

Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía

José Antonio Villalobos Silva,* Juan Carlos Tijerina Lavin,** Luis Fernando Cuevas Lezama,****
Tania García Zenón,*** Esther González Conde,¹ Herminio Rodríguez Hinojosa²

RESUMEN

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear. Pocas enfermedades son tan confusas como las histiocitosis, con incidencia de 4 a 8 por millón y caracterizada como enfermedad localizada o diseminada que afecta varios órganos y sistemas, con predominio en niños y menos frecuente en adultos jóvenes. La supervivencia a la enfermedad aguda es de 10 años en 77%.

Palabras clave: histiocitosis, proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear.

ABSTRACT

Histiocytosis is defined as a heterogeneous group of diseases of unknown cause characterized by the proliferation of cells of the mononuclear phagocyte system (MPS). Few diseases are as confusing as the so-called histiocytosis, with an incidence of 4-8 per million and characterized by being localized or disseminated disease affecting multiple organs and systems, predominantly in childhood and even less common in young adults. In those who survive the acute illness his estimate of survival is 10 years in 77%.

Key words: Histiocytosis, proliferation of cells of the mononuclear phagocyte system.

Sin duda, pocas enfermedades son tan confusas como las histiocitosis. Cuando se hicieron las primeras descripciones de estas enfermedades no había marcadores que determinaran el linaje de las células

o el grado de diferenciación de las células implicadas. La diabetes insípida es un trastorno poco común del metabolismo del agua, la fiebre un síntoma bastante común y poco específico en el diagnóstico preciso de una enfermedad; ambas como sospecha de histiocitosis son datos clínicos que podrían correlacionar, en muchas otras enfermedades, antes de sospechar histiocitosis. El entusiasmo de haber diagnosticado un caso de histiocitosis de células de Langerhans nos ha motivado a la presentación del caso y a revisar la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años de edad, enviada del medio rural. Como antecedentes médicos de importancia sólo tenía carga genética para diabetes mellitus, si tenía otros la paciente no los reconoció. El padecimiento se inició dos meses previos a su hospitalización, con malestar general, poliuria, sequedad de mucosas, debilidad en las extremidades torácicas y pélvicas, alteraciones cognitivas hasta un estado confusional (incoherencia, alucinaciones). Al mes de evolución se agregó diariamente estado febril incluso de 40°C y erupción maculopapular en las áreas del

* Subespecialista en Medicina Crítica. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

** Especialista en Medicina Interna. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

*** Especialista en Medicina Interna y subespecialista en Geriátrica. Adscrita al servicio de Medicina Interna.

**** Especialista en Radiología e Imagen, adscrito al servicio de Radiología e Imagen.

¹ Especialista patólogo-oncólogo, adscrita el servicio de Anatomopatología.

² Dirección de Servicios Clínicos.
Hospital Regional de Alta Especialidad Victoria, Tamaulipas.

Correspondencia: Dr. José Antonio Villalobos Silva. Correo electrónico: umae_abc@yahoo.com.mx

Recibido: 6 de mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Villalobos-Silva JA, Tijerina-Lavin JC, Cuevas-Lezama LF, García-Zenón T, González-Conde T, Rodríguez-Hinojosa H. Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):516-521.

