

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON MANIFESTACIONES MULTISISTÉMICAS EN PERIODO NEONATAL

SYSTEMIC FINDINGS OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN NEONATAL PERIOD

Rosalba Diaz C.*, Gloria Martinez O.**, Claudia Elena Cruz***, Ivonne Meza+, Germán Ruiz++, Alex Ortiz+++, Donaldo Pasaje C.°

RESUMEN

Presentamos un caso inusual de un recién nacido con una masa mediastinal abscedada, con compromiso del pulmón, timo y probablemente de sistema óseo y hematopoyético, en un recién nacido a quien se le diagnosticó Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL). Su interés radica por ser una enfermedad rara en la etapa neonatal. La forma de presentación como masa mediastinal con compromiso de otros órganos también es inusual. Las biopsias confirmaron HCL.

Se conoce que las malformaciones vasculares y linfáticas, junto con teratomas, tumores neurogénicos, linfadenopatías de origen infeccioso y mediastinitis, son una de las principales causas de masas mediastinales, pero también se debe tener en cuenta HCL. Ya se había reportado casos de masas congénitas solidas en cuello y en muslo como única presentación de HCL.

Palabras clave: Neonato, Histiocitosis de Células de Langerhans, masas mediastinales.

ABSTRACT

We report an unusual case of mediastinal absceded mass, with involvement of the lung, thymus and probably bone and hematopoietic system, in a newborn that was diagnosed with Langerhans cell histiocytosis.

Its interest lies in the presentation as a rare cause of mediastinal mass with involvement of other organs. Histologic examination of the surgical specimen demonstrated Langerhans cell histiocytosis. It is known that vascular and lymphatic malformations, with teratomas, neurogenic tumors, lymphadenopathy of infectious origin and mediastinitis, are a major cause of mediastinal masses; in this case, it must also take into account the Langerhans Cell Histiocytosis as a cause. It had already reported cases of congenital solid masses neck and thigh as a unique presentation of this disease.

Keywords: Keywords: Newborn, Histiocytosis, Langerhans cells, mediastinal mass.

* Pediatra Neumóloga, Profesora Asociada, Departamento de Pediatría, FCS, Universidad del Cauca.

** Pediatra Neonatóloga, Profesora Asistente, Departamento de Pediatría Universidad del Cauca.

*** Cirujana Pediatra, Profesora asistente, Departamento de Pediatría Universidad del Cauca.

+ Patóloga Hospital Universitario San José.

++ Radiólogo HUSJ y Clínica la Estancia.

+++ Residente Pediatría U. del Cauca.

° Médico asistencial Clínica la Estancia. Popayán, Colombia

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una proliferación clonal anormal de células con un inmunotipo positivo para S-100, CD1a y presencia de gránulos de Birbeck en el citoplasma. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables desde una enfermedad multisistémica aguda con alta mortalidad hasta una forma crónica más benigna. Las células de Langerhans son células dendríticas de la epidermis y su rol sobresaliente es la presentación del antígeno a las células T efectoras. Existe controversia si HCL representa un fenómeno reactivo o neoplásico (1).

PRESENTACIÓN DE CASO

Ingresó a unidad neonatal un Recién Nacido (RN) indígena de 22 días de vida con antecedentes de 4 días con fiebre alta y dificultad respiratoria, cuya madre había consultado a médico tradicional y a promotora de salud. Esta última lo observó en regulares condiciones y lo remitió a nivel I donde aplicaron primera dosis de antibiótico, oxígeno y remitieron a UGIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales).

La madre, mala informante, no relató otros síntomas. Antecedentes perinatales: RN masculino, hijo de madre de 41 años, G10P10, sin controles prenatales, embarazo a término, parto domiciliario atendido por el esposo, con ligadura séptica de cordón. Alimentación con leche materna y agua de panela. Al examen físico de Ingreso se encontró hipotenso (presión arterial 50/30), en malas condiciones generales, espástico, letárgico, con signos de dificultad respiratoria; en pulmones habían abundantes estertores en ambos campos; abdomen distendido, con eritema periumbilical; signos de inflamación en brazo derecho.

