

Histiocitosis de células de Langerhans de presentación en etapa neonatal

Ana María Infante¹; Yoliset Karina Romero²; Helen Dayan Pava³

RESUMEN

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos y células dendríticas) en diferentes tejidos, poco frecuentes, de predominio en la edad pediátrica y con severidad variable. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un proceso reactivo de etiología desconocida, con expresión clínica y pronóstico variables. Se presenta un recién nacido a término, sin antecedentes relevantes, quien al nacimiento presenta lesiones cutáneas generalizadas con compromiso palmoplantar y de cavidad oral. Inmunohistoquímica en biopsia de piel compatible con HCL congénita. Se consideró enfermedad unisistémica, compromiso cutáneo y de sitio especial a nivel del paladar duro y recibió quimioterapia de acuerdo con el protocolo para el tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans del Instituto Nacional de Cancerología (INC-2012), vinblastina y prednisolona. Culminó el primer ciclo con remisión completa de las lesiones cutáneas y a nivel de la cavidad oral, sin extensión a otros órganos.

PALABRAS CLAVE: Exantema; Histiocitosis de células de Langerhans congénita; Mucosa oral; Quimioterapia; Recién nacido.

1. Pediatra y hematooncóloga. Unidad de Hemato-Oncología. Hospital Universitario San Ignacio. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-5815>
2. Pediatra y neonatóloga. Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7516-8647>
3. Residente de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0292-929X>

Correspondencia: Ana María Infante; **email:** aminfante@husi.org.co

Recibido: 24/02/2022; **aceptado:** 12/07/2022

Cómo citar: Pava H. D. Histiocitosis de células de Langerhans de presentación en etapa neonatal. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. 2022. Vol 30(4): 298-305. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1678>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

NEONATAL PRESENTATION OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

SUMMARY

Histiocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by the proliferation of cells of the mononuclear phagocytic system (monocytes, macrophages, and dendritic cells) in different tissues. They are infrequent entities, predominantly occurring in childhood, with variable severity. Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a reactive process of unknown etiology with heterogeneous clinical manifestations and variable prognosis determined by the age of onset and organ involvement. We present the case of a term newborn with no relevant family or obstetric history, who presented generalized skin lesions with palmoplantar involvement in the oral cavity from birth. A skin biopsy was performed, with histopathological and immunohistochemical findings compatible with the diagnosis of congenital Langerhans cell histiocytosis. Due to being a unisystemic disease, with skin involvement and special site involvement of the hard palate, according to the classification of the Histiocytosis Society, it was considered a candidate for management with chemotherapy by the HCL-INC-2012 protocol, based on vinblastine and prednisolone. The patient completed the first cycle of the initial treatment, with complete remission of the skin lesions and oral cavity, without compromise of other organs.

KEY WORDS: Blueberry muffin baby; Chemotherapy; Exanthema; Histiocytosis; Langerhans cells; Mouth; Newborn.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), comúnmente denominada histiocitosis X, es una patología dada por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear, que se clasifica según el compromiso de sistemas u órganos y sitios únicos o múltiples dentro de un sistema de órganos particular, además de la afectación de órganos de riesgo, especialmente hígado, bazo y médula ósea. Generalmente, se presenta durante la infancia, con un pico entre 1 y 4 años. Su incidencia se desconoce, aunque se estima que es de 4,6 casos por millón en los Estados Unidos para menores de 15 años ⁽¹⁾. Al revisar la literatura, se han documentado casos con compromiso de órganos infrecuentes, como a nivel pulmonar o en la médula espinal. En recién nacidos, existen diversos casos con manifestación exclusivamente cutánea, denominados “blueberry muffin baby” ⁽²⁾ o *histiocitosis de células de Langerhans autorresolutiva*, también conocida como *enfermedad de Hashimoto-Pritzker* ⁽³⁾. A continuación, se presenta el caso de un recién nacido con compromiso mucocutáneo generalizado, con diagnóstico histopatológico de HCL congénita, con buena respuesta al manejo con quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Recién nacido a término, de sexo masculino, que ingresó a nuestra unidad a las 12 horas de vida por lesiones cutáneas generalizadas consistentes en máculas y pápulas eritematosas, algunas de ellas con costras serohemáticas, con compromiso palmoplantar y a nivel de la mucosa oral en la encía inferior y el paladar duro (**Figura 1**, compromiso cutáneo, y **Figura 2**, compromiso de la mucosa). Sin antecedentes obstétricos ni familiares relevantes, serología gestacional para toxoplasma, rubéola, VIH y sífilis, negativas.

