

Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar y ósea en una paciente con endocrinopatía autoinmune: reporte de un caso. ¿Enfermedad inflamatoria o neoplásica?

José Elihú Cuevas Castillejos,* María del Pilar Prieto Seyffert,** Danny Soria Céspedes***

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es una enfermedad intersticial pulmonar rara con una fuerte asociación con el tabaquismo. Presentamos el caso de una mujer de 48 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y tabaquismo, quien fue hospitalizada por una neumonía adquirida en la comunidad que no respondió a antimicrobianos. Una tomografía de tórax mostró múltiples quistes y nódulos milimétricos con vidrio despulido en lóbulos superiores. Se realizaron biopsias transbronquiales y de una lesión lítica en el fémur izquierdo, que demostraron proliferación de células de Langerhans. Se inició un abordaje con esteroide y cese de tabaquismo, que presentó respuesta significativa. Este caso de enfermedad limitada en un adulto, que respondió adecuadamente al cese del tabaco y tratamiento inmunomodulador, sugiere que la patogénesis no involucra una proliferación clonal, sino que se trata más bien de una enfermedad inflamatoria.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, lesión lítica, diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto.

Nivel de evidencia: IV

Pulmonary and osseous Langerhans'-cell histiocytosis in a female patient with autoimmune endocrinopathy: a case report. An inflammatory or neoplastic disease?

ABSTRACT

Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis is a rare interstitial lung disease strongly associated with cigarette smoking. We present the case of a 48-year-old woman with type 1 diabetes, Hashimoto's thyroiditis, and active cigarette smoking, who was admitted due to a community-acquired pneumonia that was unresponsive to antimicrobial treatment. A lung computed tomography scan showed multiple cysts and millimetric nodules with surrounding ground-glass opacities in upper lobes. Transbronchial lung samples and lytic left femur biopsies were performed, showing Langerhans-cell proliferation. Steroid treatment and smoking cessation counseling were started, showing a significant response. This case of a limited disease in an adult with an adequate response to smoking cessation and immunomodulator treatment suggests the pathogenesis does not involve a clonal proliferation, but rather an inflammatory disease.

Key words: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis, lytic lesion, type 1 diabetes, Hashimoto's thyroiditis.

Level of evidence: IV

www.medigraphic.org.mx

Correspondencia: José Elihú Cuevas Castillejos
Centro Médico ABC, Campus Observatorio.
Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120,
Delegación Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
Teléfono: (55) 52308000, ext. 8570
E-mail: elihucuevas@gmail.com

Abreviaturas:

HCL = Histiocitosis de células de Langerhans.
HCLP = Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar.
PET/CT = Tomografía por emisión de positrones.
IL-17A = Interleucina-17A.
LBA = Lavado broncoalveolar.

* Medicina Interna.

** Reumatología.

*** Departamento de Anatomía Patológica.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 26/06/2016. Aceptado: 13/07/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por proliferación e infiltración anormal de células de Langerhans en uno o múltiples órganos. Las células de Langerhans representan un subtipo de células dendríticas presentes en piel y mucosas, incluyendo el árbol traqueobronquial, y tienen la función de ser células presentadoras de antígenos. La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (HCLP) es la forma más frecuente del adulto. Se presenta de forma aislada o como parte de una enfermedad multisistémica, con una fuerte asociación de la enfermedad con el tabaquismo activo o pasivo, ya que > 90% de los pacientes afectados tienen este antecedente. Por si fuera poco, en muchos casos existe una mejoría o, incluso, resolución clínica y radiológica de la enfermedad pulmonar posterior al cese del tabaquismo como única medida terapéutica. Sin embargo, sólo un porcentaje muy bajo de fumadores desarrollan HCLP, lo cual sugiere la posibilidad de mecanismos endógenos y/o exógenos adicionales.¹

