans (Clase II), e Histiocitosis Maligna (Clase III)<sup>(4)</sup>. Las formas clínicas varían ampliamente, desde formas generalizadas y fulminantes hasta localizadas y curables. La forma aislada de la HCL es conocida también como granuloma eosinofílico, una de las formas más leves de la enfermedad, esta se reporta especialmente en niños<sup>(5)</sup>.

Diferentes estrategias terapéuticas se han utilizado, desde la simple observación e inyecciones de esteroides, hasta agresivos; como la cirugía, quimioterapia y radiación<sup>(5)</sup>. La clínica es fundamental en el diagnóstico de la HCL, además se debe realizar una corroboración histopatológica e inmunohistoquímica; para el diagnóstico definitivo se requiere de una tinción positiva por S-100 y CD1a<sup>(4)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente femenina de 2 años y medio de edad, vecina de Orosí de Cartago, nacida a término (APGAR 9/10), adecuada en edad gestacional (peso: 2,915kg, talla: 48cm) y con circunferencia cefálica de 32cm, con antecedentes de: infección del tracto urinario a repetición, trauma craneoencefálico 6 meses atrás (sin evaluación médica) e infección orofaríngea hace un mes tratada con antibiótico. Antecedentes familiares: primo materno con retardo mental y abuelo materno con tuberculosis.

Se presenta con masa parietal de 22 días de evolución, que inicialmente era de tamaño pequeño, con crecimiento progresivo, sin datos de inflamación, al examen físico se palpa de consistencia dura, de 6-7 cm, dolorosa, no fluctuante, que deforma la anatomía craneal y asocia pérdida de apetito. Por lo que se ingresa al Hospital Max Peralta de Cartago.

En la radiografía de cráneo se visualiza exostosis con imagen lítica en la región parietal izquierda. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) demostró aumento de tejidos blandos, homogéneo sólido sin calcificaciones de la región parietal izquierda, con fractura del hueso parietal. (Figura 1).



Figura 1: TAC sin contraste. Corte transversal de cráneo. Se observa crecimiento de tejidos extracraneales, sólido, homogéneo, con fractura de hueso parietal.

En el ultrasonido de tejidos blandos se identifica una colección de líquido de aproximadamente 30x16x29 mm, con 7,8ml de volumen de características grumosas, que presenta continuidad con la duramadre, sin compromiso



del encéfalo. El estudio abdominal por ultrasonido no reporta anomalías, la radiografía de tórax infiltrados bilaterales que no consolidan, la radiografía de huesos largos no presenta lesiones líticas.

En los exámenes de laboratorio se documentó: Proteína C reactiva en 1,02 mg/dl, con un valor de referencia de 0-0,3 mg/dl, hemocultivo negativo a los 5 días, grupo sanguíneo O, Rh positivo, hemograma con leucocitos en 10060 UL, plaquetas en 489000 UL, recuento eritrocitario, electrolitos y orina sin alteraciones.

Al séptimo día de internamiento se decidió realizar una resección tumoral, craneotomía y craneoplastia. Se realizó biopsia por congelación transoperatoria que reveló células neoplásicas, que infiltran difusamente los tejidos blandos, presentan pleomorfismo nuclear, núcleos aumentados de tamaño, mitosis, hiper cromatismo y algunas hendiduras nucleares.

En el estudio histológico definitivo procesado en parafina, se evidenció un infiltrado celular polimorfo, constituido por una diversidad de células que incluye: gran cantidad de células de núcleos redondeados u ovalados con presencia de hendiduras, cromatina laxa, con nucléolo presente, citoplasma eosinofílico ligeramente granular, muestra histiocitos de aspecto epiteloide, los cuales se distribuyen en láminas de células que intercalan con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (Figura 2).

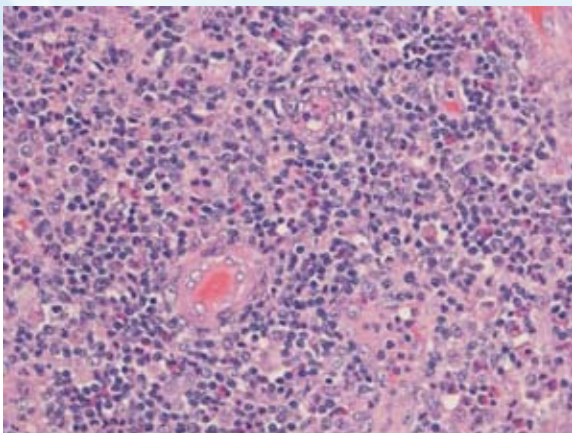


Figura 2: Microfotografía tinción hematoxilina-eosina. 40x. Tejido tumoral parietal izquierdo. Lesión con características de granuloma y eosinófilos.

Además se observó que el infiltrado presentaba un patrón nodular que se distinguió más fácilmente en los estudios inmunohistoquímicos. (Figura 3).

