



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CITOLOGÍA DE TZANCK COMO PRUEBA  
 DIAGNÓSTICA EN AFECCIÓN CUTÁNEA  
 POR HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE  
 LANGERHANS**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIANELA CHÁVEZ CÁRDENAS**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA  
 DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS**



*[Firma manuscrita]*  
**MÉXICO, DF.**

**FEBRERO 2013**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

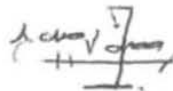
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

Dra. Mirna Toledo Bahena

*Médico adscrito al servicio de Dermatología Pediátrica*  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

Dra. Adriana Valencia Herrera

*Médico adscrito al servicio de Dermatología Pediátrica*  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

*Jefe del servicio de Dermatología Pediátrica*  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedico esta tesis...

A Dios porque día a día me guía y me ayuda a ser mejor.

A mis padres y hermanos, porque siempre están en mi corazón en todo lo que hago, por ser mi ejemplo y estar a todo momento dándome su apoyo sin condición.

A Gonzalo, por ir de mi mano a cada paso y que con su amor, lealtad y confianza me ayuda a cumplir tantos proyectos y sueños de una forma más sencilla.

A la Dra. Mirna Toledo, Dra. Adriana Valencia, Dr. Carlos Mena y Dra. Erika Ramírez; por confiar en mí y en lo que hago, por su apoyo y por todo lo que consiguen por y para nosotros y así lograr que esta familia de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México crezca y se llene de logros.

A Yumi, por ser una gran amiga y cómplice en esta profesión que hemos decidido compartir, y a mis amigos del servicio de dermatología porque con un buen equipo todo sale mejor.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez y a nuestros niños que me dan las armas y ganas para ser mejor médico, les admiro sus ganas y fortaleza.

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	1
2. MARCO TEORICO.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
Pregunta de investigación.....	13
4. JUSTIFICACION.....	14
5. HIPÓTESIS.....	15
6. OBJETIVOS.....	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
Tipo de estudio.....	16
Diseño del estudio.....	16
Universo de trabajo.....	16
Metodología.....	16
Análisis estadístico.....	17
8. RESULTADOS.....	18
9. DISCUSION.....	21
10. CONCLUSIONES.....	23
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

## CITOLOGÍA DE TZANCK COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN AFECCIÓN CUTÁNEA POR HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

---

### ANTECEDENTES

La citología de Tzanck en lesiones cutáneas es uno de los métodos de estudio rápido para verificar infección por miembros de la familia *Herpesviridae* y consiste en un frotis teñido con Giemsa donde se busca la presencia de células gigantes multinucleadas en respuesta a la infección viral.<sup>1-3</sup>

El mayor valor diagnóstico se logra a partir de muestras de vesículas donde alcanza hasta un 60% de positividad, contrastando con la positividad de un 20% en muestras provenientes de úlceras.<sup>3</sup>

Es un estudio económico, rápido y fácil de realizar en manos de observadores expertos que aportan elementos importantes al diagnóstico clínico, pudiendo corroborar y esclarecer en casos selectos los diagnósticos planteados inicialmente.<sup>3</sup>

La citología de Tzanck también ha sido aplicada en forma anecdótica o en serie de casos como prueba rápida de diagnóstico en otras patologías, tales como: molusco contagioso, enfermedad de Darier y Hailey-Hailey, desórdenes inmunológicos cutáneos (pénfigo vulgar, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide buloso, liquen plano erosivo y necrólisis epidérmica tóxica) e identificación de lesiones tumorales cutáneas (carcinoma escamocelular, enfermedad de Paget, eritroplasia de Queyrat, mastocitomas e histiocitosis de células de Langerhans).<sup>3</sup>

La *histiocitosis de células de Langerhans* es una erupción polimorfa rara con manifestaciones presentes desde el nacimiento o en el período neonatal. Los pacientes pueden tener una o varias pápulas o nódulos que habitualmente sufren una involución espontánea. En forma más generalizada vesicular o papular puede confundirse frecuentemente con varicela congénita o infección por herpes simple.

El diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans debe considerarse en cualquier niño que presenta una erupción tipo varicela, aunque ésta puede ser más común por infecciones de herpes virus.<sup>1,3</sup>

La utilidad de la prueba de Tzanck como herramienta de detección puede sugerirse inicialmente ante lesiones cutáneas, y es importante para su evaluación pudiendo observar histiocitos epitelioides; se debe realizar fijación en alcohol seguido de tinción con hematoxilina-eosina, en lugar de tinción Wright, para facilitar la interpretación y diferenciación entre histiocitos y células escamosas.

Aunque una prueba de Tzanck se realiza tradicionalmente para evaluar la posibilidad de una infección por herpes virus, que también puede ser una herramienta útil en el diagnóstico preliminar de los trastornos histiocíticos. El procedimiento es barato y ofrece información rápida.<sup>3</sup>

Son necesarias investigaciones posteriores para validar la utilidad de esta herramienta en el diagnóstico preliminar de Histiocitosis de células de Langerhans.

## MARCO TEÓRICO

Remontándonos a la historia de la prueba citodiagnóstica de Tzanck, tenemos los siguientes antecedentes:

Los esfuerzos de Tzanck y colaboradores para el citodiagnóstico en dermatología deben ser apreciados y reconocidos. Tzanck señaló que los estudios citológicos son dirigidos a la obtención de un diagnóstico rápido, siendo dejados de lado debido a los avances en técnicas histológicas convencionales. Alrededor de 1927, reanalizó el problema e hizo publicaciones posteriores al menos de 18 artículos sobre el tema.

