

Histiocitosis de células de Langerhans en recién nacidos: ¿un proceso benigno y autoinvolutivo?



Francisco Javier del Boz González

Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario de Málaga.
@DDermatologo



Sergio Rodríguez Lobalzo

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

INTRODUCCIÓN

El término *histiocitosis* abarca un gran grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de histiocitos que invaden diferentes tejidos. Las histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se deben a la proliferación descontrolada de una estirpe de células dendríticas inmaduras de origen mieloide positivas para CD1a/CD207 y activadas, que infiltran uno o más órganos. La HCL puede ser unifocal, multifocal o diseminada, y puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la edad adulta, con un pico de mayor incidencia en niños de entre 1 y 4 años¹⁻³.

Cuando las lesiones cutáneas ya estaban presentes de forma congénita, el cuadro se conoce clásicamente como *enfermedad de Hashimoto-Pritzker o histiocitosis congénita autolimitada* (HCA), aunque algunos autores recomiendan evitar dicha denominación^{1,3-5}.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo, revisaremos tres casos de lactantes que presentaban lesiones de HCL confirmadas histológicamente y que fueron seguidos durante varios años, y revisaremos lo publicado al respecto hasta el momento.

RESULTADOS

Comentaremos los siguientes casos clínicos:

- Caso 1. Niña que desde el momento del nacimiento presentaba lesiones papulosas, vesiculosas y costrosas diseminadas por el tegumento cutáneo, aunque respetando las mucosas (figs. 1 A y 1 B), sin otros signos ni síntomas asociados. Se biopsió una de las lesiones (en el muslo), confirmándose, así, el diagnóstico de sospecha de una HCL, y se

Histiocitosis de células de Langerhans en recién nacidos: ¿un proceso benigno y autoinvolutivo?Del Boz González FJ *et al.*

FIGURA 1. A) Caso 1. Pápulas, vesículas y costras diseminadas, con aspecto variceliforme. B) Caso 1. Detalle de algunas de las lesiones. C) Caso 1. Resolución prácticamente completa de las lesiones con 3 semanas de vida sin secuelas. D) Caso 2. Detalle de una lesión en el antebrazo.

llevó a cabo un estudio de extensión, sin que se apreciase alteraciones asociadas. Las lesiones comenzaron a resolverse espontáneamente en pocos días, sin que quedase resto alguno de estas a las 3 semanas de vida (fig. 1 C). Al mes siguiente, presentó un nuevo brote de lesiones similares, ya menor, que se resolvieron igualmente en pocas semanas, sin que se apreciase ya luego nuevas lesiones ni otras alteraciones durante el seguimiento, que se desarrolló durante seis años.

- Caso 2. Niño remitido con 4 meses de vida a dermatología ante la presencia de lesiones cutáneas aisladas en las mejillas, el cuello y el dorso de las manos y antebrazos en forma de lesiones papulosas y papulovesiculosas (fig. 1 D), así como intenso eritema en los pliegues (retroauriculares, cuello, axilas e ingles), que habían comenzado a

notar un mes antes. Se biopsió una de las lesiones (mano), confirmándose, así, una HCL, y se llevó a cabo un estudio de extensión, sin alteraciones asociadas. En los meses siguientes, estas lesiones fueron desapareciendo de forma espontánea, si bien, aparecieron otras nuevas en el cuero cabelludo, en forma de papulopústulas salpicadas, decidiéndose biopsiar una de ellas, con el resultado de foliculitis eosinofílica. Estas lesiones se resolvieron en unos tres meses. Desde entonces, durante el seguimiento, llevado a cabo durante tres años, no se apreciaron alteraciones de particular interés.

- Caso 3. Niña de 5 meses de vida remitida al presentar desde los 3 meses de vida lesiones papulosas y papulocostrosas salpicadas por el tronco y los miembros y, además, lesiones de tipo derma-

titis seborreica que afectaban al cuello, las axilas y las ingles, y que mejoraban con corticoides tópicos, pero que rápidamente recidivaban al dejar de aplicarlos. Se realizó la biopsia de una lesión del abdomen, que confirmó la HCL, y se llevó a cabo un estudio de extensión, que fue normal. Las lesiones cutáneas salpicadas fueron desapareciendo en pocas semanas, aunque, durante unos meses, siguió presentando nuevas lesiones similares, con igual evolución.

En los tres casos, el resultado de la biopsia fue superponible, apreciándose un denso infiltrado inflamatorio dérmico, que incluía (además de linfocitos y numerosos eosinófilos), fundamentalmente, células de citoplasma amplio y eosinofílico, y núcleo hendido, que resultaron positivas para CD4, S100

y CD1a (fig. 2), y se llevó a cabo un estudio de extensión consistente en serie ósea, ecografías abdominal y cerebral, radiografía de tórax y analítica sanguínea —con hemograma, estudio de coagulación y bioquímica con parámetros de función hepática—, así como sedimento urinario. Asimismo, durante el seguimiento, además de la exploración física, se llevaron a cabo analíticas y ecografías de abdomen de control, que no mostraron alteraciones de interés.

