

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en un varón no fumador

Langerhans cell pulmonary histiocytosis in a non-smoking male

María Clara Ospino Guerra¹,
Esteban Andrés Morales Díaz¹, Andrés
Felipe Mier Beleño^{2,3},
Néstor Giovannetti Lugo³

Ospino-Guerra M, Morales-Díaz E, Mier-Beleño A, Giovannetti-Lugo N. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en un varón no fumador. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(3): 104-107. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i3.678>

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno neoplásico raro de etiología desconocida. Varón de 23 años de edad, no fumador, que consultó por fiebre y síntomas constitucionales; y, las imágenes del tórax mostraron múltiples lesiones nodulares bilaterales. El estudio histopatológico evidenció infiltración de células histiocíticas con S100 (+), CD1a (+), macrófagos intraalveolares CD68(+), confirmando el diagnóstico de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Fue tratado con corticoides, obteniéndose una respuesta clínica y de imágenes favorable.

Palabras claves: histiocitosis pulmonar, células de Langerhans, tabaco, corticoesteroides.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a rare neoplastic disorder of unknown etiology. A 23-year-old non-smoker who consulted for fever and constitutional symptoms; and, chest images showed multiple bilateral nodular lesions. The histopathological study showed infiltration of histiocytic cells with S100 (+), CD1a (+), intraalveolar macrophages CD68(+), confirming the diagnosis of pulmonary histiocytosis of Langerhans cells. He was treated with corticosteroids, obtaining a favorable clinical and imaging response.

Keywords: pulmonary histiocytosis, Langerhans cells, tobacco, corticosteroids.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es parte de un grupo heterogéneo de desórdenes infrecuentes, caracterizados por la infiltración de macrófagos de un órgano o múltiples, con predilección por la piel, huesos, pulmones, ganglios linfáticos, sistema nervioso central y corazón; y, con manifestaciones clínicas extremadamente variables.¹ El diagnóstico de certeza se logra mediante

estudios histológicos en combinación con los hallazgos clínicos y radiológicos. La baja incidencia y el amplio espectro de manifestaciones clínicas a menudo conducen a retrasos en el diagnóstico, especialmente en adultos.¹

El propósito de esta revisión es el reporte de un caso clínico de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans resaltando el proceso secuencial diagnóstico. Se realiza un análisis retrospectivo de las conductas llevadas a cabo en el diagnóstico y tratamiento instaurado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 23 años, sin antecedentes personales patológicos, ocupacionales o tóxicos relevantes quien consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de cinco meses

¹ Médico residente de medicina interna. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia.

² Docente de posgrado de medicina interna. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia.

³ Médico internista, Clínica Centro.

de evolución consistente en fiebre cuantificada hasta 40°C, de patrón intermitente, sin predominio horario, que cedía tras la administración de antipiréticos, acompañada por escalofríos durante el pico febril y tos no productiva, por lo que consultó en múltiples ocasiones a diferentes servicios recibiendo manejo con AINEs, corticoides y antitusivos sin mejoría. A la revisión por sistemas destacaba la pérdida de peso cuantificada en 28 kg durante el mismo tiempo de evolución. Se le halló febril con disminución de los ruidos respiratorios en las bases pulmonares, no se detectaron adenomegalias ni otras alteraciones al examen físico. En la analítica sanguínea resaltó la presencia de anemia microcítica hipocrómica grado 2, según OMS, y discreta elevación de lactato deshidrogenasa (LDH), el resto de los estudios de laboratorio fueron normales.

La radiografía de tórax evidenció un patrón intersticial micronodular difuso y bilateral (figura 1); en la tomografía de tórax simple se constató incontables micronódulos bilaterales de distribución aleatoria y multisegmentaria, además de opacidades intersticiales en vidrio esmerilado y opacidades nodulares bibasales de características inflamatorias (figura 3). Se plantearon diagnósticos diferenciales en contexto de enfermedad granulomatosa pulmonar por lo que se llevó a cabo pruebas diagnósticas, descartando principalmente tuberculosis, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, poliangiítis granulomatosa e infecciones fúngicas, por lo que se solicitó al servicio de cirugía de tórax la toma de biopsia de las lesiones nodulares. Ella reportó agregados celulares conformados por células mononucleares de apariencia histiocítica con núcleos vesiculosos pálidos, alternando con células inflamatorias mixtas linfocitarias, plasmocíticas, neutrófilos y prominentes eosinófilos; los agregados nodulares se disponían predominantemente alrededor de las estructuras bronquiolares, espacios alveolares con hiperplasia endotelial ocupados por células histiocíticas y fibrosis intersticial.

