

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Histiocitosis intralinfática y neoplasia de colon

B. Echeverría-García, R. Botella-Estrada*, C. Requena y C. Guillén

Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 17 de noviembre de 2009; aceptado el 25 de noviembre de 2009
Disponible en Internet el 27 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Histiocitosis;
Vasos linfáticos;
Angioendoteliomato-
sis reactiva;
Linfoma intravascular

KEYWORDS

Histiocytosis;
Lymph vessels;
Reactive
angioendotheliomato-
sis;
Intravascular
lymphoma

Resumen

La histiocitosis intralinfática es una entidad de clínica inespecífica, pero con una histología y una inmunohistoquímica características. Se manifiesta como una placa eritematosa mal delimitada o una lesión livedoide que normalmente afecta a las extremidades. Histológicamente muestra vasos dilatados en la dermis reticular ocupados por células mononucleares. Los casos descritos anteriormente se diagnosticaron de angioendoteliomatosis reactiva y de linfoma intravascular, pero el desarrollo de marcadores inmunohistoquímicos más específicos demostró que eran vasos linfáticos ocupados por histiocitos y se caracterizaron, por tanto, como una entidad propia y diferenciada.

Se presenta el caso de un varón con antecedentes de linfadenectomía axilar izquierda por una tuberculosis ganglionar, una vasculitis leucocitoclástica y una neoplasia de colon, que desarrolló una placa eritematosa en la región pectoral izquierda. En la histología y las tinciones inmunohistoquímicas se observaron histiocitos en el interior de los vasos linfáticos dilatados en la dermis reticular sin células neoplásicas.

Se presenta un nuevo caso de histiocitosis intralinfática en un paciente con enfermedad autoinmunitaria y neoplásica.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Intralymphatic histiocytosis and cancer of the colon

Abstract

Intralymphatic histiocytosis is a condition with nonspecific clinical features but with characteristic histopathological and immunohistochemical findings. It presents as a poorly demarcated erythematous plaque or a lesion similar to livedo reticularis, usually located on the limbs. Histologically, dilated vessels containing mononuclear cells are observed in the reticular dermis.

In the past, the majority of these cases were thought to be cases of reactive angioendotheliomatosis or intravascular lymphoma, but the development of more specific immunohistochemical markers showed that these were dilated lymph vessels containing histiocytes, and so were considered as a separate condition.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbotellaes@gmail.com (R. Botella-Estrada).

We present the case of a man with a past history of left axillary lymphadenectomy for lymphatic tuberculosis, leukocytoclastic vasculitis, and cancer of the colon. The patient developed an erythematous plaque in the left pectoral region. Histology and immunohistochemical stains of the lesion revealed histiocytes within dilated lymph vessels in the reticular dermis, but no neoplastic cells.

We present a new case of intralymphatic histiocytosis in a patient with autoimmune and neoplastic diseases.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La histiocitosis intralinfática es una entidad que se define sobre todo histológicamente, ya que clínicamente se manifiesta de una forma muy inespecífica. Su etiopatogenia es actualmente desconocida, pero dado que se ha encontrado en pacientes afectados de determinados procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide o portadores de prótesis articulares), se postula que su origen pueda encontrarse en el estasis linfático generado en estas situaciones y en la consecuente acumulación de antígenos que produciría la migración de histiocitos a la zona afectada¹.

Previamente al uso de tinciones inmunohistoquímicas específicas para vasos linfáticos, como la podoplanina (D2.40), y para los histiocitos, como CD68 o PGM1, se pensaba que los vasos dilatados eran sanguíneos y que la celularidad de su interior eran linfocitos o células endoteliales. Por ese motivo, estos casos se diagnosticaban de angioendoteliomatosis reactiva o de linfomas intravasculares.

Caso clínico

Un varón de 67 años acudió al Servicio de Dermatología para la valoración de una placa eritematosa en la región mamaria izquierda, de bordes mal delimitados y ligeramente livedoides en la zona más lateral, que respetaba la zona axilar, y con un pequeño halo periareolar. A la palpación, la placa era asintomática, no infiltrada y de la misma temperatura que el resto de la piel (fig. 1 A y B). El paciente refería que la lesión tenía un mes y medio de evolución.