DISCUSIÓN

Las HCL tienen una patogenia aún desconocida, aunque la hipótesis más aceptada es la desregulación del sistema inmunitario y la transformación maligna

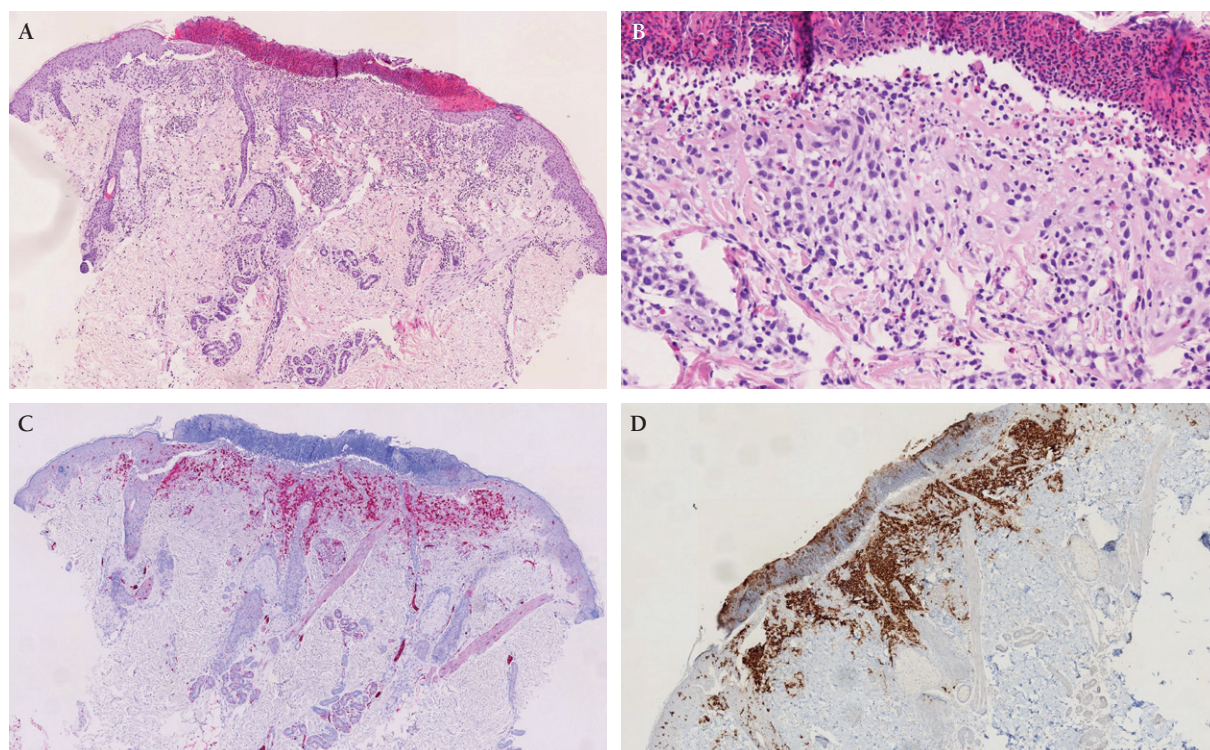


FIGURA 2. Caso 3. **A)** Hematoxilina-eosina (4×). Denso infiltrado inflamatorio mixto en la dermis, de predominio en la dermis superficial y con afectación perivascular y perianexial. Epidermis erosionada con formación de una costra hemática en su superficie. **B)** Hematoxilina-eosina (20×). Infiltrado inflamatorio en que, además de linfocitos y numerosos eosinófilos, se aprecian fundamentalmente células de citoplasma amplio y eosinofílico, y núcleo hendido, compatibles con histiocitos. **C)** Positividad en el infiltrado inflamatorio para S-100. **D)** Positividad en el infiltrado inflamatorio para CD1a.

de las células dendríticas por mecanismos de mutación genética, y se debate si existe algún factor desencadenante inmunitario, genético o infeccioso, principalmente, vírico^{1,2}.

Clínicamente pueden afectar a varios órganos (hígado, pulmón, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, glándulas endocrinas) y los más frecuentemente involucrados son la piel y los huesos. En menores de 2 años de edad, el principal órgano comprometido es la piel¹.