tórax y las zonas de flexión. Durante su evolución tórpida fue valorada en otras instituciones de donde fue enviada al Hospital Regional de Alta Especialidad a donde llegó con fiebre persistente y poliuria. En la exploración física y neurológica se observó que la edad era aparente e igual a la cronológica; las mucosas estaban secas. Desorientada en sus tres esferas. Movilidad de las extremidades y ROTs normales. El sistema cardiorrespiratorio se encontró con taquicardia e incremento del trabajo respiratorio (WOB) sin agregados. El abdomen se palpó blando, con peristalsis y discreto dolor en el cuadrante superior izquierdo. Se observaron lesiones purpúricas en el tórax, axilas e ingles confluentes, sin adenopatías. Las extremidades se auscultaron sin encontrar edemas pero con llenado capilar retardado. Se inició el protocolo de estudio para fiebre de origen desconocido a descartar inicialmente endocarditis infecciosa *versus* neuroinfección. Se realizó punción lumbar para citoquímico de líquido cefalorraquídeo que reportó aspecto agua de roca, glucosa 75 mg/dL, proteínas 10 mg/dL, células totales 5 cel/mm³. En el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) se observaron cavidades en límites normales, FEVI 60%, sin alteraciones valvulares, pericárdicas e intracardiacas. Se realizaron cultivos de LCR (-) y hemocultivos (-), urocultivo (-). También ANCAp (-), ANCAc (-), ANA (-), Anti-Ro (-), Anti-LA (-), Anti-Sm (-), perfil inmunológico: hepatitis (-), anti herpes IgM (-), procalcitonina 0.5 ng/mL, PCR 7.7 mg/L, VSG 60 mm por hora, perfil tiroideo normal. Hemoglobina 8.6 g/dL, plaquetas 121 x 10³, glucosa 339 mg/dL, Na 174 mmol/L, K 3.5mmol/L, proteínas totales 6.5 g/dL, albúmina 3.2 g/dL, TGO 46 U/L, TGP 31 U/L, FA 94 U/L, Ca 7.7 mg/dL, Mg 1.7 mg/dL, NaU 9.4 mmol/L, densidad 1.004, pH 5.0, proteinuria (-), glucosuria (+). Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para control estricto de reemplazo en infusión de vasopresina, reposición de volumen intravascular, ventilación mecánica asistida (AMV), sedación, monitoreo hemodinámico, apoyo nutricional, antibióticos y antipiréticos. Se realizó control natrémico y corrección del volumen intravascular. Mejoraron las concentraciones de Na 152 mmol, K 4.2 mmol/L, Cl 120 mmol/L, creatinina 0.7mg/dL, urea 29.9, Ca 9 mg/d. La ultrasonografía reportó abdomen con esplenomegalia y quiste anexial simple de ovario derecho. Las imágenes de la resonancia magnética nuclear se reproducen en las Figuras 1 y 2. Se realizó una biopsia de piel (coloración HE) que mostró infiltrado inflamatorio crónico, con abundantes histiocitos. Estas

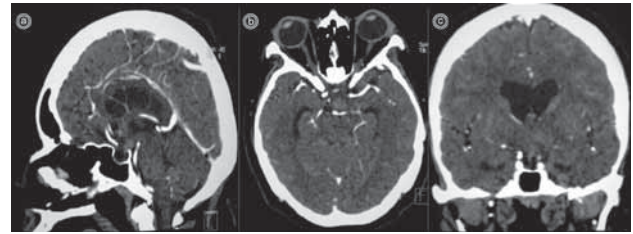


Figura 1. Tomografía computada con contraste intravenoso en corte sagital (a), axial (b) y coronal (c), en donde se observa aumento en espesor del infundíbulo hipofisario y captación al paso de medio de contraste.

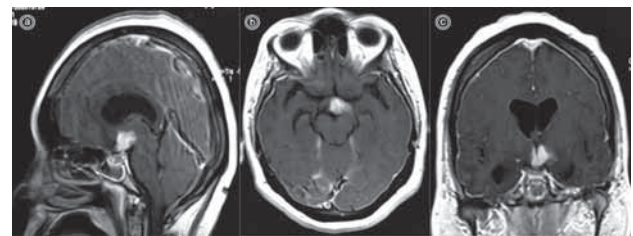


Figura 2. Resonancia magnética nuclear ponderada en T1 con contraste intravenoso en corte sagital (a), axial (b) y coronal (c), en donde se observa aumento de espesor del infundíbulo hipofisario y captación al paso de medio de contraste.

células muestran citoplasmas pálidos mal delimitados, núcleos ovales de cromatina fina, arriñonados y gránulos de café. S-100 (+) (Figuras 3-4). Sin embargo, a pesar del tratamiento interdisciplinario persistió con fiebre mayor de 39.5°C sin respuesta a fármacos y alteraciones del tallo cerebral manifestado por ausencia del estímulo central respiratorio, bradicardia y, finalmente, asistolia 96 h de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.

