

Lactante con bicitopenia, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel e infiltrados pulmonares

M. MONSALVE MORENO, M. MORADO, M. GASIOR, V. JIMÉNEZ YUSTE

Unidad de Diagnóstico Hematológico. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Paciente de 14 meses, natural de Bolivia, que es trasladada a Madrid para estudio por disnea, exantema y bicitopenia. Embarazo normal, parto eutócico, peso al nacer: 2,9 g. Sin alergias. Esquema de vacunación completo. Presentó síndrome febril autolimitado a los 14 días de vida que se resolvió con antibioterapia. Desde los 8 meses presenta múltiples cuadros febriles, algunos con síntomas respiratorios sin aislamiento microbiológico, exantema generalizado con pápulas difusas y exfoliativas y posteriormente petequias y anemia que preciso transfusión. Antecedentes familiares: padres sanos, hermana de 6 años sana.

En el momento de la valoración en este hospital presenta regular estado general, impresiona de enfermedad, peso: 8,1 kg; talla: 70 cm, polipnea crepitantes bibasales, hepatoesplenomegalia y petequias dorsolumbares. En la radiografía de tórax se observan densos infiltrados parahiliares en ambas bases pulmones. La paciente ingresa en Cuidados Intensivos Pediátricos con sospecha de neumonía bilateral, sin necesidad de ventilación mecánica con antibioticoterapia endovenosa empírica (cefepime y teicoplanina) y soporte hemodinámico con ionotrópicos, sin presentar mejoría.

Pruebas complementarias

Hemograma: Hb. 99 g/L, Hto 31.3 %, VCM 89,2 fL, HCM 28,1 pg, CHCM 31,5 g/dL, leucocitos $8,49 \times 10^9/L$ (N:7040, L: 1110, M: 130, E:30), plaquetas $116.000/mm^3$, Reticulocitos: 1.12%.

Metabolismo del hierro: hierro 39 $\mu g/dL$, transferrina 116 mg/dL, capacidad total transporte de hierro 147 $\mu g/dL$, índice de saturación de transferrina 26%, ferritina 1.019 ng/mL.

Bioquímica: glucosa 64 mg/dL, colesterol 96 mg/dL, proteínas totales 6,2 g/dL, albúmina 2,6 g/dL, calcio 8,7 mg/dL, fosfato 4,8 mg/dL, LDH 478 U/L, GOT 42 U/L, GPT 14 U/L, GGT 276 U/L, urato 3 mg/dL, creatinina 0,2 mg/dL, bilirrubina total 1,2 mg/dL, haptoglobina: 201 mg/dL. Coagulación normal.

Serologías: CMV: IgG positivo e IgM negativo; VEB: IgG e IgM negativos; VHB: HbsAg y anticore negativos; anti-Hbs positivo, VHC: negativo; VIH-I/II: negativos. Salmonella, toxoplasma, rubéola y parvovirus negativos, VHS IgG positivo con IgM negativo.

Frotis: anisocitosis, microcitos, macrocitos e hipocromía.

TC de tórax: conglomerados adenopáticos de > 3 cm en todas las cadenas anatómicas (pretraqueal-retrocava, prevascular, ambos hilios, infracarinal, periesofágicas) y múltiples lesiones óseas líticas

Serie ósea: múltiples lesiones líticas en bóveda craneal, arcos cigomáticos malares, palas ilíacas, cuellos femorales y algunos metacarpianos.

RM cerebral: ausencia de visualización de la señal de T1 en neurohipófisis sugestiva de diabetes insípida.

Con los anteriores datos clínicos (lesiones en piel, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares, lesiones líticas, bicitopenia, probable diabetes insípida) la principal sospecha diagnóstica es histiocitosis de células de Langerhans. Para confirmación histológica realizan aspirado (AMO) y biopsia de médula ósea (BMO) y lavado broncoalveolar (BAL).

