

## Pediatria práctica

## Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año

### *Langerhans cell histiocytosis in children under one year*

Dras. Margarita Larralde\*, María E. Abad\*\* y Begoña Gomar\*\*

#### RESUMEN

**Introducción.** La histiocitosis de células de Langerhans se debe a la proliferación clonal de histiocitos activados que invaden diversos tejidos. Se produce en todas las edades, desde el nacimiento hasta la adultez, con un pico de mayor incidencia entre 1 a 4 años.

**Objetivo.** Describir las características de 15 pacientes pediátricos menores de 1 año con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, las manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad.

**Métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo, realizado en el Hospital Ramos Mejía y el Hospital Alemán, entre 1999 y 2007.

**Resultados.** Se revisaron las historias de 15 pacientes, 6 niñas y 9 niños. Las lesiones en 8 casos estaban presentes al nacer y 7 aparecieron entre los 2 y 12 meses de edad. En las congénitas se observó como única manifestación clínica inicial el compromiso cutáneo. Uno de estos pacientes presentó evolución sistémica, con compromiso pulmonar, hepático y esplénico, actualmente en tratamiento.

De los pacientes con lesiones posteriores al nacimiento, sólo 3 tenían compromiso cutáneo únicamente, el resto presentó compromiso sistémico. Uno de estos pacientes falleció durante el tratamiento. En la histopatología se observaron histiocitos en la dermis papilar con marcado epidermotropismo. La inmunomarcación con CD1a y S100 fue positiva.

**Conclusiones.** La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad con dos variantes: la forma congénita y la de inicio posterior al nacimiento, ambas con capacidad para producir compromiso sistémico.

**Palabras clave:** *histiocitosis, células de Langerhans, pediatría.*

#### SUMMARY

**Introduction.** Langerhans cell histiocytosis is characterized by a clonal proliferation of activated Langerhans cells that infiltrate various organs of the body. Occurs at any age, from newborn until adulthood, with an incidence peak at 1-4 years.

**Objective.** To describe the morphologic characteristics of skin lesions and clinical course of 15 patients with Langerhans cell histiocytosis.

**Methods.** A retrospective review of the medical records of patients with Langerhans cell histiocytosis from Ramos Mejía Hospital and Aleman Hospital, between 1999-2007.

**Results.** Review of medical records from 15 patients, 6 females and 9 males. Skin lesions were congenital in 8 cases and appeared between 2-12 months of age in 7 cases. The patients with congenital presentation

only had a cutaneous manifestation; one patient who developed a systemic compromise (lung, liver and spleen) is currently under treatment.

Three patients with presentation after birth only had cutaneous lesions, the others had a systemic disease. One of this patients died during treatment. Histopathology showed a histiocytic infiltrate in the papillary dermis with epidermotropism; immunomarking with S100 and CD1a was positive.

**Conclusion.** Both clinical manifestation (congenital and after birth) represent different ends of a spectrum of the same condition, with the potential to develop into disseminated Langerhans cell histiocytosis.

**Key words:** *histiocytosis, Langerhans cells, pediatrics.*

#### INTRODUCCIÓN

El término histiocitosis abarca un gran grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de histiocitos que invaden diferentes tejidos.

Actualmente, la histiocitosis se clasifica en tres grupos: Grupo I: histiocitosis de células de Langerhans, Grupo II: histiocitosis de células no Langerhans y Grupo III: trastornos histiocíticos malignos.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se debe a la proliferación clonal de células de Langerhans activadas que infiltran uno o más órganos; es unifocal, multifocal o diseminada.

Realizamos este estudio con el propósito de describir las características de nuestra población pediátrica menor de 1 año con diagnóstico de HCL y la evolución clínica de la enfermedad, ya que existen pocos estudios sobre esta patología en nuestro medio.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 15 pacientes con diagnóstico de HCL atendidos en los hospitales Ramos Mejía y Alemán entre los años 1999 y 2007.

\* Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

\*\* Hospital Ramos Mejía, Sección de Dermatología Pediátrica, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:  
Dra. Begoña Gomar,  
begogomar@gmail.com

Recibido: 4-11-07  
Aceptado: 25-2-08

## RESULTADOS

Durante el período del estudio se revisaron las historias de 15 pacientes con diagnóstico de HCL, 6 niñas y 9 niños.

A todos los pacientes se les realizó biopsia cutánea y la inmunomarcación con CD1a y S100 fue positiva.

En el preparado con hematoxilina-eosina se observaron histiocitos en la dermis papilar con marcado epidermitropismo.

A todos los pacientes se les realizaron estudios de control, hemograma completo, hepatograma, coagulograma, radiografía de tórax, huesos largos y de calota al momento del diagnóstico, con seguimiento cada 6 meses.