Ante la sospecha diagnóstica de histiocitosis de células de Langerhans se solicitó tinción inmunohistoquímica que reportó S100 (+), CD1a (+), macrófagos intraalveolares CD68 (+), EA1-EA3(-), KI67<5%, con lo cual se confirmó el diagnóstico. Se realizaron múltiples estudios de imágenes para determinar la presencia de enfermedad multisistémica, los cuales fueron reportados dentro de la normalidad. Ante la asociación de histiocitosis pulmonar con un factor de mal pronóstico consistente en la presencia de síntomas constitucionales se inició manejo con corticoides a dosis 0,5 mg/kg/día con buena respuesta clínica dada por remisión de los picos febriles y tos. Fue remitido para valoración por hematología que consideró mantener la terapia con corticoides y seguimiento por consulta externa.

DISCUSIÓN

La histiocitosis hace parte de un grupo de desórdenes raros y heterogéneos que pueden afectar cualquier órgano o tejido. Desde 2016, la Sociedad de Histiocitosis las clasifica en cinco grandes grupos: Grupo L (Langerhans); Grupo C (cutáneo y mucocutáneo); Grupo R (Rosai-Dorfman); Grupo

M (malignas) y Grupo H (hemofagocíticas). La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PHCL, por sus siglas en inglés), antes conocida como “histiocitosis X”, es una enfermedad pulmonar intersticial quística poco común que afecta principalmente a adultos jóvenes entre la tercera y cuarta década de la vida, su incidencia es desconocida y su prevalencia se estima entre 1-2 casos por millón de adultos, sin diferencias según sexo; y, en el 95% de los casos se relaciona con exposición al humo de cigarrillo y hasta un 33% se relaciona con exposición adicional a cannabis, aunque no se ha demostrado una proporcionalidad entre el desarrollo de la patología y la duración o intensidad de la exposición.³

Usualmente, el adulto con PHCL se puede presentar dentro de tres principales escenarios clínicos. El primer escenario es el paciente sintomático que sucede en 2/3 de los casos, el síntoma más común es la disminución de la tolerancia al ejercicio (89%), seguido de tos seca (72%), alrededor del 15% de los pacientes presentan además síntomas constitucionales como fiebre, sudoración, fatiga y pérdida de peso y menos del 5% se asocia a hemoptisis.^{5,6} El segundo escenario es la presentación súbita de un neumotórax espontáneo que se puede manifestar hasta en el 20% de los pacientes, se ha documentado que esta forma de presentación se asocia con el sexo masculino y mayor probabilidad de insuficiencia respiratoria posterior.⁶ El tercer escenario de presentación ocurre hasta en el 25% de los casos y corresponde al paciente asintomático en quien se detectan los cambios radiográficos de forma incidental, presentando hallazgos consistentes con hipertensión pulmonar en las etapas tardías de la enfermedad.⁶

El examen físico no suele proporcionar datos relevantes ya que en la mayoría de los pacientes suele ser normal, pero pueden presentarse anomalías auscultatorias como crépitos, roncus o disminución de los ruidos respiratorios según el grado de evolución de la enfermedad. Los exámenes de laboratorio también son inespecíficos. Las pruebas de función pulmonar suelen reflejar un patrón obstructivo, aunque hasta el 20% pueden ser normales, el hallazgo más común es la restricción en la difusión del monóxido de carbono (DLCO) en el 70-90% de los casos, y en fases tempranas de la enfermedad se encuentra desaturación durante la caminata de 6 minutos.⁷ En cuanto a estudios de imagen, los hallazgos anormales son perceptibles desde la realización de la radiografía de tórax en la que esperamos encontrar infiltrados micronodulares o reticulonodulares bilaterales, simétricos, que se localizan en los lóbulos superiores o medio; y, el volumen pulmonar puede verse normal o aumentado, lo cual es útil para diferenciar de otras enfermedades intersticiales en las cuales el volumen suele verse reducido.⁷ La tomografía de tórax de alta resolución juega un papel estelar ante la sospecha de PHCL, la combinación de hallazgos como nódulos pobremente definidos (2 a 10 mm), opacidades reticulares y nodulares, patrón en panal de abeja, quistes en lóbulos superiores que pueden ser aislados o confluentes, usualmente respetando los ángulos costofrénicos son muy característicos, aunque



no específicos. El “signo del Cheerio” describe la presencia de nódulos con radio lucencia central, que sucede debido a que la inflamación destruye las paredes del bronquiolo dejando la pequeña vía aérea dilatada, otorgándole la forma de anillo y su semejanza al famoso cereal.⁸