Quizás la aplicación más útil de la prueba de Tzanck es en el diagnóstico rápido de herpes simple, herpes zoster y la varicela.<sup>4</sup>

En 1910, Miley B. Wesson, un urólogo de San Francisco, previamente a Tzanck publicó un libro titulado “Bosquejos de enfermedades de la piel y técnicas genito-uritarias”; esto fue basado en conferencias dadas por el Sr. T. Gaspar Gilchrist, profesor de la Johns Hopkins Medical School. En la página 11, bajo el título “El herpes zoster”, busca células gigantes multinucleadas en suero, y en una edición posterior, el profesor Gilchrist aclaró este comentario diciendo “Búsqueda de células gigantes multinucleadas en el contenido vesicular”. Cuando se publicó el libro, el Dr. Wesson presentó a su maestro una copia que luego dio su aprobación para la venta continua, el libro costaría un dólar, en aquel entonces.<sup>4</sup>

Sabiendo con los antecedentes que puede ser una prueba útil para el diagnóstico de diversas enfermedades, iniciaremos definiendo lo siguiente:

En 1869, Paul Langerhans, siendo estudiante de medicina en Berlín, describió dos observaciones de forma magistral: unas células que se agrupaban en islas, “islotos de Langerhans” (ilots Langerhans) y unas células dendríticas en el estrato germinativo de la epidermis que se hicieron visibles con técnicas de cloruro de oro, las células de Langerhans (Langerhan’s sche zellen), que cuantificó de 500 a 900 por cm<sup>2</sup> de piel, concepto que prevalece en la actualidad.<sup>15, 17</sup>



En contraste con los islotes pancreáticos, las células de Langerhans no volvieron a mencionarse hasta 100 años después, cuando Birbeck y col. visualizaron unos gránulos en el citoplasma de estas células (que son un marcador distintivo de las mismas) por medio de microscopía electrónica.<sup>16, 17</sup>

Las células de Langerhans provienen de la médula ósea a partir de células madres indiferenciadas CD34 positivas; dependiendo de diferentes estímulos, esta célula se diferenciará hacia la estirpe *monocito-macrófago* o hacia la estirpe *dendrítica* que incluye células de Langerhans, indeterminadas, reticulares e interdigitales.<sup>9</sup>

Se sabe que el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-FSC) es el principal estímulo para generar células dendríticas *in vitro*, otros cofactores son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 4.<sup>9</sup>

Actualmente, las histiocitosis se clasifican en tres grupos:<sup>10</sup>

**Grupo I:** Histiocitosis de células de Langerhans

**Grupo II:** Histiocitosis de células no Langerhans

**Grupo III:** Trastornos histiocíticos malignos.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se deben a la proliferación clonal de células de Langerhans activadas que infiltran uno o más órganos; se dividen en unifocal, multifocal o diseminada.<sup>10</sup>

Antes era llamada histiocitosis X; es una rara enfermedad de causa desconocida caracterizada por una proliferación clonal de las células dendríticas presentadoras de antígeno llamadas células de Langerhans (histiocitos), que son positivas a la proteína S-100 y CD1a, que contienen gránulos citoplasmáticos.<sup>8, 11, 13</sup>

Estas células son funcionalmente inactivas, es decir, no actúan como presentadoras de antígenos. Otras diferencias a las células de Langerhans normales son:<sup>9</sup>

1. Mayor número de gránulos de Birbeck.
2. Morfología ovalada y no dendrítica.
3. Expresión de receptores inusuales en su superficie como el interferón gamma.

Se ha argumentado si es un proceso neoplásico o reactivo. La mayoría lo consideran como un proceso de proliferación neoplásica.<sup>8</sup>

La incidencia <sup>(Tabla 1)</sup> anual estimada oscila entre 0.5-5.4 casos por millón. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se diagnostican en niños desde recién nacidos hasta 15 años. No hay diferencia significativa entre ambos géneros, aunque hay reportes que demuestran predominio masculino 2:1.<sup>9,13</sup>

Tabla 1. Frecuencia y mortalidad de Histiocitosis de células de Langerhans (%)					
	PIEL	HUESO, UNIFOCAL	HUESO, MULTIFOCAL	DISEMİNADA BAJO RIESGO	DISEMİNADA ALTO RIESGO
<b>INCIDENCIA</b>	10 (30 en neonatos)	40	15	25	10
<b>SOBREVIVENCIA</b>	85	95	90	80	75
<b>MORTALIDAD</b>	2	1	3	20	30-80

Tomado de Satter y High (2008).<sup>2</sup>

La causa de la enfermedad continúa siendo desconocida.<sup>9</sup> Se ha definido como un proceso reactivo, compuesto por células de Langerhans monoclonales (S-100+ y CDA1+), que pueden tener mutaciones genéticas y adquiridas. Esta predisposición puede ser heredada: se ha detectado la expresión de 2 protooncogenes *C-myc* y *H-ras*, que se asocian con la proliferación celular. Estas alteraciones sólo se han encontrado en las formas agresivas de la enfermedad de células de Langerhans y son muy discretas o ausentes en las formas crónicas o autolimitadas como la enfermedad de Hashimoto-Pritzker. No se ha detectado aneuploidía por citometría de flujo.<sup>9</sup>

