

Xantomas en paciente con histiocitosis de células de Langerhans y cirrosis biliar

Leticia Calzado^a, Concepción Postigo^a, M. Prado Sánchez-Caminero^a, Henar Sanz^a, Aurora Guerra^a, Francisco Vanaclocha^a y José L. Rodríguez-Peralto^b

^aServicio de Dermatología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen.—La afectación cutánea en las formas agudas de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es en forma de pápulas eritematosas, aunque se han descrito formas raras de lesiones xantomatosas. Presentamos el caso de un niño con HCL aguda diseminada, que comenzó a los 16 meses de edad con brotes de lesiones cutáneas tipo dermatitis seborreica y disfunción hepática progresiva. El cuadro se complicó con diabetes insípida central parcial e infiltración específica pulmonar por células de Langerhans, que desembocó en fibrosis. En su evolución, el paciente desarrolló cirrosis biliar, alteración del perfil lipídico y lesiones cutáneas xantomatosas diseminadas, concomitantes con aquéllas específicas de su HCL. A pesar de sucesivos ciclos de quimioterapia, el curso fue ominoso, y el paciente falleció al cabo de 5 años a causa de su enfermedad hepática.

Las lesiones xantomatosas en los cuadros de HCL son típicas de fases tardías de formas crónicas progresivas, como la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Cuando aparecen en las formas agudas diseminadas existe controversia sobre si corresponden a una progresión de la enfermedad hacia formas más crónicas o si se trata de lesiones independientes asociadas, como en el presente caso.

Palabras clave: xantomas, histiocitosis de células de Langerhans, cirrosis biliar.

XANTHOMAS IN A PATIENT WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS AND LIVER CIRRHOSIS

Abstract.—Skin involvement in acute forms of Langerhans cell histiocytosis (LCH) is in the form of erythematous papules, although rare forms of xanthomatous lesions have been described. We present the case of a boy with acute disseminated LCH who, at the age of 16 months, began to experience outbreaks of seborrheic dermatitis-like skin lesions and progressive hepatic dysfunction. The symptoms were complicated by partial central diabetes insipidus and specific pulmonary infiltration by Langerhans cells, which led to fibrosis. During the course of the disease, the patient developed liver cirrhosis, alterations in the lipid profile and disseminated xanthomatous skin lesions, concomitant with the lesions specific to the LCH. Despite successive cycles of chemotherapy, the outcome was the death of the patient after five years, due to his liver disease.

Xanthomatous lesions in LCH are typical of the late stages of chronic progressive forms, such as Hand-Schüller-Christian disease. When they appear in acute disseminated forms, there is some controversy over whether they correspond to a progression of the disease towards more chronic forms, or whether they are associated independent lesions, such as in this case.

Key words: xanthomas, Langerhans cell histiocytosis, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Letterer-Siwe es la forma aguda diseminada dentro del espectro clínico de las histiocitosis de células de Langerhans (HCL)¹. En esta entidad las lesiones cutáneas aparecen en casi la totalidad de los casos, y en un 50 % de ellos son la primera manifestación de la enfermedad². Las lesiones más características son pápulas eritematosas y amarillentas en el cuero cabelludo, el tronco y los pliegues, cubiertas ocasionalmente de una costra escamosa. La presencia de lesiones xantomatosas cutáneas en el contexto de la

HCL es inusual³, y una de sus causas es la afectación hepática con cirrosis biliar y alteración del perfil lipídico⁴.

Presentamos el caso de un niño con HCL aguda diseminada, con afectación temprana cutánea, que desarrolló concomitantemente un cuadro de cirrosis biliar, alteración del perfil lipídico y lesiones xantomatosas cutáneas que coexistían con las propias de su histiocitosis.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 16 meses de edad que presentaba un síndrome constitucional, con desnutrición, hepatomegalia importante, sin ictericia o adenopatías y lesiones cutáneas en el cuero cabelludo. Entre las pruebas complementarias destacaban una anemia microcítica hipocrómica, importante leucocitosis, transaminasa glutámicooxalacética 260 mg/dl, transaminasa glutamicopirúvica 270 mg/dl, gammaglutamil transpepti-