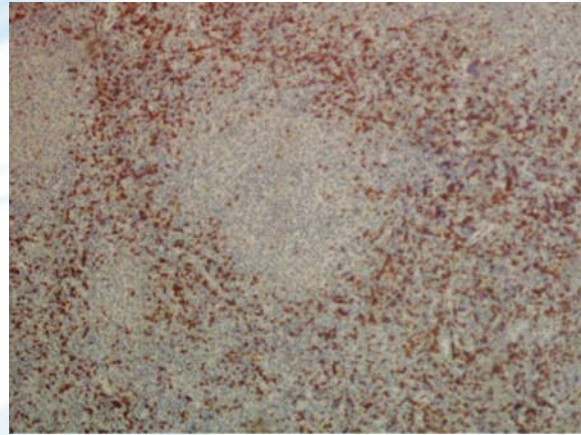


Figura 3: Microfotografía de estudio inmunohistoquímico para CD3, 10x. Tejido tumoral parietal izquierdo. Lesión con características similares al tejido linfóide con disposición nodular.

Las células de aspecto histiocítico se fusionan y en ocasiones forman células gigantes multinucleadas, inmunohistoquímicamente S100, CD1a y CD68 positivas (Figura 4,5).

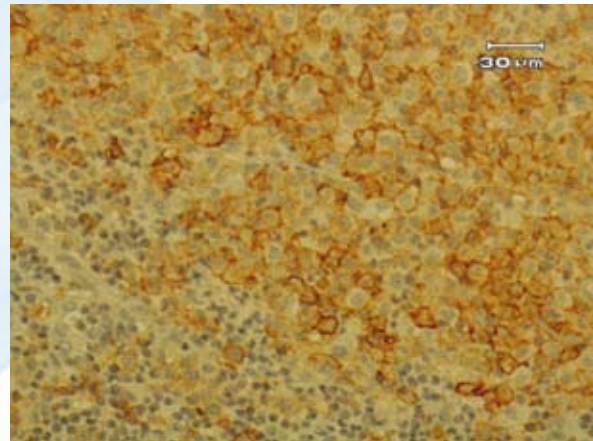


Figura 4: Microfotografía de estudio inmunohistoquímico para CD1a, 40x. Tejido tumoral parietal izquierdo.

### DISCUSIÓN:

La HCL se refiere a un grupo de enfermedades cuya patogénesis primaria es una proliferación policlonal anormal de células de Langerhans. La HCL era conocida como histiocitosis X, término utilizado para un diverso grupo de síndromes clínicos incluyendo el granuloma eosinofílico,

enfermedad de Hand-Shüller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe. Los huesos del cráneo son los más afectados, seguidos por los huesos largos, pelvis, y costillas<sup>(6)</sup>.

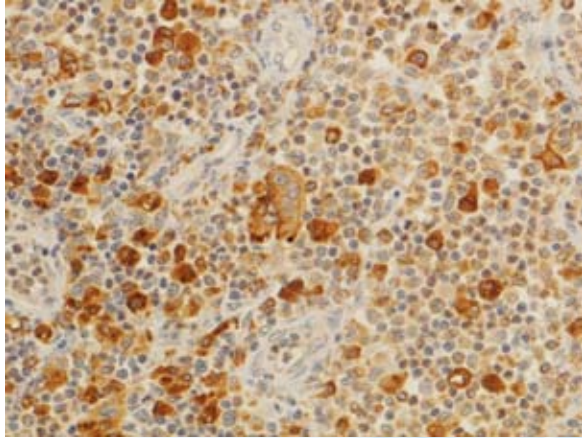


Figura 5: Microfotografía de estudio inmunohistoquímico para CD68, 40x. Tejido tumoral parietal izquierdo.

Es una condición relativamente rara, se presenta principalmente en niños, y tiene una predilección por el sexo masculino<sup>(7)</sup>. Las características clínicas de la HCL, se dividen en:

- HCL extensa (diseminada), con mayor incidencia en infante; afectación de órganos viscerales, con o sin lesiones de hueso, diabetes insípida; con participación de ganglios linfáticos y/o rash cutáneo, y con o sin disfunción de órganos como pulmón, hígado, tracto gastrointestinal o sistema hematopoyético, considerándose más severo con la citada disfunción.
- HCL restrictivo (localizado), en su mayoría diagnosticado entre los 5-15 años, con biopsia probada en rash cutáneo, sin otros sitios afectados. Lesiones monostóticas o polioestóticas (edema doloroso, lesiones líticas marginadas en hueso) con o sin diabetes insípida, presencia de ganglios linfáticos o rash cutáneo.
- HCL pulmonar, más común en la tercera década de edad, ligada pero no absolutamente al fumado, localizado en pulmón, con una forma extrema que incluye cambios enfisematosos y fibrosis intersticial<sup>(8)</sup>.