La mayoría de los pacientes tiene una historia familiar negativa para la histiocitosis de células de Langerhans, aunque, a pesar de que puede estar ligada a ciertos genes inmunorreguladores asociados al sistema HLA, en especial al antígeno B7, no se considera una enfermedad genéticamente determinada. Una cantidad significativa de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans expresan estos genes, dato que, sin embargo, carece de valor pronóstico.<sup>9</sup>

También se han implicado alteraciones en el sistema inmune que incluye disminución de la actividad de linfocitos T supresores y aumento en la síntesis de factores de crecimiento e interleucinas.<sup>9</sup>

Se ha dado un papel primordial al GM-CSF, producido tanto por linfocitos como por las mismas células de Langerhans, que a su vez poseen receptores para dicha citocina y actúa como factor de crecimiento paracrino y autocrino. El GM-CSF se encuentra elevado en el suero de estos pacientes, por lo que en un futuro puede usarse como un marcador de actividad de la enfermedad.<sup>9</sup>

A pesar de que el papel de los virus se ha propuesto como desencadenante o factor de mantenimiento de la proliferación de las células de la histiocitosis, no se han encontrado evidencias que sustenten esa teoría.<sup>9</sup>

### **Espectro clínico**

Varía desde una lesión solitaria, a lesiones multisistémicas con síntomas relacionados.<sup>1</sup>

Lichtenstein la llamó Histiocitosis X, hoy conocida como Histiocitosis de células de Langerhans, un término que unifica un grupo de trastornos que incluyen: <sup>1</sup>, Tabla 2

(1) *Enfermedad de Letterer-Siwe*: niños con erupción con distribución seborreica y la mayoría de las veces afectación multiorgánica.

(2) *Enfermedad de Hand-Schüller-Christian*: que consta de una triada clásica de lesiones líticas craneales, exoftalmos y diabetes insípida

(3) *Granuloma eosinofílico*: niños o adultos con uno o varios defectos óseos líticos.

(4) Se considera a la *reticulohistiocitosis congénita autorresolutiva* como una variante.

Todos estos trastornos se unifican a nivel microscópico, por presencia de una célula gigante monuclear con núcleo arrifionado.<sup>1</sup>

La **Sociedad del Histiocito** ha creado una estadificación simplificada que se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 2. Clasificación sociedad del histiocito<sup>2</sup>**

NOMENCLATURA ANTIGUA	ACTUAL	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Letterer-Siwe	ECL* diseminada aguda	Distribución seborreica + involucro multiorgánico
Hand-Shüller Christian	ECL* crónica multifocal	Lesiones líticas óseas Diabetes insípida Exoftalmos
Granuloma eosinófilo	ECL* crónica focal	Defectos líticos en hueso
Reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva (Hashimoto Pritzker)	NO RECONOCIDA	

\*Enfermedad de células de Langerhans

La presentación es muy variable dependiendo de la etapa de la enfermedad, pero clásicamente se incluye: dermatitis seborreica refractaria de piel cabelluda o dermatitis del área del pañal, dermatitis frecuentemente hemorrágica, púrpura, nódulos cutáneos y diabetes insípida.<sup>1</sup>

### **Exploración física**

Los lactantes suelen tener enfermedad cutánea generalizada, que se presenta como erupción seborreica a menudo con presencia de petequias afectando piel cabelluda y áreas de flexión. El recién nacido puede presentar pequeñas pústulas costrosas. Suele haber ulceraciones en pliegue inguinal. Con menor frecuencia suele haber uno o más nódulos a menudo ulcerados. Ocasionalmente puede haber una erupción vesiculopustulosa.<sup>1</sup>

En niños de piel oscura las máculas y pápulas tienden a ser hipopigmentadas. Los niños mayores son más propensos a tener nódulos ulcerados, con mayor frecuencia en las zonas de flexión.<sup>1</sup>

Las pápulas pequeñas son a menudo hemorrágicas, imitando púrpura pigmentada o angiomias. Las lesiones inguinales y perianales pueden confundirse con condilomas. El involucro a palmas y plantas de pies es común y puede confundirse con dermatitis o infección por dermatofitos.<sup>1</sup>

Los cambios ungueales con frecuencia se pasan por alto o se atribuyen a autolesión.<sup>1</sup>

Las manifestaciones extracutáneas son comunes y su identificación es esencial para la correcta estadificación de la enfermedad. La hepatomegalia, involucro a médula ósea, linfadenopatía y lesiones óseas son característicos.<sup>1</sup>

La participación del sistema nervioso central más frecuente en niños mayores. Cuando hay infiltración a hipófisis puede conducir a diabetes insípida o deficiencia de la hormona del crecimiento. Los infiltrados orbitarios pueden producir exoftalmos. La afección a mucosa oral o palatina es común con ulceración.<sup>1</sup>

En la variante congénita llamada reticulohistiocitosis congénita autorresolutiva o enfermedad de Hashimoto-Pritzker; se presenta en recién nacidos con una o más pápulas o nódulos que generalmente se convierten en costras o úlceras con regresión espontánea.<sup>1</sup>

En raras ocasiones, puede estar asociada afectación sistémica, lo que también tiende a resolverse rápidamente.<sup>1</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de las histiocitosis de células de Langerhans se basa en hallazgos clínicos característicos, asociados con confirmación histopatológica e inmunohistoquímica.<sup>8</sup>

