

Histiocitosis de células no Langerhans

Non-Langerhan cell histiocytoses

Mauro Coringrato,¹ María Florencia Maino,² Claudia Karina Hunt,² Alejandra Segura²
y Esteban Maronna³

RESUMEN

Las histiocitosis son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico. Dentro de éstas, las histiocitosis de células no Langerhans (HCNL) son un grupo heterogéneo de entidades distintas, infrecuentes, que se caracterizan fundamentalmente por su naturaleza reactiva. No presentan evidencias clínicas o de laboratorio de malignidad y tampoco proliferación de células de Langerhans. Nos referiremos en particular a cuatro entidades de este grupo: xantogranuloma juvenil (XJ), histiocitoma eruptivo generalizado (HEG), xantogranuloma necrobiótico (XN) y enfermedad de Rosai Dorfman (ERD) variedad cutánea pura (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (3): 184-190).

Palabras clave:

*histiocitosis
de células no
Langerhans.*

ABSTRACT

Histiocytoses are a group of diseases characterized by the proliferation of cells of the mononuclear phagocyte system. Within these, Non-Langerhans cell histiocytoses (non-LCH) are a heterogeneous group of different entities, which are infrequent and mainly characterized by its reactive nature. They do not present neither clinical nor laboratory evidence of malignancy nor proliferation of Langerhans cell histiocytes.

We will refer to four entities of this group: juvenile xanthogranuloma (JX), generalized eruptive histiocytoma (GEH), necrobioticxanthogranuloma (NX) and cutaneous RosaiDorfman disease (RDD) (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (3): 184-190).

Keywords:

*non-Langerhans cell
histiocytoses.*

Fecha de recepción: 12/08/2015 | Fecha de aprobación: 03/09/2015

¹ Médico de planta

² Médica dermatóloga

³ Médico dermatólogo de planta

Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñoz, Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Florencia Maino. florenciamaino@hotmail.com

Abreviaturas

| | |
|--------------|--|
| HCNL: | histiocitosis de células no Langerhans |
| XJ: | xantogranuloma juvenil |
| HEG: | histiocitoma eruptivo generalizado |
| XN: | xantogranuloma necrobiótico |
| ERD: | enfermedad de Rosai Dorfman |
| NF1: | neurofibromatosis tipo 1 |
| LMC: | leucemia mieloide crónica |

Introducción

Las histiocitosis son afecciones caracterizadas por la proliferación de histiocitos en diferentes tejidos. En 1987 la Sociedad del Histiocito las clasificó en tres grupos: histiocitosis tipo I o histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis tipo II o histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans, e histiocitosis tipo III o histiocitosis malignas. Más recientemente, en 1997, se ha reclasificado a las histiocitosis según el tipo celular que lo produce en:

- Trastornos relacionados con la célula dendrítica
- Trastornos relacionados con el macrófago
- Trastornos malignos.¹⁻⁴

Las HCNL son un grupo heterogéneo de entidades distintas, infrecuentes, que se caracterizan por su naturaleza reactiva, sin evidencias clínicas o de laboratorio de malignidad y ausencia de proliferación de células de Langerhans. En este grupo se encuentran varias entidades clínico-patológicas.^{3,4} (tabla 1). Describiremos cuatro casos que pudimos estudiar en nuestro servicio.

Serie de casos

Caso 1

Varón, 27 años, sin antecedentes patológicos. Dermatitis de 4 meses de evolución, asintomática. Al examen físico presentaba en cara lesión tumoral de 2 cm de diámetro, hemisférica, color rosado xantomatoide, surcada por finas telangiectasias y de consistencia duraelástica (foto 1 y tabla 2).

Caso 2

Varón, 89 años. Antecedentes de cardiopatía. Dermatitis crónica de un año y medio de evolución. Al examen físi-

TABLA 1. Histiocitosis de células no Langerhans

| |
|---|
| Xantogranuloma juvenil |
| Histiocitoma eruptivo generalizado |
| Histiocitosis cefálica benigna |
| Reticulohistiocitosis multicéntrica |
| Xantogranuloma necrobiótico |
| Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman |
| Histiocitosis nodular progresiva |
| Xantoma diseminado |
| Xantoma papular |
| Linfocitosis hemofagocítica (familiar y adquirida) |

co presentaba en polo cefálico, tronco y extremidades, numerosas placas de diferentes formas y tamaños, de tinte asalmonado, en sectores cubiertas por escamocostras (foto 3 y tabla 2).

