Rev Venez Oncol 2008;20(2):91-97

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECTACIÓN GÁSTRICA

REPORTE DE CASO REVISIÓN DE LA LITERATURA

YURAIMA RODRÍGUEZ, EVELINDA NAVAS, OVÍDIO GOITIA, PAOLA TERÁN, FERNANDO RON, SAMUEL GUERRA, HENRY OLIVARES

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ALFREDO VAN GRIEKEN". CORO, ESTADO FALCÓN. VENEZUELA

RESUMEN

La histiocitosis de Langerhans, es un espectro de trastornos poco común y mal comprendido. Se desconoce la etiología de la enfermedad a pesar los estudios. El cuadro clínico depende de la extensión de la enfermedad y del tejido u órgano comprometido. El compromiso gastrointestinal es excesivamente raro y cambia el rango de severidad de la enfermedad. Se presenta el caso de un niño con encefalopatía crónica no progresiva con tumoración abdominal y síntomas digestivos de mes y medio de evolución en quien se plantea diagnóstico de tumor gástrico vs., linfoma, los hallazgos anatomopatológicos e inmunohistoquímica dan cuenta de histiocitosis gástrica. Se indica tratamiento con quimioterapia según protocolo LCH-III segundo para enfermedad de alto riesgo con prednisona y vinblastina con respuesta favorable al finalizar el primer ciclo de 6 semanas de tratamiento. Se reportan pocos casos con compromiso de intestino delgado y ocasionalmente colon, no se encontró reportes de compromiso gástrico.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis, gástrica, células de Langerhans, tumor.

SUMMARY

Langerhans cell histiocytosis is a spectrum of infrequent and poorly understood diseases. Etiology remains essentially unknown despite of number studies. Clinical manifestation depends of the extension of disease and organs compromised. The gastrointestinal involvement is extremely rare and changes the staging of the disease, its presence is indicative of multisystemic disease and aggressive treatment should be considered. The case reported is of a seven years old child with chronic non progressive encephalopathy and epigastric mass , gastrointestinal symptoms for one and half months, diagnostics proposed where gastric tumor, vs. lymphoma, however the anatomophatologic and immunohistochemical evidence concluded in gastric histiocytosis. Treatment with quimioteraphy was according to Protocol LCH – III second for high risk disease with prednisone and vinblastin during six weeks, toward the end of the first cycle patient showed good response Literature review reports few cases with small intestine and colon involvement, no reports with gastric involvement where found.

KEY WORDS: Histiocytosis, Langerhans cells, gastric, mass.

Recibido: 19/03/2007 Revisado: 27/03/2007
Aceptado para publicación: 02/04/2007

Correspondencia: Dra. Yuraima L. Rodríguez M. Hospital Universitario "Dr. Alfredo Van Grieken". Coro, Estado Falcón. E-mail: yurrod@hotmail.com Teléfono: 04146952438.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), es un espectro de trastornos poco común y mal comprendidos. Puede presentarse como una lesión aislada o como una enfermedad sistémica generalizada que afecta prácticamente cualquier sistema del cuerpo[1,2] aunque no se ha descrito afectación en los riñones, vejiga, gónadas y glándulas adrenales[3], su incidencia es de 0,54 /100 000 niños de 0

a 15 años[4]. Se piensa que la incidencia sea mayor porque muchos casos pueden no ser diagnosticados. El compromiso gástrico de la HCL es excesivamente raro, y este cambia el rango de severidad de la enfermedad pues su presencia indica enfermedad multisistémica y un tratamiento más agresivo debe ser considerado[5]. La bibliografía y los trabajos realizados dan cuenta de pocos casos con compromiso de intestino delgado y ocasionalmente colon, no se encontró reporte de compromiso gástrico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de paciente masculino de 7 años de edad, procedente del medio rural con encefalopatía crónica no progresiva, secuela de hipoxia perinatal y quien inició enfermedad mes y medio antes de su ingreso caracterizado por dolor abdominal de aparición insidiosa, moderada a fuerte intensidad, localizada en epigastrio no irradiado; que se exacerba con la ingesta de alimentos y cede con la administración de analgésicos vía oral. En vista de persistencia de los síntomas aunado a náuseas, hiporexia, fiebre, malestar general y estreñimiento, acude al hospital de niños del IVSS Paraguaná donde al examen físico evidencian tumoración abdominal en epigastrio, no móvil, dolorosa, de bordes imprecisos; además toque del estado general dada por deshidratación leve, hipertermia, decaimiento e intolerancia de la vía oral. Solicitan paraclínicos, ecosonograma y tomografía abdominal (TAC) y refieren a nuestro centro para evaluación por cirugía y oncología pediátrica.

