

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



**HISTIOCIDIOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

**SAULO MENDOZA RAMÍREZ**

TUTORA DE TESIS: DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

MÉXICO D.F. 2009



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. Patricia Alonso y Viveros**

**JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA**

---

**Dra. María Virgilia Soto Abraham**

Tutora de Tesis

## DEDICATORIA

Gracias a la infinita fortuna (Dios, Buda, Alá o al universo) de haber nacido y conocer este mundo.

Le dedico este y todos mis triunfos (que también son de ella) a la fantástica mujer que me dio la vida, que me educa y quien me sigue enseñando cada día, que pese a mi edad, aún me cuida a cada instante.

Al hombre que puso de su parte para traerme a este mundo, por su apoyo incondicional y su estricta disciplina de la que tanto aprendí.

A mis amigos de toda la vida con quienes tuve la fortuna de crecer y llamarlos hermanos, sus alegrías y tristezas son las mías. Gracias por alentarme en todo momento y ambos son mi ejemplo de vida y superación.

A mi clon pero en bonito, que con tu sonrisa y descubrimientos que haces día a día valga la pena seguir adelante, eres mi motor. ¿Cómo a alguien tan pequeño se le puede amar tanto?

A los chamacos de mis amigos que son tan latosos pero tan nobles, eso no fue aprendido de mí, los adoro.

A la mujer que amo y camina a mi lado, que con todos mis errores, culpas y fracasos se que con su amor, sus besos y sus brazos todo adquiere sentido en las buenas y en las malas, en el presente y el futuro.

A mi tutora que la considero más que eso, le agradezco su tiempo, sus consejos y sus regaños así como su alegría por el trabajo que a tantos le hace falta, hace que la Patología adquiriera un nuevo significado.

A mis compañeros y amigos de la residencia, por su alegría y sus diferencias pues encontramos el punto exacto de la tolerancia y nuestra convivencia de todos los días hizo que estos tres años fueran unos de los mejores de mi vida. Espero que sigamos unidos por largo tiempo.

## ÍNDICE

PAG

i	Abreviaturas	i
ii	Índice de tablas	ii
iii	Índice de figuras	iii
iv	Resumen	iv
<b>1.</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>14</b>
<b>6.</b>	<b>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>15</b>
6.1	Diseño del estudio	15
6.2	Universo de trabajo	15
6.3	Descripción de las variables	15
6.4	Procedimientos	16
6.5	Análisis estadísticos	18
6.6	Consideraciones éticas	18
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>31</b>

## **i. ABREVIATURAS**

Células de Langerhans (CL)

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

Histiocitosis de células no Langerhans (HCnL)

Microscopia electrónica (ME)

Retículo endoplásmico rugoso (RER)

Sistema fagocítico mononuclear (SFM)

Sarcoma de células de Langerhans (SCL)

## ii. ÍNDICE DE TABLAS

	<b>PAG</b>
Tabla 1.	20
Tabla 2.	22

### iii. ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>PAG</b>
Fig. 1	5
Fig. 2	10
Fig. 3	11
Fig. 4	23
Fig. 5	24
Fig. 6	24
Fig. 7	25
Fig. 8	25
Fig. 9	26
Fig. 10	26
Fig. 11	27
Fig. 12	27

#### **iv. RESUMEN**

INTRODUCCIÓN: Las CL fueron descritas por primera vez en el año de 1847 por Paul Langerhans cuando aún era estudiante de medicina. La histiocitosis describe un grupo de desordenes proliferativos en lo que intervienen las células dendríticas y los macrófagos. El espectro de estas lesiones abarca desde procesos benignos hasta tumores francamente malignos, por lo que su presentación causa confusión clínica.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de Histiocitosis de células de Langerhans en el material de autopsias y quirúrgicos del servicio de Patología del Hospital General de México.

RESULTADOS: La frecuencia obtenida en casos de autopsias generales (todas las edades) en el Hospital General de México es de 0.010/año. La frecuencia para autopsias en edad pediátrica es de 0.002/año.

Para el material de biopsias y piezas quirúrgicas la frecuencia de casos al año es de 0.00055.