Como ya comentamos previamente, las lesiones cutáneas pueden estar presentes desde el nacimiento, como ocurrió en nuestro primer caso, siendo tradicionalmente denominado este cuadro *enfermedad de Hashimoto-Pritzker, histiocitosis congénita benigna y autoinvolutiva* o HCA, que clásicamente se considera (como su nombre indica) una entidad benigna y autorresolutiva. También se han descrito casos similares, pero de presentación en los primeros meses de vida, y no congénita (como en nuestros casos 2 y 3), que pueden tener la misma evolución (aunque parecen presentar enfermedad multisistémica con mayor frecuencia)¹. De igual forma, se han descrito casos con idéntica presentación, pero evolución a cuadro multisistémico, o con recidivas años después de su aparente involución completa (entre un 8 y un 13 %, según las series)³, incluso con desenlace mortal, por lo que no siempre se debe considerar «autoinvolutiva» ni «benigna». Así, si bien parece evidente que los pacientes con manifestaciones cutáneas congénitas presentan por lo general mejor pronóstico, debemos evitar dicha terminología, procurando una actitud expectante y un seguimiento a largo plazo de estos pacientes^{1,3-5}.

Las lesiones cutáneas que pueden orientar hacia el diagnóstico de una HCL son variadas: lesiones de tipo dermatitis seborreica recalcitrante en el cuero cabelludo, el área retroauricular, la zona perineal y las axilas, dermatitis del pañal, lesiones petequiales o purpúricas, etc. y, en el caso concreto de la forma de HCA, habitualmente, se encuentran lesiones en forma de pápulas, vesículas, ampollas, nódulos, tumores... Estas lesiones pueden ser múltiples o aisladas y, de hecho, se calcula que una cuarta parte

de estos casos aparecen en forma de una única lesión solitaria^{1,5}.

El diagnóstico diferencial de la HCA a nivel clínico se plantea fundamentalmente con otras erupciones papulovesiculosas del neonato, como son el eritema tóxico neonatal, la varicela neonatal, la infección congénita diseminada por herpes simple, la candidiasis congénita y el impétigo neonatal⁴.

El diagnóstico se confirma mediante biopsia, y la piel es el órgano más accesible. Mediante la tinción con hematoxilina-eosina, se observan cúmulos de histiocitos en la dermis papilar, con marcado epidermotropismo y positividad a los inmunomarcadores S100 y CD1a. En la microscopia electrónica, se aprecian los gránulos de Birbeck en el citoplasma de estas células¹⁻⁵.

El tratamiento de las HCL depende de la extensión de la enfermedad. Cuando se limita a la piel o al hueso (siendo asintomática), se prefieren los controles seriados. Si la enfermedad es sintomática o involucra a varios órganos, se planteará su manejo con quimioterapia¹.

La presentación clínica y el estudio anatomopatológico son importantes en el momento de realizar el diagnóstico, pero no son factores predictivos de la enfermedad, por lo que se recomienda realizar una evaluación multisistémica en el momento del diagnóstico, así como cada seis meses, incluyendo hemograma completo, estudio de enzimas hepáticas, parámetros básicos de coagulación, osmolalidad urinaria y radiografías de tórax, calota y huesos largos, incluso si las lesiones cutáneas desaparecen tempranamente⁵.

Así, ante la existencia en un neonato de lesiones papulovesiculosas o vesiculopustulosas o nódulos con centro ulcerado únicas o múltiples, debe tenerse en cuenta el posible diagnóstico de una HCL, que puede pasar desapercibido por la falta de sospecha clínica: probablemente, esta enfermedad sea más frecuente de lo sospechado, por lo cual, se impone la evaluación inicial por dermatólogos y pediatras capacitados^{1,3,5}.

CONCLUSIONES

La HCL es una entidad única, cuyas diferentes y posibles formas de presentación —tanto congénita como posterior al nacimiento— son variantes de la enfermedad con capacidad para evolucionar a un compromiso sistémico. Así, aunque su forma congénita habitualmente se asocia a un pronóstico favorable, es de suma importancia realizar un diagnóstico temprano y mantener un seguimiento a largo plazo^{1,3,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larralde M, Abad ME y Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(3):269-72.
2. Barrios K, Patiño O, Muñoz N, Moneriz C. Congenital Langerhans cell histiocytosis. *Biomedica.* 2020;40(3):464-71.
3. López-Herce Arteta E, Alonso Rivero P, Marsinyach Ros MI, Campos Domínguez M. Lesiones cutáneas aisladas en un neonato: un caso de histiocitosis de Langerhans congénita. *An Pediatr.* 2019;90(6):408-9.
4. Martín González T, Vera Casaño A. Erupción variceliforme en un neonato. *Piel.* 2006;21(8):404-6.
5. Slott Jensen ML, Bygum A, Clemmensen O, Fenger-Gron J. Congenital self-healing reticulohistiocytosis - an important diagnostic challenge. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):784-6.