Diagnóstico de ingreso: Sepsis neonatal tardía. Enterocolitis necrotizante vs. Íleo por sepsis. Onfalitis. Neumonía y disfunción miocárdica. Celulitis multifocal.

Manejo: Ventilación mecánica, Oxacilina, cefotaxime y Metrohidazol e inotrópicos, al día siguiente hizo paro cardiorrespiratorio por choque séptico; se observó edema e inflamación de brazo derecho. Se decidió manejo quirúrgico; como hallazgo intraoperatorio se encontró un extenso saco irregular probable absceso mediastinal vs linfangioma abscedado (Se drenaron 30cc de pus), que comprometía el mediastino superior anterior y medio e infiltración entre primera costilla y clavícula y salía a tejidos blandos de hemitórax derecho, se reseco un quiste pulmonar basal izquierdo, se dejó toracostomía cerrada bilateral y colocación de catéter venoso central. Se tomaron biopsias y muestra de la pus para gram y cultivo; se cambió manejo a vancomicina y meropenem ante sospecha de estafilococo meticilino resistente.

Laboratorios: Se encontraron como datos positivos: pancitopenia, dímero D positivo, PCR 32, hipocalcemia e hiponatremia. Estudios inmunológicos: linfocitos B disminuidos, aumento de células T activadas. Gases arteriales: acidosis metabólica. Gram de líquido mediastinal con abundante reacción leucocitaria tipo PMN sin bacterias cuyo cultivo fue negativo. A los 10 días fueron normales hemograma, electrolitos y pruebas de coagulación y gases. En Rx de húmero derecho se encontró reacción perióstica mono laminar; en radio y cúbito derechos, rarefacción ósea con patrón mixto radio-lúcido y mínima esclerosis. La ecografía de hombro y brazo derecho reportó lesión hipo-ecoica sin sombra acústica y compromiso de planos musculares. La descripción de la radiografía y TAC torácicos se encuentra en las Figuras 1-4.

Estudios histopatológicos: La biopsia de mediastino y pulmón reportó timo y pulmón con arquitectura alterada por presencia de células de Langerhans junto a eosinófilos y plasmocitos ocasionales. Se hizo diagnóstico de HCL (Figura 1). La inmunohistoquímica reportó: "se realizan estudios de inmunohistoquímica con anticuerpos para CD68, S100, CD14 y Ki67 como marcador de proliferación celular sobre bloque de patología. No se procesó el CD1a (Figuras 5-7). Los estudios de inmunotipo mostraron reactividad para CD68 y S100. No hubo reactividad para CD14. La proliferación celular determinada con el Ki67 fue de un 80%. Este inmunotipo y las características histopatológicas de las células en estudio favorecieron el diagnóstico de una HCL.

Evolución

El recién nacido tuvo buena evolución; se logró destete de ventilador y de inotrópicos, mejoría de su cuadro infeccioso y de controles de laboratorio. El servicio de Hematología inició tratamiento con dexametasona, vinblastina, caspofungina, omeprazol y manejo integral.

DISCUSIÓN.

La HCL abarca un gran grupo de enfermedades proliferativas muy raras que comprometen las células presentadoras de antígeno, derivadas de la médula ósea; su incidencia es de 2 a 9 casos por millón de niños menores de 15 años y en neonatos de 1 a 2 casos por millón. Afecta predominantemente a la niñez temprana. Es más frecuente en los hombres, con una relación 2:1. Se caracteriza por la proliferación anormal de histiocitos que invaden diferentes tejidos. La manifestación clínica es muy variable y depende de los órganos comprometidos, la extensión y localización anatómica de la infiltración celular. Puede afectar la piel y mucosas, uñas, hueso, médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón, tracto gastrointestinal inferior, sistemas endocrino y nervioso central. (2)

Figura 1. Radiografía de tórax inicial, opacidad no homogénea en lóbulo pulmonar derecho. Sugiere neumonía o imagen del timo, opacidad e imagen de aspecto quístico retrocardíaco que sugiere quiste pulmonar. Aumento de espesor y densidad de tejidos blandos.