Laboratorio: (15/05/07): Hb 9,9 g % (↓), Hcto 30,9 %, cuenta blanca 17 400, (Linf. 14,5 %; Seg 84 %; Mon 1 %). Proteínas totales 6,2 g %, (Albúmina 2,2 g % (↓). Fósforo 6,3 mg % (↑), calcio 7,8 mg % (↓), hierro sérico (↓). Urocultivo y hemocultivo negativos. Alfa-feto proteínas 2,3 µg/dL (N), gonadotropina coriónica humana 0,7 mUI/mL (N), TP-TPT prolongados. Resto de análisis de laboratorio sin alteraciones. Ecosonograma abdominal (11/05/07): ascitis leve a moderada, ecopatrón gaseoso, colonopatía a descartar. TAC (15/05/07): hepatoesplenomegalia leve, adenopatías retroperitoneales, íleo reflejo, síndrome linfoproliferativo a correlacionar con clínica y estudios complementarios. Con estos análisis ingresa a nuestro centro el 17/05/07 y se plantea diagnóstico de: linfoma vs., tumor gástrico. Se realiza aspirado y biopsia de médula ósea el mismo día reportando: aspirado normal. Biopsia: incremento marcado de células plasmáticas. Survey óseo 18/05/07: sin evidencia de lesiones óseas. Rayos X esófago-estómago-duodeno 20/05/07: 1. Tumor en mediastino posterior: linfoma vs. ganglioneuroma; 2. Estenosis esofágica de tercio medio e inferior secundario al tumor. 3. Gastroduodenopatía inflamatoria. 4. Reflujo gastroesofágico (RGE) grado III. Se mejoran condiciones generales. Se completa el preoperatorio más serología de hepatitis A, B, C y funcionalismo renal, todos estos dentro de parámetros normales. TAC de Tórax 23/05/07: 1. Atelectasia pulmonar, 2. Derrame pleural leve, 3. Lesión ocupante de espacio en mediastino inferior compatible con conglomerados de adenomegalias.

Laparotomía exploradora 24/05/07: se realiza incisión transversa supraumbilical amplia, hallazgos: 1. Líquido ascítico fluido libre en cavidad aproximadamente 200 cm^3 y en zonas declives menos fluidos (formando quistes mucinosos). 2. Estómago con infiltración tumoral dura que abarca casi toda su totalidad dejando libre curvatura mayor, curvatura menor y cara anterior de estómago adherido a cara inferior de lóbulo hepático izquierdo, friable y sangrante. 3. Hígado y bazo de aspecto, consistencia y tamaño normal. 4. Ganglios mesentéricos y retroperitoneales aumentados en número y tamaño pero de consistencia y aspecto normal. Se toma muestra para citoquímico de líquido ascítico y bloque celular. Se envía a biopsia quiste mucoso, ganglio mesentérico y muestra de cara anterior de estómago. Resultados:

citoquímico**:** glucosa 145 mg % (↑), LDH 1433 U/L (↑), proteínas totales 2,8 g %, pH 8, células 200 x mm^3 (PMN 50 %, mononucleares 50 %). Bloque celular**:** fibra con presencia de linfocitos, histiocitos y plasmocitos. Quiste mucoso simple. Ganglio mesentérico**:** sin infiltración neoplásica. Biopsia cuña de estómago**:** hallazgos histopatológicos sugestivos de histiocitosis de células de Langerhans. Se envía muestra para inmunohistoquímica reportando el 01/06/07 CD_4 498, CD_8 848, CD_3 1422, CD_4/CD_8 0,59 histiocitosis de células de Langerhans.