Entre sus antecedentes personales destacaba la realización de un vaciamiento axilar izquierdo (homolateral a la lesión actual) 5 años atrás por una tuberculosis ganglionar. Asimismo, presentaba una vasculitis leucocitoclástica con disminución de la fracción C4 del complemento y elevación del factor reumatoide del mismo tiempo de evolución, y que desde entonces hasta la actualidad estaba bajo tratamiento oral con corticoides.

Ante la clínica descrita, la impresión diagnóstica inicial fue de linfangitis, y con el fin de filiar su etiología se realizó una biopsia en sacabocados de 6 mm. La tinción con hematoxilina-eosina mostró la presencia de vasos dilatados en la dermis profunda con células mononucleares en su interior. Los vasos presentaban unas paredes finas formadas por células endoteliales de aspecto normal que no mostraban ni engrosamientos ni protrusiones hacia la luz. En el interior de éstos existían 2 poblaciones celulares: una constituida por células de mayor tamaño con un citoplasma pálido, eosinófilo y finamente granular, que suponían el tipo

celular mayoritario, y una segunda, constituida por células de aspecto monomorfo y núcleo compacto (fig. 2). Los anejos cutáneos, así como la epidermis y el resto de las capas dérmicas, no mostraban alteración.

Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas con podoplanina, citoqueratinas AE1 y AE3, CD68 y CD45. Las paredes vasculares se marcaron fuertemente con el marcador linfático D2.40 (fig. 3A). La tinción inmunohistoquímica para citoqueratinas AE1 y AE3 fue negativa (fig. 3B), por lo que se descartó la posibilidad de invasión vascular por células carcinomatosas. Las células intraluminales de mayor tamaño se marcaron con el CD68 propio de los histiocitos (fig. 3C y D), y las acompañantes con el CD45 característico de los linfocitos.

Con estos hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos y la clínica compatible se llegó a un diagnóstico de histiocitosis intralinfática.

Cuatro semanas después, el paciente acudió a la consulta e informó que se le había diagnosticado una neoplasia de colon y que en el estudio de extensión presentaba afectación esplénica junto con adenopatías intraperitoneales y retroperitoneales. En esta segunda exploración física se observó un aumento de la extensión de las lesiones cutáneas, que llegaban a afectar la región torácica contralateral (fig. 1C y D). Ante la nueva situación se tomó una nueva biopsia de cada región torácica, con resultados histológicos e inmunohistoquímicos superponibles a la primera biopsia.

Tras la extirpación quirúrgica de la neoplasia de colon y de las adenopatías intraperitoneales y retroperitoneales, el paciente presentó una atenuación progresiva de las lesiones cutáneas hasta su total resolución (fig. 4).

Discusión

La presencia en el estudio histológico de vasos dérmicos dilatados con células mononucleares en su interior puede encontrarse en 3 entidades: la angioendoteliomatosis reactiva, el linfoma intravascular y la recientemente caracterizada histiocitosis intralinfática (tabla 1).

La angioendoteliomatosis reactiva es una proliferación benigna de células endoteliales con capacidad de obliterar el vaso sanguíneo en el que se encuentran. Se ha asociado, entre otros, a procesos infecciosos (entre los que se encuentra la tuberculosis), a trastornos vasculares microoclusivos, a artritis reumatoide, a neoplasias hematológicas y a vasculitis leucocitoclástica². A diferencia de la histiocitosis intralinfática, los vasos dilatados son sanguíneos y, por tanto, no destacan cuando se usan marcadores linfáticos, como podoplanina, Lyve-1 o Prox-1.

El linfoma intravascular es un proceso neoplásico que, a diferencia de la histiocitosis intralinfática, presenta un curso agresivo y afecta principalmente a los vasos de la piel y del sistema nervioso central. En pacientes asiáticos se ha descrito una variante que también afecta al sistema reticuloendotelial y a la médula ósea y que clínicamente puede producir un síndrome hemofagocítico. Histológica e inmunohistoquímicamente se ha comprobado que los vasos afectados son de naturaleza sanguínea y las células de su interior son linfocitos, sobre todo de estirpe B³.

Los casos de la entidad que conocemos actualmente como histiocitosis intralinfática empezaron a documentarse en el año 1994 por parte de O'Grady et al⁴. Estos autores expusieron el caso de una paciente que presentaba un exantema eritematoso en la rodilla izquierda, recidivante a pesar del tratamiento. La histología de la lesión mostraba histiocitos en el interior de vasos dérmicos dilatados que se marcaban inmunohistoquímicamente con el factor XIII. Por estos hallazgos y por la benignidad de la evolución, estos autores llamaron a esta entidad «histiocitosis intravascular», con lo que intentaron separarla del agresivo linfoma intravascular.

