

# Enfermedad de Letterer-Siwe: diagnóstico dermatológico de una enfermedad sistémica

*Letterer Siwe's disease: dermatological diagnoses of a systemic disease.*

María Cristina Trujillo<sup>1</sup>, Paulina Uribe<sup>2</sup>, María Isabel Arredondo<sup>3</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>3</sup>.

1. Residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 8 meses de edad, con masa en el mediastino, lesiones líticas en sacabocado en la radiografía de cráneo, pápulas y máculas violáceas en palmas y pliegue infraumbilical y leve esplenomegalia. Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos confirmaron el diagnóstico de una histiocitosis de células de Langerhans del tipo Letterer-Siwe.

**PALABRAS CLAVE:** histiocitosis de células de Langerhans, Letterer-Siwe, CD1a.

## Correspondencia:

María Cristina Trujillo.

Email: maria\_crys@hotmail.com

*Recibido:* 28 de febrero de 2010.

*Aceptado:* 15 de abril de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

## Summary

We present the case of an 8 months old patient with a mediastinal mass, lytic bone erosions in skull X-rays, violaceous papules and macules in palms and infraumbilical crease and slight splenomegaly. The histological and immunohistochemical findings confirmed the diagnosis of a Langerhans cell histiocytosis of the Letterer-Siwe type.

**KEY WORDS:** Langerhans cell histiocytosis, Letterer-Siwe, CD1a.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 8 meses de edad, gemela, que fue traída a consulta por un cuadro de dos meses de evolución de rinorrea, síntomas constitucionales, tos seca sin cianosis, fiebre subjetiva y masa retroauricular derecha.

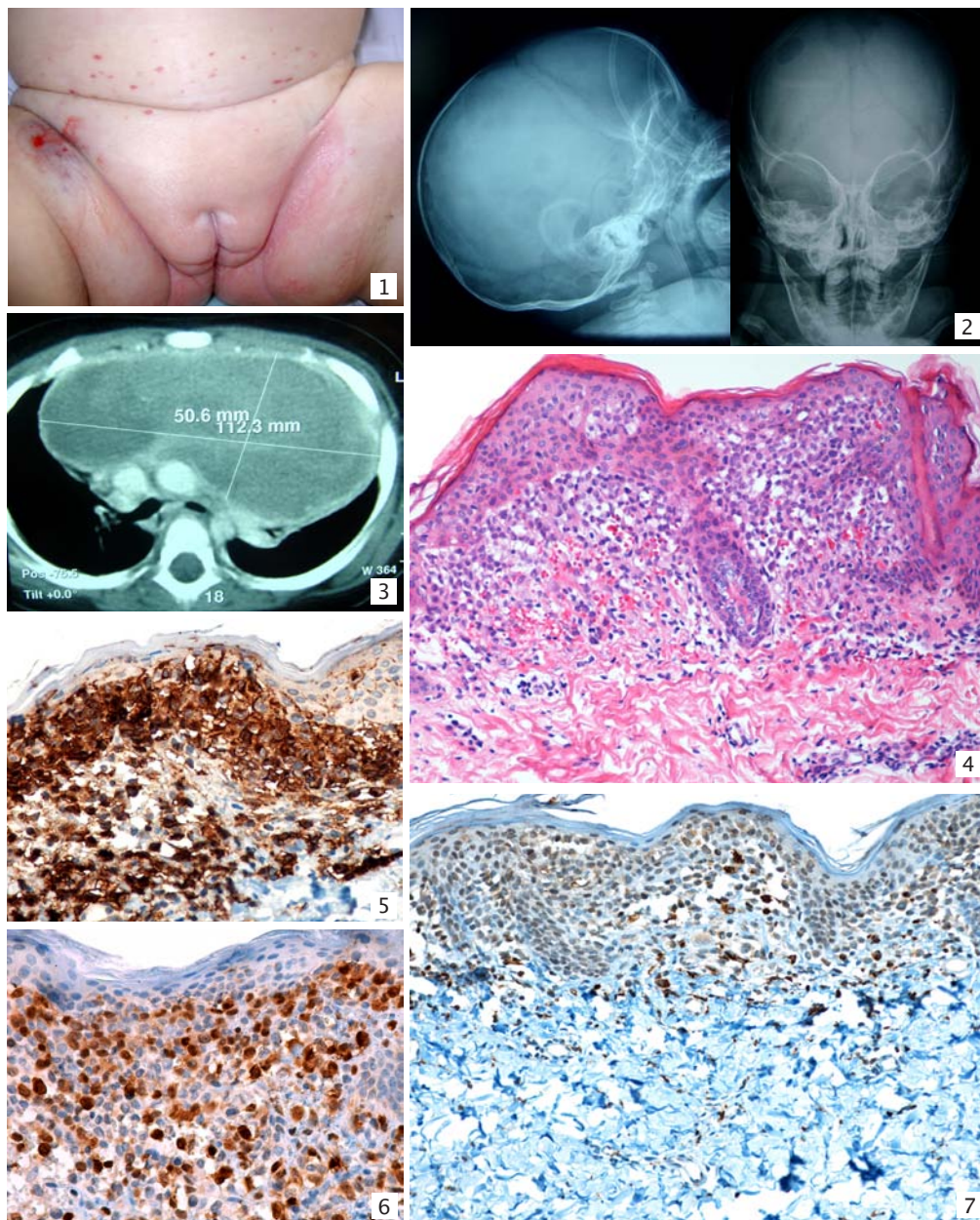
Durante la hospitalización presentó anemia, leucocitosis con neutrofilia y un leve aumento de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH); las pruebas hepáticas y renales estaban dentro de límites normales.