En vista de la clínica, hallazgos paraclínicos, biopsia e inmunohistoquímica, se concluye con diagnóstico de "histiocitosis de células de Langerhans multisistémica" por invasión de órganos de alto riesgo: sistema hematopoyético, pulmón, estómago. Se inicia tratamiento en base al protocolo LCH-III segunda versión enero 2002, para HCL multisistémica alto riesgo grupo I (LCH-III. *2nd versión January 2002. Treatment protocol of the third international study for Langerhans cell histiocitosis, Start of the study: April 2000)*; con prednisona 40 mg/m^2 superficie corporal 3 dosis por día y disminución progresiva por 6 semanas junto con vinblastina 6 g/ m^2 superficie corporal en bolos semanales (semanas del 1 al 6).

DISCUSIÓN

La HCL fue descrita en el pasado con el nombre de Hand-Schűller Christian (1883), enfermedad de Letterer – Siwe (1924) y Granuloma eosinofílico (1940). En 1953 Liechtenstein unificó los tres procesos debido a similares características histológicas, bajo el término de "histiocitosis X". Histiocitosis X eran las células de Langerhans que proliferaban en forma local o diseminada, el nombre de esta enfermedad cambió y se le denominó histiocitosis de células de Langerhans[3]. Se desconoce la etiología de la enfermedad a pesar de los numerosos estudios. La etiología viral es poco probable, aunque en algunos pacientes se encontró el genoma de un herpes virus tipo 6. Tampoco se ha podido comprobar la alteración inmunológica primaria. Se ha planteado la estimulación de los linfocitos T por un superantígeno, pero esto tampoco se ha podido comprobar[6]. Algunas manifestaciones como fiebre y pérdida de peso pueden estar condicionadas por citoquinas: IL; IL8; FNT α; GM-CSF, interferón. A pesar de que se ha demostrado que se trata de un proceso clonal, la mayoría de los autores coinciden que es de naturaleza reactiva y no neoplásica[7].

Se han informado algunos casos familiares de HCL en hermanos y gemelos y se ha demostrado una asociación significativa con el HLA-B7 que permite suponer la existencia de una susceptibilidad genética aumentada a la disrregulación inmune ante diferentes estímulos[8]. Finalmente, se han citado numerosos casos repetidos asociados con una amplia variedad de neoplasias malignas. Aunque muchas hipótesis han sido sugeridas, la base para tales asociaciones permanece esencialmente desconocida[9,10].

Las células de la HCL son dendríticas y actúan presentando los antígenos y expresiones HLA-DR y CD1 a. Tienen un citoplasma abundante y a menudo vacuolado y núcleos ovalados vesiculosos con muescas. Es típico que el citoplasma contenga HX (Gránulos de Birbeck), que el microscopio electrónico forma estructuras tubulares parecidas a bastoncillos pentalaminares, con una periodicidad característica y a veces un extremo distal dilatado (aspecto de raqueta de tenis)[2]. En algunas localizaciones como hígado y tracto gastrointestinal no pueden demostrarse los gránulos de Birbeck en las células de langerhans patológicas. Estas células típicamente se acompañan de un número variable de histiocitos, linfocitos y eosinófilos, células gigantes multinucleadas y un menor número de neutrófilos y células plasmáticas[3], tales hallazgos están presentes en este caso donde se reportó en médula ósea infiltrado de plasmocitos y tanto en líquido ascítico como muestra de

estómago se evidencian histiocitos, linfocitos como células plasmáticas (Figura 1).

La HCL puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la edad adulta, aunque es mucho más frecuente en la infancia. La distribución por género es similar con un ligero predominio masculino 1,8:1. El cuadro clínico depende de la extensión de la enfermedad y del tejido u órgano comprometido. En la enfermedad con afectación de muchos órganos pueden presentarse manifestaciones generales como fiebre, anorexia, pérdida de peso, manifestaciones hemorrágicas, astenia e irritabilidad[11]. La clínica inespecífica general que presentaba el paciente y que pudo haberse manifestado antes no orienta diagnóstico en este caso por la patología neurológica de base, que igual pueden condicionar estos síntomas y de no ser por el hallazgo de tumoración gástrica no se hubiesen realizado estudios más exhaustivos, siendo esta una de las razones por lo que se cree sea mayor la existencia de HCL sólo que muchos casos no son diagnosticados.