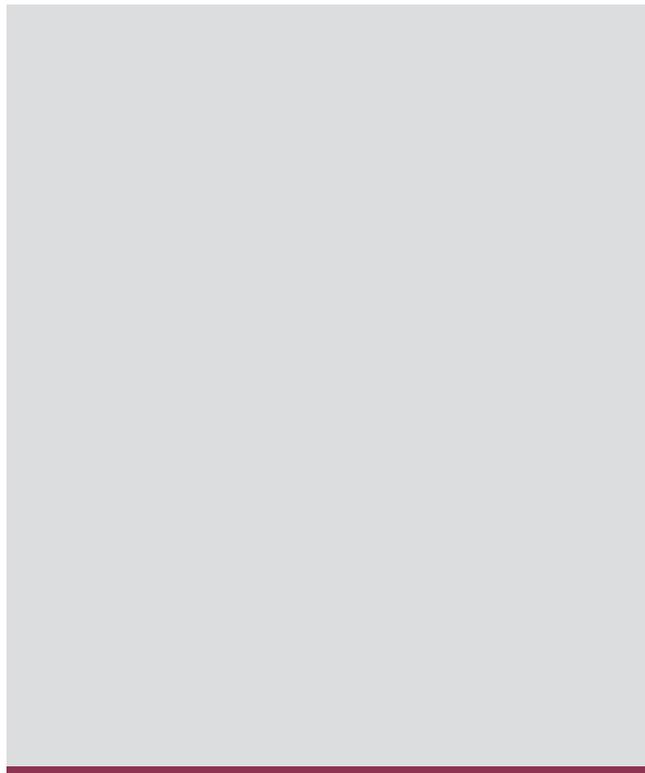


FOTO 1. Caso 1. Lesión tumoral de 2 cm de diámetro, hemisférica, color rosado xantomatoide, surcada por finas telangiectasias.

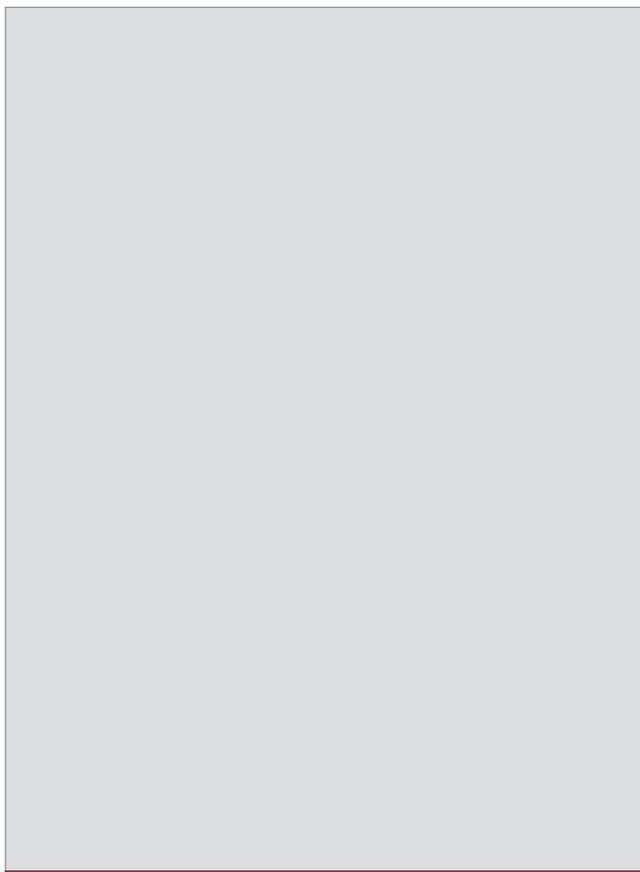


FOTO 2. Caso 2. En polo cefálico, tronco y extremidades, numerosas placas de diferentes formas y tamaños, de tinte asalmonado, en sectores cubiertas por escamocostras.