MATERIAL Y MÉTODO: Se seleccionaron casos de 8 años (2001-2008), en el que se estudiaron los registros de 5856 casos de autopsias y 134,372 de material de quirúrgicos realizados en el Hospital General de México.

CONCLUSIONES: En el servicio de Patología del Hospital General de México obtuvimos una frecuencia aun más baja que la reportada en otras series. Tanto en estudios de Patología quirúrgica como en postmortem. Sin embargo las presentaciones clínico-patológicas son similares a las reportadas mundialmente.

## ANTECEDENTES

### HISTORIA

- 1893 Alfred Hand Jr. Describió una enfermedad con poliuria, exoftalmus, lesiones líticas del cráneo y lesiones en piel que atribuyó a la tuberculosis.
- 1905 Thomas Key. Describió las mismas lesiones en un niño
- 1915-1920 Schüller y Christian describieron en dos niños de 5 y 16 años con el mismo cuadro y se agregó hepatoesplenomegalia y adenopatías
- 1921 Hand propuso que los hallazgos de Schüller y Christian correspondían a una misma entidad (exoftalmus, diabetes insípida y lesiones osteolíticas) por lo que se nombro con el epónimo de Hand-Schüller-Christian.
- 1924 y 1933 Letterer y Siwe Describieron una condición en niños rápidamente fatal que se caracterizó con lesiones dérmicas hemorrágicas, anemia, hepatoesplenomegalia y adenopatías
- 1936 Se reconoció la enfermedad de Letterer-Siwe
- 1940 Lichtenstein, Jaffe, Otani y Ehrlich reportaron casos de granulomas solitarios en hueso y Lichtenstein lo nombro *granuloma eosinofílico*.
- 1942 Green y Farber describieron la misma lesión en el hueso.
- 1953 Lichtenstein unió a todas estas entidades descritas en una sola categoría nosológica a la que llamo *Histiocitosis x* ("X" porque desconocían la causa de esta patología).

1973 Hashimoto-Pritzker reportaron 34 casos de la forma congénita de este grupo de enfermedades <sup>1</sup>.

## **CÉLULAS DE LANGERHANS**

Las CL fueron descritas por primera vez en el año de 1847 por Paul Langerhans cuando aún era estudiante de medicina. Se llamo célula dendrítica por sus prolongaciones citoplasmáticas que entran en contacto con las células vecinas<sup>1</sup>.

Las células de Langerhans (también conocidas como células dendríticas) aunque se encuentran dispersas en toda la epidermis, representan 2-4% de la población de las células epidérmicas, se localizan sobretodo en el estrato espinoso donde sus cifras pueden llegar a 800 por milímetro cuadrado<sup>2</sup>.

Así mismo estas células pueden encontrarse en la dermis y en epitelios escamosos, como en la cavidad oral, esófago, vagina, ganglios linfáticos, bazo, hueso, médula ósea, pulmón, etc<sup>1,2</sup>.

En la microscopia de luz su núcleo es denso con citoplasma pálido y prolongaciones largas y delgadas que se irradian desde su cuerpo celular a los espacios intercelulares de las células vecinas. En la ME su núcleo es polimorfo, citoplasma electrón-lúcido, mitocondrias, escaso RER, no tiene filamentos intermedios ni desmosomas<sup>3</sup>, pero sí lisosomas y cuerpos multivesiculares, pero su característica principal es la presencia de **gránulos de Birbeck (gránulos vermiformes)** unidos a la membrana que miden 15-20nm

de largo y 4-nm de ancho. No se conoce la función pero son resultado de compartimiento endógeno de la membrana celular<sup>4</sup>.

Se originan de precursores de la médula ósea y que son parte del sistema fagocítico mononuclear. Son capaces de dividirse por mitosis pero esta actividad es restringida; por lo tanto, se reemplazan por células precursoras provenientes del torrente sanguíneo para migrar y posteriormente diferenciarse en CL.