Según la edad de aparición de las lesiones, 8 fueron congénitas y 7 aparecieron entre los 2 -12 meses de edad.

En las congénitas se observó como única manifestación clínica la afección cutánea, con pápulo-costras rojas amarronadas, principalmente en cuero cabelludo, cara, tronco, miembros, palmas y plantas (*Tabla 1*) (*Figura 1*) con resolución espontánea entre los 28 días a 5 meses, que en 2 casos dejaron máculas hipopigmentadas y atrofia residual.

Un caso (paciente masculino) presentó evolución a forma sistémica, con estudio de laboratorio e imágenes de control al momento del diagnóstico dentro de parámetros normales; se efectuaron controles cada 6 meses, y a los 9 meses se diagnosticó compromiso pulmonar, hepático y esplénico, actualmente en tratamiento (*Figura 2*).

En los pacientes con lesiones posteriores al nacimiento, el motivo de consulta dermatológica más frecuente fue la dermatitis del pañal; solo 3 casos presentaron compromiso cutáneo exclusi-

FIGURA 1. Lesión única, pápulo-costra en el miembro inferior derecho, presente desde el nacimiento



FIGURA 2. Múltiples pápulas en el dorso



TABLA 1. *Histiocitosis de células de Langerhans. Presentación congénita*

Sexo	Lesión cutánea	Área afectada	Evolución	
1	F	Pápulo-costra rojo amarronada	Tronco	Autorresolución en 1 mes sin dejar cicatriz
2	F	Nódulo rojo amarronado	Ingle derecha	Autorresolución a los 3 meses sin cicatriz
3	F	Pápulo-vesículo-costra rojo amarronada	Cara, tronco y miembros	Autorresolución a los 5 meses con cicatriz atrófica
4	M	Pápulas y costras amarronadas	Rodilla, cuello y tronco	Autorresolución sin cicatriz
5	M	Pápulo-costras amarronadas	Cuero cabelludo, cara, tronco y miembros	En tratamiento con VBL* y P** por compromiso pulmonar, hepático y esplénico
6	M	Pápulo-vesículas amarronadas	Planta y rodilla	Autorresolución a los 28 días sin cicatriz
7	M	Nódulos rojo violáceos	Tronco y miembros	Autorresolución en 1 mes con cicatriz
8	M	Pápulo-costras amarronadas	Tronco, miembros y cara	Autorresolución sin cicatriz

\* VBL= vinblastina; \*\* P= prednisona.

vo, el resto presentaba compromiso sistémico al momento del diagnóstico, principalmente del hígado y bazo (Tabla 2) (Figura 3). El período transcurrido entre la aparición de las lesiones y el diagnóstico fue de 2-3 meses.

La terapéutica utilizada en los casos sistémicos fue vinblastina más prednisona; un solo caso fue tratado con etopósido, vinblastina y prednisona, con óbito al mes de su iniciación.

## DISCUSIÓN

La HCL tiene una patogenia aún desconocida. Existen hipótesis sobre su origen neoplásico o inflamatorio y se discute si existe algún factor desencadenante inmunológico, genético o infeccioso, principalmente viral.<sup>1</sup>

FIGURA 3. Pápulo-costras genitales



Se presenta mayormente en la infancia, pero puede aparecer a cualquier edad; estudios comunican una incidencia de 4,5 casos por millón, en menores de 15 años.<sup>2</sup>

Clínicamente, puede involucrar varios órganos (hígado, pulmón, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, glándulas endocrinas) y los más frecuentemente afectados son la piel y los huesos; en menores de dos años, el principal órgano comprometido es la piel.<sup>3</sup> Una de las secuelas o complicaciones tardías más común es la diabetes insípida, que aparece en hasta un 25% de estos pacientes.

Las lesiones cutáneas que orientan hacia el diagnóstico son variadas: dermatitis seborreica recalcitrante en del cuero cabelludo, región auricular posterior, perineo y axilas; pápulas erosionadas en áreas flexurales; petequias y púrpura; pápulo-costras en plantas y palmas que semejan lesiones de escabiosis y adenopatías que acompañan a las lesiones cutáneas.

Las pápulas pueden llegar a erosionarse con formación de costras, hemorragias y ulceración central.