Caso 3

Mujer, 78 años, sin antecedentes de relevancia. Dermatitis de más de 10 años de evolución. Al examen físico se constató en cara múltiples lesiones de aspecto nodular, algunas de ellas de color xantomatoide, en sectores violáceas, que se agminaban formando grandes masas tumorales, con atrofia a nivel central y telangiectasias (foto 3 y tabla 2).

Caso 4

Varón, 45 años, sin antecedentes de relevancia. Dermatitis de 3 años de evolución. Al examen físico presentaba en cara múltiples lesiones noduloides, de diferentes tamaños, con tinte xantocrómico, que en sectores se agminaban formando placas. Lesiones similares se repetían a nivel de tórax y dorso. Cabe destacar la ausencia de compromiso ganglionar (foto 4 y tabla 2).

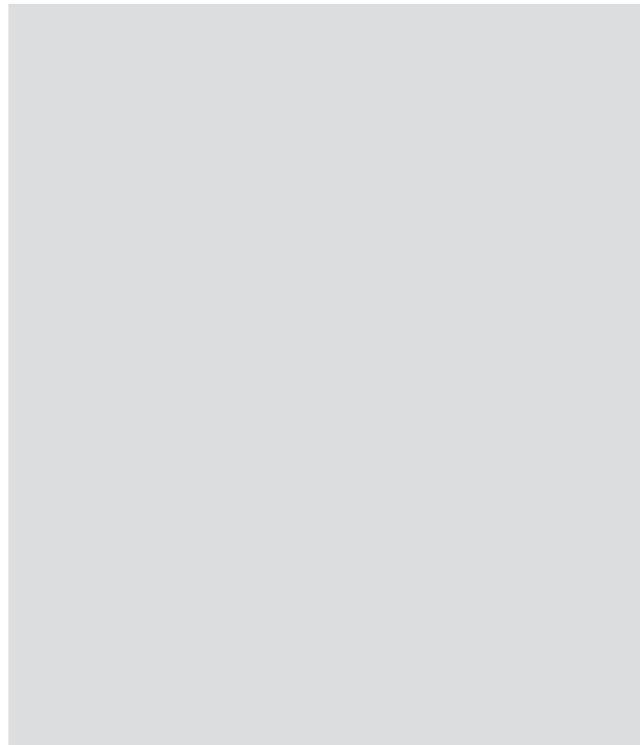


FOTO 3. Caso 3. En cara múltiples lesiones de aspecto nodular, algunas de color xantomatoide, en sectores violáceas, que se agminan formando grandes masas tumorales. Se puede apreciar atrofia a nivel central y la presencia de telangiectasias.

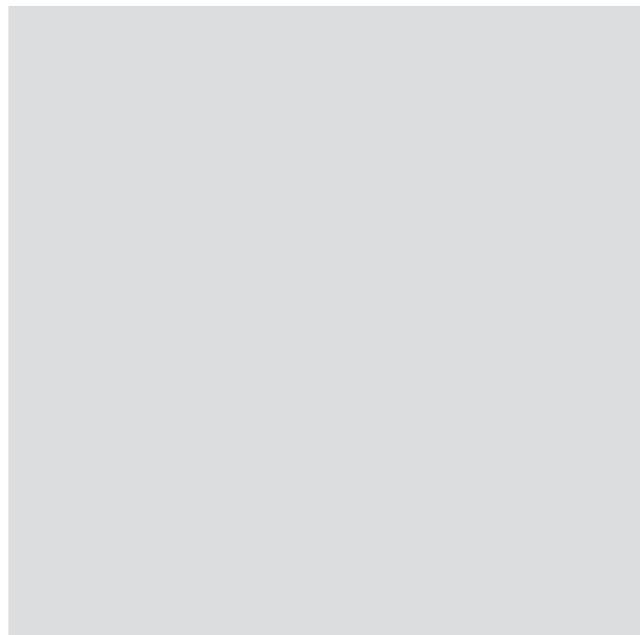


FOTO 4. Caso 4. En cara múltiples lesiones noduloides con tinte xantocrómico, que en sectores se agminan formando placas.