Correspondencia:
Leticia Calzado. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid. España.
leti_cv@yahoo.es

Recibido el 8 de abril de 2005.
Aceptado el 30 de mayo de 2005.

dasa 1.175 mg/dl, fosfatasa alcalina 2.103 mg/dl, bilirrubina 1,3 mg/dl, triglicéridos 259 mg/dl y colesterol 334 mg/dl. En las pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada abdominal) existía dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, sin causa obstructiva o lesiones ocupantes de espacio. En una primera biopsia hepática se observó dilatación de conductos biliares con infiltración de polimorfonucleares sin células neoplásicas. La afectación hepática fue progresando, con palpación de reborde hepático por debajo de cresta ilíaca derecha y valores de bilirrubina de hasta 6 mg/dl. Sin un diagnóstico bien definido, se instauró tratamiento de soporte. Ocho meses después presentó un cuadro de distrés respiratorio agudo, con presencia de infiltrado intersticial en la radiografía de tórax y posteriores neumotórax de repetición en base izquierda que requirieron, además del tratamiento convencional, asistencia respiratoria continua. En una biopsia pulmonar se objetivó una infiltración difusa por células de Langerhans acompañadas de pequeños nidos de histiocitos xantomizados, y lesiones secundarias al respirador. En ese momento se realizó una segunda biopsia hepática donde aparecieron claros signos de fibrosis y cirrosis biliar, con cambios xantomatosos. A los diagnósticos de cirrosis biliar (probablemente secundaria a colangitis esclerosante) y afectación pulmonar intensa por HCL se añadió el de diabetes insípida central parcial.

En ese momento se remitió al paciente al Servicio de Dermatología por lesiones en el cuero cabelludo presentes desde el nacimiento y que cursaban con brotes, a las que se añadieron otras, en el tronco y el cuero cabelludo, en forma de múltiples pápulas amarillentas redondeadas, de pequeño tamaño, de superficie escamosa y costrosa, que igualmente afectaban a los pliegues axilares e inguinales (fig. 1A). El estudio histológico evidenció un infiltrado histiocitario difuso en la dermis papilar, próximo a la unión dermoepidérmica, con escasos linfocitos y algunos eosinófilos, que en determinadas zonas invaden la epidermis y la ulceran. Los histiocitos presentaban un citoplasma ligeramente eosinófilo y un núcleo irregular, con hendidura central longitudinal, sin atipias o formas multinucleadas (fig. 1B). En el estudio inmunohistoquímico se confirmó que esta población celular era compatible con células de Langerhans (CD4+, CD1a+, S100+) y en la microscopía electrónica se observaron células histiocitarias con microvellosidades largas y numerosas, citoplasma abundante con múltiples organelas y cuerpos de Birbeck, y el núcleo era grande, indentado, con cromatina dispuesta periféricamente y nucleolo visibles, lo que confirmó el diagnóstico de proliferación de células de Langerhans.

No se objetivó afectación ósea ni de médula ósea en el estudio de extensión realizado. Se inició tratamiento con quimioterapia, según protocolo habitual y con dosis ajustadas por la afectación hepática, con Vp-16 y corticoides, inicialmente, y, después Vp-16 y vinblastina, con supresión gradual de la corticoterapia. Fueron