Se considera que el paciente está cursando con síndrome de *blueberry muffin baby*, en quien deben descartarse causas infecciosas, discrasias sanguíneas, neoplasias, lesiones vasculares o infecciones congénitas del grupo TORCH. Ante la sospecha de melanosis pustulosa del recién nacido, se inicia manejo con aciclovir y oxacilina, dado que algunas lesiones interdigitales en los pies progresaron a pústulas. Se ampliaron los estudios ante la sospecha de etiología infecciosa con herpes I y II IgG e IgM, VDRL, RPR y serologías IgM contra rubéola, citomegalovirus y toxoplasma negativas, ecografía abdominal total normal y prueba de Tzanck negativa (**Tabla 1**).



Figura 1. Extenso compromiso cutáneo por máculas y pápulas eritematovioláceas.



Figura 2. Mácula violácea en el paladar duro.

Tabla 1. Perfil infeccioso perinatal-STORCH

Parámetro	Resultado	Rango de referencia	Unidades
RPR	No reactiva	-	-
Toxoplasma IgG	1,85	0-1,6	UI/mL
Toxoplasma IgM	0,08	>0,5	UI/mL
CMV IgG	0,08	>0,85	UI/mL
Ac CMV	107,22	0-15	AU/mL
Ag CMV PCR	No detectable	-	-
Rubéola IgG	21	0-4,9	UI/mL
Rubéola IgM	0,05	0-1,2	UI/mL
Herpes 1 IgG	2,84	>1,1	UI/mL
Herpes 1 IgM	0,02	>1,1	UI/mL
Herpes 2 IgG	0,23	>1,1	UI/mL
Herpes 2 IgM	0,04	>1,1	UI/mL
Herpes simple	No detectable	-	-
Varicela zóster PCR	No detectable	-	-

Ac: Anticuerpos Ag: Antígeno; CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa RPR: prueba rápida para sífilis.

Además, biopsia de piel, dado el extenso compromiso, la cual reportó zona de necrosis epidérmica con costra adherida; en la dermis, células de aspecto histiocítico acompañadas por eosinófilos y neutrófilos (**Figura 3**). Se realizó estudio de inmunohistoquímica, con S100, langerina, HLA-DR, MPO, CD68 y CD1a positivos (**Figura 4**). Los marcadores CD117 y CMV fueron negativos. Se realizó estudio de inmunofluorescencia con IgG, IgA, IgM, C3, C1q y fibrinógeno, el cual fue negativo, lo que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Ante los hallazgos histopatológicos, el paciente es valorado por el servicio de oncología pediátrica. Se realizaron estudios de extensión, de acuerdo con el protocolo para el tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans del Instituto Nacional de Cancerología (HCL-INC 2012), adaptado de la guía de evaluación y tratamiento de la Sociedad de Histiocitosis^(4,5), que confirmó el compromiso unisistémico de la piel, con afección del sitio especial por las lesiones visualizadas en la cavidad oral.

Por lo anterior, se inició manejo con quimioterapia basada en prednisolona-vinblastina, con reducción del 50% de la dosis total por tratarse de un paciente menor de 6 meses de edad. Después de la tercera dosis de vinblastina, el paciente presentó un cuadro de íleo asociado a neutropenia, por lo que requirió manejo antibiótico de amplio espectro con piperacilina-tazobactam y nutrición parenteral, con evolución a choque séptico con bacteriemia por *Enterobacter cloacae*, tratado con meropenem, durante 14 días. Al día 8 de antibiótico, recibió una cuarta dosis de vinblastina, con reducción adicional del 50% de la dosis inicial, sin complicaciones, y toleró los ascensos progresivos en las siguientes dosis de vinblastina. Al finalizar la sexta semana de la terapia inicial, de acuerdo con el protocolo, se realizó una evaluación, en la que no se encontraron lesiones sugerentes de HCL en la piel ni en la cavidad oral, por lo que se decidió continuar con fase de mantenimiento hasta completar las 54 semanas de tratamiento.

