

HISTIOCITOSIS

Prof. Dra. Margarita Larralde (1 y 2).

admaggie@advancedsl.com.ar

Dra. Paula C. Luna (3 y 4).

paulaluna@fibertel.com.ar,

paulacarolinaluna@gmail.com

- 1) Jefa del servicio de Dermatología Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.
- 2) Jefa de Sección Dermatología Pediátrica, Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.
- 3) Servicio de Dermatología Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.
- 4) Servicio Dermatología, Sección Dermatología Pediátrica Hospital General de Agudos Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.

1. Generalidades:

Las histiocitosis son un heterogéneo y raro grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de histiocitos en distintos tejidos.

En la actualidad se las divide en primer lugar en tres grupos que se clasifican dependiendo del tipo de célula comprometida y su comportamiento en: Clase I, Histiocitosis a células de Langerhans (antes conocidas como histiocitosis X), Clase II Histiocitosis a no célula de Langerhans (antes denominadas histiocitosis no X) y finalmente Clase III, histiocitosis malignas.

Dentro de cada grupo de histiocitosis encontraremos además distintos subtipos que se detallan en **tabla I**.

Desde el punto de vista ontogénico, todos los histiocitos derivan de un progenitor común CD34+ en médula ósea. Ante distintos estímulos del microambiente que las rodea, las mismas se comportaran como células CD14+ y CD14 -. Estas últimas, luego del estímulo por TNF α y GM-CSF completarán su desarrollo hacia Células de Langerhans (CL), mientras las CD14+ se convertirán en dendrocitos dérmicos o monocitos/macrófagos dependiendo de las citoquinas que los estimulen.

En la piel, existen tres tipos distintos de histiocitos a) las células de Langerhans (Célula Presentadora de Antígeno (CPA) ubicada en la epidermis), b) los macrófagos (con propiedades fagocíticas y de CPA en dermis) y c) Los dendrocitos dérmicos (reservorio de células mononucleares fagocíticas con potencial macrofágico y CPA).

A partir de 1997 la Histiocyte Society propuso reclasificar a las histiocitosis, basándose en el tipo celular predominante en dos grupos:

desórdenes con comportamiento biológico variado (relacionados con células dendríticas y relacionados con macrófagos) y desórdenes malignos.

2. HISTIOCITOSIS A CÉLULAS DE LANGERHANS

Las histiocitosis a células de Langerhans (HCL) son una patología debida a la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans activadas por proliferación clonal.

Históricamente las distintas variantes clínicas de la histiocitosis a Células de Langerhans tenían otra denominación que es importante conocer: granuloma eosinofílico, enfermedad de Letter-Siwe, síndrome de Hand-Schuller-Christian y síndrome de Hashimoto-Pritzker. A la luz de los conocimientos actuales estos sinónimos no deberían ser utilizados.

Puede aparecer a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la adultez, siendo más frecuente en los primeros 5 años de vida.

2.1 CLÍNICA:

Las HCL pueden iniciarse en cualquier momento de la vida, desde intraútero hasta la adultez, siendo más frecuente en los primeros 5 años de vida.

La piel y el hueso son los órganos más frecuentemente afectados, pudiendo también verse comprometidos otros órganos del sistema mononuclear fagocíticos como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea, el timo, y más raramente otros como

los pulmones, el tubo digestivo, la mucosa oral, los riñones, las glándulas endocrinas y el sistema nervioso central.

Teniendo en cuenta algunas características clínicas se las puede dividir según el número de órganos comprometidos (órgano único o múltiples órganos) y según el número de lesiones (lesión única o lesiones múltiples).

Como es de esperarse el pronóstico es mucho mejor en aquellos pacientes que presentan compromiso de órgano único.

2.1.1. Piel:

El compromiso cutáneo se evidencia entre el 50 y el 80% de todos los pacientes con HCL y suele ser el primero en aparecer.

Las lesiones cutáneas son sumamente polimorfas y comprometen un gran espectro de lesiones muy diversas, (tabla II).