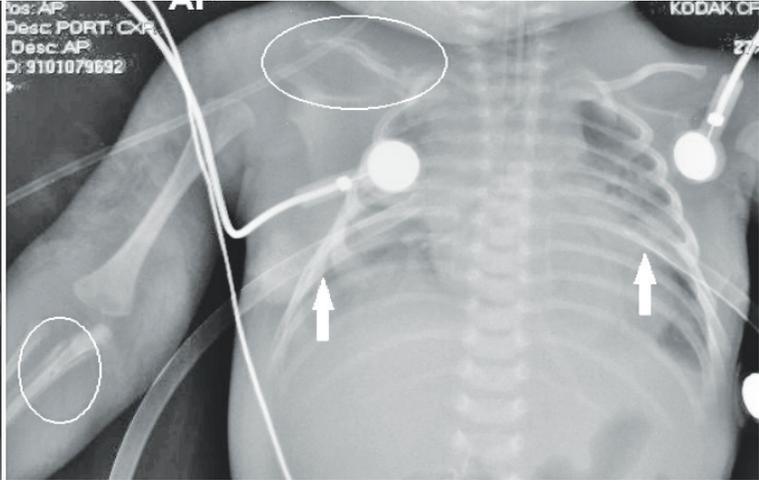
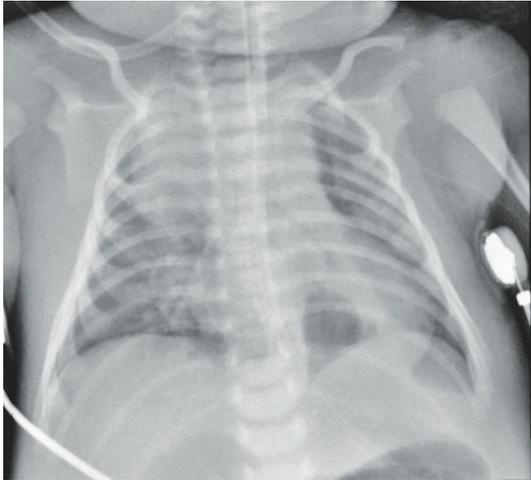


Figura 2. Radiografía de tórax: compromiso de clavícula derecha con patrón permeativo lítico que compromete la clavícula con aspecto fragmentado e importante edema de tejidos blandos. La imagen sugiere osteomielitis vs compromiso de histiocitosis y luxación acromio-clavicular, persistencia de ensanchamiento mediastinal. Se observa otra lesión lítica en olecranon y metáfisis proximal del cúbito con extenso edema de tejidos blandos.

Figuras 3 y 4. TAC de tórax en ventana de mediastino, lesión multiquistica con densidad liquido en su interior que se extiende desde T5, compromiendiendo el mediastino superior a nivel paratraqueal derecho, y sale por la base del hemicuello derecho, rodeando el tronco arterial braquiocefálico, para extenderse a nivel subclavio y pectoral, diseca planos de los tres primeros espacios intercostales para llegar por debajo del pectoral hasta la axila y región subescapular. En pulmón imagen de aspecto quístico en el segmento basal posterior con paredes gruesas, sin líquido ni septos en su interior, compromiso parenquimatoso intersticial. Sugiere malformación de bajo flujo tipo linfangioma derecho e imagen quística pulmonar Izquierda.