La positividad por inmunohistoquímica CD1a y la presencia de gránulos de Birbeck (GB) por microscopia electrónica constituye el estándar de oro para el diagnóstico de la HCL, siempre tomando en cuenta la clínica. Los mecanismos inmunes involucrados en la HCL no están completamente entendidos, pero existen varias hipótesis. Las células de Langerhans o células dendríticas son células presentadoras de antígenos localizadas en la epidermis, en el epitelio respiratorio y genital, que son desarrollados a partir de progenitores mieloides o linfoides. En la HCL CD1a positiva es capaz de producir muchas quimiocinas como CCL5/RANTES y CXCL11/I-TAC que son las responsables del reclutamiento y retención. En contraste de una célula dendrítica activada, la HCL es redondeada, con ausencia de extensiones típicas y tiene una alta expresión de CD40 que es el encargado de la interacción con células T. La unión de HCL CD40+ con un alto número de células T CD40L+, causan la activación de ambas células, con una errática y descontrolada producción de citoquinas. Esas citoquinas son las responsables de la tormenta por citoquinas, e incluye IL-2, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-3 y IL-7, esto explica el infiltrado polimórfico que se observa en la figura 3. La expresión de estas citoquinas causa reclutamiento de precursores de células de Langerhans, su maduración y su rescate de la apoptosis explican la acumulación patológica de HCL. Además, las citoquinas contribuyen a las secuelas patológicas de la HCL, que incluye absorción de hueso, fibrosis y necrosis<sup>(9)</sup>.

La etiología de la HCL, se basa en 2 hipótesis: un desorden de tipo neoplásico o reactivo. La elevada expresión de P53, c-myc, H-ras y Bcl-2 en la HCL indican que las vías estimuladoras e inhibitorias de la proliferación y apoptosis celular están alteradas, por lo tanto se relacionan con un desorden neoplásico. Los desórdenes reactivos en HCL se han relacionado a Herpesvirus humano 6 (HHV-6), pero algunos estudios rechazan la relación de HHV-6, CMV y EBV con la HCL<sup>(9)</sup>.

El tratamiento de la HCL es controversial y depende de la severidad y la extensión de la enfermedad al momento de su diagnóstico. Se divide en HCL, monosistémico que se subdivide a su vez en sitio único (hueso, piel o nódulo linfático unifocal) o



sitio múltiple (hueso multifocal o múltiples nódulos linfáticos); y la HCL multisistémico en el cual están involucrados dos o más órganos, con o sin disfunción orgánica<sup>(9)</sup>.

El órgano más común involucrado en la HCL monosistémica es el hueso, con una lesión única en cráneo, siendo más frecuente la presentación en la niñez. En la mayoría de los casos un simple curetaje o una biopsia puede proveer tejido para el diagnóstico. La observación se restringe a lesiones sin riesgo en hueso con un diagnóstico patológico o con vertebra plana sin afectación con masa de tejidos blandos. Se indica tratamiento en pacientes con dolor severo, restricción de la movilidad, lesiones con riesgo de fractura inminente. Las terapias locales incluyen esteroides y radiación, para terapias sistémicas se han descrito el uso de indometacina, bifosfonatos y quimioterapia, donde el rol de la indometacina y de los bifosfonatos para reducir reactivaciones y secuelas posteriores no está bien definido. La reactivación ocurre en un 25% de los pacientes con HCL de hueso multifocal y en 50-70 % en HCL de hueso con enfermedad multisistémica<sup>(9)</sup>.

### **CONCLUSIÓN:**

La HCL es una enfermedad rara con un espectro diverso de manifestaciones clínicas, las radiografías simples y el TAC son útiles, pero el diagnóstico de células de Langerhans es por medio de biopsia e inmunohistoquímica. Hay numerosas opciones de tratamientos y debe adecuarse de forma individual en cada paciente. El pronóstico depende del número de órganos afectados y también se basa en la respuesta a la quimioterapia durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

### **REFERENCIAS**

1. Fernández, F., Menor, F., Alonso, S. y J. Arenas. (2000). Langerhans' Cell Histiocytosis of the Temporal Bone in Pediatric Patients: Imaging and Follow-Up. *Am. J. Roentgenol* Jan 174, 217-221.
2. Goo, H. W., Yang, D. H., Ra, Y. S., Song, J. S., Im, H. J., Seo, J. J. et al. (2006, October). Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol.* 36(10), 1019-31.
3. Saliba, I., Sidani, K., El Fata, F., Arcand, P., Quintal, M. C., A. Abela. (2008, Jun). Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 72(6), 775 -86.
4. Satter, E. K. y W. A. High. (2008, May-Jun). Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 25(3), 291-5.
5. Han, I., Suh, E. S., Lee, S. H., Cho, H. S., Oh, J. H., y H. S. Kim. (2009, Jun.). Management of eosinophilic granuloma occurring in the appendicular skeleton in children. *Clin Orthop Surg.* 1(2), 63-7.
6. Boston, M. y C. S. Derkay. (2002, Jul-Aug). Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone and skull base. *Am J Otolaryngol.* 23(4), 246-8.
7. Nelson, B. (2008, June). Langerhans Cell Histiocytosis of the Temporal Bone. *Head Neck Pathol.* 2(2), 97-98.
8. Laman, J. D., Leenen, P. J., Annels, N. E., Hogendoorn, P. C. y R. M. Egeler. (2003, Apr.) Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol.* 24(4), 190-6.
9. Abla, O, Egeler, R. M. y S. Weitzman. (2010 Jun). Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev.* 36(4), 354-9.