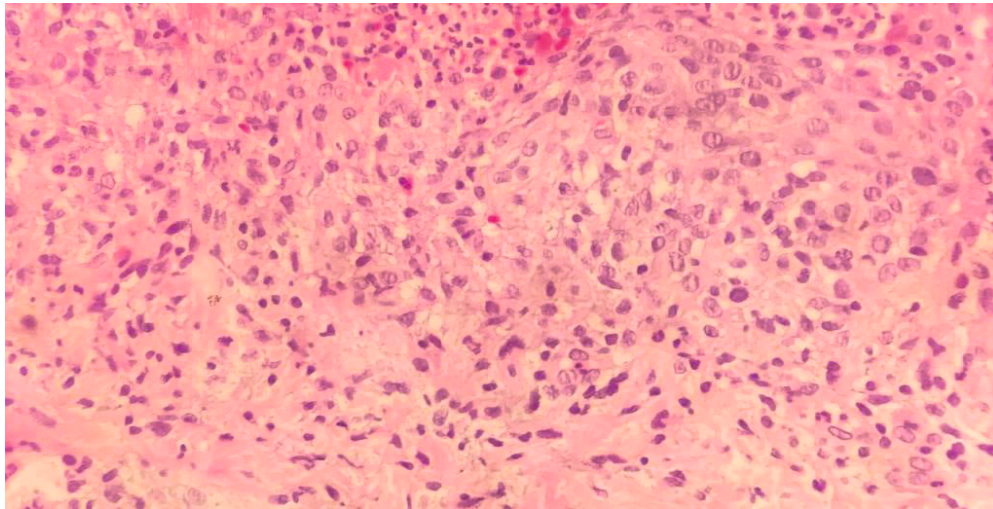


Figura 3. Biopsia de piel con necrosis epidérmica con costra adherida; en la dermis, células de aspecto histiocítico acompañadas por eosinófilos y neutrófilos. (Hematoxilina eosina, 40X)

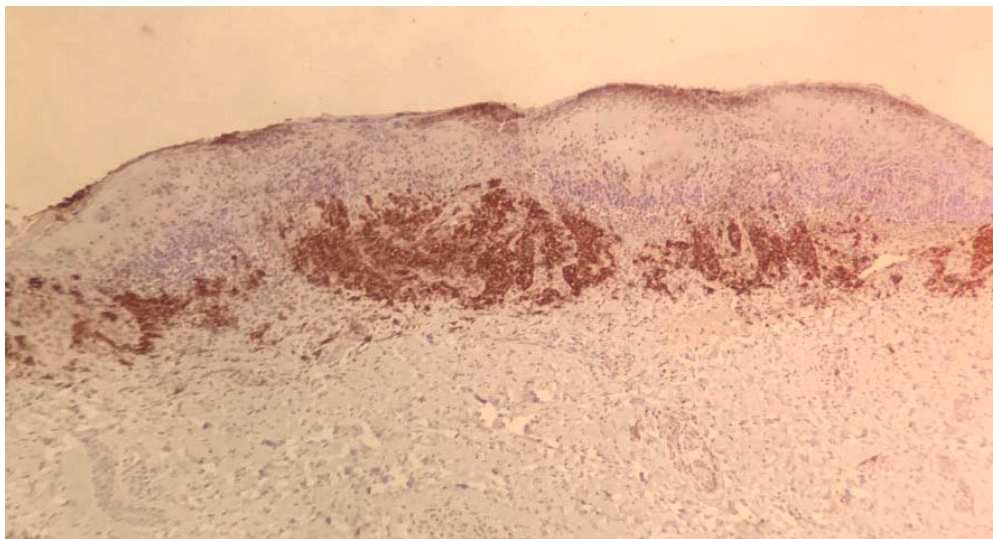


Figura 4. Biopsia de piel con necrosis epidérmica con costra adherida; en la dermis, células de aspecto histiocítico acompañadas por eosinófilos y neutrófilos. Positividad en la dermis (Inmuno-histoquímica CD68, 4X).

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente con HCL que debutó al nacimiento, con compromiso extenso a nivel cutáneo por pápulas y máculas eritematovioláceas, algunas con costras meliséricas, además de lesiones en la cavidad oral, considerado *blueberry muffin baby*. Este síndrome fue descrito por pediatras en la década de 1960 y estuvo

asociado al compromiso cutáneo por rubéola congénita; más adelante se asoció con otras infecciones congénitas TORCH (toxoplasmosis, otras, rubéola, CMV y virus del herpes) ⁽²⁾. En el abordaje inicial se solicitaron estudios para evaluar patología infecciosa de probable origen viral congénito y se realizó un amplio panel de estudios que descartó esta etiología, por lo que se hizo necesaria la evaluación de diagnósticos diferenciales.