Las CL funcionan en la respuesta inmunitaria celular (e indirectamente con la respuesta humoral), tienen receptores de superficie celular Fc, C3, CMH II, así como otros receptores, fagocitan (con limitación) pero procesan antígenos extraños. Las CL migran a los ganglios linfáticos en la cercanía, donde presentan epítomos de antígenos extraños procesado a linfocitos T; por lo tanto son **células presentadoras de antígeno**<sup>1,2</sup>

## **HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

La histiocitosis describe un grupo de desordenes proliferativos en lo que intervienen las células dendríticas y los macrófagos. El espectro de estas lesiones abarca desde procesos benignos hasta tumores francamente malignos, por lo que su presentación causa confusión clínica<sup>1,3,5</sup>.

Las CL patológicas muestran más características de macrófagos tisulares que de células presentadoras de antígeno, pues pierden sus prolongaciones citoplasmáticas con las que se comunican con las células vecinas.

La histiocitosis de células de Langerhans es una condición de interface entre un proceso reactivo y neoplásica, dando como resultado una proliferación incontrolada de células presentadoras de antígeno de causa desconocida<sup>4</sup>.

Los patrones clínicos de presentación se dividen en dos:

1. La forma localizada que se presenta en niños de hasta tres años de edad y los sitios más comunes son la piel, hueso y ganglios linfáticos y la forma generalizada (más común en infantes mayores de tres años) con afección multiorgánica<sup>3</sup>. Así mismo en:
2. Invasiva o no invasiva, de elementos maduros o inmaduros y de comportamiento benigno o maligno.

## **CLASIFICACIÓN**

Clásicamente se reconocen en distintas clasificaciones, tres grandes grupos:

- Histiocitosis tipo I o Histiocitosis de células de Langerhans o Histiocitosis X.
- Histiocitosis tipo II o Histiocitosis de células no Langerhans o Histiocitosis no X.
- Histiocitosis tipo III o malignas<sup>3, 6, 7</sup>

La clasificación de HCL y de HCnL se resume en la figura 1.

FIGURA 1. Clasificación de las histiocitosis<sup>3</sup>

Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis tipo I, histiocitosis X)
Reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva (enfermedad de Hashimoto- Pritzker) Enfermedad de Letterer-Siwe Enfermedad de Hand-Schüller-Christian Granuloma eosinófilo Reticuloendoteliosis benigna diseminada del niño (enfermedad de Illig-Fanconi) Histiocitosis malignas (histiocitosis tipo III)
Histiocitosis de células no Langerhans (histiocitosis tipo II, histiocitosis no-X)
Xantoma disseminatum Xantoma papular Xantogranuloma juvenil Xantoleucemia Histiocitoma eruptivo generalizado Histiocitosis cefálica benigna
Histiocitosis malignas (histiocitosis tipo III)
Leucemia monocítica infantil Reticulosis medular histiocitaria Linfoma histiocítico verdadero Paniculitis histiocitaria citofágica Síndrome hemofagocítico reactivo Reticuloendoteliosis familiar con eosinofilia (enfermedad de Omenn) Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva

Fuente: Monografías de dermatología 2008; 13:160

## **FORMAS CLINICAS:**

### **INVASIVA**

Suele tratarse de lactantes o niños de la primera infancia que presentan en mayor o menor grado cuadro de afectación general (fiebre, astenia, anorexia, pérdida ponderal), signos y síntomas de afectación del SFM: adenopatías, hepatoesplenomegalia, pancitopenia o bicitopenia (anemia, infecciones, palidez cutánea, manifestaciones hemorrágicas), osteolisis, afectación de la base del encéfalo (diabetes, insípida, exoftalmos), afectación pulmonar (bronconeumonía), signos de inmunodeficiencia (infecciones de repetición, otitis).

En la piel debuta con mínimas lesiones papulares, pseudovesiculares (en un inicio puede simular una sudamina) que en pocos días adquirirán un aspecto purpúrico. Predilección por afectar áreas seboreicas (cuero cabelludo, pliegues cutáneos). Tendencia a erosionarse en los pliegues y en algunos casos a xantomizarse (enfermedad de Hand-Schüller-Christian). El cuadro cutáneo puede preceder en semanas al cuadro sistémico<sup>8</sup>.