Posteriormente, dado su carácter benigno y su apariencia histológica, algunos autores relacionaron esta entidad con la angioendoteliomatosis reactiva arriba mencionada. Consideraron que se trataba del estadio evolutivo final de esta, secundario a la organización de los trombos formados^{2,5}.

A partir del año 2000, algunos autores, teniendo en cuenta la morfología de los vasos dilatados (paredes finas y contorno irregular), empezaron a considerar esta entidad como una enfermedad de los vasos linfáticos en lugar de sanguíneos, y la denominaron «linfangitis histiocitaria»⁶. Esta consideración se constató finalmente con el desarrollo de tinciones inmunohistoquímicas más específicas para los vasos linfáticos, como la podoplanina inicialmente y el Lyve-1 y el Prox-1 posteriormente, que marcan selectivamente los vasos dilatados en la dermis reticular de estos pacientes.

Desde su consideración como enfermedad linfática, se han descrito 35 casos de histiocitosis intralinfática en la literatura médica. Clínicamente, todos los pacientes descritos presentaban una lesión asintomática, muy sutil, en forma de placa eritematosa o livedoide de bordes mal definidos que afectaba a las extremidades superiores o a las extremidades inferiores. De los 35 pacientes descritos, 19 presentaban antecedentes



Figura 1 A y B) Sutil lesión inicial en la zona mamaria izquierda que respeta la axila y un pequeño halo periareolar. C y D) Progresión de la placa a ambas regiones pectorales 2 semanas después del diagnóstico.

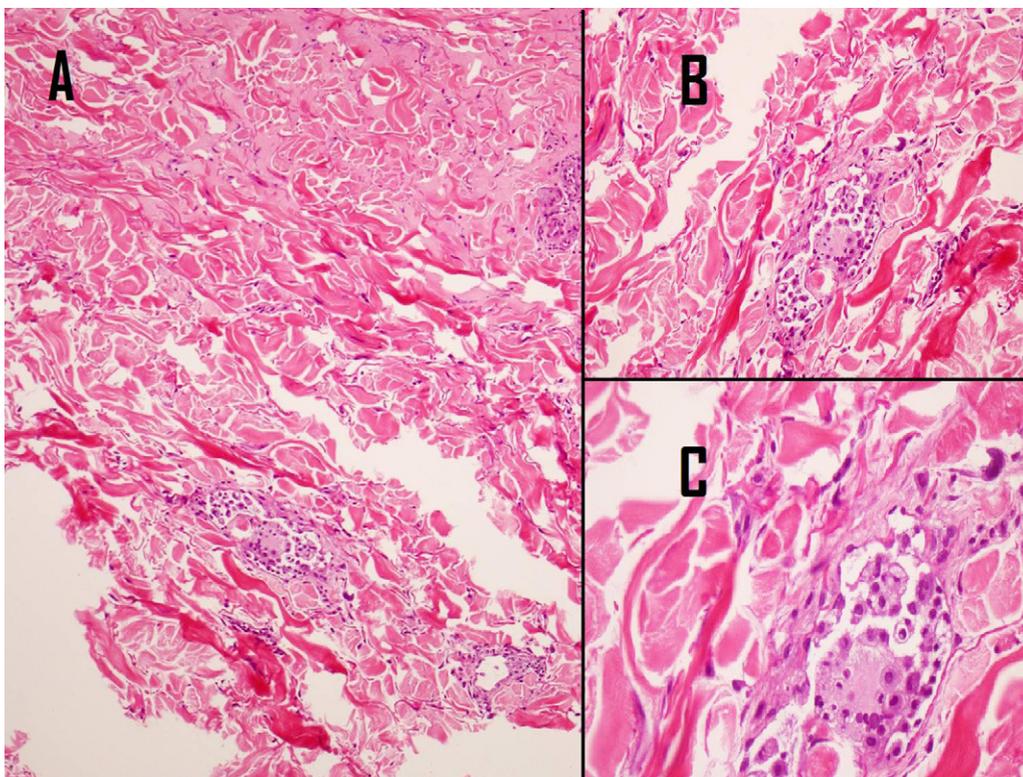


Figura 2 A) Vasos dilatados en la dermis profunda. B y C) Células mononucleares grandes y de citoplasma granular eosinófilo en el interior de vasos de paredes finas e irregulares, con células endoteliales de aspecto normal.