Las lesiones cutáneas pueden estar desde el nacimiento, la anteriormente llamada Enfermedad de Hashimoto-Pritzker que se consideraba de evolución benigna y autorresolutiva; actualmente, existen informes de casos con manifestación congénita y evolución a cuadro sistémico, por lo que no siempre se debe de considerar autorresolutiva.<sup>4</sup>

El diagnóstico se realiza por biopsia y la piel es el órgano más accesible. En el preparado con hematoxilina-eosina se observan acúmulos de histiocitos en dermis papilar, con marcado epidermo-

TABLA 2. Histiocitosis de células de Langerhans. Presentación en el primer año de vida

Sexo	Motivo de consulta	Edad de aparición de lesiones (meses)	Edad al Dx (meses)	Órganos involucrados	Tx	Evolución
1 F	Dermatitis del pañal	4	7	Piel, intestino, hígado, bazo, oído	VBL+P	En remisión
2 M	Lesión tumoral	4	6	Maxilar inferior	P	En remisión
3 M	Dermatitis del pañal	3	6	Piel	Control	En remisión
4 F	Dermatitis del pañal	3	5	Piel, hígado, bazo, médula ósea	VBL+P+VP	Falleció al mes de iniciar tratamiento
5 M	Dermatitis del pañal	2	4	Piel, pabellón auricular, senos paranasales.	VBL+P	En tratamiento, seguimiento oncológico
6 M	Dermatitis del pañal	3	5	Piel	Control	En remisión
7 F	Lesiones cutáneas generalizadas	12	15	Piel	Control	Control

DX: diagnóstico; Tx: tratamiento; VBL: vinblastina, P: prednisona, VP: etopósido.

tropismo y positividad a los inmunomarcadores S100 y CD1a. En la microscopia electrónica se observan los gránulos de Birbeck.

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad; cuando se limita a piel o hueso (asintomático) se prefieren los controles seriados. Si la enfermedad es sintomática o involucra varios órganos se evaluará el inicio de manejo con quimioterapia. Las drogas más utilizadas son: prednisona, vinblastina y etopósido.

El pronóstico depende de la gravedad de la enfermedad y la sobrevida global es del 90%.

Los pacientes con manifestaciones cutáneas congénitas presentaron mejor evolución, un solo paciente desarrolló compromiso sistémico.

La presentación clínica y los estudios de anatomía patológica son importantes en el momento de realizar el diagnóstico, pero no son factores predictivos de la enfermedad. Recomendamos realizar una evaluación multisistémica en el momento del diagnóstico así como cada seis meses, con: hemograma completo; hepatograma (gammaglutamiltranspeptidasa); coagulograma; osmolalidad urinaria; radiografías de tórax, calota y huesos largos, incluso si las lesiones cutáneas desaparecen tempranamente.

Ante una dermatitis del pañal que no cura, una dermatitis seborreica recalcitrante, vesiculo-pústulas y pápulas o nódulos con centro ulcerado únicas o múltiples, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de HCL, que pasa desapercibido por la falta de sospecha clínica. Probablemente, esta patología sea más frecuente de lo esperado, por lo cual se impone la evaluación inicial por dermatólogos y pediatras capacitados.<sup>7</sup>

Concluimos que la HCL es una entidad única cuyas formas de presentación, congénita y posterior al nacimiento, son variantes de la enfermedad con capacidad para evolucionar a un compromiso sistémico. Por ello, es de suma importancia realizar el diagnóstico temprano y mantener un estricto seguimiento a largo plazo. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campos M, Viana M, De Oliveira BM, et al. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr* (Rio J) 2007; 83:79-86.
2. Martínez J, Pardo N, Torrent M, et al. Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica. *An Esp Pediatr* 2002; 57:484-7.
3. Kapur P, Ericsson Ch, Rakheja D, et al. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): Ten-year experience at Dallas Childrens Medical Center. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:290-294.
4. Larralde M, Rositto A, Giardelli M, et al. Congenital self-healing histiocytosis: The need for a long term follow-up. *Int J Dermatol* 2003; 42:245-246.
5. Larralde M, Rositto A, Giardelli M, et al. Congenital self-healing histiocytosis (Hashimoto-Pritzker). *Int J Dermatol* 1999; 38:693-6.
6. Mandeep W, Premila P, Shamila M, Rajesh M. Congenital Langerhans cell histiocytosis: The self-healing variety. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:398-402.
7. Stein S, Paller A, Aut. P, Manzini A. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155: 778-783.
8. Paller A, Mancini A. Histiocytoses and malignant skin disease. En: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 3ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2006; págs. 245-254.
9. Nakahigashi K, Ohta M, Sakai R, et al. Late-onset self-healing reticulohistiocytosis: Pediatric case of Hashimoto-Pritzker type Langerhans cell histiocytosis. *J Dermatol* 2007; 34:205-209.
10. Ersoy-Evans S, Gursoy T, Yigit S, et al. Solitary congenital self-healing reticulohistiocytosis in monozygotic twins. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:273-275.