El objetivo de este trabajo es estudiar la fisiopatología de esta enfermedad a través de la presentación del caso de una mujer fumadora con antecedente de endocrinopatía autoinmune y con una forma de presentación menos frecuente de la enfermedad, con lo cual podremos comprender la razón de su respuesta favorable tanto al cese de la exposición al humo de tabaco como al tratamiento inmunosupresor, lo cual apoya un mecanismo predominantemente inflamatorio más que neoplásico en adultos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 48 años de edad con tabaquismo positivo a razón de 20 paquetes/año desde los 22 años de edad, con antecedentes

de múltiples viajes internacionales en los últimos tres meses, tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1 y hospitalización un mes antes de su ingreso por una neumonía adquirida en la comunidad, con una tomografía de tórax con múltiples quistes y nódulos milimétricos, predominantemente en los lóbulos superiores, sin involucro de ángulos costofrénicos (*Figura 1A*); presentó mejoría sintomática con antibiótico y esteroide oral, sin tener un diagnóstico microbiológico a pesar de múltiples estudios para descartar causas bacterianas, fúngicas y virales, incluyendo fibrobroncoscopia con biopsias transbronquiales y lavado broncoalveolar (LBA), el cual en el análisis histopatológico únicamente demostró alteraciones inflamatorias inespecíficas. Se solicitaron, además, anticuerpos para descartar enfermedades autoinmunes, que resultaron negativos.

Acudió nuevamente a consulta por presentar dolor de tipo eléctrico en el miembro pélvico izquierdo con irradiación hacia el muslo izquierdo anterior, agregándose nuevamente tos no productiva y disneizante, malestar general, fiebre de 38.3 °C y escalofríos, sin presentar mejoría tras recibir antibiótico por cinco días, por lo que fue hospitalizada una vez más. A la exploración física, se encontró saturación de oxígeno normal y estertores subcrepitantes en ambos ápices. En los estudios de laboratorio destacaron leucocitosis, proteína C reactiva elevada y procalcitonina negativa. La tomografía de tórax a su ingreso mostró hallazgos similares a la realizada en su última hospitalización. Se realizó una nueva fibrobroncoscopia con LBA y biopsia transbronquial de lóbulos superiores, así como una tomografía por emisión de positrones (PET/CT), donde se reportaron los hallazgos ya descritos a nivel pulmonar sin incremento de actividad metabólica, así como una lesión lítica en el trocánter menor del fémur izquierdo (*Figura 2*).

Los hallazgos a nivel pulmonar y óseo levantaron la sospecha de histiocitosis de células de Langerhans

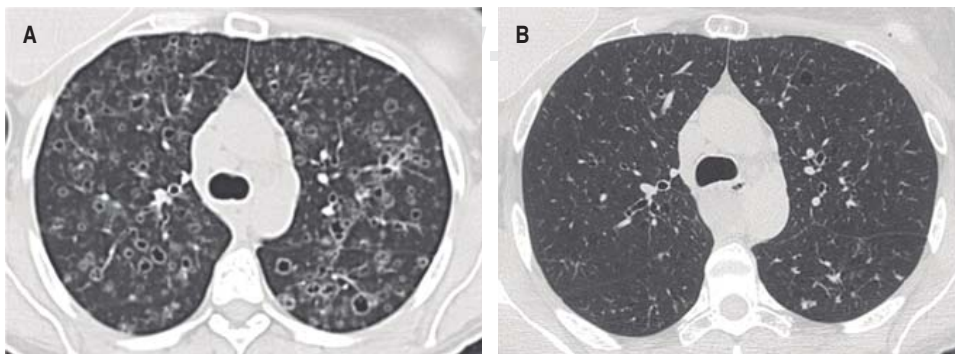


Figura 1.

Tomografía computada de tórax. **A.** Demuestra múltiples quistes y nódulos milimétricos con vidrio despulido circundante de forma bilateral en lóbulos superiores. **B.** Seis meses después del cese del tabaquismo y tratamiento con esteroide oral, que demuestra una mejoría radiológica significativa.

como posibilidad diagnóstica, por lo que se realizó una biopsia quirúrgica de la lesión lítica en el fémur izquierdo. El análisis histopatológico del LBA mostró un infiltrado inflamatorio con un 3-5% de histiocitos con positividad a CD1a. Las biopsias transbronquiales y de trocánter menor mostraron hallazgos compatibles con HCL (*Figuras 3 y 4*).

