

Histiocitosis eruptiva generalizada-xantogranuloma juvenil: espectro clínico en un paciente pediátrico

Generalized eruptive histiocytosis-Juvenile xanthogranuloma: clinical spectrum in a pediatric patient

Dra. Ruth Alperovich^a, Dr. Pedro T. Grassino^b, Dr. Raúl Asial^c, Dr. Luis Pasteris^d y Dra. María del Carmen Boente^a

RESUMEN

La histiocitosis eruptiva generalizada, conjuntamente con el xantogranuloma juvenil, constituyen desórdenes histiocíticos de origen dendrítico (también denominados histiocitosis no Langerhans), que comparten características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Presentamos a una paciente de 3 años de edad con lesiones en la piel clínicamente compatibles con histiocitosis eruptiva generalizada y confirmadas mediante histología e inmunohistoquímica. Luego presentó compromiso en el sistema nervioso central, por lo que fue intervenida quirúrgicamente. En la histopatología de esta lesión, se encontraron células de Touton, compatibles con el diagnóstico de xantogranuloma juvenil. Este caso clínico demuestra la necesidad de considerar estas enfermedades como espectro de una misma entidad.

Palabras clave: *histiocitosis, histiocitosis eruptiva generalizada, xantogranuloma juvenil.*

ABSTRACT

Both, generalized eruptive histiocytosis and juvenile xanthogranuloma are dendritic histiocytic disorders (also known as non-Langerhans cells histiocytosis) that share clinicopathological and immunohistochemical characteristics. We present a 3-year-old female patient with skin lesions that were clinically compatible with generalized eruptive histiocytosis, confirmed by histopathological and immunohistochemical studies. During her development the disorder compromised the central nervous system, and surgical intervention of one symptomatic lesion was needed. The histopathological exam of the central nervous system lesion showed Touton cells, compatible with a diagnosis of juvenile xanthogranuloma. This case demonstrates the need to consider these diseases as a spectrum of the same entity.

Key words: *histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, xanthogranuloma juvenile.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e116>

Cómo citar: Alperovich R, Grassino PT, Asial R, et al. Histiocitosis eruptiva generalizada-xantogranuloma juvenil: espectro clínico en un paciente pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e116-e119.

- Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.
- Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.
- Centro Integral de Dermatología. San Miguel de Tucumán.
- Servicio de Neurología. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.

Correspondencia:

Dra. Ruth Alperovich, ruthalperovich@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016

Aceptado: 17-11-2016

INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades de etiología desconocida, caracterizadas por la proliferación anormal del histiocito, un tipo de célula progenitora de la médula ósea, que, según los marcadores que presente en su superficie, dará origen a distintos tipos celulares, que provocarán una enfermedad específica.

Tanto la histiocitosis eruptiva generalizada (HEG) como el xantogranuloma juvenil (XGJ) forman parte de los desórdenes con comportamiento biológico variable, que derivan de dendrocitos en la actual clasificación de las histiocitosis y como histiocitosis no Langerhans (HNL) en la antigua clasificación. La HEG afecta, con mayor frecuencia, a pacientes adultos, aunque también se ha descrito en edades pediátricas; tiene un curso benigno y autolimitado. Mientras que el XGJ afecta, con más frecuencia, a pacientes pediátricos; se limita, por lo general, a la piel y, más raramente, puede presentar compromiso multisistémico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 3 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Inició, a los 14 meses de vida, con lesiones en la piel (*Figura 1*) consistentes en pápulas eritematosas, eritematoamarillentas, simétricamente distribuidas en el tronco, los miembros, que respetaban las áreas seboreicas (cuero cabelludo, retroauricular), y en la zona del pañal. Con sospecha clínica de histiocitosis, se realizó un estudio histopatológico (*Figura 2*) y se observó la presencia de un infiltrado denso en la dermis superficial y profunda compuesto por células histiocíticas y ausencia de células gigantes multinucleadas. La inmunohistoquímica fue positiva para CD68 y negativa para CD1a y S100. En la microscopía electrónica de transmisión, se observó un infiltrado de células con núcleo indentado y citoplasma abundante con prominentes estructuras, entre las que se destacaron cuerpos gusano-símil, mitocondrias, cuerpos densos y laminados (*Figura 3*). Con estos