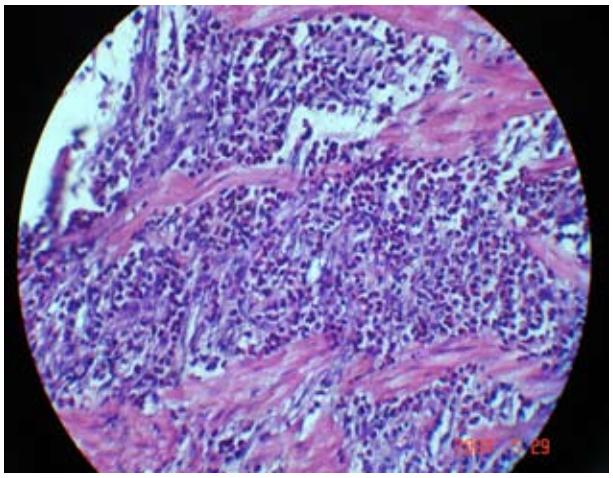

Figura 1. Estudio histológico de estómago donde se evidencian grupo de eosinófilos, histiocitos y células dendríticas que separan haces de fibras de músculo liso.

Los órganos más afectados en orden descendente son: hueso cortical, piel, SNC, médula ósea, mucosa oral, ganglios, bazo, hígado, pulmón, intestino y timo. Según la extensión del compromiso orgánico la enfermedad puede dividirse en HCL limitada o localizada, por lo general con curso benigno con remisiones espontáneas; e HCL extensa o diseminada con un curso progresivo y ocasionalmente fatal[12].

El pronóstico varía según la afectación. Lahey, demostró que habían dos factores de mal pronóstico ampliamente confirmados: el diagnóstico en los dos primeros años de vida y sobre todo la presencia de disfunción orgánica (hígado, pulmón, médula ósea) que requieren unos criterios objetivos. Existen diferentes clasificaciones una de las cuales anexamos a continuación pero todas básicamente hacen énfasis en el compromiso focalizado y/o multisistémico.

Para pulmón, la presencia de tos, taquipnea o disnea, cianosis, neumotórax o derrame pleural atribuible a la enfermedad y no a procesos infecciosos asociados. Para hígado: hipoproteinemia (albúmina < 2,5 g/dL), edema, ascitis e hiperbilirrubinemia no atribuible a hemólisis. Para sistema hematopoyético la presencia de anemia (Hb < 10 g/dL), leucopenia, neutropenia o trombocitopenia[3]. Si analizamos los hallazgos de nuestro caso es correcta la ubicación como HCL multisistémica de alto riesgo porque presentó disnea y derrame pleural no infeccioso, hipoproteinemia con albúmina en 2,2 g/dL, ascitis, anemia, tiempos de coagulación prolongados, invasión de células plasmáticas a médula ósea, además de la lesión principal en estómago.

El compromiso gastrointestinal es infrecuente en los niños, se manifiesta con emesis, diarrea, enteropatía perdedora de proteínas y malabsorción. La diarrea se cree puede estar originada por un metabolito anormal de los ácidos biliares por infiltración histiocítica del intestino delgado, la afectación colónica puede

causar diarrea mucosanguinolenta. Se necesitan estudios de endoscopia y biopsia de mucosa para confirmar el diagnóstico[3,8,13]. La incidencia gastrointestinal involucra un aproximado de 5 % de las HCL diseminada, todos los estudios revisados reportan compromiso ileal o colónica en menor grado, ningún caso describe lesiones en estómago y todos concluyen que el compromiso gastrointestinal significa enfermedad diseminada [14-20].

El tratamiento será individualizado dependiendo de los órganos y sistemas comprometidos, de la edad del paciente y de los riesgos percibidos. Desde 1980 en Europa y EE.UU se realiza el diagnóstico, clasificación y estadiaje de la enfermedad y se aplican protocolos terapéuticos estandarizados[21]. En la HCL cutánea localizada los esteroides tópicos constituyen la primera opción terapéutica reservando la monoquimioterapia tópica o sistémica o la fotoquimioterapia para casos resistentes. En la HCL sistémica sin disfunción se recomienda iniciar con esteroides sistémicos y cuando existe disfunción orgánica iniciar poliquimioterapia con esteroides o sin ellos. La principal ventaja de la quimioterapia es que induce remisiones en los pacientes de riesgo, con mejorías parciales en el 50 %- 60 % de los casos. La prednisona, vinblastina y etopósido son los agentes más efectivos; se ha usado también metotrexate y mercaptopurina [1,12].