HCL se ha clasificado por el compromiso de sistemas: 1. HCL de sistema simple (SS) u órgano único; los órganos más frecuentemente comprometidos en la niñez son, la piel y los huesos (focales o multifocales), además puede comprometer el sistema linfático, SNC o tejidos blandos, esta forma puede tener resolución espontánea 2. La forma de sistemas múltiples (MS) o diseminada compromete múltiples órganos; los órganos asociados a mal pronóstico son el hígado, médula ósea y pulmón. Esta es la forma predominante en el periodo neonatal y la de peor pronóstico (3). Las lesiones de SS pueden progresar a compromiso multisistémico por lo que se considera que estas formas pueden ser parte de un continuo y, de hecho, son indistinguibles morfológicamente. Algunos pacientes desarrollan disfunción de la pituitaria anterior, diabetes insípida y lesiones cerebrales y óseas degenerativas (4).

Su patogenia es desconocida; existe un debate sobre la malignidad o la reactividad de HCL. Su historia natural varía entre una enfermedad rápidamente progresiva, fatal, con falla multiorgánica, hasta una enfermedad crónica reactivada o con remisión espontánea. Se discute si existe algún factor desencadenante inmunológico, genético o infeccioso. En este caso, viral (5) del grupo de los herpes virus, y con menor probabilidad bacteriano asociado a *Streptococcus* del grupo A y B, *Staphylococcus Aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas* y *Candida albicans* (6). En nuestro caso hay coincidencia entre la estafilococemia y la aparición de la HCL. La pancitopenia que podría explicarse por infiltración medular por la enfermedad, mejoró en un mes antes de inicio de quimioterapia, por lo tanto creemos que se explica más por el proceso séptico. El compromiso óseo también tuvo mejoría con el tratamiento antibiótico. Debido a que no se tomó biopsia ósea persiste la inquietud sobre la infiltración por la enfermedad, aunque se ha reportado un neonato con HCL con lesiones óseas multifocales, regresión espontánea a las 4 semanas (7).

El diagnóstico definitivo se hace por biopsia; en el preparado hematoxilina-eosina se observan cúmulos de histiocitos con morfología nuclear característica de núcleos ovalados, indentados o con surco longitudinal y una cantidad moderada de citoplasma además de presencia de eosinófilos. El estudio inmunohistoquímico es positivo para proteínas S100, CD1a, CD68 y fascin. Típicamente la proteína S100 tiñe el citoplasma y el núcleo de las células de Langerhans, mientras el CD1a, tiñe las células con patrón citoplasmático membranoso, el CD68 muestra tinción citoplasmática en algunos casos tienen células multinucleadas osteoclasticas (8). A la microscopía electrónica se demuestran los gránulos del Birbeck en el citoplasma de algunos histiocitos.

La proporción de reactivación se sitúa entre 30-40%, principalmente en la forma MS que también tiene más secuelas permanentes. Por ello se recomienda seguimiento y tratamiento prolongado. El tratamiento varía de acuerdo a la forma de HCL. Se instaura quimioterapia en las formas sistémicas, con vincristina o etopósido (9).

Figura 5. Histiocitosis de células de Langerhans. Tinción de Hematoxilina – Eosina.

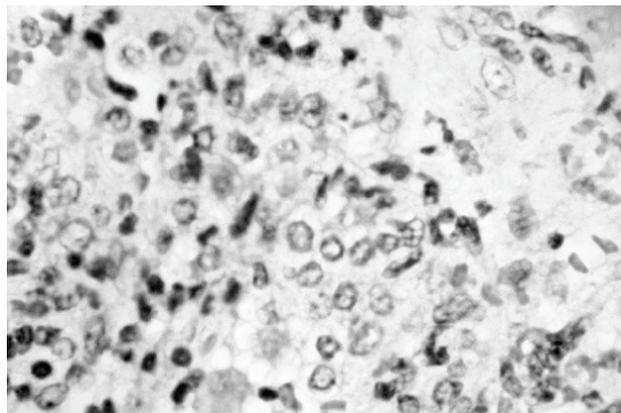


Figura 6. Histiocitosis de células de Langerhans. Inmunohistoquímica con Tinción CD68.