Las manifestaciones cutáneas pueden estar presentes desde el nacimiento. Denominándose entonces HCL congénita, anteriormente conocida como Enfermedad de Hashimoto-Pritzker o Histiocitosis congénita autorresolutiva, hoy en día se sabe que no es más que una variedad dentro del espectro de las HCL, y que si bien en la mayoría de los casos tiene un curso benigno, con compromiso limitado a piel y autorresolución en menos de 12 meses, no siempre es así, existiendo reportes de casos que desarrollaron compromiso sistémico, por lo cual es necesario el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con este cuadro más allá de la desaparición de las lesiones cutáneas. Si bien los pacientes con esta variante pueden presentar casi cualquier tipo de manifestación cutánea (pápulas, vésiculo-pústulas, nódulos,

erosiones o verdaderas úlceras), raramente presentan la clásica descrita *dermatitis seborreica-simil*.

En aquellos niños que manifiestan su enfermedad durante el período post-natal una de las manifestaciones cutáneas más clásicamente descritas es la dermatitis seborreica-símil con costras amarronadas, algunas petequias, úlceras, pápulo vesículas, que compromete cuero cabelludo, región auricular posterior, conducto auditivo externo, axilas y región genital.

Las palmas y las plantas pueden estar comprometidas presentando por lo general pápulas, pústulas o erosiones.

La cavidad oral también puede afectarse con tres tipos distintos de lesiones; lesiones óseas, lesiones mucosas o lesiones periodontales. Las primeras pueden ser asintomáticas siendo un hallazgo radiográfico o manifestarse con fracturas espontáneas, dolor, edema entre otras. Las lesiones mucosas pueden manifestarse como úlceras, eritema gingival, erosiones y hemorragias. Las manifestaciones periodontales son consecuencia de la destrucción del hueso alveolar y se manifiesta como reabsorción radicular, destrucción de la encía queratinizada y pérdida temprana de los dientes. En los niños pequeños puede hallarse la erupción dental temprana.

Las uñas también pueden afectarse. Se ha propuesto que esta última podría ser un marcador de compromiso sistémico.

2.1.2 Otros órganos

El compromiso óseo es relativamente frecuente, formando parte de un cuadro multisistémico o siendo el único órgano afectado. Por lo

general las lesiones son múltiples y. Puede afectar en primer lugar los huesos del cráneo (hueso temporal, órbita, hueso cigomático) los huesos largos de las extremidades (principalmente el fémur) o los huesos planos (pelvis, vértebras, costillas). En los estudios radiográficos pueden observarse lesiones líticas únicas o múltiples, con apariencia en sacabocado. La sintomatología dependerá de la localización y extensión del compromiso. Puede ir desde completamente asintomático a producir edema, dolor local con impotencia funcional.

Cuando hay compromiso orbitario, uno o ambos ojos pueden comprometerse con edema y eritema progresivos que pueden llevar a la proptosis y exoftalmos que pueden eventualmente poner en riesgo las estructuras oculares. Además puede haber compromiso del nervio óptico y más raramente compromiso intra ocular.

El compromiso de huesos largos puede llevar a fracturas espontáneas o ante mínimos traumas así como también puede manifestarse como una reacción perióstica sintomática.

La infiltración de la médula ósea causa pancitopenia y el hiperesplenismo concomitante puede favorecer cuadros de hemorragia y sepsis.

El 30% de los pacientes puede presentar algún grado de afección ganglionar. Los mismos pueden estar afectados tanto en las formas localizadas como generalizadas y habitualmente comprometen el área cervical. Pueden ser asintomáticos, supurar y producir drenaje crónico de material o generar obstrucción de estructuras vecinas.

A nivel pulmonar puede presentarse con tos, hemoptisis, disnea y dolor, principalmente en la tercera década de la vida. Estos síntomas

pueden estar ausentes en los pacientes pediátricos por lo que una evaluación basal con una radiografía de tórax es mandatoria para descartar compromiso subclínico.

El tracto digestivo también puede estar comprometido manifestándose como anorexia, malabsorción, vómitos, diarrea y retardo de crecimiento. Cuando se compromete el hígado puede manifestarse como hepatomegalia, colestasis, cirrosis y disfunción hepática.