Una vez corroborado el diagnóstico de HCLP, se inició abordaje con prednisona 1 mg/kg de peso durante un mes, con posterior descenso durante dos meses más, además de suspensión absoluta del tabaquismo. La paciente presentó mejoría significativa de los síntomas respiratorios y del dolor en el miembro pélvico izquierdo hasta encontrarse asintomática. Tras seis meses de seguimiento, se detectó norma-

lización de los marcadores de inflamación, así como una tomografía de tórax con mejoría importante de las lesiones descritas (*Figura 1B*).

DISCUSIÓN

La HCLP es una enfermedad poco común que se presenta más frecuentemente en adultos jóvenes con una prevalencia desconocida; se ha encontrado en 5% de las biopsias pulmonares de individuos con neumopatías intersticiales.¹ Aún no se ha logrado dilucidar completamente la patogénesis de la HCL, aunque se han descrito mecanismos inflamatorios y neoplásicos. El factor más importante asociado con el desarrollo de la HCLP es el tabaquismo, el cual

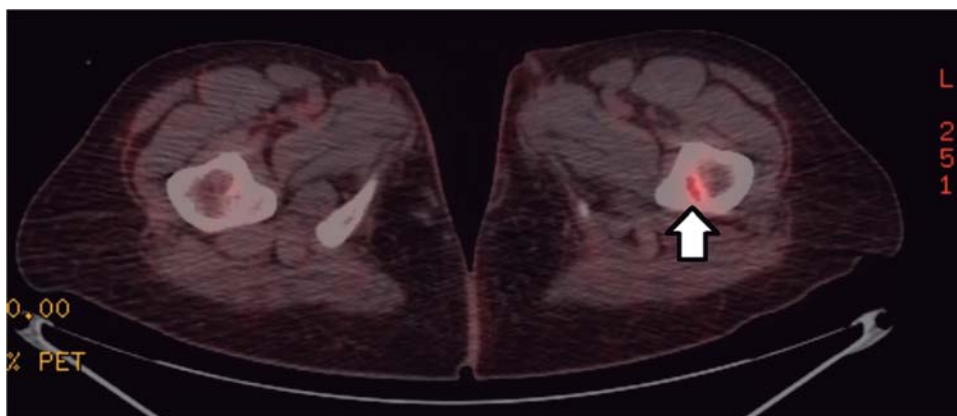


Figura 2.

Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa. Muestra una lesión lítica en el trocánter menor del fémur izquierdo (flecha), asociada con actividad metabólica incrementada.

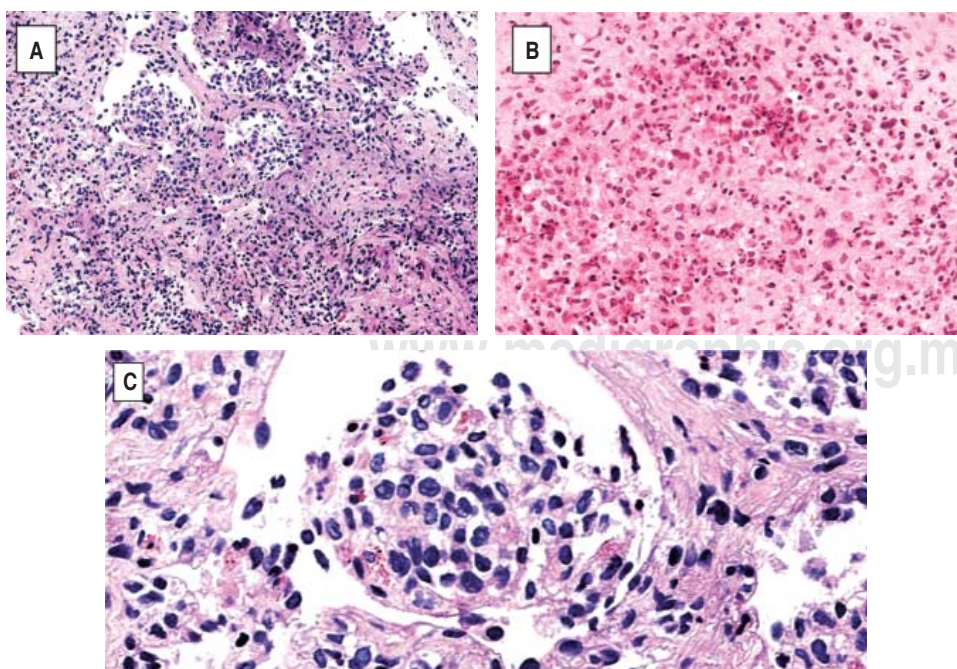


Figura 3.

