

# HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS. A PROPOSITO DE CUATRO CASOS

M. Ramón Capilla, A. Rodríguez Galietero\*, M. A. Císcar Vilanova, M. J. Barranco Simó y A. Arnau Obrer\*\*.

Servicio de Neumología, Cirugía Torácica\*\*y Servicio de Oftalmología\*. Hospital la Fe. Valencia

## RESUMEN

La histiocitosis X incluye una serie de entidades con posible afectación multisistémica que se caracterizan por la proliferación de histiocitos con morfología y citoquímica típicas. Las formas de presentación son muy variables y puede afectarse cualquier órgano. La lesión pulmonar única es frecuente en adultos y en general suele cursar con buen pronóstico.

Presentamos 4 casos de histiocitosis de células de Langerhans con afectación oculo-pulmonar (2 Granulomas eosinófilos, 2 Hand-Schüller-Christian) valorando los factores pronósticos más relevantes, métodos diagnósticos actuales y consideraciones respecto al tratamiento.

Palabras clave:

- Histiocitosis X
- Proteína S-100
- Gránulos de Birbeck
- Anticuerpos monoclonales OKT-6.

## SUMMARY

Histiocytosis X includes a series of clinical entities that show variable systemic involvement and are characterized by the presence of an eosinophilic proliferation with typical morphologic and cytochemical features. The presenting symptoms can greatly differ and result from infiltration of any organ. Lung involvement alone is frequent in adults and generally has good prognosis.

We present four cases of histiocytosis of Langerhans cells with oculo-pulmonar involvement (two eosinophilic granulomas and two Hand-Schüller-Christian) and detect the most important prognostic factors, commenting upon current relevant diagnostic and therapeutic approaches.

Key words:

- Histiocytosis X
- S-100 protein
- Birbeck granules
- OKT-6 monoclonal antibodies

## INTRODUCCION

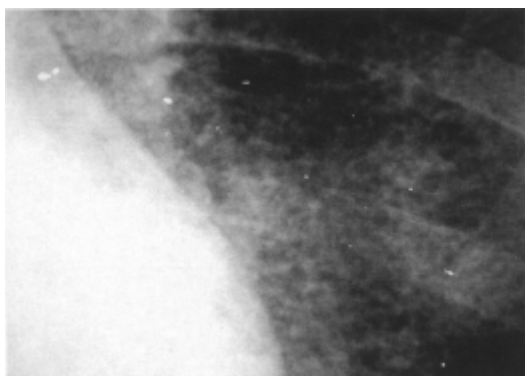
En las histiocitosis X se produce una proliferación de histiocitos con morfología y citoquímica típicas, existiendo la posibilidad de afectación multiorgánica. Se postula que se trata de un desorden inmunorregulador<sup>(1)</sup>, demostrándose un aumento en la relación OKT-4/OKT-8.

Lichtenstein<sup>(2)</sup>, agrupó en una sola entidad clínico-patológica al Granuloma Eosinófilo óseo, la enfermedad de Letterer-Siwey la enfermedad de Hand-Schüller-Christian .Actualmente es mas usada la denominación de Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)<sup>(3)</sup>, al ser dichas células el componente fundamental e indispensable para el diagnóstico. Se conocen varias enfermedades con estas características:

- 1) Enfermedad de HandSchüller-Christian: es una forma subaguda, multisistémica, mortal en el 40% de los casos. Es típica la triada de lesiones osteolíticas craneales, diabetes insípida y exoftalmos.
- 2) Enfermedad de LettererSiwe: es una forma aguda multisistémica de mal pronóstico.
- 3) Granuloma Eosinófilo: es la forma crónica más benigna.

Presentamos cuatro casos de Histiocitosis X, incluyéndose dos de ellos como Granuloma Eosinófilo y los otros dos como enfermedad de Hand-Schüller-Christian. En todos ellos existía afectación pulmonar radiológica.