La manifestación más frecuente a nivel del sistema nervioso central (SNC) es la diabetes insípida, debido a la infiltración hipotálamo-hipofisaria así como también pubertad tardía. Otros síntomas menos frecuentes a nivel del SNC son las convulsiones, ataxia, hidrocefalia, hiperreflexia y disartria. Aquellos pacientes con alteraciones del SNC tienen riesgo aumentado de presentar síntomas cognitivos como déficits de memoria, atención y concentración.

Si el compromiso es multiorgánico pueden presentarse además síntomas generales inespecíficos como fiebre, mal estado general y pérdida de peso

DIAGNÓSTICO:

Para arribar al diagnóstico se requiere la realización de una biopsia para estudio histopatológico e inmunohistoquímica (IHQ). La piel es un órgano fácilmente accesible, por lo que las biopsias cutáneas pueden ser la herramienta diagnóstica en pacientes con afección multisistémica y compromiso de piel evitando así la realización de procedimientos más complejos.

La morfología histológica de las lesiones varía según la localización y la evolución de las lesiones. En la piel muestra acúmulos o bandas de células grandes, ovoides, con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo excentrico (en grano de café) de histiocitos sin atipías en dermis papilar con marcado epidermotropismo. Acompañan además otras células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos y linfocitos.

Para la confirmación se requieren de técnicas de IHQ que revelarán estas células S100 y CD1a positivas. Puede complementarse además con la realización de Langerina (anticuerpo monoclonal contra la proteína tipo II de transmembrana de los gránulos de Birbeck que sería aún más específico).

En la microscopía electrónica (Técnica otrora muy útil, pero actualmente en desuso gracias a los avances en las inmunomarcaciones) muestra los característicos gránulos de Birbeck dentro del citoplasma celular.

ESTADIFICACIÓN, SEGUIMIENTO y PRONÓSTICO

Todos los pacientes con diagnóstico de HCL deben ser estudiados en forma completa. Con hemograma , estudios de coagulación, función hepática y renal así como orina . Deben realizarse también de forma rutinaria radiografías de huesos largos, tórax y calota.

Dependiendo de los primeros hallazgos se consideraran los pasos a seguir como punción aspiración de médula ósea, RNM de cerebro con especial atención en el eje hipotálamo-hipofisario y PET,

examen funcional respiratorio, evaluación endocrinológica, examen otorrinolaringológico, radiografía panorámica dental, biopsia hepática, entre otros

El seguimiento se hará inicialmente cada 6 meses con estudios clínicos de laboratorio y radiológicos inclusive en los pacientes con HCL autorresolutivas. A medida que el tiempo pasa, los controles podrán ir espaciándose según el criterio médico recordando siempre que el mismo debe ser a largo plazo.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes con HCL tienen riesgo aumentado de segundos tumores (tanto sólidos como del tejido hematopoyético).

El pronóstico de la HCL depende de múltiples variables como la edad de inicio, el número y el nivel de compromiso funcional de los distintos órganos afectados.

A menos cantidad de órganos afectados y menor cantidad de lesiones, mejor pronóstico. Por lo general el peor pronóstico lo marca el compromiso de órganos nobles como bazo, pulmón, hígado y médula ósea.

Un importante factor es la edad de las inicio de la enfermedad. En líneas generales (exceptuando los casos de comienzo congénito) a menor edad, peor pronóstico.

En los niños, cuando el compromiso es de un solo órgano, la sobrevida a los 3 años es cercana al 100% a diferencia de aquellos que presentan compromiso multisistémico donde la sobrevida a 3 años es del 70%.

Se demostró que la respuesta favorable a la quimioterapia durante las primeras 6 semanas de tratamiento, es un factor de buen

pronóstico en la enfermedad diseminada con un 88 – 91% de sobrevida.

Algunos pacientes pueden tener, a pesar de tener una buena respuesta al tratamiento, secuelas a largo plazo como disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones cognitivas o cerebelosas, fracturas y colapso vertebral, asimetría de miembros, fibrosis pulmonar, neumotórax, alteraciones hepáticas.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento dependerá del grado de afectación.

Cuando el compromiso sea de piel como órgano único, los pacientes no requerirán tratamiento, pero sí seguimiento a largo plazo. De ser necesario pueden utilizarse corticoides tópicos, mostaza nitrogenada o PUVA.