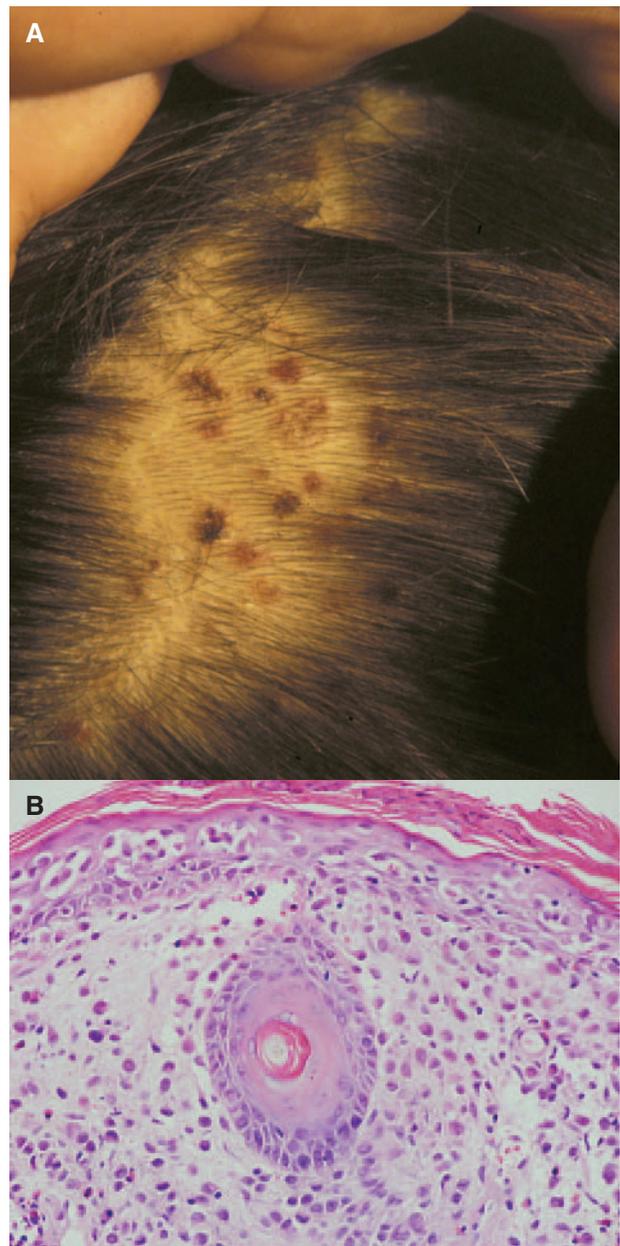


Fig. 1.—Lesiones de histiocitosis de células de Langerhans. A) Pápulas eritematosas, algunas cubiertas de costra, en cuero cabelludo. B) Infiltración por células de Langerhans en dermis papilar con marcado epidermotropismo. (Hematoxilina-eosina, $\times 60$.)

en total seis ciclos, con buena tolerancia, con mejora del cuadro respiratorio y llegaron a desaparecer las lesiones cutáneas. Sin embargo, la afectación hepática fue progresando, con ictericia importante (valores de bilirrubina de 13 mg/dl), hepatoesplenomegalia marcada de consistencia dura y alteraciones importantes de las concentraciones de transaminasas y del perfil lipídico (colesterol 600 mg/dl). Igualmente, durante este periodo se objetivó infiltración del tallo hipofisario en la resonancia magnética de silla turca, y se asoció tratamiento con radioterapia (cinco sesiones).