hallazgos, se arribó al diagnóstico de HEG. A los dos meses, agregó poliuria y polidipsia, y se confirmó, mediante estudios complementarios, la presencia de diabetes insípida. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, en la que se constató (*Figura 4A*) la presencia de múltiples formaciones nodulares, que se realizaban con gadolinio en la corteza frontal izquierda, parietal derecha, sector posterior de iii ventrículo, núcleo caudado izquierdo y cisterna supraselar por detrás del quiasma óptico. A los 6 meses, se repitió la RMN de cerebro y se encontraron (*Figura 4B*) nuevas imágenes cerebrales en la región temporal derecha, tronco encefálico y parietal izquierda corticosubcortical de semejantes características y la desaparición de las antes descritas. Posteriormente (a los 6 meses de la última), se realizó una nueva RMN de cerebro de control (*Figura 4C*) y se observó, en la región temporal derecha, una masa ocupante, voluminosa, en íntima relación con el seno cavernoso derecho, con realce heterogéneo al medio de contraste y área central de baja señal, que sugirió un área de necrosis con la presencia de calcificaciones, que se rodeó de importante edema periférico. A pesar de esta lesión, la paciente se encontraba clínicamente asintomática. Se decidió su resección quirúrgica. La biopsia mostró proliferación de células de mediano tamaño con núcleos arriñonados, otros ovoides y binucleados y células multinucleadas tipo Touton. La inmunohistoquímica fue positiva para CD68. Se interpretó el cuadro como XGJ y

se tomó una conducta expectante. A los 6 meses de seguimiento, las lesiones en la piel persisten sin cambios y no se han hallado nuevas lesiones cerebrales en RMN posteriores.

DISCUSIÓN

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades en las que se produce una proliferación y posterior acúmulo de células que provienen del sistema monocítico-macrofágico. Se utilizan múltiples denominaciones y/o clasificaciones a la fecha. La Sociedad del Histiocito, en 1985,¹ las dividió en tres grandes grupos –clase I: histiocitosis de células de Langerhans (HCL); clase II: HNL; clase III: histiocitosis malignas– y, en el año 1997, conjuntamente con la Organización Mundial de la Salud, sugirieron clasificarlas teniendo cuenta la estirpe celular y el comportamiento de estas.²

Así se las divide en dos grandes grupos:

- 1) Desórdenes con comportamiento biológico variable.
- 2) Desórdenes malignos.

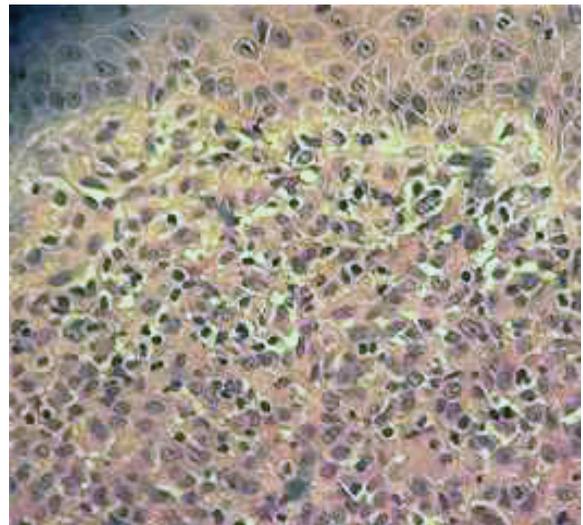
Según la antigua clasificación, la HEG y el XGJ formarían parte de las HNL y, según la última, constituiría un desorden con comportamiento biológico variable, de origen dendrocítico.