TABLA 2. Casos clínicos

| Caso | Histopatología | Inmunohistoquímica | Diagnóstico | EC e IC | Tratamiento | Evolución |
|------|--|----------------------------------|---|---|--|--|
| 1 | Dermis superficial y profunda: denso infiltrado inflamatorio de disposición difusa constituido por histiocitos con citoplasmas xantomizados y presencia de células gigantes de tipo Touton | CD68 (+) S100 (-) CD1A (-) | Xantogranuloma juvenil | Laboratorio s/p IC oftalmología s/p | Quirúrgico | Buena |
| 2 | Dermis: infiltrado celular difuso constituido por abundantes histiocitos con citoplasmas eosinófilos claros, entremezclados con linfocitos de núcleos pequeños | CD68 (+) S100 (-) CD1A (-) | Histiocitoma eruptivo generalizado | Laboratorio y PAN TAC s/p | Emolientes | Falleció a los 3 meses del diagnóstico por cuadro de neumonía |
| 3 | Proliferación de histiocitos con citoplasma xantomizado y en algunos sectores degeneración necrobiótica del colágeno | CD68 (+) S100 (-) CD1A (-) | Xantogranuloma necrobiótico | PE: banda oligoclonal. IC hematología: sugiere PAMO | - | No volvió a la consulta |
| 4 | Dermis: histiocitos con núcleos grandes y vesiculosos, con nucléolos evidentes y amplios citoplasmas eosinófilos claros que engloban leucocitos, (emperipolesis). | CD68 (+) S100 (+) CD1a (-) | Enfermedad de Rosai-Dorfman variedad cutánea pura | Laboratorio y PAN TAC s/p | Metilprednisona 60 mg/día en dosis decrecientes hasta suspensión y dapsona 100 mg/día. | Recaída a los 18 meses, se instaura mismo tratamiento. Actualmente dapsona 100 mg/día y corticoide intralesional en elementos aislados |

EC: exámenes complementarios; **IC:** interconsulta; **PE:** proteinograma electroforético; **PAMO:** punción aspiración de médula ósea.

Comentario

Las HCNL o histiocitosis clase II, según la vieja clasificación, representan un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por la proliferación reactiva y benigna de histiocitos diferentes a las células de Langerhans en los tejidos. Hasta el momento se desconoce la causa de dicha reacción.^{5,6}

Se presentaron cuatro casos clínicos comprendidos dentro del grupo de HCNL.

El caso 1 corresponde a un xantogranuloma juvenil. Representa la forma clínica más frecuente de las HCNL (80 al 90%).⁶ Habitualmente aparece en el primer año de vida (40 al 70%), aunque se lo puede encontrar desde el nacimiento (5 al 17%) y también en la edad adulta, como es

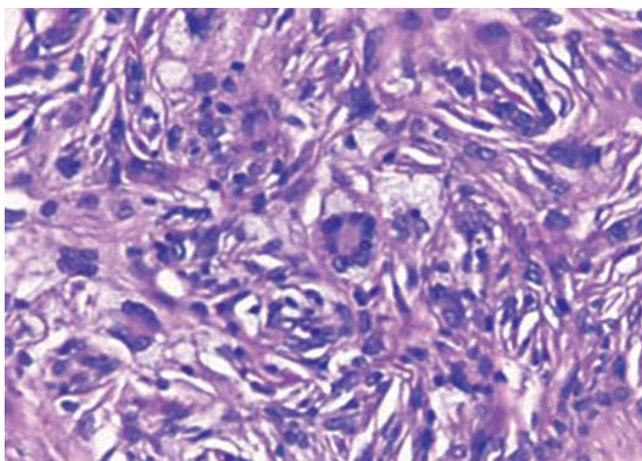


FOTO 5. Histopatología (HyE): histiocitos con citoplasmas xantomizados y presencia de células gigantes de tipo Touton.