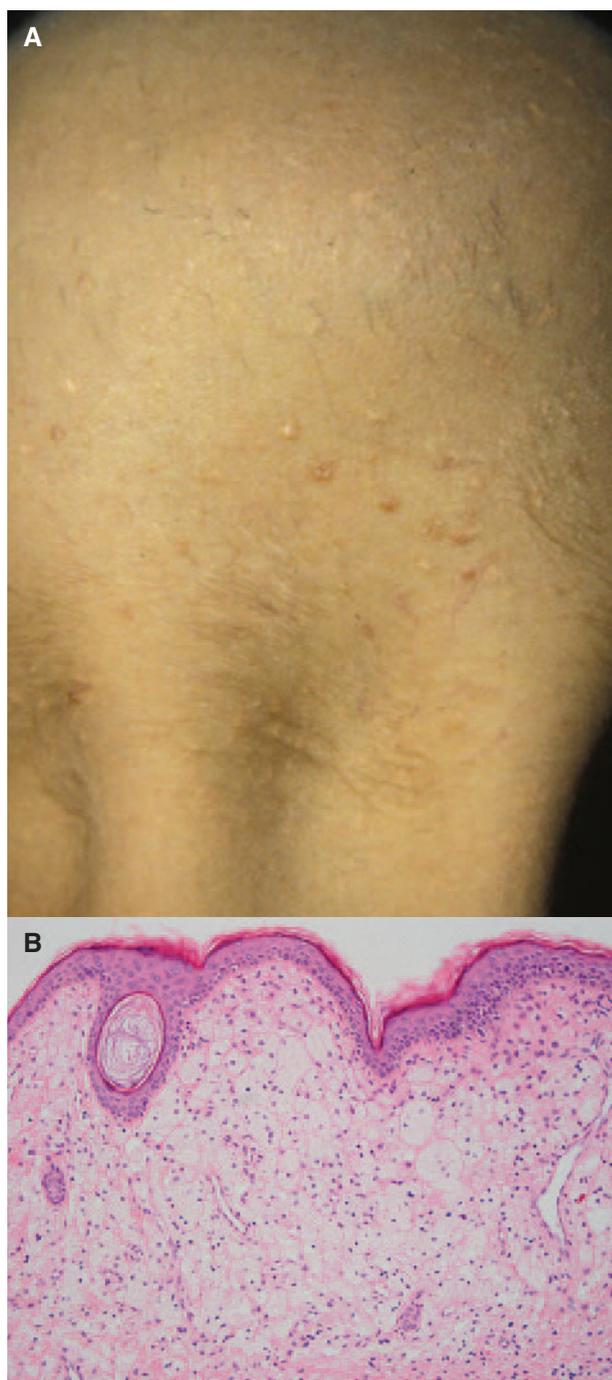


Fig. 2.—A) Coexistencia de pápulas específicas de histiocitosis de células de Langerhans con lesiones xantomatosas en calota. B) Imagen panorámica de un xantoma donde se observa ocupación difusa de dermis papilar y reticular alta por abundantes células histiocíticas xantomizadas. (Hematoxilina-eosina, $\times 40$.)

Durante el tercer ciclo de quimioterapia el paciente presentó nuevas lesiones cutáneas, tras haber cedido las iniciales, en forma de xantomas planos localizados en cara, espalda y pliegues interdigitales que se atribuyeron a su hipercolesterolemia (fig. 2A). Cinco meses después, persistiendo estas lesiones, se realizó



Fig. 3.—Xantomas planos en ambas palmas y tuberosos sobre la rótula derecha.

biopsia de una de ellas y se objetivó una lesión bien delimitada en la dermis papilar constituida por una proliferación de histiocitos xantomizados, CD68 positivos y S100 y CD1a negativos, que se interpretaron como xantoma (fig. 2B).

Tras un año de remisión de la enfermedad cutánea y pulmonar específica, cuando el niño tenía 3 años y 7 meses de edad, se produjo una recidiva del cuadro en forma de lesión osteolítica occipital y nuevas lesiones papulosas y costrosas en el cuero cabelludo, que desaparecieron con la administración de tratamiento con quimioterapia. Los xantomas siguieron su curso apareciendo sobre tuberosidades óseas, ambas palmas y cicatrices (figs. 3 y 4), con hipercolesterolemia y concentraciones de triglicéridos en el límite alto de la normalidad. La cirrosis biliar marcó el pronóstico ominoso del cuadro, falleciendo el paciente a los 5 años del inicio de su enfermedad.

COMENTARIO

Las lesiones cutáneas predominantes en las formas agudas diseminadas de HCL son lesiones papulosas, eritematosas o translúcidas, algunas con costra escamosa en su superficie, que afectan al polo cefálico (donde confluyen adoptando un aspecto similar al de la dermatitis seborreica), tronco y pliegues. También se han descrito lesiones purpúricas, ulceración de mucosas y, de forma excepcional, lesiones xantomatosas⁵, que se han visto en fases tardías de formas crónicas progresivas de HCL (enfermedad de Hand-Schüller-Christian)¹. Cuando aparecen en el curso de formas agudas diseminadas existe controversia sobre si corresponden a una progresión de la enfermedad hacia formas más crónicas o si se trata de lesiones independientes asociadas a HCL¹.