La clave del diagnóstico es identificar a la célula de Langerhans a través de sus rasgos característicos, es decir, hendiduras nucleares y pseudoinclusiones nucleares, grados variables de pleomorfismo y mitosis. Presenta positividad para la proteína S-100, PNA, CMH II, CD1a y langerina (CD207). El gránulo de Birbeck es su sello distintivo ultraestructural.<sup>12</sup>

Con la microscopía de luz se puede hacer un diagnóstico presuntivo, si se observan células con la morfología característica y dos o más de las siguientes tinciones suplementarias positivas: ATP-asa, S-100, lectina o alfa D-manosidasa; el diagnóstico definitivo se logra con la identificación de los gránulos de Birbeck por medio de microscopía electrónica, o con la morfología característica en la microscopía de luz y una tinción positiva para CD1a en las células de las lesiones.<sup>12</sup>

Para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia. La imagen histopatológica depende de la lesión clínica y de la evolución. Se observa una hiperqueratosis con paraqueratosis y vacuolización de la basal, y la dermis papilar se encuentra infiltrada por células de Langerhans, rodeada de neutrófilos, basófilos y linfocitos.<sup>9, 12</sup>

A la microscopía electrónica se observan gránulos de Birbeck y cuerpos laminares en el 10-30% de los histiocitos; esta junto con la inmunohistoquímica CD1a positiva y la proteína S-100 confirman el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans.<sup>9</sup>

Existe una gran similitud con las Histiocitosis de células de Langerhans y aunque hay algunas diferencias estructurales como un menor número de gránulos de Birbeck y presencia de cuerpos densos laminares, los criterios histológicos no permiten distinguir entre las 2 enfermedades.<sup>9</sup>

El citodiagnóstico de Tzanck es útil cuando se sospecha el diagnóstico de una Histiocitosis de células de Langerhans especialmente en pacientes con lesiones vesiculares diseminadas que pueden simular una infección congénita por herpes virus.<sup>6,8</sup>

El citodiagnóstico de Tzanck en histiocitosis de células de Langerhans, la célula predominante son los histiocitos epitelioides con núcleos ovalados o reniformes y abundante citoplasma pálido, con cromatina nuclear que se distribuye finamente.

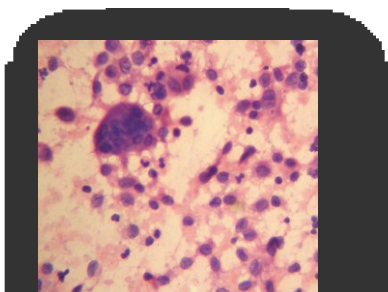
Por lo que se puede utilizar este método como diagnóstico preliminar en esta enfermedad.<sup>8</sup>

El procedimiento es fácil de hacer, barato y da un resultado rápido. Además, puede ser útil para los pacientes a quienes no se puede realizar la biopsia de piel inmediatamente o tienen un riesgo temporal de la biopsia de la piel, por ejemplo, trombocitopenia severa o infección grave.<sup>6,8</sup>

Se recomienda la tinción con hematoxilina y eosina, lo que permite diferenciar células escamosas de las de Langerhans y facilita su interpretación. El procedimiento es rápido, sencillo y económico.<sup>6,9</sup>

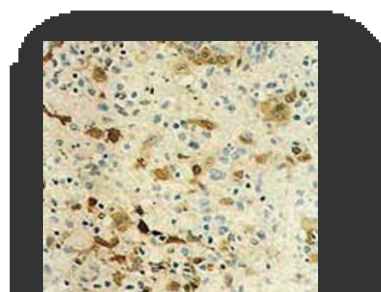
La utilidad de la prueba como herramienta de detección puede sugerirse inicialmente ante lesiones cutáneas, y es importante para su evaluación pudiendo observar histiocitos epitelioides, se debe realizar fijación en alcohol seguido de tinción con hematoxilina-eosina, en lugar de tinción Wright, para facilitar la interpretación.<sup>6,9</sup>

Los histiocitos son más fáciles de diferenciar a partir de células escamosas de la epidermis cuando las muestras se fijan con alcohol seguido de la tinción con hematoxilina-eosina; éstos poseen citoplasma pálido, mientras que las células escamosas tienen citoplasma muy eosinofílico.<sup>9,12</sup>



Células gigantes multinucleadas, histiocitos.

<sup>5</sup>. Tomado de Diagnostic Cytopathology.



Inmunohistoquímica positiva para S-100.

<sup>9</sup>. Tomado de Piel. 2006

Es necesario realizar una biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, radiografías óseas y de tórax, ecografía abdominal y, en caso necesario, tomografía axial computarizada toracoabdominal y aspirado de medula ósea.<sup>9,12</sup>

### **Pronóstico**

El curso y pronóstico de la enfermedad es variable dependiendo la edad, extensión de la enfermedad y disfunción orgánica.<sup>5</sup>

Los órganos más importantes son el hígado, el sistema hematopoyético y los pulmones.<sup>1</sup>

El pronóstico es mejor con afección a un solo sistema o mayor edad de desarrollo de la enfermedad. El pronóstico depende de la gravedad de la enfermedad y la supervivencia global es del 90%.<sup>1,3</sup>