El AMO es hiper celular (Figura 1), con presencia de todas las líneas hematopoyéticas en todos los estadios madurativos, discreta hiperplasia granulocítica, histiocitosis con asiladas figuras de hemofagocitosis, emperipolesis y eosinofilia en varios estadios madurativos (Figura 2). Adicionalmente se observa un 2% de células de mediano tamaño, núcleo excéntrico, citoplasma con fina granulación, algunas con prolongaciones sugestivas de células de Langerhans (CL) (Figura 3), que se confirman por inmunocitoquímica (ICQ) con positividad para CD4, HLA-DR y CD1a (Figuras 4, 5 y 6). La citometría de flujo detecta menos de un 0,1% de eventos CD45+/CD1a+. En la BMO se confirma una infiltración del 50% de células de hábito histiocitario con amplios citoplasmas eosinófilos, y núcleos hendidos atípicos mostrando inmunopositividad difusa para CD1A y S100, siendo CD20 y CD3 negativas asociado a una moderada fibrosis reticulínica (Figura 7). En el BAL se observan abun-

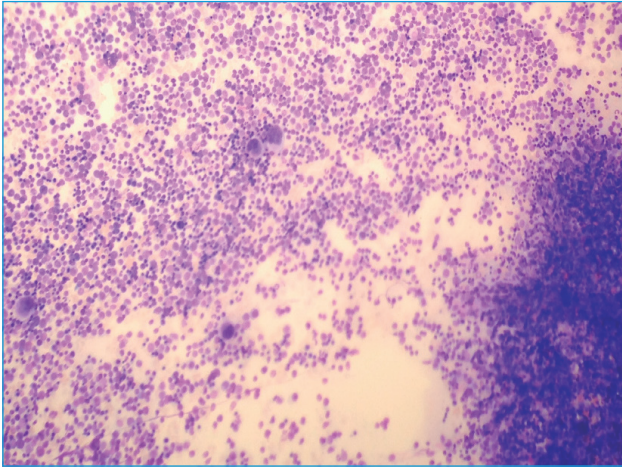


Figura 1. Tinción MGG; medula ósea hipercelular.

dantes histiocitos CD1a positivos (Figura 8) y el estudio mutacional de BRAF V600 resultó positivo.

Diagnóstico

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) multifocal (ósea, adenopática, pulmonar) con afectación de órgano de riesgo (hígado, bazo y médula ósea) y SNC, con presencia de la mutación BRAFV600.

Evolución

Se inicia tratamiento según protocolo LCH-IV con prednisona 1,3 mg/kg/día y vinblastina (0,2 mg/kg), con mejoría parcial. Tras la confirmación de infiltración de órganos de riesgo y la escasa respuesta al tratamiento inicial, se modifica el tratamiento al protocolo stratum III con cladribina 0,3 mg/kg/día y citarabina 33 mg/kg/

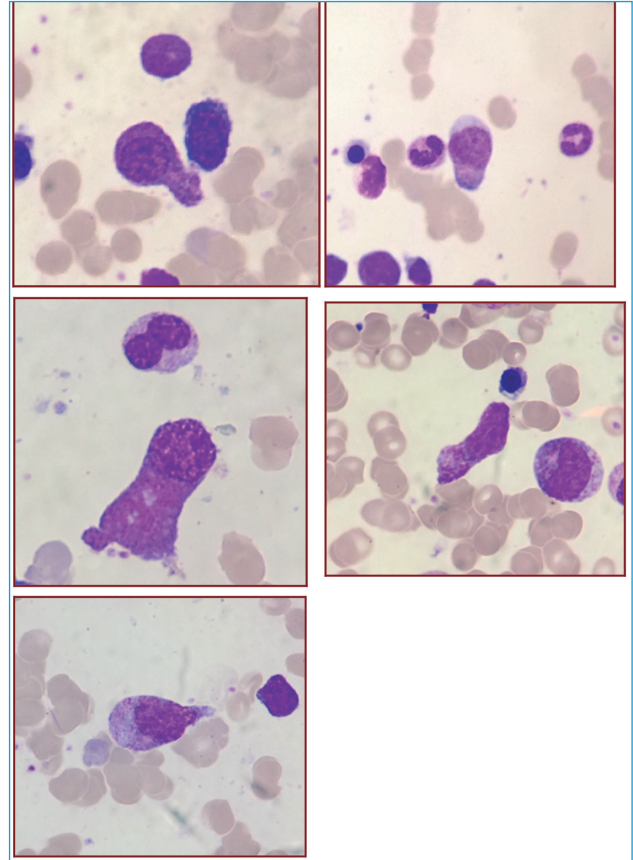


Figura 3. Ejemplos de células de Langerhans (tinción MGG).