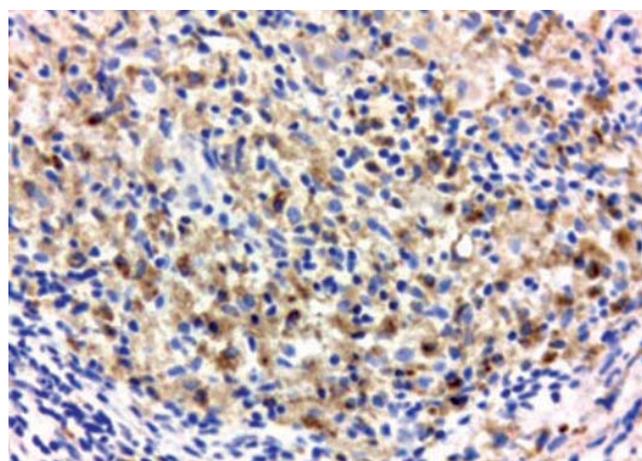


FOTO 6. Inmunohisto-química: células gigantes de tipo Touton, CD68 positivas.

el caso de nuestro paciente. Suele presentarse como una lesión cutánea única; sin embargo, pueden ser múltiples o comprometer órganos internos.⁵ Es más frecuente en el sexo masculino. Clínicamente se presenta como una lesión papuloide o noduleoide firme, redondeada y de bordes definidos. Al inicio es de color rosado y luego se torna amarillo amarillado, según la cantidad de lípidos contenidos en el citoplasma de los histiocitos.⁷ Su tamaño oscila de 5 a 20 mm; cuando es menor de 10 mm se lo llama micronodular, y si es mayor de 10 mm, como el que presentaba nuestro paciente, macronodular.^{3,8,9} Los niveles de lípidos en sangre no se hallan alterados.^{5,10} El diagnóstico se realiza con la clínica y se confirma con la histopatología, donde se evidencia a nivel de dermis un denso infiltrado de histiocitos, células gigantes, células de Touton, las cuales son muy características de esta entidad y consisten en células gigantes con una corona de núcleos en la periferia y citoplasma espumoso; además, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos.^{8,9} En la inmunohistoquímica, las células de Touton son positivas para CD68 y negativas para S100 y CD1a^{3,9} (fotos 5 y 6). Cuando hay compromiso sistémico, el órgano más afectado es el ojo y luego el SNC, pulmón, hígado y bazo. El compromiso ocular puede llevar a hemorragias y glaucoma secundario con graves secuelas visuales.⁸ En los pacientes con XJ se describe una mayor asociación de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), y en este grupo de pacientes no se sabe por qué aumenta la incidencia de leucemia mieloide crónica (LMC), con mala evolución y muy mal pronóstico.^{5,6,10} En nuestro paciente se descartaron dichas asociaciones, así como también el compromiso ocular. Debido a que las

lesiones cutáneas tienden a autorresolver entre el año y los seis años de aparecidas las mismas, si el paciente no presenta síntomas ni complicaciones, no es necesario instaurar un tratamiento. De lo contrario, la cirugía, los corticoides o la quimio o radioterapia son opciones terapéuticas que se elegirán según cada caso particular.^{3,9}

El caso 2 corresponde a un histiocitoma eruptivo generalizado, histiocitosis no xantomizada, poco frecuente y que suele afectar a adultos. Clínicamente se caracteriza por una erupción de numerosas pápulas rosadas o eritematopardusas, duras, asintomáticas, con tendencia a agminarse. Se localizan en cara, tronco y raíz de miembros. Suele cursar con brotes que pueden durar años y luego involucionan en forma espontánea, por lo que no requiere ningún tratamiento. No se asocia a compromiso sistémico ni alteración del estado general.^{5,11,12} Histológicamente presenta en dermis superficial y media un infiltrado difuso de histiocitos no xantomizados, con citoplasmas pálidos, acompañados de linfocitos y eosinófilos.^{5,12} En cuanto a la inmunohistoquímica, el marcador CD68, factor XIIIa y vimentina son positivos, mientras que la mayoría son negativos para CD1a y proteína S100.¹² Se propone que esta histiocitosis podría representar un estadio inicial de otras histiocitopatías, por lo que es importante el seguimiento evolutivo de estos pacientes.^{5,11,12}

El caso 3 corresponde a un xantogranuloma necrobiótico, enfermedad inflamatoria granulomatosa destructiva poco frecuente que afecta a adultos alrededor de la sexta década de la vida.¹³ Clínicamente se caracteriza por pápulas inducidas, placas o nódulos con tinte xantomatoide, violáceo, presencia de telangiectasias, con un crecimiento lento y