Las lesiones óseas localizadas pueden requerir curetaje, inyección intralesional de esteroides, escisión quirúrgica, radioterapia localizada, ablación por radiofrecuencia, entre otros.

Para el tratamiento de los pacientes con compromiso multisistémico se realizan distintos protocolos quimioterápicos como etopósido o vimblastina, posterior a una inducción con altas dosis de prednisona o metilprednisona. Otros tratamientos utilizados son la ciclosporina, el interferón, el trasplante de médula ósea y el trasplante de sangre de cordón.

El uso de anticuerpos monoclonales anti CD1a o Cd207, inhibidores específicos de citoquinas y el 2-clorodeoxyadenosina se encuentran todavía en fases preliminares de estudio.

3. HISTIOCITOSIS A NO CÉLULAS DE LANGERHANS

3.1 XANTOGRANULOMA JUVENIL (XGJ)

Es la variedad más frecuente de todas las histiocitosis.

Suele manifestarse en la edad pediátrica, iniciándose por lo general durante el primer año de vidas, si bien un pequeño porcentaje puede estar presente al momento del nacimiento. Su aparición en la edad adulta es excepcional.

Clínicamente se caracterizan por manifestarse como pápulas o nódulos, de un color pardo amarillento o anaranjado, redondeados u ovals de superficie brillante, bien circunscriptos que pueden variar en diámetro de milímetros a pocos centímetros. Las lesiones de más de 2 cm de diámetro se denominan XGJ gigantes.

Si bien pueden localizarse en cualquier sitio cutáneo (inclusive en mucosas) asientan preferentemente en polo cefálico y el tronco.

Por lo general las lesiones son asintomáticas y únicas, aunque se han descrito casos de lesiones múltiples.

El XGJ se caracteriza por ser una patología puramente cutánea pero en muy raras oportunidades puede existir compromiso de otros órganos.

El ojo es el órgano extra-cutáneo más frecuentemente afectado. Son factores de riesgo para el compromiso ocular la presencia de 2 o más xantogranulomas en menores de 2 años. Clínicamente puede manifestarse con hifema, glaucoma y llevar incluso a la ceguera.

En el denominado xantogranuloma juvenil diseminado (XGJD), encontramos no solo la presencia de múltiples lesiones cutáneas sino además el compromiso de dos o más órganos (tejidos blandos,

músculos, ojos, pulmones, hígado, bazo, sistema nervioso central y nasofaringe). Puede tener un comportamiento benigno o ser de gran severidad, llegando a poner el riesgo la vida del paciente.

Se postula que habría una relación entre la presencia de múltiples XGJ y el mayor riesgo de padecer leucemia mieloide crónica juvenil. Se ha demostrado que existe un riesgo 20-30 veces mayor de padecer leucemia en los pacientes que asocian XGJ con NF1.

En la histopatología se observan hallazgos similares al resto de las histiocitosis a no células de Langerhans. Se observa un denso infiltrado de células espumosas (histiocitos), reacción de cuerpo extraño y las características células gigantes de Touton, patognomónicas de esta entidad, ocupando la dermis papilar. En la IHQ son CD68 positivas y S100 y CD1a negativas.

Su evolución es hacia la autoinvolución en alrededor de 5 años.

3.2 HISTIOCITOSIS CEFÁLICA BENIGNA

Es una variedad poco frecuente de HNCL. Se caracteriza por afectar pacientes de entre 2 meses a 5 años. Clínicamente se manifiesta inicialmente como máculas marrón anaranjadas, que evolucionan a pápulas amarillentas, múltiples, asintomáticas a nivel de la cabeza, cuello y tórax superior, con tendencia a la remisión espontánea.

Histopatológicamente las lesiones muestran una epidermis adelgazada, con un borramiento de las crestas y con un infiltrado liquenoide de histiocitos S100 y CD1a negativos, CD68, Factor XIIIa, OKM1 y Leu-3 positivos. La microscopía electrónica muestra células

sin gránulos de Birbeck y con cuerpos intracitoplasmáticos en forma de coma.