El síndrome de *blueberry muffin baby* también puede corresponder a la manifestación cutánea de neoplasias malignas o a focos de hematopoyesis extramedular ⁽²⁾, por lo cual se realizó una biopsia de la lesión en la piel. El estudio histopatológico fue positivo para S100, langerina, HLA-DR, MPO, CD68 y CD1a, con lo cual se realizó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos y células dendríticas) en distintos tejidos. Son entidades poco frecuentes, de predominio en la edad infantil, con grados de severidad variable ⁽⁴⁾. La HCL incluye algunas condiciones previamente conocidas como *histiocitosis X*, *enfermedad de Abt-Letterer-Siwe*, *enfermedad de Hand-Schuller-Christian*, *granuloma eosinofílico del hueso* y *reticulohistiocitosis*. Es una enfermedad clonal poco frecuente, que afecta a cualquier grupo etario, con pronóstico y clínica diversos, determinado por la edad de aparición y la afectación de determinados órganos de forma aislada o multisistémica. Las manifestaciones cutáneas con frecuencia representan el único dato de hallazgo de compromiso por la enfermedad y son clave para el diagnóstico de esta condición ⁽⁶⁾.

La incidencia real de la HCL es desconocida, ya que se trata de una entidad subdiagnosticada. Se estima una incidencia anual entre dos y 10 casos por millón de niños menores de 14 años, con un pico de edad entre 1 y 4 años. En EE. UU., se estima una incidencia anual de HCL de 4,6 casos por 1 millón de niños menores de 15 años, con una proporción de hombres a mujeres de 1,2:1, con mayor incidencia entre los hispanos y una menor incidencia en niños de raza negra ⁽⁴⁾. En Colombia, no se tienen datos epidemiológicos, debido al subregistro.

Las células de Langerhans corresponden al sistema mononuclear fagocítico, como presentadoras de antígenos en la piel. Se originan de progenitores del saco vitelino y monocitos derivados del hígado fetal, que se localizan en la piel antes del nacimiento y permanecen en estado quiescente; sin embargo, de la médula ósea se derivan células que, en condiciones de inflamación, tienen el potencial de migrar a la epidermis y diferenciarse en células similares a las células de Langerhans con características patológicas, las cuales expresan en su superficie CD1a+ y CD207+ ⁽⁷⁾. La HCL se caracteriza por un acúmulo de dichas células, con infiltra-

ción y proliferación en diferentes órganos y tejidos, que puede comprometer más de un sistema al mismo tiempo, lo que la convierte en una entidad de difícil clasificación y manejo. Para la estadificación, debe realizarse una evaluación completa para definir los órganos o sistemas comprometidos por la enfermedad. Se considera *compromiso multisistémico* cuando hay afectación de dos o más órganos o sistemas ⁽⁸⁾.

Los mecanismos que desencadenan el fenómeno inflamatorio aún no están claramente establecidos, aunque la disregulación inmunitaria está claramente implicada en la patogénesis de la HCL e involucra citocinas proinflamatorias, proliferación clonal y mutaciones oncogénicas; las infecciones virales también han sido planteadas como causa de esta disregulación inmunitaria. Recientemente, con el desarrollo de la genómica, se ha logrado avanzar en la comprensión de la fisiopatología de la HCL: la detección de la mutación BRAF V600E está presente casi en un 60% de las lesiones evaluadas; también se han encontrado MAP2K1 y AR AF, deleciones en el marco de lectura, fusiones y duplicaciones. Se han relacionado citocinas como CCL20 y CXCL11, que promueven la acumulación de células T al unirse a CCR6 y CXCR3, receptores de quimiocinas expresados por las células T CD4 + con memoria antigénica, que facilitan la presencia de otras células inmunitarias, así como factor de necrosis tumoral (FNT), interferón γ e interleucinas (IL) 4 y 5, las cuales favorecen la permanencia de las células de Langerhans en los tejidos y perpetúan la respuesta inflamatoria en el tejido afectado ⁽⁹⁾.

El diagnóstico definitivo se establece con los hallazgos histopatológicos y de inmunohistoquímica, la presencia de células de Langerhans con expresión de CD1a en la membrana celular o positividad para langerina (CD207), así como la evidencia por medio de microscopía electrónica de los gránulos de Birbeck, que se consideran patognomónicos de la enfermedad ⁽¹⁰⁾. Además, se observa un infiltrado inflamatorio granulomatoso que contiene macrófagos, linfocitos, eosinófilos, células gigantes multinucleadas y células del estroma ⁽⁹⁾. Los estudios imagenológicos pueden apoyar el diagnóstico: la radiografía simple permite identificar las lesiones líticas medulares y la reacción perióstica; la resonancia magnética nuclear es útil para delimitar la lesión y establecer la extensión local o sistémica de la enfermedad ⁽⁸⁾.