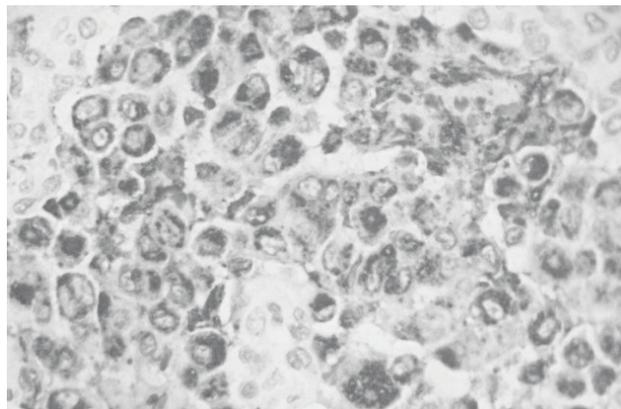
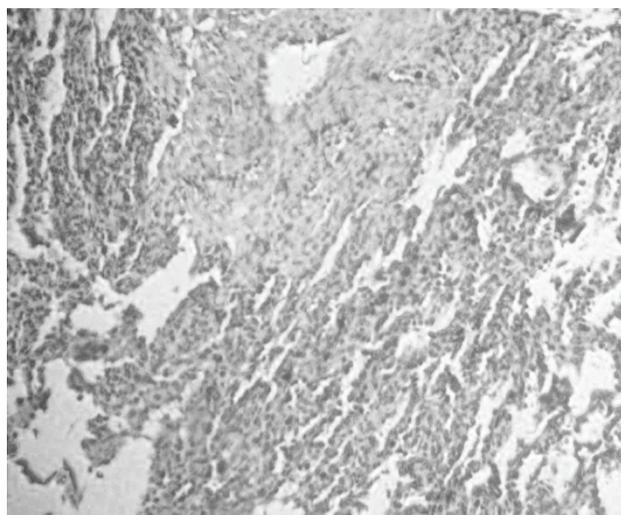


Figura 7. Histiocitosis de células de Langerhans. Inmunohistoquímica con tinción S100.



CONCLUSIONES

Presentamos un neonato con HCL quien tuvo compromiso de varios sistemas, entre ellos el pulmón, lo que empeoró su pronóstico de morir o de reactivación; bajo estas circunstancias se recomendó tratamiento con terapia intensiva y de mantenimiento con prednisona y vinblastina por 6 a 12 meses. (10)

AGRADECIMIENTOS: Los autores agradecen al personal de la clínica la Estancia de Popayán.

REFERENCIAS

1. Tantiwongkosi B, Goske M. congenital solid neck mass: a unique presentation of langerhans cell histiocytosis. *Ped Radiol.* 2008;38:575-578.
2. Küpeli S, Varan A, Ayyaz M, Ruacan S, Büyükpamukca M. Congenital solid thigh Mass: a report of nonself healing form of Langerhans cell histiocytosis. *J Ped Hemat Oncol.* 2010;32:312-314.
3. Degar B, Rollins B. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis Model Mech.* 2009;2:436-439.
4. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child.* 2007;94:904-908.
5. Larralde M, Abad ME, Gomar B. Histiocytosis de células de Langerhans en menores de 1 año. *Arch argent Pediat.* 2008;106:269-272.
6. Yang TY, Chen SJ, Yang LY, Tang RB. Langerhans cell histiocytosis in a newborn. *J Chin Me Assoc.* 2009;72:611-614.
7. Elligott J, McMichael A, Sangüenza O, Anthony E, Rose D, Mclean T. Spontaneous regresión of Langerhans cell histiocytosis in a neonato with multiple bony lesions. *J Ped Hematol Oncol.* 2008;30:85-87.
8. Edelweiss M, Medeiros L, Suster S. Lymph node involvement by langerhans cell histiocytosis: clinicopathology and immunohistochemical study of 20 cases. *Human Pathology.* 2007;38:1463-1469.
9. Minkov M, Steirner M, Potschger U. Reactivation in multisystem Langerhans cell histiocytosis, date of the international LCH registry. *J Ped* 2008;153:700-705.
10. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children. *Pediatr Drugs.* 2011;13:75-86.