día con mejoría clínica progresiva de los síntomas y evolucionando de manera favorable. Tras tres ciclos presenta mejoría de la bicitopenia, los infiltrados pulmonares, las lesiones en piel con y ausencia de infiltración en el ASP-BMO de reevaluación.

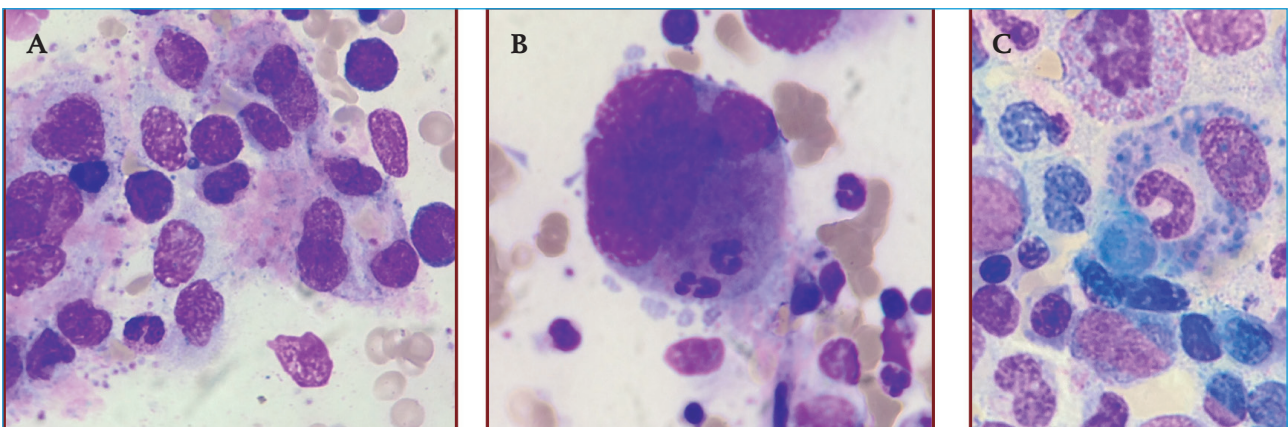


Figura 2. AMO: tinción MGG. A. Algunos histiocitos con núcleo en "huella de zapato". B. Emperipolesis. C. Figuras de fagocitosis.

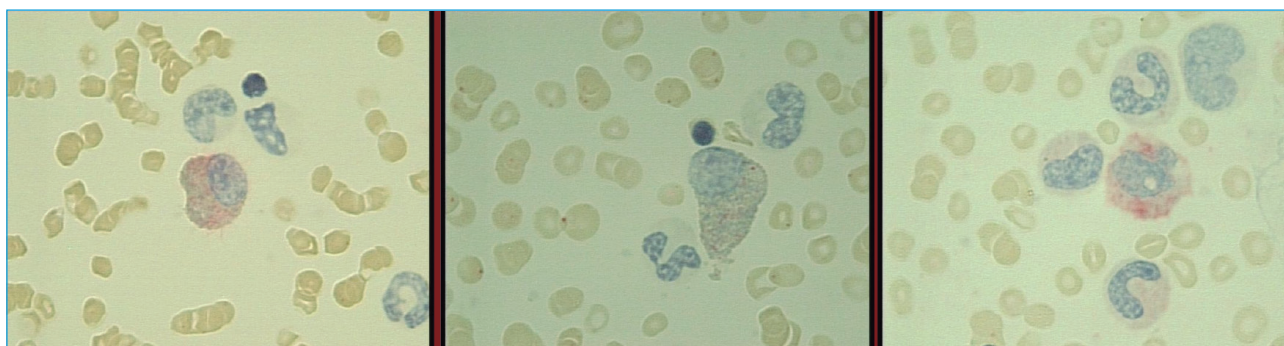


Figura 4. Células de Langerhans CD4+ (immunocitoquímica).