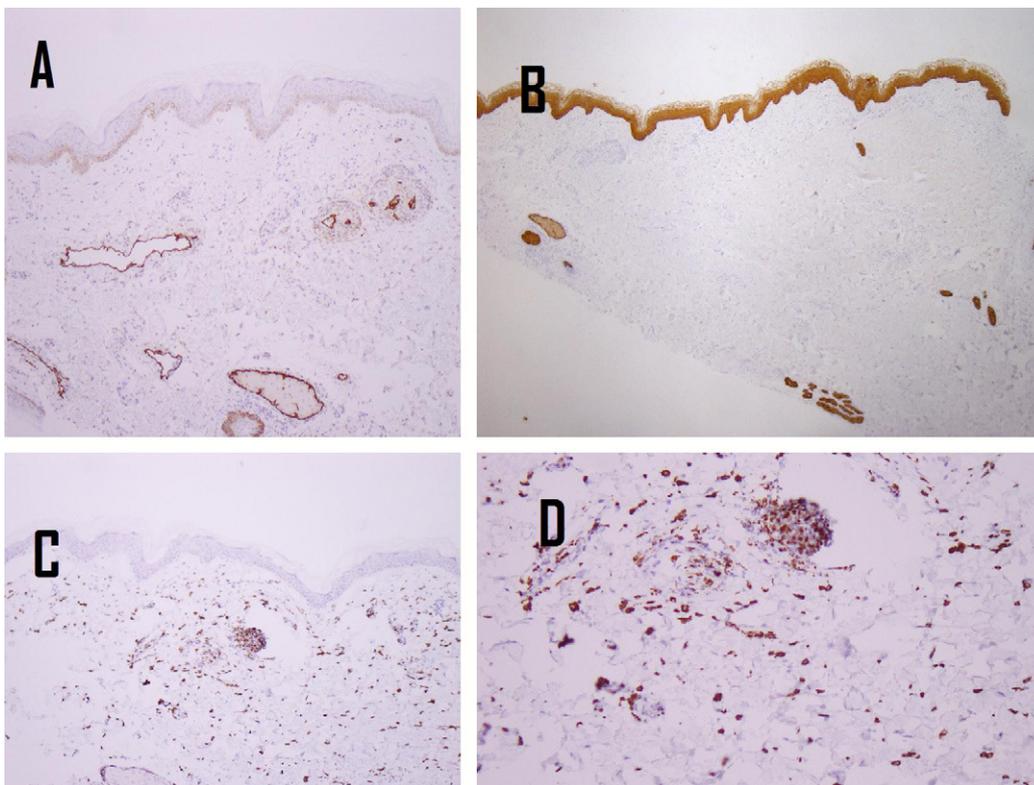


Figura 3 A) Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-D2.40 positiva en los vasos dilatados en la dermis. B) Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anticitoqueratinas AE1 y AE3 negativa para las células intravasculares. C y D) Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD68 positiva para las células intravasculares.



Figura 4 A) Desaparición completa de las placas torácicas tras la cirugía de la neoplasia de colon. B) Detalle de la región pectoral y axilar izquierda.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de entidades que cursan con vasos dérmicos dilatados y células mononucleares en su interior

Entidad	Histiocitosis intralinfática	Linfoma intravascular	Angioendoteliomatosis reactiva
Naturaleza de los vasos dilatados	Linfática	Sanguínea	Sanguínea
Celularidad intravascular	Histiocitos (linfocitos acompañantes)	Linfocitos (sobre todo de estirpe B)	Células endoteliales
Inmunohistoquímica	CD68+, CD45+, D2.40+, Lyve-1+ y Prox-1+	CD20+, CD19+, CD22+, CD79a+, factor VIII+, D2.40-, Prox-1- y Lyve-1-	CD31+, CD34+, factor VIII+, CD68-, CD45-, CD20-, D2.40-, Lyve-1- y Prox-1-