Análisis histopatológico de las biopsias transbronquiales y de hueso. **A.** Biopsia transbronquial: se observa parénquima pulmonar que tiene proliferación de células de citoplasma amplio y eosinófilo de núcleos angulados de cromatina vesicular rodeados por eosinófilos, localizadas en la luz alveolar y en el intersticio (H y E, 200x). **B.** Biopsia de hueso: muestra proliferación de células mononucleadas con eosinófilos entremezclados (H y E 200x). **C.** A mayor acercamiento, las células descritas tienen núcleos hendidos y son de cromatina vesicular (H y E 400x).

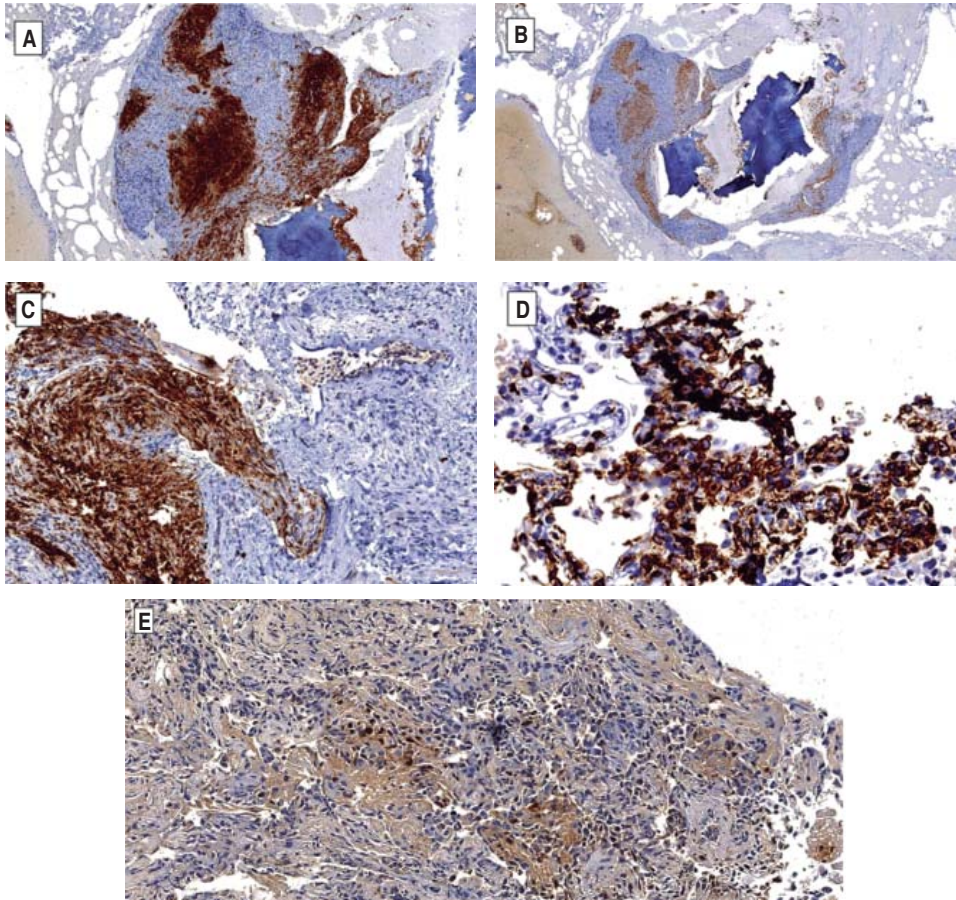


Figura 4.