### **NO INVASIVA**

Son las formas de presentación cutánea pura o autoinvolutivas (enfermedad de Illig-Fanconi y enfermedad de Hashimoto-Pritzker) y a la afectación exclusiva ósea localizada (granuloma eosinófilo). En el primer caso se manifiesta solamente con lesiones cutáneas semejantes a las formas invasivas, pero en una primera fase, poco extensas y que no progresan; y en el segundo caso como tumor osteolítico localizado<sup>6, 8</sup>. Como puede

apreciarse la presentación clínica depende de la localización, lo que da cuadros clínicos variados.

Otra forma de división es:

### **ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE**

Es la forma aguda y multisistémica de la HCL con un curso progresivo y fatal. Un tercio de los casos ocurre en los primeros 6 meses de vida y los dos tercios restantes antes de los dos años. Son raros los casos congénitos y en adultos. Hay manifestaciones cutáneas como pápulas decapitadas en tórax y espalda de color rosa-amarillo. Puede cursar con vesículas, pústulas y úlceras, incluso pueden imitar a una dermatitis seborreica. Las manifestaciones cutáneas son las manifestaciones más tempranas y pueden presentarse manifestaciones sistémicas tales como: fiebre, lesiones pulmonares (50%), hepatoesplenomegalia, linfadenopatía (25-75%), lesiones osteolíticas (60%), otitis media crónica y manifestaciones hematopoyéticas.

### **ENFERMEDAD DE HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN**

Es la forma crónica, progresiva y multisistémica de la HCL. La edad de presentación va de los 2-6 años en el 70% de los casos y el 91% ocurre antes de los 30 años. Las manifestaciones clínicas incluyen: lesiones osteolíticas (80%), diabetes insípida (50%), exoftalmus (10-30%) y lesiones mucocutáneas (30%).

### **GRANULOMA EOSINOFÍLICO**

Es la forma localizada y de presentación benigna de la HCL. La edad varía desde los 5-30 años (70%) y con un comienzo insidioso. Las lesiones ocurren en cráneo, costillas, columna vertebral y huesos largos por lo que se pueden presentar fracturas. Las lesiones mucocutáneas son raras.

### **ENFERMEDAD DE HASHIMOTO-PRITZER**

Es la forma congénita y auto limitada de la HCL. Presenta regresión rápida y espontánea y se describen cuatro criterios diagnósticos:

1. Lesiones congénitas/neonatales de la piel en forma de pápulas, vesículas o nódulos en palmas y zonas expuestas al sol.
2. Niño sano sin afección sistémica
3. Infiltrado de CL
4. Involución espontánea en semanas o meses<sup>3,6</sup>

La enfermedad de Hashimoto-Pritzker o la enfermedad Letterer-Siwe se debe distinguir por la presentación clínica ya que los hallazgos histológicos no ayudan a diferenciar las dos entidades.

## **EPIDEMIOLOGIA**

### **INCIDENCIA**

La incidencia de HCL se estima en 0.5 por 100, 000 niños en Estados Unidos y 1: 2 millones de niños a nivel mundial. Es más frecuente en hombres que en mujeres 1.8:1<sup>3,6,9</sup>,

### **ETIOLOGÍA**

En el presente aún es desconocida, sin embargo, algunos piensan que es más un proceso reactivo que una neoplasia. Esto basado en las características histopatológicas y en la regresión espontánea de algunos casos. Lahey et al. Consideran que es una respuesta del huésped frente a una infección viral (Herpes virus tipo 6)<sup>3,6,10,11</sup>. Sin embargo hay reportes en los que una HCL puede progresar hacia un Sarcoma de células de Langerhans o iniciar de novo<sup>12,23</sup>.

### **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO**

El diagnóstico de HCL se confirma mediante biopsia de la lesión donde se observa una proliferación de células de Langerhans con las siguientes características: tamaño medio, núcleo arriñonado o hendido que es central o rechazado a la periferia con eucromatina, nucléolos poco visibles. El citoplasma es denso. El índice mitótico es bajo y puede haber atípicas. Se acompaña de un infiltrado, en mayor o menor grado, de eosinófilos, neutrófilos e histiocitos. Fig. 2. No es necesario que las células inflamatorias estén presentes para su

diagnóstico. Se pueden observar tres patrones histopatológicos: El proliferativo, granulomatoso y xantomatoso. Cuando la atipia y pleomorfismo son marcados es correcto nombrarlo como Sarcoma de Células de Langerhans<sup>1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13,14, 22, 23</sup>.