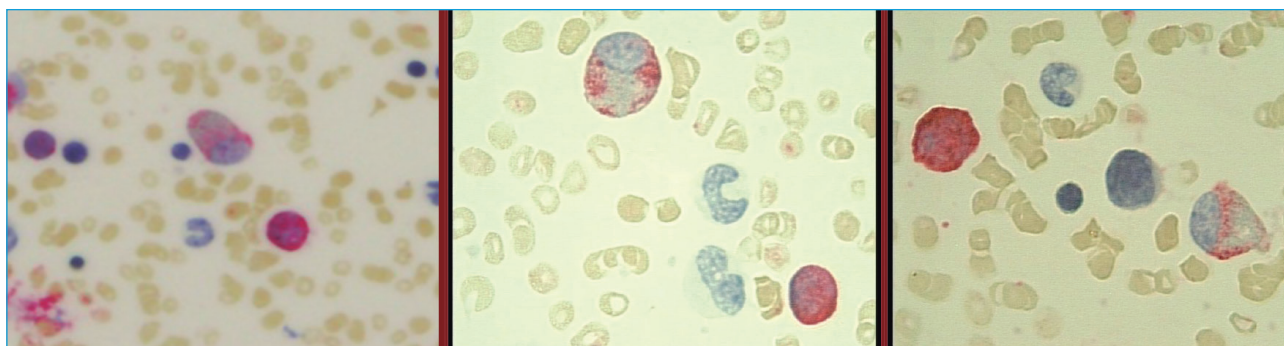


Figura 5. Células de Langerhans HLA-DR++ citoplasmático y linfocitos HLA-DR+ (control interno). Immunocitoquímica.

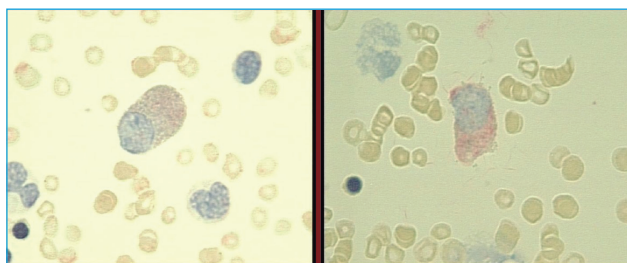


Figura 6. Células de Langerhans CD1a+ (immunocitoquímica).

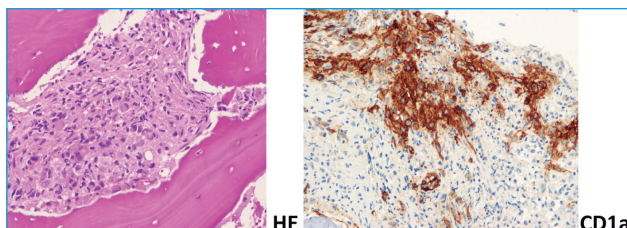


Figura 7. BMO infiltrado por células de Langerhans CD1a positivas.

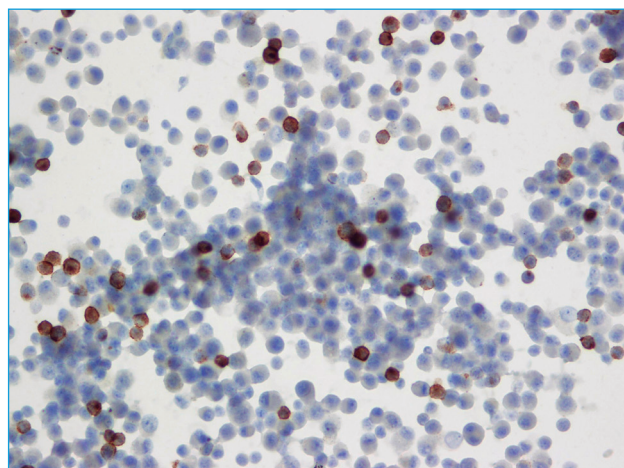


Figura 8. BAL con abundantes histiocitos CD1a positivos.