El pronóstico suele ser excelente con auto involución en aproximadamente 8 meses a 4 años luego de iniciado el cuadro por lo que no suele ser necesario realizar tratamientos. Si bien la patología por lo general es méramente “estética” se ha reportado el desarrollo de diabetes insípida así como también HCL unifocal ósea por lo que se recomienda un seguimiento prudente para descartar la aparición de otros síndromes histiocíticos.

HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO

Es un muy infrecuente tipo de HNCL, se ha postulado que se trataría de una enfermedad dentro del espectro de aquellas relacionadas con el dendrocito dérmico. Afecta principalmente a la población adulta, habiéndose reportado muy raros casos en niños.

Clínicamente se manifiesta con la erupción aguda de pequeñas pápulas amarillo-marrones que asientan simétricamente en cara, tronco y superficie extensora de las extremidades que resuelven espontáneamente dejando hiperpigmentación residual. Evoluciona con sucesivos brotes y remisiones de manera indefinida en el tiempo.

Por su carácter autoinvolutivo no requiere tratamiento pero si un seguimiento a largo plazo dada la superposición con otros síndromes histiocíticos.

XANTOMA DISEMINADO

Es una enfermedad poco frecuente que afecta principalmente a adultos jóvenes de sexo masculino (más de un 60% de los casos inicia antes de los 25).

Clínicamente se presenta como la súbita erupción de múltiples pápulas o nódulos redondeados u ovals, eritematosos, amarillos o pardos, que pueden unirse formando placas verrugosas, principalmente en áreas flexoras, pliegues, tronco, cara y aérea proximal de las extremidades, con distribución simétrica.

En la mitad de los casos puede comprometer mucosa ocular y oral así como tracto respiratorio causando ceguera, disfagia y disnea. Puede también afectar los huesos causando lesiones osteolíticas que pueden incluso comprometer hipotálamo e hipófisis llevando a diabetes insípida.

Los hallazgos histológicos varían según se trate de lesiones recientes o de larga data. En las lesiones tempranas se evidencia un denso infiltrado histiocítico y escasas células espumosas. En las lesiones más evolucionadas predominan las células espumosas con histiocitos, células plasmáticas, células de Touton y neutrófilos.

Dado que se trata de una enfermedad autorresolutiva, por lo general no requiere tratamiento agresivo. Las lesiones cutáneas pueden tratarse con terapias destructivas como crioterapia, láser de CO₂ u otros tipos de escisión local.

Solo los casos donde el compromiso es muy severo, se requerirán otros tratamientos más invasivos como radio o quimioterapia.

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

Es una enfermedad poco frecuente, que compromete piel, articulaciones y mucosas. Afecta principalmente a mujeres de mediana edad.

Desde el punto de vista clínico afecta las articulaciones, la piel y las mucosas. Suele iniciar con compromiso articular (artritis destructiva de manos, muñecas, hombros y rodillas). Por lo general el componente articular precede al cutáneo.

En la piel se observan pápulas firmes rojo-pardas distribuidas a nivel de las manos, labios, dedos, orejas y nariz. Pueden observarse también lesiones nodulares que simulan nódulos reumatoideos ubicados en las prominencias articulares (como codos y rodillas). El compromiso del cartílago nasal puede darle al paciente una fascie leonina. Las uñas también pueden estar afectadas observándose distrofia ungular acompañada de una cadena de pápulas alrededor de la cutícula. El compromiso mucoso puede estar presente en hasta un 50% de los casos.

Histopatológicamente está caracterizado por un denso infiltrado dérmico de histiocitos de citoplasma grande, eosinofílico y finamente granuloso acompañado de abundantes células gigantes multinucleadas.

La IHQ es S100, CD1a y factor XIIIa negativos así como CD68, CD45, CD11b, HAM56 positivos.

El curso es habitualmente autolimitado, con una regresión espontánea de las lesiones entre 6-8 años, pero por lo general es desfigurante.

Además de las alteraciones cutáneas y articulares estos pacientes pueden presentar alteraciones de órganos internos. Un 30%-60% de los pacientes pueden desarrollar hiperlipemia. Un 25% de los pacientes presenta además tumores asociados, como cáncer de ovario, estómago, uretra y mama. Por último un 16%-17% de los casos se asocian a enfermedades autoinmunes como diabetes, autoinmunidad tiroidea, enfermedad de Sjögren

Por lo tanto, en todos los pacientes con diagnóstico de reticulohistiocitosis multicéntrica debe monitorearse con lipidograma, screening para neoplasias y por el potencial desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se han ensayado distintos tratamientos que incluyen corticoides sistémicos, ciclofosfamida, metotrexate, hidroxicloroquina e interferón.

XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO

Es una HNCL poco frecuente. Afecta con igual frecuencia a ambos sexos y es más frecuente después de la sexta década de vida.

Clínicamente se manifiesta como una placa, nódulo o pápula amarillenta, bien delimitada, acompañada de telangiectasias, atrofia y úlceras. Las lesiones localizan frecuentemente en cara, específicamente en región periorbital, aunque se han descrito lesiones en otras localizaciones como tronco y extremidades.

Histopatológicamente se observa una lesión en dermis similar a un xantogranuloma (con histiocitos, células espumosas, folículos linfoides y células gigantes) con zonas de necrobiosis en cuyos

márgenes hay células de Touton y células tipo cuerpo extraño, que se extiende hasta la profundidad.

50% de los pacientes pueden presentar lesiones oculares asociadas y un menor porcentaje puede presentar compromiso visceral (hígado, bazo, corazón, músculos y ovarios).

Un muy alto porcentaje de los pacientes (entre el 40% y 80%) presentan una discrasia sanguínea asociada, más frecuentemente una gammapatía monoclonal IgG.

El curso es crónico y progresivo. Se han ensayado distintos tratamientos entre las que se destacan la quimioterapia, la radioterapia y los corticoides intralesionales. La escisión quirúrgica está asociada con una alta tasa de recidiva por lo que, de ser posible, debería ser evitada.

HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATÍA MASIVA (ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN)

Es una HNCL infrecuente, benigna y autolimitada. Predomina en la edad pediátrica y los adultos jóvenes con un predominio en los pacientes de sexo masculino.

Se caracteriza por el compromiso de los ganglios linfáticos, principalmente del área cervical, con linfadenopatía masiva. Puede acompañarse, en un 40% de los casos, de compromiso de otros órganos como piel, tracto gastrointestinal, articulaciones, tracto respiratorio, sistema nervioso central y hueso. En pocas oportunidades la enfermedad es puramente extraganglionar.

El compromiso cutáneo se presenta como múltiples máculas, pápulas, placas o nódulos eritematosos o xantomatosos que comprometen especialmente región malar y párpados. En algunos casos se asocia a fiebre, mal estar general, pérdida de peso y sudoración nocturna.

La histología es muy específica. Muestra, en los ganglios linfáticos, senos ganglionares dilatados con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas con histiocitos de núcleos vesiculares y abundante citoplasma. Presenta además la característica emperipoyesis (fagocitosis de linfocitos y células plasmáticas por los histiocitos). En piel, los hallazgos son similares, evidenciando también un denso infiltrado dérmico de histiocitos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas así como la característica emperipoyesis.

La HIQ es positiva para S100, CD68, CD11c y CD14. Los hallazgos de CD1a son controvertidos.

Por lo general no necesita tratamiento por su curso benigno, pero en casos persistentes se han utilizado agentes citotóxicos como la ciclosporina. Últimos reportes mencionan la utilidad de la cirugía y dosis altas de talidomida.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Se define al síndrome hemofagocítico (SHF) como una patología debida a una severa inflamación y la proliferación exagerada de linfocitos e histiocitos con la infiltración difusa de histiocitos fagocíticos en diferentes tejidos, causando fiebre, mal estado general, ictericia y hepatomegalia.

Los criterios diagnósticos establecidos por la sociedad internacional de histiocitosis (en 1991) incluyen: fiebre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia/hipofibrinogenemia y hemofagocitosis en biopsia de tejido (médula, bazo, ganglios etc.).

Existen dos formas distintas de este síndrome, una familiar de herencia autosómica recesiva (linfocitosis familiar hemofagocítica) y otra forma secundaria a infecciones (SHF asociado a virus, bacterias, hongos o protozoos).