Al enfrentarnos a estos cambios radiológicos el diagnóstico diferencial debe incluir, fundamentalmente, linfangioleiomiomatosis, enfisema, neumonía intersticial linfoide, fibrosis intersticial y síndrome de Birt-Hogg-Dubé. En esos casos en los que la constelación de síntomas clínicos y hallazgos radiográficos no son suficientes para la certeza diagnóstica, la confirmación histopatológica se hace necesaria. La fibrobroncoscopia es realizada principalmente para descartar procesos infecciosos pero la presencia en la muestra por lavado broncoalveolar de $\geq 5\%$ de células CD1a+ se considera diagnóstico de PHCL, aunque este hallazgo solo encuentra en el 25% de los pacientes.⁹ La biopsia sigue siendo el estudio definitivo para el diagnóstico certero de la PHCL. A la microscopía óptica se observan granulomas eosinofílicos bronquiocéntricos que infiltran las paredes y epitelio bronquiolar, y a medida que la enfermedad progresa destruyen las pequeñas vías respiratorias formando áreas quísticas inmersas entre tejido fibrótico formando el patrón en panal de abejas. En la microscopía electrónica se diferencian estructuras pentamelares llamados gránulos de Birbeck, característicos de las células de Langerhans.^{8,9} Estos hallazgos pueden corroborarse por medio de tinción inmunohistoquímica que identifican la expresión de langerina (CD207), CD1a y proteína S-100. Adicionalmente se observa engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares que conlleva de forma subsecuente a hipertensión pulmonar.⁷

Una vez confirmado el diagnóstico, los estudios iniciales están orientados a la evaluación de la extensión de la enfermedad, incluyendo la búsqueda de lesiones óseas mediante radiografía de huesos largos y panorámica dental,

y la identificación de lesiones subclínicas por infiltración de hígado, ganglios linfáticos y tiroides mediante tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-SCAN). De esta manera, se pretende orientar el tratamiento según el compromiso pulmonar único (forma aislada) o compromiso multisistémico (forma extrapulmonar).¹⁰

El tratamiento de la HCL dependerá de la actividad de la enfermedad y los órganos afectados. En el caso presentado se documentó PLCH aislada. Se ha implementado durante años el uso de corticosteroides sistémicos, en particular indicando prednisona con dosis de 0,25 - 0,5 mg/kg/día o 30 mg/día inicialmente con disminución gradual durante seis meses; el objetivo de la terapia inmunosupresora es lograr mejoría sintomática, radiológica y funcional.⁴ El abordaje en pacientes con PCLH tradicionalmente propone el uso de agentes quimioterapéuticos, principalmente en niños, sin lograr resultados satisfactorios en adultos.³ Se describen esquemas con vinblastina, metotrexato, mercaptopurina y etopósido que han mostrado beneficios en algunos pacientes con la forma multisistémica, pero sus efectos en pacientes con PLCH aislada son controvertidos. En la actualidad se realizan estudios clínicos con cladribina y citarabina en poblaciones con PLCH que podrían brindar mayor evidencia en este subgrupo de pacientes.⁴ En los casos severos de PLCH, los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar, y el trasplante pulmonar mejora la sobrevida. El pronóstico en los pacientes trasplantados no difiere significativamente respecto de los pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales.³

El seguimiento de los pacientes con PLCH dependerá de la actividad de la enfermedad y, dadas las características evolutivas de la enfermedad, el pronóstico es impredecible. Tras el diagnóstico se recomienda un seguimiento sistemático inicialmente después de 3 a 4 meses y con evaluaciones posteriores a intervalos de 3 a 12 meses, según