personales de artritis reumatoide y 2 tenían elevación del factor reumatoide. Las zonas afectadas se encontraban próximas a las articulaciones dañadas por la artritis reumatoide. Por estos hallazgos, muchos autores han vinculado estrechamente la artritis reumatoide con la histiocitosis intralinfática⁷⁻¹⁰. También se ha descrito en pacientes portadores de prótesis articulares^{1,11} e incluso se ha descrito un caso de desaparición de una lesión diagnosticada de histiocitosis intralinfática en la rodilla tras colocar una prótesis articular en esta zona¹. Con respecto a los antecedentes personales neoplásicos, se han reportado 2 casos de pacientes que desarrollaron esta entidad sobre cicatrices de mastectomía por cáncer de mama y uno en el que, de forma casual, se encontraron hallazgos histológicos de histiocitosis intralinfática en la pieza quirúrgica de extirpación de un carcinoma de células de Merkel¹. No se han reportado casos en la literatura médica de asociación de histiocitosis intralinfática con cáncer de colon.

El paciente expuesto tenía antecedentes que se han asociado tanto a la angioendoteliomatosis reactiva (tuberculosis y vasculitis leucocitoclástica) como a la histiocitosis intralinfática (factor reumatoide positivo y afectación del drenaje linfático homolateral a la lesión por un vaciamiento axilar en el contexto de una tuberculosis

ganglionar), y clínicamente presentaba una lesión que podía corresponder a ambas entidades. Además, en un período muy próximo a la aparición de la lesión se le diagnosticó un adenocarcinoma de colon con adenopatías intraperitoneales y retroperitoneales. El diagnóstico definitivo se realizó a partir de los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos, que confirmaron la presencia sobre todo de histiocitos y, en menor número, de linfocitos en el interior de vasos linfáticos dilatados.

Se trata, por tanto, de un nuevo caso de histiocitosis intralinfática en un paciente que, al igual que otros casos descritos con anterioridad^{1,9}, presentaba alteraciones del drenaje linfático debidas en este caso a un vaciamiento axilar homolateral a la lesión por enfermedad infecciosa 5 años atrás. No se han descrito casos de esta entidad asociados al adenocarcinoma de colon, por lo que no se puede asegurar que en el caso de este paciente la afectación ganglionar neoplásica haya contribuido también a la obstrucción del flujo linfático y con ello a la aparición de la entidad, ya que ésta apareció prácticamente de manera sincrónica al diagnóstico de la neoplasia y las lesiones fueron atenuándose progresivamente hasta hacerse casi imperceptibles tras la extirpación de la neoplasia y la disección ganglionar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Requena L, El-Shabrawi-Caelen L, Walsh SN, Segura S, Ziemer M, Hurt MA, et al. Intralymphatic histiocytosis. A clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:140–51.
2. Misago N, Yonekura N, Kuroiwa T, Yamanaka K, Narisawa Y. Simultaneous occurrence of reactive angioendotheliomatosis and leukocytoclastic vasculitis in a patient with periodontitis. *Eur J Dermatol*. 2008;18:193–4.
3. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: The oncologist's "great imitator". *Oncologist*. 2006;11:496–502.
4. O'Grady JT, Shahidullah H, Doherty VR, Al-Nafussi A. Intravascular histiocytosis. *Histopathology*. 1994;24:265–8.
5. Rieger E, Soyer HP, Leboit PE, Metze D, Slovak R, Kerl H. Reactive angioendotheliomatosis or intravascular histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic cell proliferation. *Br J Dermatol*. 1999;140:497–504.
6. Mensing CH, Krengel S, Tronnier M, Wolff HH. Reactive angioendotheliomatosis: Is it "intravascular histiocytosis"? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:216–9.
7. Pruim B, Strutton G, Congdon S, Whitehead K, Donalson E. Cutaneous histiocytic lymphangitis: An unusual manifestation of rheumatoid arthritis. *Australas J Dermatol*. 2000;41:101–5.
8. Catalina-Fernández I, Álvarez AC, Martín FC, Fernández-Mera JJ, Sáenz-Santamaría J. Cutaneous intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis: Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:165–8.
9. Okamoto N, Tanioka M, Yamamoto T, Shiomi T, Miyachi Y, Utani A. Intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:516–8.
10. Huang H-Y, Liang W, Hu S-L, Cheng CC. Cutaneous intravascular histiocytosis associated with rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:302–3.
11. Watanabe T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. Intralymphatic histiocytosis with granuloma formation associated with orthopaedic metal implants. *Br J Dermatol*. 2008;158:402–4.