Imunohistoquímica de las biopsias transbronquiales y de hueso. Tanto en la biopsia de hueso como en la transbronquial, las células proliferantes son positivas al CD1a (A. hueso y C. transbronquial), a la langerina (B. hueso y D. transbronquial) y a la proteína S-100 (E) (immunohistoquímica, distintos aumentos).

estimula un incremento de células de Langerhans en los pulmones.² Las citocinas y mediadores producidos por la estimulación del humo de cigarro, como el TNF- α , factores estimulantes de colonias y TGF- β , entre otros, generan reclutamiento, maduración, activación y mayor supervivencia de las células de Langerhans.³ Se ha encontrado que en sujetos con HCLP, la nicotina estimula a las células de Langerhans para producir cantidades elevadas de osteopontina, la cual en modelos experimentales induce lesiones similares a las observadas en la HCLP en humanos. Se ha postulado que la interleucina-17A (IL-17A), citocina proinflamatoria producida por los linfocitos T y por células de Langerhans lesionales, juega también un papel importante en el desarrollo de la HCLP. La IL-17A se encuentra en niveles elevados en personas con HCLP e interviene en la respuesta inmunológica en algunas enfermedades autoinmunes como la psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Sin embargo, el papel que juega la IL-17A en la fisiopatología de la HCLP aún no se ha determinado.^{2,4} Encontramos únicamente dos casos

en la literatura de la HCLP asociados con enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide⁵ y síndrome de Sjögren.⁶

Se ha encontrado una prevalencia de 38-69% de la mutación BRAF V600E en los histiocitos de pacientes con HCL y en 28% de los adultos con HCLP. Esta mutación resulta en hiperactividad de la cascada de cinasas ERK y MAPK, las cuales constituyen una vía que se encuentra altamente activada en la HCL y participa en el proceso de diferenciación y maduración de células mieloides; además, interviene en algunas enfermedades neoplásicas,^{3,7} lo que sugiere una patogénesis neoplásica de esta enfermedad. Se ha propuesto que el sitio y momento de la aparición de ésta y otras mutaciones influyen en el tipo de presentación clínica del padecimiento; es decir, al ocurrir esta mutación a nivel de células hematopoyéticas o precursores tempranos de células dendríticas, la enfermedad presenta evidencia biológica de clonalidad, expresándose de forma multisistémica y rápidamente progresiva, predominantemente en niños, y requiriendo manejo con quimioterapia. Por tanto, algunos

autores han propuesto que la HCL sea definida como una neoplasia mieloide inflamatoria.³ Sin embargo, en el caso de la HCLP, no se ha encontrado evidencia de proliferación clonal de las células de Langerhans, lo cual sugeriría que la HCLP inducida por el humo de cigarro es una forma distinta de la enfermedad, que puede manifestarse con un curso menos agresivo, como en el caso de nuestra paciente, y que es más compatible con un proceso reactivo que neoplásico, por lo que puede responder al cese de tabaquismo, o en su defecto, a esteroides.²

Hasta dos tercios de los individuos se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son disnea y tos no productiva; otros incluyen fiebre, diaforesis, pérdida de peso, dolor torácico y neumotórax. Se deben excluir las manifestaciones extrapulmonares concomitantes, presentes en 10-15% de los casos de HCLP.² Éstas incluyen dolor secundario a lesiones óseas, poliuria y polidipsia secundarias a diabetes insípida y lesiones en piel. Si bien la asociación de la afectación pulmonar con una lesión ósea ayudó a orientar el diagnóstico en este caso, encontramos que esta asociación es poco frecuente, presentándose en 5-6.8% de los casos en dos series de HCLP en adultos.^{7,8} La HCLP puede estar vinculada con infiltración de la hipófisis e hipotálamo, ocasionando diabetes insípida como manifestación más frecuente, así como hipopituitarismo.⁹ Sin embargo, no encontramos en la literatura otros casos asociados con endocrinopatías autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 o tiroiditis de Hashimoto, como fue nuestro caso.