El caso descrito confrontó dificultades diagnósticas iniciales por lo atípico del cuadro para una lesión tipo linfoma o ganglioneuroma según lo propuesto por hallazgos en TAC de tórax (Figura 2). En las imágenes de TAC abdominal y en el estudio digestivo superior se evidencia marcada disminución de la luz gástrica con imagen tumoral no reportada en ninguno de los mencionados estudios (Figura 3) por lo que se plantea el diagnóstico de bezoar, pues la madre refiere antecedente de ingesta de tierra.

Con el resultado de médula ósea infiltrada por plasmocitos y el reporte de TAC de ganglios mediastínicos se acuerdan dos diagnósticos posibles: linfoma vs., tumor gástrico y bajo estos criterios se planifica laparotomía exploradora con los hallazgos mencionados anteriormente.

Figura 2. Corte de TAC de tórax, ventana mediastínica donde se evidencia lesión ocupante de espacio en mediastino inferior compatible con conglomerado de adenomegalias (flecha blanca).

Figura 3. Corte de la TAC de abdomen donde en general se aprecia hepatoesplenomegalia leve, ascitis moderada y la disminución de la luz gástrica a expensas de pared anteromedial, como se puede evidenciar en este corte (resaltada por línea blanca continua).

Los resultados anatomopatológicos y de inmunohistoquímica (Figura 4) son compatibles con HCL gástrica, alto riesgo por el compromiso sistémico y los criterios arriba descritos. El paciente se encuentra actualmente en su III semana de tratamiento con el protocolo LCH-III segunda versión julio 2002 para enfermedad de alto riesgo con respuesta satisfactoria hasta el momento.

La enseñanza del caso resalta una vez más la importancia del manejo multidisciplinario de pacientes con patologías de diagnóstico difícil y sobre todo el contar con los recursos para lograr un diagnóstico acertado. La HCL por su baja incidencia y en este caso presentación atípica no es planteada como opción diagnóstica inicial y sólo con biopsia y confirmación inmunohistoquímica se inició tratamiento adecuado con buena respuesta del paciente.

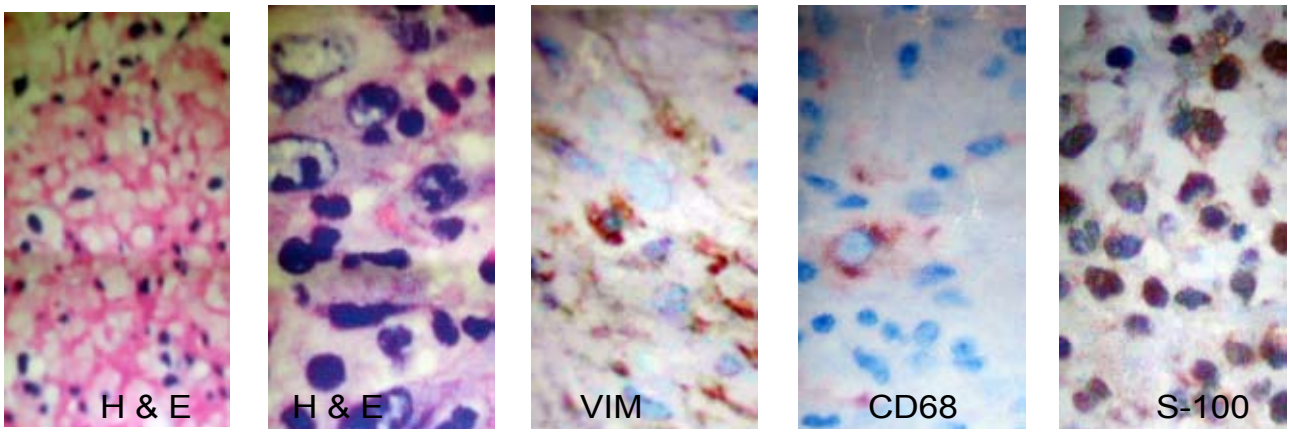

Figura 4. Imágenes de estudio inmunohistoquímico. Se observó inmunorreacción con vimentina, S – 100 Y CD68 en las células neoplásicas. El CD45ro mostró algunos linfocitos T intertumorales. El resto de los marcadores resultaron negativos en las células neoplásicas.