Histológicamente, se describen tres patrones evolutivos en las HCL. En lesiones papulosas de formas agu-



Fig. 4.—Xantomas papulosos y formando placas. A) En muslo izquierdo. B) fenómeno de isomorfismo en cicatriz de toracotomía.

das predominan la proliferación de células de Langerhans (patrón proliferativo) que, junto a histiocitos multinucleados y un número variable de eosinófilos son típicos de formas crónicas (patrón granulomatoso). En el patrón xantomatoso, tardío aparecen con macrófagos xantomizados, fibrosis, eosinófilos y escasas células de Langerhans^{1,4,6}.

En 1963, Altman y Winkelmann³ clasificaron las lesiones xantomatosas que aparecen en el contexto de HCL, desde un punto de vista clinicopatológico, en dos tipos principales: lesiones papulosas amarillentas que histopatológicamente corresponden a un infiltrado de células de Langerhans parcialmente xantomizado, pero sin constituir verdaderos xantomas, y verdaderos xantomas planos y tuberosos en el contexto de hipercolesterolemia y cirrosis biliar xantomatosa en el seno de una HCL y que, según los autores deberían considerarse, morfológica, histológica y etiológicamente distintos de las lesiones xantomatosas de HCL normolipémicas ya comentadas.

En este último apartado podría quedar incluido nuestro caso, aunque es escaso el número de pacientes en la literatura científica dermatológica que comparten esta sintomatología^{3,7}. El primer caso fue descrito por Griffith (1922) y posteriormente completado 2 años después en el estudio necrópsico por Weidman y Freeman³. Estos xantomas, desde un punto de vista clínico, pueden ser planos, papulosos o tuberosos e histológicamente superponibles a xantomas planos o tuberosos secundarios a otros procesos³.

Por otra parte, la HCL se encuentra entre las enfermedades asociadas a colangitis esclerosante en la infancia, hasta en un 10-25 % de los casos^{7,9}. Además, la colangitis esclerosante puede complicar hasta del 15 al 18 % de las formas de HCL multisistémicas⁷. Sin embargo, es raro encontrar células de Langerhans en la biopsia hepática^{7,8,10}.

Aunque la presencia de hepatomegalia en las formas agudas diseminadas de HCL aparece en dos tercios de los casos y se convierte en un signo de mal pro-

nóstico cuando se asocia a ictericia u otros signos de fallo hepático², es raro que la disfunción hepática constituya la primera manifestación de la enfermedad y, sobre todo, que progrese rápidamente a cirrosis⁷. La colangitis esclerosante o cirrosis y sus complicaciones siguen un curso independiente del resto de la enfermedad, y además son resistentes a la mayoría de los tratamientos de la HCL⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caputo R. Langerhans cell histiocytosis. En: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 6.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 1581-7.
2. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:383-404.
3. Altman J, Winkelmann R. Xanthomatous cutaneous lesions of histiocytosis X. *Arch Dermatol.* 1963;87:164-70.
4. Weedon D. Cutaneous infiltrates no-lymphoid: Langerhans cell infiltrates. 2.^a ed. En: Weedon Skin Pathology. Oxford: Churchill Livingstone; 2002. p. 1078-82.
5. Chi DH, Sunq KJ, Koh JK. Eruptive xanthoma-like cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:688-9.
6. Postigo Llorente C, Llamas Martín R. Histiocitosis. En: Iglesias Díez L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero PL, editores. Tratado de Dermatología. 2.^a ed; Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2003. p. 683-9.
7. Squires R, Weinberg A, Zwiener R, Winick N. Langerhans' cell histiocytosis presenting with hepatic dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:190-3.
8. Pagnoux C, Hayem G, Roux F, Palazzo E, Meyer O. Cholangite sclérosante compliquant une histiocytose langerhansienne. *Rev Med Interne.* 2003;24:324-7.
9. Zandi P, Panis Y, Debray D, Bernard O, Houssin D. Pediatric liver transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. *Hepatology.* 1995;21:129-33.
10. Kaplan KJ, Goodman ZD, Ishak KG. Liver involvement in Langerhans' cell histiocytosis: a study of nine cases. *Mod Pathol.* 1999;12:370-8.