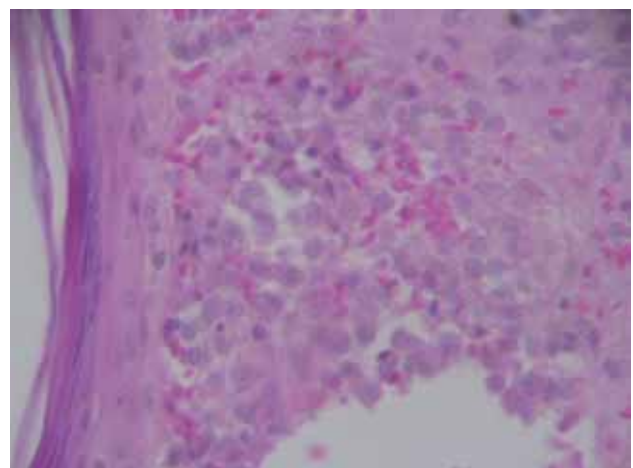


Figura 3. Hematoxilina y eosina 5 x 10.

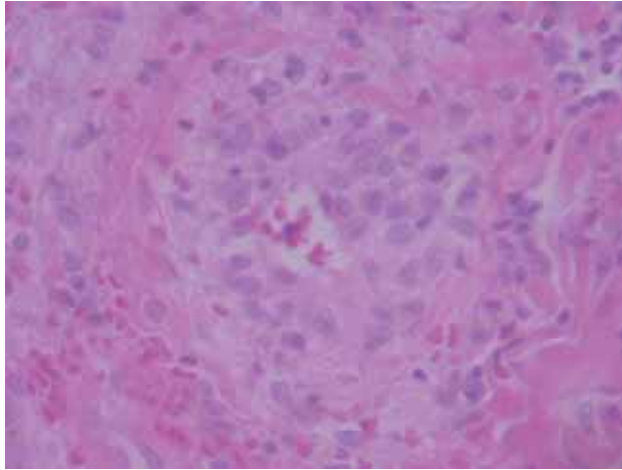


Figura 4. Hematoxilina y eosina 10 x 40

DISCUSIÓN

Las histiocitosis son un grupo diverso de trastornos que principalmente afectan a las células del sistema fagocítico mononuclear. Los términos de granulomatosis de células de Langerhans, histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis X, histiocitosis diferenciada, granuloma eosinófilo se aplican a una entidad clínico-patológica específica, definida por la proliferación de células de Langerhans. Éstas han generado un gran interés desde su descripción por Langerhans en 1865 como células aurófilas en la piel. Durante años estas células se consideraron de la familia de los melanocitos, hasta 1977, cuando se descubrió que expresaban moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase número II y que jugaban un papel inmunológico. Hoy día se sabe que es una de las células presentadoras de antígenos más potentes.^{1,2}

La célula de Langerhans normal se encuentra en la epidermis, en los ganglios regionales, en el epitelio del timo y en la mucosa bronquial. Mediante el uso de microscopía de láser con focal se demostró que las células de Langerhans son discos aplanados, alineados de forma paralela a la superficie de la piel, que dispone de prolongaciones dendríticas, sin contacto entre ellas y que llegan a cubrir incluso 25% de la superficie cutánea. Ultra-estructuralmente son células de alrededor de 12 micras, con núcleo lobulado y escasos organelos entre las que destacan los gránulos de Birbeck. Estos gránulos son unas estructuras con forma

de raqueta cuyo mango es trilaminar, que suelen agruparse cerca del aparato de Golgi. Se ignora si se originan en el aparato de Golgi y después migran a la membrana para expulsar su contenido o se forman como invaginaciones de la membrana, sea como fuere y tengan la función que tengan, estos gránulos son, por el momento, uno de los marcadores más importantes de esta célula.