El tratamiento es heterogéneo y depende del grado de compromiso y afectación de los diferentes órganos y

sistemas; algunas lesiones remiten de manera espontánea, con evolución satisfactoria. Otras formas de presentación incluyen la afectación multiorgánica, que puede evolucionar de forma fatal. A pesar de los múltiples avances en la comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, la primera línea de manejo sigue siendo la quimioterapia basada en vinblastina y prednisolona. La segunda línea de tratamiento incluye citarabina y cladribina; sin embargo, su evidencia es escasa. El trasplante de precursores hematopoyéticos ha mostrado ser una opción de tratamiento, con tasas aceptables de supervivencia. También se encuentra en estudio la terapia dirigida, como es el caso del vemurafenib (inhibidor de la MAPK), principalmente en casos refractarios a la quimioterapia, aunque el perfil de seguridad y los efectos secundarios en niños aún no han sido aprobados⁽¹⁰⁾. El paciente presentó una respuesta completa luego del primer ciclo de tratamiento, determinada por la remisión completa de las lesiones evidenciadas durante el diagnóstico, por lo que debe continuar con terapia de mantenimiento hasta completar 1 año de terapia desde el diagnóstico.

CONCLUSIONES

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un proceso reactivo, de etiología aún por establecer, con manifestaciones clínicas heterogéneas y pronóstico variable, determinado por la edad de aparición y la afectación de diferentes órganos. Es importante considerar este diagnóstico en el estudio de pacientes con síndrome de *blueberry muffin baby*, dado que el compromiso cutáneo puede ser la única manifestación de la enfermedad. La decisión de administrar quimioterapia está respaldada en la literatura y en las guías internacionales de manejo para HCL, en el que el compromiso de sitios especiales, órganos de riesgo o sitios de riesgo para compromiso del sistema nervioso central se benefician de la terapia sistémica. En cuanto a la terapia dirigida en el tratamiento de esta patología, que no se considera una neoplasia maligna, aún no se cuenta con suficiente evidencia que soporte su utilización como terapia curativa en adultos. Pudiera ser una opción en caso de enfermedad refractaria; sin embargo, no hay estudios en población pediátrica que respalden su uso. La atención de los pacientes con patologías complejas, como en este caso, en instituciones que garanticen el acceso a estudios y evaluación multidisciplinaria permite un diagnóstico temprano y un inicio oportuno del tratamiento, lo que mejora su pro-

nóstico y logra mayores tasas de remisión y curación de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carolina Casas Anillo, pediatra y hematooncóloga, de la Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Universitario San Ignacio.

A la Dra. Maddy Mejía Cortés, médica patóloga de la Unidad de Patología del Hospital Universitario San Ignacio.

A la Dra. María Margarita Tamayo Buendía, médica dermatóloga de la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario San Ignacio.

REFERENCIAS

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *New Engl J Med*. 2018;379:856-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1607548>
2. Shaffer MP, Walling HW, Stone MS. Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin baby. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2 Suppl 1):S143-S146. <https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co/10.1016/j.jaad.2005.01.015>
3. Hansel K, Tramontana M, Troiani S, de Benedictis D, Bianchi L, Cucchia R, et al. Congenital Self-Healing Langerhans Cell Histiocytosis: A Rare Presentation of Blueberry Muffin Baby "Spectrum". *Dermatopathology*. 2019;6(2):37-40. <https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co/10.1159/000499311>
4. Protocolo de tratamiento de histiocitosis de células de Langerhans HLC-INC 2012. Adaptado de: Guía de evaluación y tratamiento de la Sociedad de Histiocitosis.; 2012.
5. Minkov M, Grois N, McClain K, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines*. Protocol. 2009.
6. Morán VE, Durán MC, Orozco CL, Palacios C, Sáez M, García M. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. *Dermatología CMQ*. 2018;16(1):36-44. Disponible en: <https://bit.ly/3KQWC78>
7. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35. <https://doi:10.1182/blood-2014-12-569301>
8. Allen CE, Beverley P, Collin M, Diamond EL, Egeler RM, Ginhoux F, et al. The coming of age of Langerhans cell histiocytosis. *Nature Immunol*.

- 2020;21(1):1-7. <https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co/10.1038/s41590-019-0558-z>
9. Durham BH. Molecular characterization of the histiocytoses: Neoplasia of dendritic cells and macrophages. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;86:62-76. <https://doi-org.ezproxy.javeriana.edu.co/10.1016/j.semcdb.2018.03.002>
 10. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020;135:1319–1331.