Como la forma familiar es autosómica recesiva, los antecedentes familiares pueden no estar clínicamente presentes. Además, en muchas oportunidades, incluso la linfocitosis familiar hemofagocítica, también está gatillada por virus, lo que hace más difícil aún la diferencia entre los dos tipos de SHF. La posibilidad de diferenciar entre estos dos tipos de SHF no es solo académica sino que tiene implicancias pronósticas ya que la forma familiar tiene un muy mal pronóstico.

Además del compromiso agudo del estado general cerca del 65% de los pacientes presenta manifestaciones dermatológicas caracterizadas por una erupción maculo-papular, no específica, transitoria y generalizada. Se han reportado eritrodermia y máculo-pápulas purpúricas.

Histopatológicamente se observa, tanto en la forma adquirida como en la hereditaria, la infiltración de los distintos órganos con linfocitos T e histiocitos en ausencia de células atípicas, con atrofia de los tejidos linfoides. La inmunohistoquímica es positiva para marcadores típicos de macrófagos pero también para S100 y CD1a. La piel no muestra cambios específicos.

Cuando la enfermedad compromete pocos órganos puede tratarse satisfactoriamente con ciclosporina, corticoides o gammaglobulina. En los casos más severos, y en niños menores de un año, puede requerirse quimioterapia con etopósido o trasplante de médula ósea.

VARIANTES INFRECIENTES DE LAS HNCL

Además de las antes mencionadas existe un grupo heterogéneo de HNCL aún más raras, agrupadas bajo el nombre de variantes infrecuentes de las HNCL. Sus características más sobresalientes se resumen en la tabla III.

TABLA 1. Clasificación de las Histiocitosis

CLASE I Histiocitosis a células de Langerhans	CLASE II Histiocitosis a no células de Langerhans	CLASE III Histiocitosis malignas
S-100 + CD1 + Gránulos de Birbeck	Proliferaciones reactivas de fagocitos mononucleares distintos de las c. de Langerhans	Proliferaciones malignas de histiocitos

	<ul style="list-style-type: none"> - Histiocitosis eruptiva generalizada. - Histiocitosis cefálica benigna. - Xantogranuloma juvenil. - Xantoma papular. - Xantoma diseminado. - Xantogranuloma necrobiótico. - Reticulohistiocitosis multicéntrica - Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. - Linfocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva) 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia monocítica aguda. - Histiocitosis maligna. - Linfoma histiocítico verdadero.
--	---	---

TABLA II, manifestaciones cutáneas de la HCL

- Pápulas levemente sobreelevadas umbilicadas localizadas en tronco y abdomen
- Pápulas amarronadas con una costra central
- Dermatitis eritemato escamosa, erosiva en pliegues
- Dermatitis seborreica simil con lesiones petequiales.
- Lesiones vesiculo pustulo costrosas
- Vesículo pústulas en manos y pies
- Nódulos (únicos o múltiples) eritemato-parduzcos
- Úlceras con un rodete eritematoso, sobre-elevado.
- Placas granulomatosas.
- Petequias, púrpura.
- Dermatitis del pañal de difícil manejo.

TABLA III, Variantes infrecuentes de HNCL

Tipo	Características
Histiocitosis Indeterminada	<ul style="list-style-type: none"> • 1/3 niños, 2/3 adultos. • Piel: Nódulos o pápulas • Respeta mucosas • No compromiso extracutáneo • CD68, S100, CD1A positivos • Gránulos de Birbeck negativos • Por lo general no requiere tratamiento • Mayor incidencia de malignidades hematológicas
Histiocitosis nodular progresiva	<ul style="list-style-type: none"> • Comienza en la infancia • Piel: pápulas y nódulos en cara y todo el tegumento, respeta pliegues • Compromiso conjuntival, oral o laringeo • Histología similar al XGJ • Gran discomfort estético
Histiocitosis mucinosa hereditaria progresiva	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditaria, compromete sexo femenino • Inicia en edades tempranas • Curso lento y progresivo • Pápulas y nódulos simétricos en miembros • Respeta mucosas • No compromiso visceral • HyE: histiocitos epiteliodes y mucina • HIQ: CD68+, factor XIIIa +, CD1a - y S100 – • Se postula que podría ser una nueva enfermedad de depósito lisosomal
Enfermedad de Erdheim-Chester	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta edad adulta • Piel: pápulas que confluyen formando placas, simétricas, rojo amarronadas en párpados,