**CASO 1:** Mujer de 22 años, fumadora, que consulta por presentar de forma brusca dolor torácico pleurítico y disnea a mínimos esfuerzos. En la Rx tórax se apreció la existencia de un neumotórax izquierdo y un patrón retículo-nodular en las bases con imágenes quísticas (Fig. 1).



*Fig. 1.- Rx Tórax en la que se aprecia un patrón retículo-nodular basal con imágenes quísticas.*

Se realizó toracoscopia con toma de biopsia pulmonar. La histología fue compatible con Histiocitosis X, evidenciando la presencia de histiocitos de citoplasma abundante eosinófilo y núcleo lateralizado. El estudio inmunohistoquímico para la proteína S- 100 fue positivo a nivel de las células histiocitarias de tipo Langerhans. El estudio ultraestructural de la biopsia pulmonar evidenció la presencia de células histiocitarias cuyo citoplasma contenía estructuras tubulares identificadas como cuerpos de Birbeck. Funcionalmente presentaba un patrón mixto obstructivorestrictivo moderado. Se consideró que presentaba afectación pulmonar única y no recibió tratamiento.

**CASO 2:** Varón que a los 7 meses de edad se diagnosticó de Histiocitosis X, con afectación de encías y osteólisis en brazo. No se hizo tratamiento y las lesiones regresaron. Dos años después recidivó con afectación de encías, piel, esplenomegalia, disnea importante y tos, exoftalmos, panhipopituitarismo y diabetes insípida. Se realizó biopsia de una lesión cutánea que fue compatible con Histiocitosis X. Los estudios inmunohistoquímicos sobre la

pieza de biopsia revelaron positividad para OKT-6 y proteína S100. Poco tiempo después el paciente falleció debido a la afectación pulmonar. Se consideró como enfermedad de Hand-Schüller-Christian.

**CASO 3:** Varón que a los 2 años de edad comenzó con exoftalmos progresivo, apreciándose lagunas osteolíticas en órbita y lesiones cutáneas eccematosas en tronco. La biopsia de una lesión cutánea fue compatible con Histiocitosis X. No se realizó estudio inmunohistoquímico ni microscopía electrónica. Fue tratado con prednisona, vinblastina y Radioterapia. Varios años después desarrolló diabetes insípida y enanismo hipofisario. En la Rx de tórax se apreció afectación difusa del intersticio pulmonar, a pesar de no presentar clínica respiratoria. Se diagnosticó como enfermedad de Han-Schüller-Christian. Actualmente se encuentra estabilizado.

**CASO 4:** Varón de 20 años, fumador, que consultó por un cuadro catarral persistente, se le realizó una Rx tórax presentando un patrón intersticial retículo-nodular con imágenes quísticas en campos superiores, por lo que fue remitido a nuestro Hospital para su estudio. Funcionalmente presentaba un patrón restrictivo ligero. Se practicó un lavado broncoalveolar para estudio histológico e inmunohistoquímico siendo positivo para OKT-6 y proteína S-100. No se realizó biopsia. Actualmente permanece asintomático.

## DISCUSION

Se ha intentado establecer una serie de factores pronósticos aunque su valor hoy día es controvertido. Friednan et al<sup>(4)</sup>, estudiaron únicamente casos de Granuloma Eosinófilo Pulmonar y hallaron que tras un período de seguimiento de 6 meses, un 55% estaban asintomáticos y únicamente un 8% presentaron deterioro progresivo. Basset et al<sup>(5)</sup>, recogieron como factores de mal pronóstico la aparición de múltiples neumotórax, enfermedad multisistémica, síndrome constitucional prolongado, fibrosis pulmonar avanzada y marcada disminución de la DLCO. El pronóstico varía con el órgano afecto y con la extensión de la enfermedad multisistémica<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico se basa en la «célula de Langerhans» que se caracteriza por la presencia de gránulos de Birbeck intracitoplásmicos y por presentar en superficie marcadores para el anticuerpo monoclonal OKT-6<sup>(7)</sup>. Los métodos de diagnóstico mas importantes en la actualidad incluyen:

1. *Microscopía óptica:* Debe hacerse sobre biopsia pulmonar por toracotomía pues la biopsia transbronquial no suele ser diagnóstica. La imagen histológica evidencia proliferación de histiocitos de citoplasma grande, eosinófilo y núcleo reniforme lateralizado («célula HX») sobre todo en la periferia de los lobulillos pulmonares.