El mejor indicador pronóstico en pacientes con enfermedad diseminada es la respuesta a la quimioterapia de inducción; los que responden tienen una tasa de supervivencia del 90%, mientras que aquellos que no tienen un índice de supervivencia de 25%.<sup>1</sup>

En general se considera autolimitada; sin embargo, hay comunicaciones de casos de curso progresivo, recaída de la enfermedad y afección de hueso y pulmón; por ello, es necesario el seguimiento estricto a largo plazo de estos pacientes. La mortalidad en los diferentes reportes varía desde 30% hasta 83%.<sup>8, 9, 10</sup>

Los factores de mal pronóstico identificados hasta el momento son: el compromiso multisistémico, la edad menor de dos años, el grado de disfunción orgánica, el tipo de tratamiento establecido y la respuesta inicial al tratamiento sistémico, es decir, a la quimioterapia en las primeras seis semanas.<sup>1, 10</sup>

## **Tratamiento**

Bajo la premisa “no hacer daño”. Se han descrito regímenes de quimioterapia que pueden resultar agresivos.<sup>1</sup>

El tratamiento varía de acuerdo a la gravedad o riesgo de la enfermedad. El objetivo de la terapia es disminuir la proliferación de los histiocitos. Los protocolos de tratamiento son de acuerdo al paciente de bajo o alto riesgo.<sup>14</sup>

La terapia debe ser adaptada de acuerdo a las lesiones. Por ejemplo, lesiones solitarias, como las óseas, pueden manejarse con medidas localmente destructivas, tales como raspado o dosis bajas de radiación ionizante; las lesiones cutáneas pueden no necesitar tratamiento, a pesar de que a menudo responden a los corticosteroides tópicos o mostaza nitrogenada. La talidomida también puede ser útil. El tratamiento sistémico está indicado sólo cuando hay disfunción orgánica vital. En la mayoría de los centros se han utilizado corticosteroides sistémicos y vinblastina como tratamiento de primera línea.<sup>1</sup>



Los pacientes que requieren tratamiento sistémico deben ser atendidos por oncólogos con acceso a los protocolos de investigación. El protocolo más utilizado es el HCL III, mientras que el HCL IV se encuentra en desarrollo.<sup>1,5,10</sup>

Los pacientes de bajo riesgo incluyen afección a un solo sistema (óseo, cutáneo, ganglionar o hipofisiario). Los pacientes de alto riesgo son aquellos con afección hepática, médula ósea o pulmonar; éstos por lo general tienen afección de uno o más sitios implicados en bajo riesgo.<sup>14</sup>

En los pacientes de bajo riesgo, con lesiones cutáneas u óseas por lo general tiende a la resolución espontánea. Sin embargo, ante la persistencia suele ser adecuada la extirpación quirúrgica de la lesión.<sup>14</sup>

Los esteroides tópicos pueden ser utilizados para las lesiones cutáneas localizadas. Los pacientes con lesiones múltiples de hueso y otro órgano afectado tienen la posibilidad de responder a la combinación de quimioterapia de la vinblastina y prednisona a los 6-12 meses, con una tasa de supervivencia global del 100% y probabilidad de 20% a 35% de recurrencia de la enfermedad.<sup>14</sup>

En cuanto al tratamiento de pacientes de alto riesgo, la mayoría de los pacientes se manejaron con protocolo HCL III, recibiendo vinblastina y prednisona como inducción a la remisión o metotrexato intravenoso. En fases posteriores recibieron mercaptopurina con o sin adición de metotrexato oral, además de vinblastina cada 3 semanas, con un pulso de prednisona, con terapia total de un año.<sup>14</sup>

Los enfoques experimentales incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD207 o CD1a y una variedad de inhibidores de las citoquinas.<sup>1,5,10</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los estudios descritos en la literatura mundial en donde se ha utilizado la citología de Tzanck como prueba diagnóstica en la infiltración a piel de la Histiocitosis de células de Langerhans corresponden únicamente a reportes de caso, no se han realizado estudios con la metodología que corresponde a una prueba diagnóstica, determinando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitudes.

### *PREGUNTA DE INVESTIGACION*

¿Es útil la citología de Tzanck como prueba diagnóstica de la afección cutánea tipo dermatitis seborreica en pacientes con sospecha de histiocitosis de células de Langerhans?

## JUSTIFICACION

La biopsia de piel se ha descrito como estándar de oro en el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, sin embargo es un procedimiento invasivo, con algunos riesgos y el procesamiento de la muestra puede tardar incluso hasta una semana para obtener un diagnóstico histológico, consideramos es importante determinar la utilidad de realizar citología de Tzanck como parte del protocolo diagnóstico de infiltración de histiocitosis a piel en pacientes con lesiones tipo dermatitis seborreica, dado que es éste último es un método no invasivo, fácil de realizar, rápido y económico, este estudio consiste en la realización de un frotis donde se busca la presencia de células gigantes multinucleadas, pudiendo así detectar marcadores específicos como CD1a, proteína S100 y langerina de la misma forma como se realiza en una biopsia de piel, de comprobarse su utilidad puede considerarse como una alternativa más en el diagnóstico precoz de infiltración a piel en este tipo de pacientes.

## HIPÓTESIS

La realización de citología de Tzanck es igualmente sensible y específica que la biopsia de piel como prueba diagnóstica de infiltración cutánea de histiocitosis de células de Langerhans, en pacientes con afección cutánea del tipo dermatitis seborreica mediante por medio de sensibilidad y especificidad.