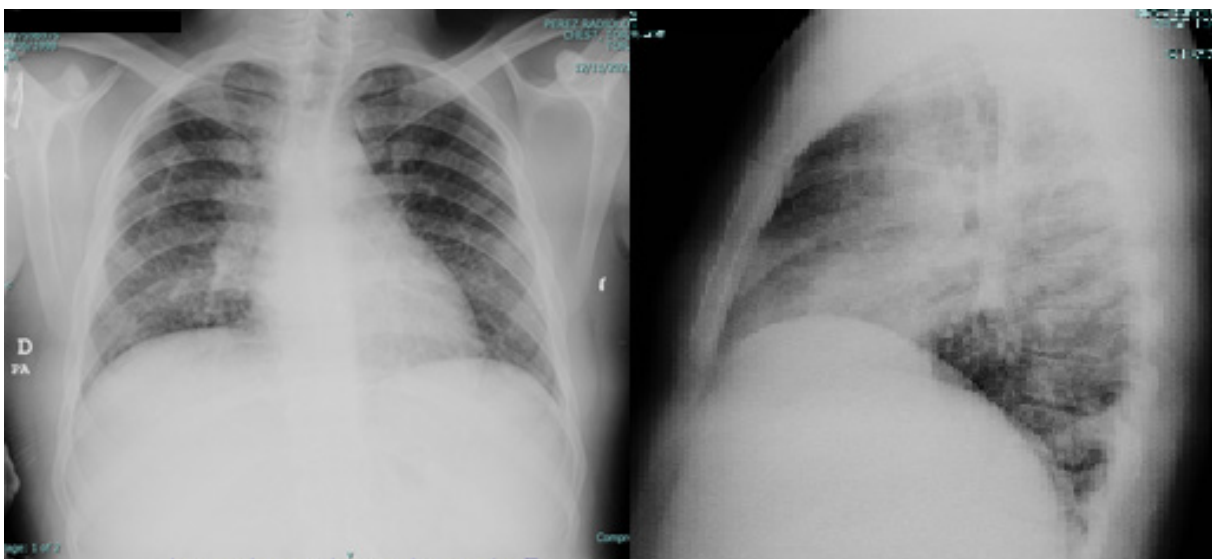


Figura 1. Radiografía de tórax PA y lateral con evidencia de patrón micronodular difuso y bilateral.

la actividad de la enfermedad. La indicación de pruebas complementarias estará en relación con la aparición de nuevos síntomas.⁴ Los pacientes con PLCH también tienen un mayor riesgo de infecciones; por lo tanto, se recomienda las vacunas antigripal y neumocócica.³

En conclusión, la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) con afección pulmonar es un trastorno neoplásico infrecuente. El diagnóstico de PLCH es un reto por su baja prevalencia y manifestaciones clínicas inespecíficas. Se requiere de un alto índice de sospecha clínica apoyado en ayudas diagnósticas donde la histopatología es fundamental para un diagnóstico definitivo. Si bien, no existen esquemas terapéuticos fijos suspender el hábito tabáquico y la administración de corticoides son conductas efectivas inicialmente. El tratamiento definitivo requiere estrategias individualizadas basadas en la condición de cada paciente y presencia de mutaciones específicas como *BRAF* y *MAP2K1*. La HCL requiere de un seguimiento y observación a largo plazo para disminuir la morbilidad asociada.

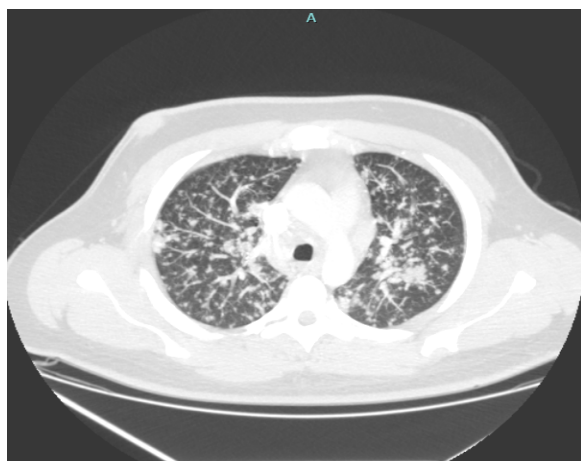


Figura 2. TAC de tórax simple en ventana pulmonar con incontables micronódulos bilaterales de distribución aleatoria, opacidades intersticiales en vidrio esmerilado y opacidades nodulares bibasales de características inflamatorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carl Allen MM, Mcclain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 2018;379 (9):856–68.
2. Shen J, Feng S. Bone Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement in an adult non-smoker: A case report and brief review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017 Jan;6(1):67-70. doi: 10.3892/mco.2016.1077. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28123731; PMCID: PMC5245131.
3. Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Front Med.* 2021;7:1-12.
4. Shaw B, Borchers M, Zander D, Gupta N. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41:269-79.
5. Robert, Vasallo, Ryu Jay, Colby Thomas, Hartman Thomas LA. Pulmonary Langerhans - Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1969-78.
6. Cabrera-Rojas DL, Gómez-Correa GA, Varela-Aguirre GJ. Histiocitosis de células de Langerhans , una afección pulmonar infradiagnosticada en fumadores : reporte de caso y revisión de la literatura Introducción. *Med y Lab.* 2021;25(4):721-34.
7. Elzibiet R. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis in adults. *Respir Med.* 2017;85:277-89.
8. Gallego CT, Bueno J, Cruces E, Stelow EB, Manche N, Flors L. Histiocitosis pulmonar : más allá de la histiocitosis de células de Langerhans relacionada con el tabaco. *Radiología.* 2019;1-10.
9. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-dasilva AM, Moss J, Respiratoria F. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med [Internet].* 2012;106(9):1286–92. URL disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.012>
10. Wada G, Seremet T, Fostier K, Everaert H, Neyns B. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition. *Blood Adv.* 2018;2(16):2156-8.

CORRESPONDENCIA:

María Clara Ospino Guerra
mariaospinog31@gmail.com

Fecha de recepción: 05-05-2022.

Fecha de aceptación: 20-06-2022.

Conflicto de intereses: ninguno, según los autores.

Financiamiento: por los autores.