En las palmas y en el pliegue infraumbilical presentaba máculas y pápulas violáceas (FIGURA 1). En la radiografía de cráneo se observaron lesiones líticas en sacabocado (FIGURA 2); en la tomografía de tórax se identificó una masa de 5 cm x 11 cm, localizada en el mediastino anterior derecho, y en la ecografía abdominal se encontró esplenomegalia, con múltiples imágenes nodulares en el parénquima, sin adenopatías retroperitoneales.

En la biopsia de piel se identificaron acúmulos de células uniformes de núcleo reniforme y citoplasma amplio, eosinofílico, en la unión dermoepidérmica y en dermis superior, con epidermotropismo focal; además, se observaron algunas células binucleadas y ocasionales mitosis atípicas (FIGURA 3). El estudio de inmunohistoquímica mostró reactividad de estas células para el marcador CD1a y la proteína S-100, y fueron negativas para el marcador CD 68 (FIGURA 4).

Con todos estos hallazgos se confirmó el diagnóstico de una histiocitosis de células de Langerhans que, por el compromiso de piel, huesos, bazo y mediastino, correspondía a la variedad de Letterer-Siwe.

Se inició quimioterapia con vinblastina, con mala respuesta. Fue hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos por síndrome de dificultad respiratoria, síndrome convulsivo secundario, hiponatremia y sepsis. Debido a que presentó resistencia a la quimioterapia convencional, fue necesario adicionar citarabina y metilprednisolona de



**FIGURA 1.** Máculas de aspecto purpúrico en hipogastrio y placas eritematosas maceradas en pliegues inguinales.

**FIGURA 2.** Lesiones líticas en sacabocado.

**FIGURA 3.** Masa mediastinal anterior de 5 x 11 cm de diámetro.

**FIGURA 4.** Hematoxilina-eosina. Dermis superior y epidermis infiltrados por histiocitos grandes de citoplasma amplio y núcleo reniforme.

**FIGURA 5.** CD1a. Las células muestran tinción uniforme de membrana para el marcador CD1a.

**FIGURA 6.** S-100. La proteína S-100 es fuertemente positiva en las mismas células.

**FIGURA 7.** CD68. El marcador CD68 es negativo.

rescate. A pesar del tratamiento, la paciente falleció dos semanas después.

## Discusión

Las histiocitosis son un diverso grupo de trastornos de la proliferación celular que se caracterizan por la infiltración y acumulación de histiocitos y de otras células inmunitarias en varios tejidos. El término “histiocito” se refiere a varios tipos de células, entre las cuales se incluyen los monocitos y macrófagos, las células dendríticas intersticiales y las células de Langerhans<sup>1</sup>.

La histiocitosis de células de Langerhans es una histiocitosis de clase I de la clasificación propuesta por la Histiocyte Society, con una incidencia anual de 2 a 5 niños por millón<sup>2</sup>.

Históricamente, las histiocitosis de células de Langerhans se han clasificado en cuatro grupos: el granuloma eosinofílico, el síndrome de Hand-Schüller-Christian, la histiocitosis de células de Langerhans autolimitada (enfermedad de Hashimoto-Pritzker) y la enfermedad de Letterer-Siwe.

Actualmente, se aceptan cuatro subtipos según la presentación inicial y el curso de la enfermedad:

1. Con compromiso mucocutáneo aislado limitado a piel o mucosas.
2. Con compromiso por lesiones en un solo hueso.
3. Con compromiso radiográfico en dos o más huesos.
4. Enfermedad multisistémica, con lesiones en dos o más sistemas diferentes.

La enfermedad de Letterer-Siwe, o multisistémica, es el subtipo menos común y el más agresivo; corresponde a la forma aguda y diseminada de las histiocitosis de células de Langerhans. Generalmente, se presenta en infantes menores de dos años de edad y es más común en el sexo masculino.