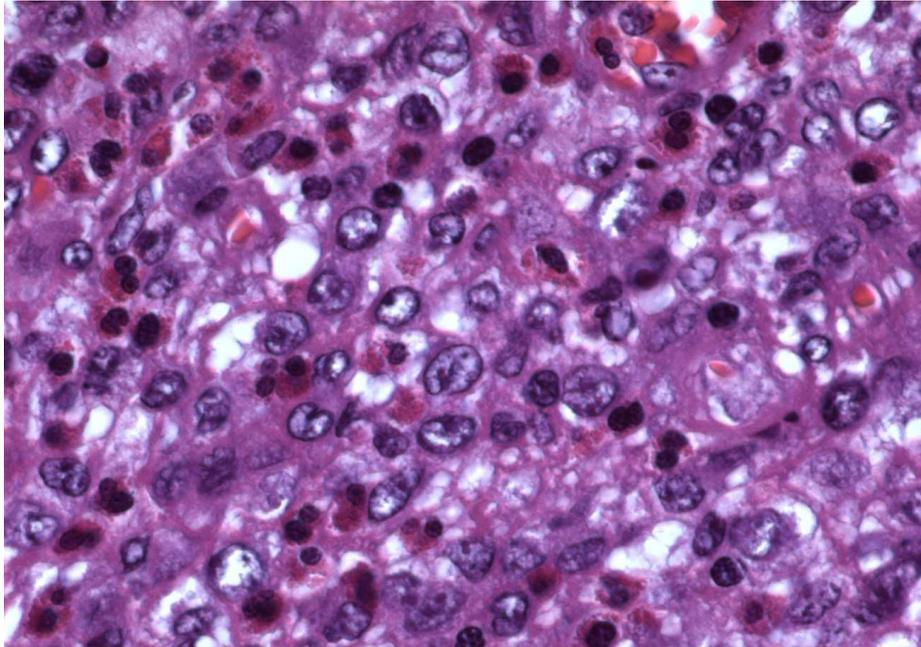


Fig. 2. Nótese el núcleo hendido de los histiocitos y el infiltrado por eosinófilos.

## INMUNOHISTOQUÍMICA

En la HCL la positividad se da en marcadores como: CD1a, PS-100, Langerina (CD207).

Fig. 3. Ocasionalmente las células neoplásicas son focalmente positivas para vimentina, LU-5, desmina, ENE, cromogranina, CMH II, CD45, CD4, CD11b, CD11c, CDw14, CD18, CDw29, CD54, receptor C3b, receptor C3bi, receptorC3d, Fc-IgG, DC205/DEC205<sup>1, 3, 5, 10, 15, 16, 17, 19,20</sup>.