2. *Estudio inmunológico:* En 1985, Webber et al<sup>(8)</sup>, comprobaron que la tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100 (Fig. 2), marcador de la célula de Langerhans, podía dar el diagnóstico de confirmación cuando se plantea el diagnóstico diferencial histológico con otro tipo de enfermedades intersticiales pulmonares.

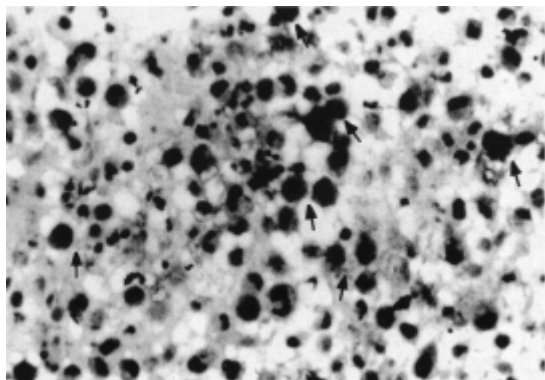


Fig.2.- Granuloma eosinófilo (X400). Se aprécian abundantes eosinófilos entremezclados con células de Langerhans (flechas), las cuales presentan núcleo indentado, revelando positividad para la proteína S-100 (se tiñe en rojo)

De hecho, la subunidad «beta» de la proteína S-100 es para algunos autores el mejor marcador de la célula de Langerhans<sup>(9)</sup>. Aunque su simple presencia no es diagnóstica de Histiocitosis X, cuando se encuentran más de 75 células teñidas por 10 campos de alta resolución, la enfermedad puede ser confirmada<sup>(10)</sup>.

La célula de Langerhans se caracteriza por tener marcadores antigénicos de superficie para el anticuerpo monoclonal OKT-6. La identificación de células de Langerhans mediante anticuerpo monoclonal OKT-6 se considera diagnóstica de Histiocitosis X cuando se identifican un porcentaje superior a 120% de células de Langerhans en el lavado broncoalveolar<sup>(11)</sup>. 3. Estudio ultraestructural: El marcador ultraestructural de la célula X es el cuerpo de Langerhans, gránulo de Birbeck, cuerpo X o «en raqueta»<sup>(12)</sup>. Consisten en dos unidades de membrana paralelas separadas por una banda de material granular. Estos cuerpos pueden encontrarse libres en el citoplasma o unidos a la membrana plasmática, lo que les confiere un aspecto similar a una raqueta de tenis. La presencia de gránulos de Birbeck en los citoplasmas histiocitarios es el único dato de confirmación de la enfermedad. Micrau et al<sup>(13)</sup> demostraron que un 2% de los histiocitos de una muestra de una histiocitosis X contienen gránulos de Birbeck.

Tres de nuestros pacientes fueron positivos para OKT-6 y proteína S-100, confirmándose uno de ellos con microscopía electrónica. La afectación pulmonar única en adultos no es infrecuente y suele ser de buen pronóstico. Hasta hace pocos años, el diagnóstico se obtenía mediante biopsia pulmonar por toracotomía, actualmente muchos de los casos se diagnostican mediante biopsia transbronquial aunque en un porcentaje menos elevado<sup>(14)</sup>. Con el lavado broncoalveolar se puede llegar al diagnóstico de la enfermedad aunque en menor porcentaje que en los anteriores ya que se requiere la identificación de un número elevado de células de Langerhans, pues estas se encuentran en numerosos procesos inflamatorios pulmonares aunque en menor proporción.<sup>(8)</sup> En nuestros pacientes, sólo uno se diagnosticó mediante biopsia pulmonar por toracoscopia, ya que la paciente tenía un neumotórax, en dos de ellos se realizó biopsia de lesión cutánea y sólo en uno se diagnosticó mediante lavado broncoalveolar.