Su patogénesis es desconocida pero se postulan varias teorías que incluyen: una reacción inmunológica atípica; una etiología infecciosa; una teoría neoplásica y, finalmente, una teoría genética, apoyada en los reportes de la enfermedad en grupos familiares, en las que se encuentran mutaciones heredadas que promueven la proliferación de clones de células de Langerhans<sup>3</sup>.

Usualmente, los pacientes presentan un período de crecimiento normal hasta los dos años de vida, edad en la que presentan cuadros febriles acompañados de dolor óseo local, síntomas generales, visceromegalias y adenopatías que pueden confundirse con procesos de proliferación de linfocitos. Es común que en la radiografía de cráneo aparezcan lesiones en sacabocado que pueden asociarse a daño cerebral<sup>4</sup>.

Según la literatura mundial, se encuentra que el compromiso cutáneo está presente en 80% de los pacientes y, comúnmente, es la forma de presentación inicial, con lesiones muy polimorfas que van desde pápulas eritematosas o café, hasta costras púrpura, petequias y lesiones xantomatosas pruriginosas, localizadas en el cuero cabelludo, el tronco, la espalda, los pliegues inguinales y en el área del pañal. En los pliegues inguinales se pueden observar pápulas y vesículas que pueden ulcerarse<sup>5</sup>. También se ha descrito compromiso genital, oral y ungular<sup>6</sup>.

En nuestro medio, el compromiso cutáneo está presente en 41% de los casos, según el estudio de Ariza *et al.*<sup>2</sup> realizado en 34 pacientes de Bogotá. Las pápulas fueron la lesión dermatológica primaria más frecuente, seguidas de placas, tumores, vesículas y úlceras; su localización más frecuente fue en el tórax, seguido del cuero cabelludo y los pliegues<sup>7</sup>.

El diagnóstico de las histiocitosis de células de Langerhans se basa en los hallazgos clínicos característicos, asociados con la comprobación histopatológica e inmunohistoquímica. Con la microscopía de luz se puede hacer un diagnóstico presuntivo, si se observan células con la morfología característica y dos o más de las siguientes tinciones suplementarias positivas: ATP-asa, S-100, lectina o alfa D-manosidasa; el diagnóstico definitivo se logra con la identificación de los gránulos de Birbeck por

medio de microscopía electrónica, o con la morfología característica en la microscopía de luz y una tinción positiva para CD1a en las células de las lesiones<sup>8,9</sup>.

La mortalidad en los diferentes reportes varía desde 30% hasta 83%. Los factores de mal pronóstico identificados hasta el momento son: el compromiso multisistémico, la edad menor de dos años, el grado de disfunción orgánica, el tipo de tratamiento establecido y la respuesta inicial al tratamiento sistémico, es decir, a la quimioterapia en las primeras seis semanas<sup>1</sup>.

El tipo de tratamiento se prescribe según la presencia de compromiso de un órgano o de varios, así: si sólo hay compromiso de un órgano, no requiere tratamiento sistémico, y si dicho compromiso es en la piel, está indicado el tratamiento con esteroides tópicos y, como segunda opción, con mostaza nitrogenada tópica o PUVA. En los pacientes con compromiso multiorgánico el tratamiento ideal es la quimioterapia, aunque el agente de elección continúa siendo controvertido; hasta ahora se acepta que se formulen altas dosis de esteroides en combinación con vinblastina o vincristina<sup>1</sup>.

Finalmente, es importante resaltar que una amplia variedad de manifestaciones en piel se han relacionado con enfermedades de la proliferación celular, que incluye el grupo de las histiocitosis. Estos hallazgos pueden ayudar al diagnóstico de entidades sistémicas de una manera rápida y segura.

## Referencias

1. Satter K, Whitney A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:291-5.
2. Canbazard F, Stephan JL. The histiocytoses, Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis. En: Harper, J, Orange A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. Second edition. ¿Ciudad?: Wiley Blackwell; 2002. p. 1415-34.
3. ¿Autor? Langerhans cells histiocytosis in one family. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:313-20.
4. Hoover K, Rosenthal D, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol.* 2007;36:95-104.
5. Gasent-Blesa JM, Alberola-Candel V, Solano-Vercet C, Lforga-Canales J, Semler C, Pérez-Antolí MR, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:688-96.
6. Madrigal C, Guerrero V, Guisado B, Meniz C. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;1:14.
7. Ariza S, Cardona AF, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16:178-84.
8. Valdivielso M, Bueno C. Langerhans cell histiocytosis *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:275-84.
9. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009;17:34-44.