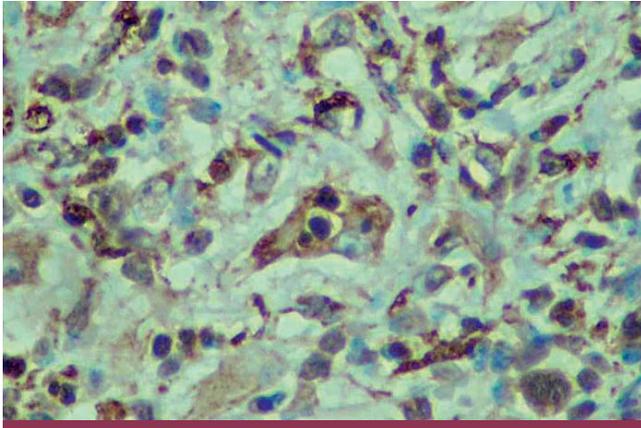


FOTO 7. Inmunohistoquímica: CD68 positivo.

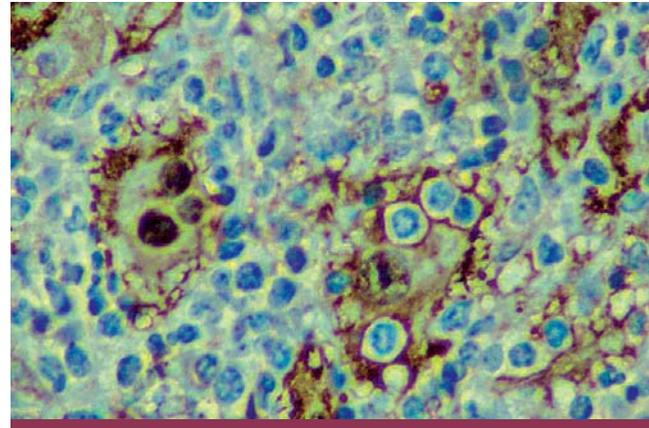


FOTO 8. Inmunohistoquímica: S100 positivo. Fenómeno de emperipolesis.

progresivo hacia la periferia y tendencia a la atrofia central. La presencia de un xantelasma nodular debe hacernos sospechar esta entidad. En su evolución puede ulcerarse. Suele afectar la región periorbitaria en un 80% de los casos, aunque también es posible encontrarlo en tronco y extremidades. Nuestra paciente presentaba dicha localización típica, lo que generó una importante deformación de la anatomía local. En un 50% de los casos puede existir compromiso del globo ocular.^{14,15} Histológicamente se caracteriza por presentar tanto en dermis media y profunda como en hipodermis granulomas en empalizada constituidos por histiocitos xantomizados, células gigantes tipo cuerpo extraño y tipo Touton, y folículos linfoides. Estos granulomas alternan con áreas de necrobiosis y depósitos de colesterol.^{5,13-15} Se destaca la importancia de descartar la asociación con patología hematológica, ya que el 80% de los casos presenta paraproteinemia en forma de crioglobulinemia o gammapatía monoclonal. Esta última puede evolucionar a mieloma múltiple en un 10% de los casos. Se sugiere un estrecho seguimiento de estos pacientes, ya que las manifestaciones hematológicas pueden preceder o surgir posteriormente a las lesiones cutáneas. El XN puede además comprometer órganos internos como miocardio, pulmones, tracto respiratorio superior, intestino y ovarios, entre otros. Algunos recomiendan un seguimiento ecocardiográfico.^{13,15} En el caso que presentamos, el único hallazgo fue una banda oligoclonal en el proteinograma electroforético, por lo que se planteó llevar a cabo una punción aspiración de médula ósea, la cual no se realizó ya que la paciente se negó, discontinuando las consultas. Los tratamientos descritos consisten en quimioterapia asociada o no a radioterapia; los corticoides intralesionales también son una alternativa. El tratamiento quirúrgico debería

dejarse como última opción, ya que se vio recurrencia de las lesiones luego del mismo.¹³