Clasificación biológica de las histiocitosis

Aunque los dos tipos principales de histiocitos: células dendríticas y macrófagos se derivan de una célula progenitora hematopoyética común, pueden distinguirse por sus diferencias en su morfología, marcadores de linaje distintivos y la función. Las células de Langerhans son las principales células presentadoras de antígenos y responsables de estimular los linfocitos T; son los más comúnmente localizados en la piel, en las membranas mucosas y en los tejidos linfoides. Cuando son activados por el antígeno, migran desde su localización primaria a lo largo de los canales linfáticos de las regiones para-foliculares de los ganglios linfáticos, donde interactúan y estimulan antígenos específicos de los linfocitos T. Además de la activación de linfocitos T, las células de Langerhans son capaces de secretar una variedad de importantes citocinas inflamatorias que, a su vez, contribuyen a montar las respuestas inmunitarias. En contraste, los macrófagos juegan un papel importante en la inmunidad innata a través de la fagocitosis de antígenos de partículas grandes, como las bacterias. Después de la ingestión de estos antígenos, los macrófagos los procesan y los muestran en su superficie celular con el fin de estimular los linfocitos T. Los macrófagos se encuentran, principalmente, en los tejidos linfoides y en la mayor parte de los órganos, y son potentes productores de respuesta inflamatoria. A menudo, los macrófagos se convierten en células gigantes multinucleadas, así como la ingestión de las células rojas de forma inespecífica (eritrofagocitosis) u otros elementos hematopoyéticos celulares (hemofagocitosis). Aunque las células de Langerhans y los macrófagos son potentes estimuladores de los linfocitos, hay subconjuntos específicos de linfocitos T que, a su vez, inhiben la activación de macrófagos y la proliferación a fin de contener y, eventualmente, desactivar las respuestas inmunitarias.^{3,4,5}

Existen varias clasificaciones publicadas en las dos últimas décadas: en 1994 Cline MJ y colaboradores escribieron:

Enfermedades reactivas de células de Langerhans

Histiocitosis de células de Langerhans benignas (HCL)

- A. Granuloma eosinófilo (enfermedad de Hand-Schuller-Christian)
- B. HCL recidivante.
- C. HCL de alivio espontáneo (enfermedad de Hashimoto-Pritzker)

Enfermedades malignas de células de Langerhans

Histiocitosis de CL (enfermedad De Letterer-Siwe)
Linfoma de células de Langerhans
Linfoma de células dendríticas.

Granuloma eosinófilo (enfermedad de Hand-Schuller-Christian)

Son lesiones polimorfas en las que pueden identificarse células de Langerhans, linfocitos, macrófagos y una variable cantidad de eosinófilos. Afectan primordialmente al hueso y suelen aparecer durante los años de infancia o en adultos jóvenes y se curan con curetaje o irradiación de la lesión. A veces, la afectación es poliostrófica y, según qué hueso se afecte, puede parecer proptosis, diabetes insípida u otitis media. Cuando estas circunstancias aparecen se le denomina enfermedad de Hands-Schuller-Christian.

Histiocitosis congénita de alivio espontáneo (enfermedad de Hashimoto-Pritzker)

Es una enfermedad que se diagnostica al nacimiento, muy rara y caracterizada por lesiones cutáneas "bluberry muffin baby". En la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente pero a veces se afecta el pulmón.

Histiocitosis de células de Langerhans progresiva (enfermedad de Letterer-Siwe)

En esta forma de enfermedad hay afectación visceral y hematopoyética; las lesiones cutáneas son muy prominentes en el tórax y semejan dermatitis seborreica. Las lesiones óseas son líticas, predominan en el cráneo y suelen afectar la órbita con la aparición de proptosis. La linfadenopatía es masiva y, frecuentemente, hay infiltración de la médula ósea, el bazo y el timo. La afectación pulmonar es frecuente, con apariencia radiológica de pulmón en panal. El sistema nervioso no se afecta, salvo la hipófisis.

Desde el punto de vista histológico las lesiones consisten en una proliferación densa de células de Langerhans sin el cortejo granulomatoso de las otras forma benignas

descritas. No hay ningún rasgo histológico que permita discriminar cuál será el comportamiento biológico de la enfermedad. No existe un tratamiento concreto y la ausencia de estudios con asignación al azar impide valorar los resultados obtenidos. El pronóstico de esta forma de enfermedad es muy pobre debido, sobre todo, a las disfunciones de los órganos afectados.

Linfoma de células de Langerhans

Hay alguna evidencia que existen casos de HCL en las que las células de Langerhans muestran franca malignidad citológica y prominentes mitosis. Son neoplasias agresivas de adultos que afectan a varios órganos.