La HEG, descrita en 1963 por Winkelmann y Muller, se trata de una enfermedad inusual, que afecta, más frecuentemente, a adultos que a pacientes pediátricos.³ Se desconoce su etiopatogenia, aunque existen reportes que la

FIGURA 1. Pápulas eritematosas, eritematoamarillentas, simétricamente distribuidas en el tronco



FIGURA 2. Infiltrado denso en la dermis superficial y profunda compuesto por células histiocíticas. Ausencia de células gigantes multinucleadas



relacionan con infecciones virales y bacterianas.⁴

Clínicamente, se caracteriza por presentar pápulas en número variable, de 3 a 10 milímetros de diámetro, asintomáticas, eritematosas o eritematoamarillentas, distribuidas de manera simétrica, localizadas en el tronco, con respeto de la cara y las mucosas, tal como ocurrió en nuestra paciente. Evoluciona por brotes, pero tiene un curso, habitualmente, benigno y autolimitado,⁴ con lo cual no requiere de tratamiento.^{5,6}

Histológicamente, presenta, en la dermis superficial y media, un infiltrado denso, monomorfo, constituido por histiocitos con núcleo con escasa cromatina y abundante citoplasma claro. Mediante inmunohistoquímica, estas células son CD68 y factor XIIa positivas y negativas para CD1a y S100.^{4,7} Ultraestructuralmente, algunos histiocitos contienen inclusiones citoplasmáticas prominentes, inclusiones con forma de gusanos e inclusiones concéntricas laminadas.³

El XGJ es un desorden dendrítico, de comportamiento biológico variable, poco común, que ocurre, de manera predominante, en niños. Por lo general, es benigno y limitado a la piel; el compromiso sistémico es raro. Se ha reportado entre un 3,9% y un 5% de los niños con XGJ,⁸⁻¹⁰ y las localizaciones extracutáneas más frecuentes son el ojo, el sistema nervioso central (SNC), el hígado, el bazo y el pulmón.¹⁰ Cuando el compromiso multisistémico está presente, implica una amenaza para la vida, con lo cual el

pronóstico deja de ser favorable. Las lesiones en el SNC ocurren en 1%-2% de los casos¹¹ y pueden ser únicas o múltiples y de tamaño variable. Pueden ocurrir como primera y única manifestación de XGJ o acompañar al compromiso en la piel o multisistémico. Las imágenes, mediante RMN, no presentan características específicas y se realzan luego del contraste con gadolinio.¹¹ Las estrategias terapéuticas aún no han sido dilucidadas; las opciones dependen del número y grado de accesibilidad de las lesiones¹² y pueden ser quirúrgicas o requerir de quimio o radioterapia, o considerar una conducta expectante.^{8,9,13}

No encontramos, en la bibliografía consultada, ningún caso que haya presentado esta clínica tan peculiar y fluctuante en el SNC, con la presencia de nódulos que aparecen y desaparecen y el posterior crecimiento de uno de ellos, que a pesar de su gran tamaño, no originó signos clínicos de compromiso del SNC. Se tomó una conducta quirúrgica, debido a que, en ese momento, constituía la única lesión presente (que originaba efecto de masa) y, posteriormente, una conducta expectante, debido a que no surgieron nuevas imágenes en las RMN de cerebro de control.

El diagnóstico diferencial entre los procesos previamente denominados HNL resulta dificultoso, ya que comparten características

FIGURA 3. Microscopía electrónica de transmisión. En el abundante citoplasma, presencia de numerosas estructuras: cuerpos gusano-símil (flecha curva), mitocondrias (asterisco), cuerpos densos (flecha recta), cuerpos laminados (chevrón)

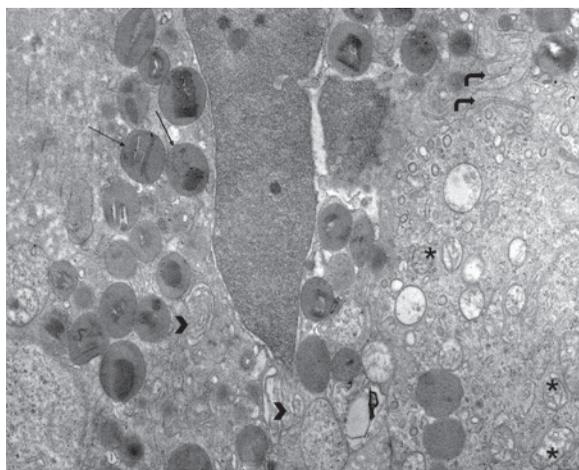
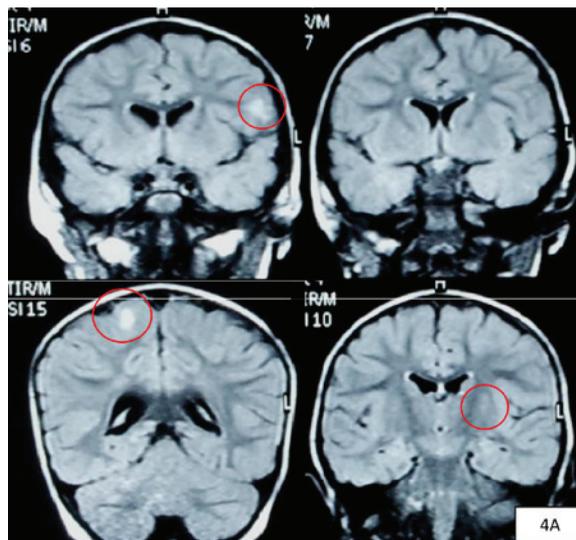