Por último, el caso 4 se trata de una ERD variedad cutánea pura. La ERD se ve en general en adultos jóvenes, con una morfología clínica variable que usualmente afecta los ganglios linfáticos.¹⁶⁻¹⁹ A nivel extraganglionar el sitio comprometido con más frecuencia es la piel,²⁰ si bien también puede comprometer cualquier otro órgano, como el tracto respiratorio superior e inferior, aparato gastrointestinal, genitourinario, testículo, hueso y ojos.^{21,22} La variedad exclusivamente cutánea suele observarse en el 3% de los casos.¹ Se describen lesiones únicas y múltiples, presentándose como pápulas, placas, máculas, nódulos y menos frecuentemente pústulas; las mismas, la mayoría de las veces, suelen agruparse y formar lesiones de mayor tamaño, y se localizan preferentemente en polo cefálico y parte proximal de tronco.^{23,24} La histopatología muestra en dermis un denso infiltrado de histiocitos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. Es constante el hallazgo de emperipolesis, que consiste en la fagocitosis de leucocitos intactos por parte de los histiocitos.^{5,24} La emperipolesis es característica pero no patognomónica de la ERD, ya que puede estar presente en otras patologías como el rinoscleroma y el chalazión, entre otras.²⁵ Los histiocitos se tiñen positivamente con CD68 y proteína S100, característica distintiva del resto de los cuadros descritos, y negativamente con CD1a²⁴ (fotos 7 y 8). Se describen asociaciones con enfermedades autoinmunes en un 13% de los casos, y la anemia hemolítica es la más frecuente. También está descrita la asociación con enfermedades malignas.²⁴ Nuestro paciente no presentaba asociaciones. La evolución del caso que presentamos se caracterizó por presentar períodos de brotes y

remisiones, lo cual coincide con la literatura.²⁴ La ERD cutánea generalmente tiene un curso benigno, autolimitado y con poco riesgo de afección sistémica. La decisión del tratamiento entonces dependerá de la extensión de la enfermedad. Como opciones terapéuticas se ha propuesto el uso de corticoides vía oral o intralesionales,²⁶⁻²⁷ crioterapia,²⁸ talidomida,^{20,29} dapsona,³⁰ retinoides,³¹ hidroxicloroquina, luz pulsada, láser CO₂³² o cirugía.²⁰

Conclusiones

Se presentaron cuatro casos de HCNL, entidad sumamente infrecuente con una inmunohistoquímica característica. Destacamos la importancia del seguimiento de estos pacientes para descartar el compromiso sistémico y las patologías que se pueden hallar asociadas.