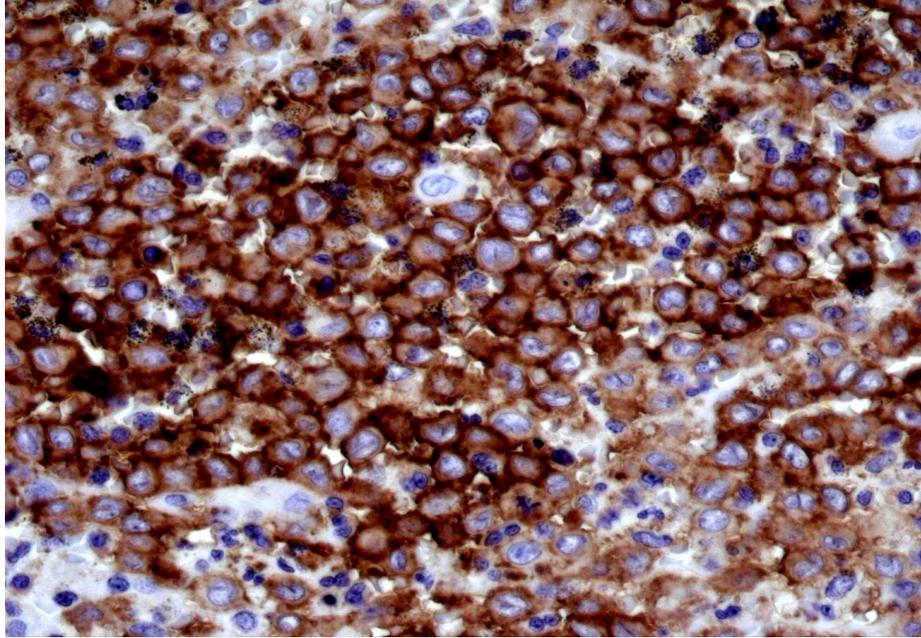


Fig. 3. CD1a positivo en membrana y citoplasma.

## **MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

Se considera el “gold estándar”. Gracias a este método es posible encontrar los gránulos de Birbeck de los cuales presentan una estructura pentalaminar y son de forma cilíndrica con una dilatación en uno de sus extremos (forma en raqueta de tenis) y que en promedio miden cinco micrómetros. Se desconoce su función, sin embargo, se sabe que son el resultado de endocitosis celular <sup>1, 3, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23.</sup>

## **HCL Y EL CANCER**

Muchos estudios indican la asociación entre HCL y otras neoplasias tales como Linfoma de Hodgkin (29%), Leucemia/linfoma linfoblástico (73%), Tumores sólidos (46%), sin embargo la que más afecta a la edad pediátrica es la leucemia aguda linfoblastica posterior a que se diagnóstica HCL<sup>1,3,7</sup>.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara a nivel Mundial en la que existen pocos reportes y estudios sobre su incidencia y prevalencia a pesar de que su primera descripción data del año 1893. En E.U. se reportan 0.5 por cada 100,000 habitantes. Por otro lado en México no existen tales reportes por lo que resulta de gran interés el estudio y descripción de esta entidad, así como su comportamiento epidemiológico. En el Hospital General de México se realizan aproximadamente 700 autopsias al año y 22 mil estudios de patología quirúrgica al año, sin embargo no se ha descrito el patrón y características de presentación de esta enfermedad.

Además de la importancia epidemiológica no se debe perder de vista el papel que juega para los pacientes un diagnóstico temprano, así como el ofrecimiento de un tratamiento oportuno encaminado a mejorar sus condiciones de vida, de tal manera que a medida en que se desconoce esta patología es esperado que pase inadvertida a la vista del médico clínico.

Debido a que se clínicamente se manifiesta de forma muy inespecífica es prioritario conocer la entidad ya sea como causa de muerte o como contribuyente importante. Esto con el fin último de tomar las medidas preventivas necesarias en un grupo determinado de pacientes con alto riesgo y disminuir el número de complicaciones.

Es importante conocer estos datos ya que el Hospital General de México es un centro de referencia a nivel nacional y por ende atiende a una gran cantidad de pacientes, muchos de ellos con factores de riesgo inminentes para presentar esta rara entidad y al tener estas características podría reflejar lo que ocurre a nivel nacional.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia y las características clínicas e histológicas de la histiocitosis de células de Langerhans en el material de autopsias y de quirúrgicos del servicio de Patología en el Hospital General de México?

### **4. HIPÓTESIS**

La frecuencia en el material en el servicio de Patología en el Hospital General de México, es semejante a la informada en la literatura mundial al igual que las características clínicas e histológicas más frecuentes.

### **5. OBJETIVOS**

Conocer la frecuencia de histiocitos de células de Langerhans en el material de autopsias y quirúrgicos del servicio de Patología del Hospital General de México.

Describir las principales características histológicas de la histiocitosis de células de Langerhans en el Hospital General de México durante el 2001 al 2008.

Conocer la edad de presentación, el predominio de género, el sitio anatómico donde se manifestó, presentación clínica, si existió sospecha en el diagnóstico clínico, el tratamiento que se administró y en cuantos casos se reportó la muerte.