Tumores de células dendríticas

Las células dendríticas pertenecen al grupo de las células presentadoras de antígenos y quizá se originen a partir de las células de Langerhans en su proceso de diferenciación. Ocupan distintas localizaciones en el ganglio linfático y el bazo y tienen unas características morfológicas, fenotípicas y ultraestructurales características, los tumores que se originan en ellas son raros.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual estimada de histiocitosis de células de Langerhans se ha informado de 4 a 8 pacientes por millón en niños y adultos; sin embargo, puede aparecer a cualquier edad, desde el periodo neonatal a la edad adulta. El pico de incidencia es entre el primero a tercer año de vida. Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres, en una relación 2:1.22 Aunque existen reportes en gemelos o en hermanos, hay poca evidencia que soporte un componente genético. No se ha asociado con ninguna raza en particular; sin embargo, el patrón de la enfermedad puede variar en diferentes grupos étnicos.

ETIOPATOGENIA

Aunque en la actualidad la causa de la histiocitosis de células de Langerhans se desconoce, la enfermedad ha demostrado ser una proliferación clonal de células de Langerhans inmaduras y anormales; es resultado de la actividad de las células de Langerhans, linfocitos y macrófagos. Se ha propuesto la posible causa viral, pero en estudios en los que se analizaron las muestras de

histiocitosis de células de Langerhans con hibridización *in situ* y PCR no se encontró evidencia de adenovirus, citomegalovirus, herpesvirus, parvovirus ni del virus de la inmunodeficiencia humana. Se ha observado que las células de histiocitosis son frenadas en un estadio de inmadurez y de activación parcial y tienen alteraciones en la regulación de la división celular. Sus interacciones aberrantes con las células T se deben a:

- Elevada expresión de moléculas estimulantes.
- Alta producción de diversas citocinas que incluyen GM-CSF, moléculas proinflamatorias (IL-1 α , IFN α), moléculas antiinflamatorias (IL-10) y varias citocinas.
- Moderada expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, lo que puede alterar su función de presentación antigénica.

Algunos autores han propuesto que la respuesta aparentemente autosostenida de las células de histiocitosis de células de Langerhans puede indicar una incapacidad en la transición de la respuesta inmunitaria innata hacia la respuesta inmunitaria adaptativa. Este bloqueo podría ser causado por la acción inhibitoria de algunas de las moléculas liberadas en la tormenta de citocinas que se presenta en la histiocitosis de células de Langerhans.^{6,7}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la histiocitosis de células de Langerhans puede ocurrir a cualquier edad y puede ser muy variable, con casi todos los órganos en riesgo de afectación. En algunos pacientes la enfermedad puede aliviarse espontáneamente, mientras que en otros individuos, la histiocitosis de células de Langerhans puede ser implacablemente progresiva y fatal. En orden cefalocaudal la afectación más común en adultos es la diabetes insípida, que puede ocurrir en cualquier momento antes o durante el curso de la enfermedad. Es una manifestación frecuente en la histiocitosis y por lo general es irreversible, a pesar del tratamiento administrado para la enfermedad; si se supera la etapa aguda es una complicación que puede tratarse adecuadamente con terapia hormonal sustitutiva. En un estudio internacional se vio que la mayoría de los pacientes con diabetes insípida no mejoran y persiste, aunque desaparezcan el resto de las manifestaciones de la histiocitosis. El granuloma eosinofílico suele aparecer como una lesión ósea solitaria asociada con dolor e infla-

mación en el cráneo, la mandíbula, las costillas, la escápula o las vértebras. Las lesiones aparecen como agujeros y, en ocasiones, tienen bordes escleróticos, como se observa por radiografía simple, es decir lesiones osteolíticas. La afectación pulmonar se caracteriza por infiltración diseminada intersticial con formación de bulas y neumotórax, hay hepatoesplenomegalia con elevación enzimática, datos de colangitis y descenso de las líneas hematopoyéticas por secuestro esplénico. Las lesiones cutáneas se caracterizan por pápulas pardo-eritematosas o lesiones purpúricas localizadas en el tronco, el cuero cabelludo, la región lumbosacra y en zonas de pliegues.^{8,9}