Bibliografía

- Eiras J.D., Schettini A.P., Lima L.L., Tubilla L.H. et al. Cutaneous Rosai Dorfman disease: a case report, *An. Bras. Dermatol.*, 2010, 85: 687-690.
- Viglioglia P.A. Histiocitosis, *Act. Terap. Dermatol.*, 2004, 27: 170-180.
- Larralde M., Luna P.C. Histiocitosis, *Monografías de Dermatología*, 2010, 23: 157-172.
- Aliaga A., Alegre V. Histiocitosis de células no Langerhans reactivas invasivas, *Monografías Dermatol.*, 2000, 13: 149-154.
- Bonifazi E. Histiocitosis. En: *Tratado de Dermatología* (971) (Giannetti A., Galimberti R.L., editores), Vol. II, Padua, Piccin, 2012, 1927-1939.
- Montani M.A., Castellanos Posse M.L., Staiger H., Brau G. et al. Xantogranuloma juvenil del adulto. Comunicación de dos casos, *Dermatol. Argent.*, 2012, 18: 291-294.
- Camacho D., Revelles J.M., Haro R., Carrasco L. et al. Xantogranuloma juvenil, *Monografías Dermatol.*, 2009, 22: 111-119.
- Grees S.A., Zardini M., Navacchia D., Valle L.E. Xantogranuloma juvenil diseminado con buftalmos, hipema, aumento de presión ocular en una niña de 4 meses de edad, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 208-211.
- Buján M.M., Sosa G., Cervini A.B., Laterza A. et al. Xantogranuloma juvenil: experiencia en un hospital pediátrico, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 262-267.
- Di Martino Ortiz B., González Burgos L., Rodríguez Masi M. Lesión papulosa de rápido crecimiento en un paciente pediátrico, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2012, 40: 98-100.
- Vázquez Blanco M., Peteiro C., Toribio J. Histiocitoma eruptivo generalizado, *Actas Dermosifiliogr.*, 2006, 97: 35-38.
- Grimalt R. Histiocitosis cefálica benigna e histiocitoma eruptivo generalizado: histiocitosis maculopapulosas autorresolutivas, *Monografías Dermatol.*, 2000, 13: 155-162.
- Ugurlu S., Bartley G., Gibson L. Necrobiotic Xantogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement, *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, 129: 651-657.
- Mahiques L., Martínez Menchón T., Pardo J., Pitarch G. et al. Xantogranuloma necrobiótico sin paraproteinemia, *Actas Dermosifiliogr.*, 2004, 95: 508-510.
- Miguélez A., Vanaclocha F., Rodríguez Peralto J.L., Santos-Briz Terrón A. et al. Xantogranuloma necrobiótico: a propósito de un caso, *Actas Dermosifiliogr.*, 2000, 91: 511-515.
- Van Zander J. Cutaneous Rosai-Dorfman disease, *Dermatol. Online J.*, 2004, 30: 10-12.
- Rosai J., Dorfman R.F. Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy, *Arch. Pathol.*, 1969, 87: 63-69.
- Becker M.R., Gaiser T., Middel P., Rompel R. What is your diagnosis?, *Int. J. Dermatol.*, 2008, 47: 125-127.
- Navarrete G., Novales J., Pinto D., Martínez C. et al. Histiocitosis sinusal cutánea (enfermedad de Rosai Dorfman), comunicación de cuatro casos, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 1996, 24: 39-43.
- Landim F.M., Ríos H. de O., Costa C.O., Feitosa R.G. et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease, *An. Bras. Dermatol.*, 2009, 84: 275-278.
- Jat K.R., Panigrahi I., Srinivasan R., Singh U. et al. Cutaneous Rosai Dorfman Disease: Presenting as massive bilateral eyelid swelling, *Pediatr. Dermatol.*, 2009, 26: 633-634.
- Abulafia J., Vignale R.A., Macedo N., Piñeyro M.I. Histiocitosis sinusal cutánea (enfermedad de Rosai-Dorfman). Dos nuevos casos. Patología del sistema de células dendríticas interdigitantes: A) ganglionares por migración del linaje de las células de Langerhans y B) dérmicas por células dendríticas interdigitantes conectivas Fascina+, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2005, 55: 137-149.
- Pérez Gala S., Torrelo A., Colmenero I., Contra T. et al. Xantogranuloma juvenil múltiple en un paciente con histiocitosis de células de Langerhans, *Actas Dermosifiliogr.*, 2006, 97: 594-598.
- Cabrera H.N., Fernández Venegas S., Verdejo G., Casas J.G. Enfermedad de Rosai-Dorfman: forma clínica acneiforme, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 23-26.
- Chou T., Tsai K., Lee C. Emperipolesis is not pathognomonic for Rosai-Dorfman disease: Rhinoscleroma mimicking Rosai-Dorfman disease, a clinical series, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 69: 1066-1067.
- Brenn T., Calonje E., Granter S.R., Leonard N. et al. Cutaneous Rosai Dorfman disease is a distinct clinical entity, *Am. J. Dermatopathol.*, 2002, 24: 385-391.
- Oka M., Kamo T., Goto N., Nagano T. et al. Successful treatment of Rosai Dorfman disease with low-dose oral corticosteroid, *J. Dermatol.*, 2009, 36: 237-240.
- Fumerton R., Ball N., Zhou Y. Refractory cutaneous Rosai-Dorfman disease responsive to cryotherapy, *Cutis*, 2011, 87: 296-299.
- Wang K.H., Chen W.Y., Liu H.N., Huang C.C. et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions in six patients, *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154: 277-286.
- Chan C., Chu C. Dapsone as a potential treatment for cutaneous Rosai-Dorfman disease with neutrophilic predominance, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 429-430.
- Mebazaa A., Trabelsi S., Denguezli M., Sriha B. et al. Extensive purely cutaneous Rosai-Dorfman disease responsive to acitretin, *Int. J. Dermatol.*, 2007, 46: 1208-1210.
- Laplaud A.L., Leroy D., Comoz F., Morice A. et al. Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease present for 19 years, *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2007, 134: 843-846.