FIGURA 4. A) Múltiples formaciones nodulares que se realzan con gadolinio. B) Nuevas imágenes cerebrales y desaparición de las anteriormente descritas. C) Masa ocupante, voluminosa, con realce heterogéneo al medio de contraste y área central con necrosis y calcificaciones. Edema periférico



clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.^{14,3} Se ha propuesto que la histiocitosis céfalica benigna constituye una forma localizada de HEG,^{4,6} como así también la teoría de que existirían dos formas de HEG, la forma clásica (benigna y autolimitada) y la variante inicial, temprana, que, posteriormente, evolucionaría hacia otras formas de HNL, como XGJ o xantoma diseminado.¹⁵

Consideramos que nuestro caso reafirma la teoría de que estas HNL representarían un espectro, puesto que las características clínicas e histológicas cutáneas concuerdan con una HEG, pero el comportamiento evolutivo y el compromiso del SNC se corresponderían con un XGJ, ratificado posteriormente en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la lesión cerebral.

Creemos que se trata de un caso excepcional por su raro comportamiento en el SNC y nos planteamos el interrogante de la razón por la cual las lesiones en el SNC involucraron mientras que persistieron sin cambios a nivel cutáneo. ■

REFERENCIAS

1. Snow JL, Su D. Histiocytic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(1):111-6.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(3):157-66.
3. Goodman WT, Barret TL. Histiocitosis. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004. Págs.1429-45.
4. Chern E, Yau D, Ho JC. Generalized eruptive histiocytosis in an infant. *Acta Derm Venereol* 2010;90(2):204-5.
5. Seward JL, Malone JC, Callen JP. Generalized eruptive histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(1):116-20.
6. Gelmetti C, Caputo R. Histiocitosis de células no Langerhans. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2009:1424-34.
7. Vázquez-Blanco M, Peteiro C, Toribio J. Histiocitoma eruptivo generalizado. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):35-8.
8. Azorín D, Torrelo A, Lassaletta A, de Prada I, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma with fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 2009;26(6):709-12.
9. Meshkini A, Shahzadi S, Zali A, Tajeddini A, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma with multiple central nervous system lesions. *J Cancer Res Ther* 2012;8(2):311-3.
10. Tamir I, Davir R, Fellig Y, Weintraub M, et al. Solitary juvenile xanthogranuloma mimicking intracranial tumor in children. *J Clin Neurosci* 2013;20(1):183-8.
11. Wang B, Jin H, Zhao Y, Ma J. The clinical diagnosis and management options for intracranial juvenile xanthogranuloma in children: based on four cases and another 39 patients in the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(7):1289-97.
12. Stepan KO, Sharma A, Chicoine MR, Uppaluri R, et al. Juvenile xanthogranuloma of supra-sellar region: a rare presentation. *Clin Neuropathol* 2015;34(6):368-70.
13. Chiba K, Aihara Y, Eguchi S, Tanaka M, et al. Diagnostic and management difficulties in a case of multiple intracranial juvenile xanthogranuloma. *Childs Nerv Syst* 2013;29(6):1039-45.
14. Goerdt S, Bonsmann G, Sunderkotter C, Grabbe S, et al. A unique non-Langerhans cell histiocytosis with some features of generalized eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(2 Pt 2):322-6.
15. Verma SB. Generalized eruptive histiocytomas and juvenile eruptive xanthogranulomas in a 10-year-old boy: a potpourri of exotic terms indicating the need for unification. *Int J Dermatol* 2012;51(4):445-7.