## OBJETIVOS

### **General:**

- Establecer la utilidad de la citología de Tzanck como prueba diagnóstica en afección cutánea tipo dermatitis seborreica en pacientes con sospecha de histiocitosis de células de Langerhans

### **Específicos:**

- Establecer la sensibilidad de la citología de Tzanck comparada con la biopsia de piel como prueba diagnóstica de afección cutánea de histiocitosis de células de Langerhans, en pacientes con afección cutánea del tipo dermatitis seborreica.
- Establecer la especificidad de la citología de Tzanck comparada con la biopsia de piel como prueba diagnóstica de afección cutánea de histiocitosis de células de Langerhans, en pacientes con afección cutánea del tipo dermatitis seborreica.
- Establecer los valores predictivos de la citología de Tzanck comparada con la biopsia de piel como prueba diagnóstica de afección cutánea de histiocitosis de células de Langerhans, en pacientes con afección cutánea del tipo dermatitis seborreica.
- Establecer las razones de verosimilitudes de la citología de Tzanck comparada con la biopsia de piel como prueba diagnóstica de afección cutánea de histiocitosis de células de Langerhans, en pacientes con afección cutánea del tipo dermatitis seborreica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

**Diseño: Prueba diagnóstica**

### **Universo de trabajo**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans que cursaron con afección cutánea de tipo dermatitis seborreica en el periodo de noviembre de 2011 a mayo de 2012 que acudieron a consulta del servicio de Dermatología o ingresaron al departamento oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Metodología**

Se realizó la prueba citodiagnóstica de Tzanck mediante raspado de las lesiones cutáneas tipo dermatitis seborreica en pacientes con sospecha de Histiocitosis de células de Langerhans mediante una técnica estandarizada, con análisis posterior al microscopio de luz utilizando marcadores inmunohistoquímicos específicos de la enfermedad como CD1a, langerina y proteína S100 y siendo evaluados ambos estudios por un experto patólogo cegado y cada prueba de forma independiente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **Procesamiento de la información.**

Se sometieron los resultados obtenidos a manejo y análisis estadístico para valorar la efectividad de dicha prueba para el diagnóstico afección cutánea por histiocitosis de células de Langerhans.

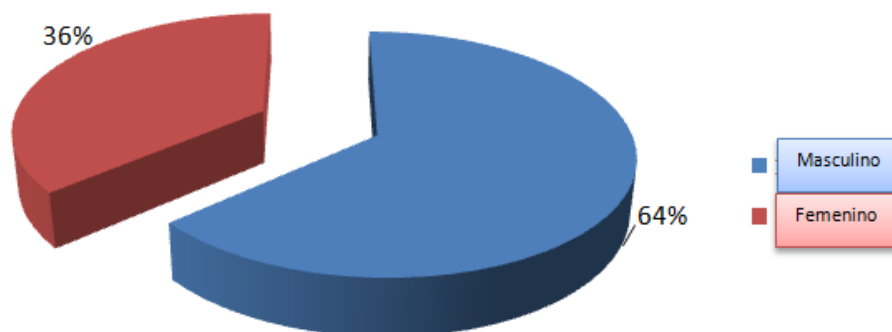
Se efectuó la contrastación de nuestra prueba diagnóstica con la prueba de oro. Comparando los resultados obtenidos de estándar de oro con la prueba propuesta, empleando el programa estadístico SPSS versión 17.0,

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans con sospecha de afección cutánea tipo dermatitis seborreica que cumplieron los criterios de selección a los que se les han realizado ambas pruebas diagnósticas (citodiagnóstico de Tzanck y biopsia de piel), de acuerdo al procedimiento estandarizado previamente descrito, con detección de marcadores inmunohistoquímicos (langerina, S100 y CD1a).

La edad de los pacientes incluidos fue desde los 7 a los 34 meses, con una media de 15 meses  $\pm$  4 meses, el 63.6% (7 pacientes) correspondieron al sexo masculino y 36.3% (4 pacientes) al sexo femenino. Gráfica 1.

**Gráfica 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans de acuerdo al sexo**



De los 11 pacientes, 6 (54.5%) tuvieron un resultado positivo de la biopsia de piel y 7 (63.3%) pacientes tuvieron un resultado positivo en el citodiagnóstico de Tzanck. Tabla 1.

**Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al resultado de la biopsia de piel y al citodiagnóstico de Tzank.**

PACIENTES	BIOPSIA DE PIEL	CITODIAGNÓSTICO TZANCK
1	Positivo	Positivo
2	Positivo	Positivo
3	Positivo	Positivo
4	Negativo	Negativo
5	Positivo	Positivo
6	Positivo	Positivo
7	Negativo	Negativo
8	Positivo	Positivo
9	Negativo	Positivo
10	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo

Para evaluar la validez de la prueba, se determinó la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica para el diagnóstico de afección cutánea por histiocitosis de células de Langerhans, utilizando las siguientes fórmulas

$$s = VP / VP + FN,$$

$$e = VN / VN + FP.$$

Para evaluar la seguridad de la prueba diagnóstica, se determinó el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba aplicando las siguientes fórmulas:

$$VPP = VP / VP + FP,$$

$$VPN = VN / FN + VN.$$

Se determinaron las razones de probabilidad positiva y negativa (Razón de Verosimilitudes o Coeficiente de Probabilidades) utilizando las siguientes fórmulas:

$$RPP = S / 1 - \text{Especificidad},$$

$$RPN = 1 - S / \text{Especificidad}.$$



**Tabla 2. Tabla 2x2 comparando los resultados de la biopsia de piel y el citodiagnóstico de Tzank**

		<b>Estándar de oro BIOPSIA DE PIEL</b>	
		<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
<b>Resultado de la prueba diagnóstica CITODIAGNÓSTICO DE TZANK</b>	<b>Positivo</b>	6	1
	<b>Negativo</b>	1	3
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>4</b>
		<b>95 % I.C.</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
<b>Prevalencia de la enfermedad</b>	<b>63,64%</b>	31,61%	87,64%
<b>Pacientes correctamente diagnosticados</b>	<b>81,82%</b>	47,75%	96,79%
<b>Sensibilidad</b>	<b>85,71%</b>	42,01%	99,25%
<b>Especificidad</b>	<b>75,00%</b>	21,94%	98,68%
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>85,71%</b>	42,01%	99,25%
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>75,00%</b>	21,94%	98,68%
<b>Cociente de probabilidades positivo</b>	<b>3,43</b>	0,61	19,23
<b>Cociente de probabilidades negativo</b>	<b>0,19</b>	0,03	1,27

## DISCUSIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara, autoinvolutiva, generalmente sin alteraciones sistémicas, y cuya etiología continúa siendo desconocida, en la que se implican factores genéticos e inmunológicos.

Presenta lesiones de aspecto papular y nodular en piel, pero en ocasiones hay vesículas diseminadas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial principalmente con infecciones neonatales por herpes virus.

Las células de la Histiocitosis de células de Langerhans, son S-100, CD1a positivas y en su citoplasma, contienen gránulos de Birbeck.

El diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans se confirma al descartar la afección extracutánea y al involucrar las lesiones, ya que sin duda muchos casos de enfermedad de Letterer- Siwe comienzan con afección puramente cutánea; por tanto, es muy importante el seguimiento de estos pacientes a largo plazo. Tal vez estos casos no son tan raros y lo que ocurre es que no llaman la atención al clínico, en especial si no es dermatólogo, ya que, al curar rápidamente, no son diagnosticados. Este trabajo nos reporta una prevalencia del 63.64%, siendo ésta un valor elevado que es importante a ser considerado al tener un paciente con un cuadro clínico dudoso.

La presentación clínica y los estudios de anatomía patológica son importantes al realizar el diagnóstico, pero no son factores predictivos de la enfermedad, en general se recomienda realizar una evaluación multisistémica en el momento del diagnóstico así como cada seis meses, con: hemograma completo; pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de coagulación, osmolalidad urinaria; radiografías de tórax, cráneo y huesos largos, incluso si las lesiones cutáneas desaparecen tempranamente. Encontramos un mayor número de pacientes del sexo masculino 2:1 contrario a lo reportado en la literatura sin predominio del alguno.

El citodiagnóstico de Tzanck es una prueba sencilla y económica que permite identificar los histiocitos en el frotis. En nuestro estudio encontramos una sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 75%.

Esta prueba, tanto para el médico general como para especialistas en diversas áreas como pediatría, dermatología, infectología, etcétera, sigue siendo una alternativa diagnóstica en casos de sospecha de infección por virus herpes con gran aplicabilidad en pacientes con lesiones mucocutáneas atípicas como las observadas en aquellos seropositivos para infección VIH, así como para otras patologías; es muy económica, rápida y accesible en la mayoría de los laboratorios diagnósticos de nuestros centros hospitalarios y que se encuentra subutilizado por el desconocimiento de sus beneficios y por la creencia de que las otras metodologías diagnósticas más complejas y novedosas tales como la biología molecular, la reacción en cadena de la polimerasa entre otras, son más eficientes, sin considerar la relación costo/beneficio.

Para evaluar la validez de la prueba se determinó la sensibilidad y especificidad diagnóstica encontrando una mayor sensibilidad que especificidad, por lo que debemos destacar que esta técnica diagnóstica puede dar falsos negativos, sin embargo, la terapéutica guiada por una prueba positiva en un paciente con lesiones ulcerosas permite minimizar la toxicidad y uso innecesario de antivirales, además de reportar una favorable relación costo/beneficio al comparar la monoterapia antiviral contra la politerapia antimicrobiana e inclusive antifúngica y antiparasitaria que se emplea en el manejo de úlceras mucocutáneas en pacientes seropositivos para infección VIH.

Para evaluar la seguridad de la prueba se determinaron los valores predictivos, siendo 85 y 75%.

Por ser una técnica económica, rápida y de fácil implementación se debe considerar incluirlo en el arsenal diagnóstico de pacientes con lesiones cutáneas y mucosas de etiología desconocida.

Ante una dermatitis del pañal que no cura, una dermatitis seborreica recalcitrante, vesiculo-pústulas y pápulas o nódulos con centro ulcerado únicas o múltiples, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, que pasa desapercibido por la falta de sospecha clínica. Probablemente, esta patología sea más frecuente de lo esperado, por lo cual se impone la evaluación inicial por dermatólogos y pediatras capacitados

## CONCLUSIONES

Así, concluimos que la Histiocitosis de células de Langerhans es una entidad única cuyas formas de presentación, congénita y posterior al nacimiento, son variantes de la enfermedad con capacidad para evolucionar a un compromiso sistémico. Por ello, es de suma importancia realizar el diagnóstico temprano y mantener un estricto seguimiento a largo plazo.