En la Histiocitosis X existe gran cantidad de eosinófilos. La localización extracelular de la «proteína básica mayor de los eosinófilos»<sup>(15)</sup> (proteína que forma el centro de los gránulos de los eosinófilos y que tiene efecto citotóxico), se utiliza para demostrar la degranulación de los mismos en los tejidos afectados. Se postula que esta proteína produce su citotoxicidad liberando aminas vasoactivas, incrementando así la permeabilidad vascular.

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, el uso de citostáticos es cada vez menos frecuente por: a) No está totalmente demostrado que eviten la progresión de la enfermedad multisistémica, a pesar de ello, en la enfermedad generalizada de mal pronóstico se justifica el empleo de citostáticos asociados o no a corticoides<sup>(3)</sup>, como puede apreciarse en uno de los casos. b) Hay evidencias de remisión espontánea en la forma generalizada, como se muestra en otro de los casos. Actualmente tres de nuestros pacientes se encuentran en revisiones periódicas y el cuarto falleció debido a la afectación pulmonar.

En la enfermedad ósea localizada o generalizada sin disfunción de órganos se tiende a la terapéutica expectante a no ser que exista dolor o deformidad, en cuyo caso pueden valorarse tratamientos como «curetage», corticoides intralesionales y radioterapia<sup>(3)</sup>. La afectación pulmonar única en el adulto es de buen pronóstico y no existen trabajos que evidencien mejoría significativa con ninguna forma de tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Favara BE, McCarthy RC, Micrau GW. Histiocytosis X. Hum Pathol 1983; 14:663-676.
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, «Letterer-Siwe disease» and «Schuller-Christian disease» as related manifestations of a single nosological entity. Arch Pathol 1953; 56:84-102.
3. Komp AM. Langerhans cell histiocytosis. N England J Med 1987; 316:747-748.
4. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of the lung. Medicine (Baltimore). 1981; 60: 385-396.

5. Basset F, Corrin B, Spencer H et al. Pulmonary Histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:811.
6. Lahey ME: Prognostic factors in Histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3:57.
7. Dubertret L, Picard O, Bagot M et al. Specificity of monoclonal antibody anti-T6 for Langerhans cells in normal human skin. *Br J Dermatol* 1982; 106:287-289.
8. Webber D, Tron V, Askin F, Churg A. S-100 staining in the diagnosis of eosinophilic granuloma of lung. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:447-453.
9. Bucci E, Mignogna MD, De Donato C, Bucci P. Histiocytosis of the Langerhans cells. Etiopathogenesis and prognostic picture in the light of the most recent findings. *Minerva Stomatol* 1988; 37:305-314.
10. Cagle P, Mattioli C, Truong L, Greenberg D. Immunohistochemical diagnosis of pulmonary eosinophilic granuloma on lung biopsy. *Chest* 1988; 94:1133-37.
11. Favara DE, Jaffe R. Pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1(1):75-97.
12. Bruno J, Tognetti A. Ultrastructural formation of Langerhans' cells granules in a case of histiocytosis X. *Ultrastruct Pathol* 1989; 13:89-90.
13. Micrau GW, Favara BE, Brenman JM. Electron microscopy in histiocytosis X. *Ultrastruct Pathol* 1982; 3:137-142.
14. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1985; 163:129-150.
15. Trocme S, et al. Extracellular deposition of eosinophil major basic protein in orbital histiocytosis X. *Ophthalmology* 1991; 98:353-356.