DIAGNÓSTICO

A todo paciente con sospecha de histiocitosis de células de Langerhans deben realizársele estudios básicos: perfil hemático, perfil bioquímico completo, radiografías de tórax, cráneo y huesos largos, pruebas de función pulmonar y aspirado de médula ósea; resonancia magnética si se sospecha afectación endocrinológica por un estado poliúrico persistente. El diagnóstico definitivo de la histiocitosis de células de Langerhans requiere la observación de las células de Langerhans en el estudio histopatológico de rutina, con hematoxilina-eosina y microscopia de luz, demostración de las células para S-100 y CD1 mediante coloraciones de inmunohistoquímica. En caso de difícil diagnóstico deben observarse los gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica.

TRATAMIENTO

Debe individualizarse y dependerá de los órganos y sistemas afectados. En la histiocitosis multisistémica sin evidencia de disfunción orgánica se recomienda iniciar esteroides sistémicos y, cuando existen algunas disfunciones, iniciar quimioterapia con esteroides porque se ha observado disminución del periodo crítico con mejorías parciales en 50-60%. El problema, sin duda, surge cuando existe gran afectación sistémica, como en el caso previamente presentado donde la afectación endocrina jugó un papel importante en su descontrol hidrosalino con repercusión a diferentes niveles.

La diabetes insípida central se produce por la secreción disminuida de hormona antidiurética (ADH) por la neurohipófisis en pacientes con histiocitosis sistémica.

Esta falta de hormona antidiurética lleva al inicio de poliuria porque el paciente es incapaz de concentrar la orina. Si la ingestión de agua es insuficiente puede llevar a encefalopatía hipertónica debido a la hipernatremia, al colapso circulatorio debido a la pérdida de volumen o a ambos. En estas condiciones hay que reponer el déficit de agua libre, lentamente, y administrar vasopresina (Pitresin®) 5-10 U acuosa por vía intravenosa, en infusión continua o s.c. cada 4-6 h, desmopresina (Minurin®, vial de 4 mg en 1 mL de agua) o 1 – deamino – 8- D – argina vasopresina (DDAVP “análogo sintético de la vasopresina”) 5-10 mg intranasal. Otros fármacos, como: clorpropamida (100-500 mg/d), clofibrato (500 mg/6 h) y carbamacepina (200-600 mg/d) aumentan la liberación de ADH.

El pronóstico de supervivencia a 10 y 20 años es de 88 y 77%, respectivamente, con supervivencia libre de enfermedad en 30% a los 15 años. Sin embargo, en los pacientes seguidos durante largos periodos se han observado: déficit neurocognitivo, problemas psicológicos y complicaciones neurológicas caracterizadas por un patrón neurodegenerativo del sistema nervioso central. Los pacientes con afección pulmonar o hepática evolucionan a fibrosis y afectación a tal punto de requerir trasplante.^{10,11}

REFERENCIAS

1. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, et al. Langerhans-cell histiocytosis "insight into DC biology". *Trends Immunol* 2003;24:190-196.
2. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:509-515.
3. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, et al. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2003;21:2961-2967.
4. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-1959.
5. Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans cell histiocytosis (LCH-III) [consultado 15/04/2006]. Disponible en: <http://www.histio.org/society/protocols/trials-protocols.shtml>.
6. Writing Group of the Histiocyte Society. (Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladish S, Nsbit M & Pritchard J.) Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-209.
7. Kaltas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological and Radiological Features and Response to Treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:1370-1376.
8. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphy MD, et al. Langerhans Cell Histiocytosis in Patients Older Than 21 years. *Clin Orth Related Res* 2000;379:231-235.
9. Gardner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al., for the Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138:728-734.
10. Hurwitz CA, Faquin WC. Weekly Clinicopathological Exercises: Case 5-2002: A 15-Year-Old Boy with a Retro-orbital Mass and Impaired Vision. *N Engl J Med* 2002;346:513-520.
11. Henter J, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful Treatment of Langerhans-Cell Histiocytosis with Etanercept. *New Engl J Med* 2001;345:1577-1578.
12. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for Bone Pain from Osteolytic Lesions in Langerhans Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2001;345:225.