Es aún una enfermedad poco común y un tanto enigmática, siendo un conjunto de síndromes clínicos.

En pacientes en quienes la afección sistémica se ha confirmado o se sospecha, debe seguirse clínicamente al menos por un año, pero esencialmente, se debe llegar a la remisión.

La histiocitosis de células de Langerhans corresponde a 3-5 casos por millón y es una importante causa de morbi-mortalidad con una evolución impredecible.

De las características clínicas a llamar la atención son diabetes insípida, exoftalmos, otitis media de repetición y datos de infiltración, por lo que el abordaje debe ser multidisciplinario, echando mano de principalmente del pediatra, dermatólogo, oncólogo y nutriólogo, sin dejar de lado la valoración por cirugía, gastroenterología, terapia intensiva, neumología, neurología, neurocirugía, endocrinología, otorrinolaringología y oftalmología.

Además son de vital importancia los estudios paraclínicos a fin de evaluar la función hematológica, hepática, radiografías de tórax y serie ósea; así como biopsia de órgano afectado, citología de Tzank, aspirado y biopsia de médula ósea y como estudios especiales: TAC, IRM, ortopantografía, perfil hormonal, función pulmonar, gamagrafía ósea, osmolaridad urinaria, etc.

A nivel de histopatología se realizan pruebas con microscopia de luz con tinción de hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica detectando antígeno CD1a, neuroproteína S100 y Langerina y se realiza microscopia electrónica.

El tratamiento debe considerar los siguientes puntos: clasificación, riesgo y comorbilidades.

Y sus modalidades son tipo conservador, quimioterapia, cirugía, radioterapia y trasplante de médula ósea.

El pronóstico ira de acuerdo a los órganos afectados y disfunción, la edad del paciente (<2 años), mala respuesta al tratamiento (6 sem), siendo de mejor pronóstico las formas localizadas.

En más del 50% de las ocasiones la afección cutánea es la primera manifestación tanto en las formas localizadas como diseminadas, por lo que el diagnóstico pudiera ser evidente, con gran apoyo de las pruebas diagnósticas como es la citología de Tzanck que de acuerdo a los resultados obtenidos puede ser una prueba útil considerando que no es un procedimiento invasivo

En la histiocitosis de células de Langerhans es fundamental que siempre se descarte la diseminación y falla orgánica, para un abordaje integral y ágil que nos permita clasificar la enfermedad con pronta referencia para inicio de tratamiento individualizado, la citología de Tzanck es una técnica económica, rápida y de fácil implementación se debe considerar incluirlo en el arsenal diagnóstico de pacientes con lesiones cutáneas de tipo dermatitis seborreica en las que sospechemos afección cutánea de histiocitosis de células de Langerhans.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schachner Lawrence A, Ronald C, Hansen. *Pediatric Dermatology*. 2011. 4<sup>th</sup> edition; 21: 1211-1214
2. Satter EK, High WA: Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(3):291-295
3. Marcel Marcano-Lozada, Serrano N, Urrestarazu MI. El test de Tzanck como herramienta diagnóstica en lesiones de piel. Estudio preliminar. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2006; 26 (1): 1-7
4. Rees B. Rees, M.D. The Tzanck test: A historical vignette. Department of Dermatology, University of California Medical School. 1910
5. Bijal Mehta. Brief reports: Langerhans cell histiocytosis presenting as hypopigmented papules. *Pediatric Dermatology*. 2010; 27 (2): 215-217
6. Vignettes. Congenital Langerhans Cell Histiocytosis: The Utility of the Tzanck Test as a diagnostic screening tool. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1039-1040
7. Lubna Khan, M.D. Cytomorphological Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Diagnostic Cytopathology*. 2011; 39 (5): 389-390
8. Yu-Fen Lee, Ding-Dar L, Han-Nan L. Langerhans Cell Histiocytosis Presented as Generalized Vesiculo-Pustules in a Neonate-A Case Report. *Dermatol Sinica*. 2009. 176-179
9. E. Velázquez, D.E. Medina y A. Vidal. Histiocitosis de células de Langerhans congénita autolimitada (enfermedad de Hashimoto-Pritzker). *Piel*. 2006;21(3):142-5
10. Larralde Margarita, Abad ME, Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(3):269-272
11. Rajpal Singh Punia, Bagai M, Mohan H. Langerhans cell histiocytosis of skin: A clinicopathologic analysis of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006. 72(3): 211-214
12. Trujillo María Cristina Trujillo, Uribe P, Arredondo MI, Ruíz AC. Enfermedad de Letterer-Siwe: diagnóstico dermatológico de una enfermedad sistémica. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010; 18: 107-9.
13. Howarth Douglas M, Gilchrist GS, Mullan BP et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Diagnosis, Natural History, Management, and Outcome. *Cancer*. 1999. 85 (10): 2278-2290.

14. Anne H. Grifo. Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2009; 26; 41
15. Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:213-9.
16. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans' cell) in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1961;37:51.
17. Velázquez González E, Medina DE. Histiocitosis de células de Langerhans. *Dermatología Rev Mex* 2002;46(2):67-74
18. Milena Toro Ana, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol.*2009; 17(1): 34- 44.