El diagnóstico de HCL se confirma mediante la identificación morfológica de las células de Langerhans, que por inmunohistoquímica demuestran positividad a las proteínas S100, CD1a y CD207 (langerina); pueden estar asociadas o no a un infiltrado inflamatorio que puede incluir linfocitos, macrófagos y eosinófilos.² El método de imagen de elección es la tomografía de tórax de alta resolución, la cual muestra típicamente nódulos y/o quistes con una distribución predominante en segmentos pulmonares superiores, respetando relativamente las bases y ángulos costodiafragmáticos.¹⁰ La broncoscopia con biopsias transbronquiales logra identificar la enfermedad en solamente 15-40% de los casos. La presencia de $\geq 5\%$ de células positivas a CD1a en el LBA es muy sugestiva de la enfermedad y probablemente sea suficiente para hacer el diagnóstico en el contexto clínico y radiológico apropiado, tomando en cuenta que encontrar esta cantidad de células es infrecuente y que existen otras entidades que también se asocian con

un incremento de células de Langerhans en muestras de LBA.¹¹ El método con mayor rendimiento diagnóstico es la biopsia pulmonar por videotoroscopia.²

Una vez confirmado el diagnóstico de HCLP, se debe evaluar a los sujetos para descartar manifestaciones extrapulmonares mediante estudios de laboratorio y gabinete, los cuales deben estar guiados por el interrogatorio y la exploración física.¹² Opcionalmente, se puede realizar PET/CT, útil para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones por HCL dada su alta sensibilidad.

El cese del tabaquismo debe ser el primer paso para el abordaje de la HCLP. En caso de que no se logre una abstinencia completa del tabaquismo o que la enfermedad persista a pesar de esta medida, pueden emplearse los esteroides sistémicos, usualmente prednisona a 1 mg/kg/día por un mes, seguida de una reducción progresiva en el transcurso de meses. En casos refractarios a esteroides, puede emplearse también la cladribina.⁹ La realización de una biopsia con curetaje de la zona central de una lesión lítica puede ser suficiente para su tratamiento, aunque también la radioterapia es útil.¹³

CONCLUSIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es una enfermedad poco común con una fisiopatología asociada fuertemente con el tabaquismo, el cual induce un proceso reactivo, a diferencia de la proliferación clonal que existe en otras formas de histiocitosis. El hecho de identificar las manifestaciones extrapulmonares ayuda a orientar el diagnóstico. A pesar del importante componente inflamatorio que existe, no encontramos en la literatura una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la asociación de esta enfermedad con endocrinopatías autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis de Hashimoto hace este caso en particular aún más interesante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med.* 2000; 342 (26): 1969-1978.
2. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 16.
3. Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to histiocytosis X? *Br J Haematol.* 2015; 169 (1): 3-13.
4. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009; 361 (9): 888-898.

5. Zurita-Prada PA, Urrego-Laurín CL, Assyaaton-Bobo S, Faré-García R, Estrada-Trigueros G, Gallardo-Romero JM et al. Artritis reumatoide y nódulos pulmonares: un diagnóstico final inesperado. *Reumatol Clin* [Internet]. 2016 [Consultada 23 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.03.011>.
6. González-García A, Callejas-Rubio, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Pulmonary Langerhans histiocytosis: an uncommon cause of interstitial pneumonia in a patient with Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol*. 2015; 35 (3): 825-828.
7. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med*. 2015; 26 (5): 351-356.
8. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346 (7): 484-490.
9. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 72.
10. Castoldi MC, Verrioli A, De Juli E, Vanzulli A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan. *Insights Imaging*. 2014; 5 (4): 483-492.
11. Baqir M, Vassallo R, Maldonado F, Yi ES, Ryu JH. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. 2013; 20 (4): 309-312.
12. Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L, Naccache JM, Fry S, Dominique S et al. Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 11.
13. Histiocyte Society Langerhans cell histiocytosis evaluation and treatment guidelines [sitio Web]. [Lugar desconocido]: Histiocyte Society; 2009 [Consultado el 04 de junio de 2016]. Disponible en: <https://histiocytesociety.org/document.doc?id=290>