Discusión

La histiocitosis de células de Langerhans forma parte de un grupo de enfermedades derivadas de histiocitos

y células dendríticas en la que prolifera un tipo de células dendríticas con fenotipo de célula de Langerhans (CD1a, Langerina CD207 y S100^l positivos). Puede afectar a cualquier órgano o sistema, siendo los más

frecuentes hueso (80%), piel (33%), pituitaria (25%), pulmón (20%), hígado, bazo, SNC y médula ósea. El curso clínico puede variar desde una enfermedad auto-limitada hasta una rápidamente progresiva que podría llevar a la muerte. La enfermedad “localizada” puede no requerir tratamiento alguno y curarse espontáneamente. La enfermedad multisistémica requiere tratamiento con quimioterapia y/o corticoides, dependiendo de la extensión de la enfermedad y la gravedad de inicio^{2,3}. La expresión BRAF V600E no define los grupos de riesgo clínico, pero se asocia con mayor riesgo de recurrencia. Los últimos estudios parecen confirmar que la HCL es una neoplasia de origen mielóide y que los casos de HCL de alto riesgo se deben a la mutación somática en progenitoras hematopoyéticas, mientras que los de bajo riesgo se deben a una mutación restringida a células dendríticas precursoras tisulares⁴.

Se presenta el caso por la rareza que supone poder observar la infiltración de médula en los casos de HCL. La morfología de las células es típica, si bien resulta difícil distinguirlas de la reacción inflamatoria acompañante, siendo necesarias técnicas de inmunocitoquímica para su correcta tipificación. Los pocos estudios sobre exámen de médula ósea en la HCL se basan en el estudio histopatológico, en los que no se recoge una descripción exacta de los hallazgos morfológicos ni una correcta explicación para las citopenias. Minkov y cols.⁵, analizan la médula ósea de pacientes con HCL y no observan diferencias significativas entre las muestras de HCL y control con respecto a celularidad, número de monocitos, presencia de histiocitos y fagocitosis, pero sí demuestra la utilidad de las técnicas de inmunocitoquímica para detectar la infiltración medular, con sensibilidad superior a la citometría de flujo. Para estos autores la presencia de células de morfología dendrítica CD1a positivas es específica y patognomónica de la afectación de la médula en la HCL, aunque se encuentren en un bajo porcentaje y dispersas por toda la muestra. Además, demuestran una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de células CD1a positivas y gravedad de la enfermedad (presencia de citopenia y/o afectación hepática y/o afectación del bazo). La citopenia en estos pacientes no se debe a una simple sustitución de la hematopoyesis normal por las células patológicas y su causa aún no está bien entendida⁶.

En conclusión, la presencia de células de morfología dendrítica CD1a positivas parece ser diagnóstica de la afectación de la médula ósea en la HCL, siendo la combinación de citología e inmunocitoquímica la herramienta más fiable para su detección.

Para recordar

- La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación neoplásica de un tipo de células dendríticas de Langerhans que expresan CD1a, langerina CD207 y S100.
- Puede afectar a cualquier órgano o sistema, siendo su curso clínico heterogéneo, variando desde una enfermedad autolimitada a una rápidamente progresiva y mortal.
- La presencia de células CD1a positivas es específica de la afectación de la médula ósea en la HCL.
- La expresión BRAF V600E no define los grupos de riesgo clínico, pero se asocia con mayor riesgo de recurrencia.
- Las opciones de tratamiento varían dependiendo de la extensión de la enfermedad y la gravedad de inicio.

Bibliografía

1. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodríguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology* 2011;156:163-72.
2. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;14(8):72.
3. Abl O, Maarten Egeler R, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36(4):354-9.
4. Berres ML, Phaik Har Lim K, Peters T, Price J, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *Journal Experimental Medicine* 2014;7(4):669-83.
5. Minkov M, Potschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone Marrow Assessment in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;15;49(5):694-8.
6. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD, García de Dávila MT, Rosso D. Bone Marrow Findings at Diagnosis in Patients with Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(2):101-6.