REFERENCIAS

1. Albano E, Stork L, Brion S, Greff. Enfe0rmedades neoplásicas. En: Hay WW Jr, Hayward AR, Levin MJ, Sandheimer JM editores. Diagnósticos y tratamientos en pediatría. 12ª edición. México DF: El Manual Moderno; 2004.p.899.
2. Ramzi S. Contran, Vinay K, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª edición. Colombia: Mc Graw Hill Interamericana; 2000:716-717.
3. Ceruno A, Madero L. Histiocitosis. En: Madero L, Muñoz A, editores. Hematología y Oncología Pediátrica. Madrid: Ediciones Ergon SA; 1997.p.623-643.
4. Catersen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975-1984. Med Ped Oncol. 1993;21:387-398.
5. Hait E, Liang M, Glickm J, Fox VL. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. Case report and literature review. Pediatric. 2006;118(5):593-599.

6. Beverly PCL, Abbas AK. The scientific challenge of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer. 1994;70;561-563.

7. Willman C, Busque L, Griffith B. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X). A clonal proliferation disease. N Eng J Med. 1994;331:154-160.

8. Vera SL. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. Medunab. 2002;(5):63-67.

9. Sharma VR, Fleming DR, Yam LT. Solitary plasmocytoma in the setting of Langerhans cell histiocytosis. Hematology. 2002;7(4):253-258.

10. Ko YH, Kim WS, Kim Y. Expression of CD56 antigen in Langerhans cell histiocytosis associated with T-Lymphoblastic lymphoma in same lymph nodo. Virchows Arch. 2006;448(1):90-94.

11. Clinical writing group of the histiocitosis society. Histiocytosis syndrome in children: Approach to the clinical and laboratory evaluation's of children with Langerhans cell histiocitosis. Med Ped Oncol. 1989;17:492-495.

12. Egeler RM, D´angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. J Pediatrics. 1995;127:1-11.

13. Deprettere A, Aelvoet G, Van Acker KJ, Dockx P. Intractable diarrhea in histiocytosis-X. Helv Paediatr Act. 1983;38(3):291-294.

14. Egeler RM, Schipper ME, Heymans HS. Gastrointestinal involvement in Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X) a clinical report of three cases. Eur J Pediatr. 1990;149(5):325-329.

15. Boccon-Gibod LA, Krichem HA, Carlier LM, Salaum JF, Fontaine JL, Leverger GR. Digestive tract involvement with exudative enterophaty in Langerhans cell histiocytosis. Pediatric Pathol. 1992;12(6):515-524.

16. Carlier LM, Fontaine JL, Boccon-Gibod L, Giradet JP, Josset P, Gouraud F, et al. A rare cause of neonatal exudative enterophaty: Congenital Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X). Arch Fr Pediatric. 1992;49(3):199-201.

17. Skopnik H, Greven P, Fűzesi L, Mertens R, Heimann G. Gastrointestinal symptoms in disseminated Langerhans cell histiocytosis. Case report and review of the literature. Monatsschr Kinderheilkd. 1991;139(4):239-243.

18. Lee RC, Braziel RM, Stenzel P. Gastrointestinal involvement in Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X): Diagnosis by rectal biopsy. Med Pathol. 1990;3(2):154-157.

19. Nanduri VR, Kelly K, Malone M, Milla P, Pritchard J. Colon involvement in Langerhan´s cell histiocytosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;29(4):462-466.

20. Patel BJ, Chippindale AJ, Gupta SC. Case report. Small bowel histiocytosis X. Clin Radiol. 1991;44(1):62-63.

21. Lampert F. Langerhans cell histiocytosis: Historical prospectives. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12:213-219.

22. Vizcaya M, Urdaneta L, Ascanio A, Pérez N. Histiocitosis X o de células de Langerhans. Rev Venez Oncol. 2005;17(2):103-106.