	<p>tronco, cuello, cara.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede afectar mucosas • Afección osea, pérdida de peso, decaimiento, compromiso neurológico, cardíaco, pulmonar. • Alta mortalidad
<p>Síndrome del histiocito azul marino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración genética • Inicia en adolescencia • Nódulos y placas hiperpigmentadas a predominio facial, tronco, manos y pies. • No compromete mucosas. • Hepatoesplenomegalia, diátesis hemorrágica, afección pulmonar, cerebral y ocular. • HyE: infiltrado micronodular de histiocitos granulares. • Giemsa: Gránulos azul-verdosos, birrefringentes. • IHQ: CD68+ y S100-. • Evolución depende del compromiso extracutáneo

BIBLIOGRAFÍA

- Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:1031-45.
- Durán McKinster C, Leal Leal C. Lesiones infiltrativas. En: Pueyo de Casabé S, Valverde R, editores. *Dermatología neonatal.* Buenos Aires: Artes Gráficas Buschi S.A.; Primera Edición 2005. p. 315-326.
- Goodman WT, Barrett TL. Histiocitosis. En: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatología.* Madrid: Elsevier, primera edición 2004. p. 1429-1445.
- Favara BE, Feller Ac, et al. Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997 29:157-166.
- Gritta E, Janka. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007 166:95–109.
- Jih DM, Salcedo SL, Jaworsky C. Benign cephalic histiocytosis: a case report and review. *J Am Acad Dermatol.* 2002 ;47(6):908-13.
- Larralde M, Abad E, Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(3):269-72.
- Larralde M, Rositto A, Giardelli M, Gatti C, Santos Muñoz A. Congenital self-healing histiocytosis (Hashimoto-Pritzker). *Int J Dermatol.* 1999; 38:693-6.

- Levy J, Monos T, Kapelushnik J, Maor E, Nash M. Ophthalmic manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Isr Med Assoc J.* 2004 Sep;6(9):553-5
- Loayza E, Loayza M, Garcés JC, Uraga E. Histiocitosis cefálica benigna: reporte de un caso y su ubicaci'ón dentro de las histiocitosis. *Dermatol Pediatr Lat.* 2005; 3:53-7.
- Madrigal-Martínez-Pereda C, Guerrero-Rodríguez V, Guisado-Moya B, Meniz-García B. Langerhans cell histiocytosis: Literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 May 1;14 (5):E222-8.
- Mataix J, Betlloch I, Lucas-Costa A, Perez-Crespo M, et al. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis: A possible marker of multisystem disease. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2)247-251.
- Mebazaa *et al.* Extensive purely cutaneous Rosai–Dorfman disease responsive to acitretin. *Intl J Dermatol* 2007;46:1208–1210.
- Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam A Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:302-16.
- Paller A, Mancini A. Histiocytoses and malignant skin diseases. En: Paller A, Mancini A, editores. *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* USA: Elsevier Saunders; Tercera edición 2006. p. 245-263.

- Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25:291-5.
- Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, et al Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004 ;57(11):1225-8.
- Stalemark H, Laurencikas E, karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans Cell Histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:76-81.
- Stein SL, Paller A, Haut PR, Mancini A. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155:778-83.
- Stover DG, Alapati S, Regueira O, Turner C, Whitlock JA. Treatment of juvenile Xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1)130-133.
- Vázquez-Blanco M, Pateiro C, Toribio J. Histiocitoma eruptivo generalizado. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97:35-8.
- Weston WL, Travers SH, Mierau GW, Heasley D, et al. Benign cephalic histiocytosis with diabetes insipidus. *Pediatr Dermatol.* 2000 Jul-Aug;17(4):296-8.
- Young A, Olivere J, Yoo S, et al. Two sporadic cases of adult-onset progressive mucinous histiocytosis. *J Cutan Pathol.* 2006 Feb;33(2):166-70.

- Zunino-Goutorbe C, Eschard C, Durlach A, Bernard P.
Congenital solitary histiocytoma: a variant of Hashimoto-Pritzker
histiocytosis. A retrospective study of 8 cases. *Dermatology*.
2008;216(2):118-24.