## **6. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo.

### **6.2 UNIVERSO DE TRABAJO**

Se seleccionaron los casos con diagnóstico de histiocitos de células de Langerhans de 8 años (2001-2008), en el que se estudiaron los registros de 5856 casos de autopsias y 134,372 de material de quirúrgicos realizados en el Hospital General de México, en el Departamento de Anatomía patológica. Los casos seleccionados de autopsias contaban con protocolo de autopsias completo (resumen de la historia clínica completo), con bloques de parafina de tejidos fijados en formalina al 10% con suficiente tejido para realizar niveles, tinciones especiales e inmunoperoxidasa indirecta.

### **6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Casos de autopsias y de piezas quirúrgicas con diagnóstico de histiocitos de células de Langerhans en el periodo de 2001 al 2008 del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México.
- Que contaran con protocolo de autopsia con resumen clínico completo.
- Con expediente clínico completo (para casos de quirúrgicos).
- Que el material de bloques de parafina y laminillas estuviera disponible y en buenas condiciones para su revisión.

### **6.3.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- Casos cuya biopsia fuera procedente de otra institución (laminillas de revisión).

### **6.3.3 CRITERIOS ELIMINACIÓN**

- Casos que al revisar las laminillas no se haya corroborado el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.
- Casos que el tejido no fuera útil o suficiente para realizar tinciones especiales e inmunoperoxidasa.

## **6.4. PROCEDIMIENTOS**

Se revisaron todas las laminillas de los cortes histológicos de las autopsias y los quirúrgicos. El diagnóstico de HCL se basó en el estudio macroscópico e histopatológico (Tinción con hematoxilina-eosina así como inmunoperoxidasa) de los casos reportados en el Hospital General de México.

De los bloques de parafina correspondientes, se realizaron cortes histológicos a 3 micras que fueron teñidos con Hematoxilina y eosina y Masson, Posteriormente se corroboró el diagnóstico por microscopia de luz.

### **6.4.1. ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA**

Se efectuaron cortes a 2 micras de tejido fijado en formalina al 10% y procesado en parafina para estudio de inmunohistoquímica por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional utilizando el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa (ABC).

Se utilizaron los anticuerpos primarios: CD1a, PS100, CD68, monoclonales de ratón (Dako, Carpintería, EE.UU). Los cortes fueron colocados en láminas silanizadas, desparafinados en xilol y rehidratados con pasos sucesivos de alcoholes de grado decreciente hasta agua desionizada. La actividad de peroxidasa endógena y las uniones electrostáticas inespecíficas fueron bloqueadas respectivamente con solución de peróxido de hidrógeno al 3 % en metanol y un agente bloqueante de proteínas. La recuperación antigénica se efectuó por calor con microondas de marca comercial durante 30 minutos, para lo cual se dejaron las láminas inmersas en solución recuperadora blanco de Dako de pH 6.1. Posterior al lavado con solución de tris buffer salino con tween 20 (TBST). El anticuerpo primario fue incubado sobre los cortes histológicos a temperatura ambiente durante doce horas, seguido de lavado con TBST. Utilizando el sistema de detección y amplificación EnVision (Dako, Carpintería, EE.UU), se aplicó un anticuerpo secundario anti-Ig G de ratón unido a un polímero de dextrano marcado con peroxidasa de raíz fuerte, con tiempo de incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, seguido de lavado de las láminas histológicas con TBST. Posteriormente, se aplicó una mezcla conteniendo peróxido de hidrógeno como substrato y el cromógeno 3,3'-diaminobencidina durante 10 minutos, seguido de lavado con agua corriente. Finalmente, los tejidos fueron contrastados con hematoxilina de Mayer, deshidratados y cubiertos. Se utilizó como control positivo del método inmunohistoquímico una salchicha tumoral con reactividad conocida para los tres anticuerpos y como control negativo, el tejido problema fue incubado simultáneamente con suero normal de carnero.

#### **6.4.2. EVALUACIÓN DE LOS CASOS**

Todas las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina y con tricrómico de Masson fueron evaluadas por dos patólogos buscando intencionadamente tipo de infiltrado inflamatorio y tipo de células histiocíticas.

La inmunoperoxidasa indirecta fue evaluada como positiva y negativa.

#### **6. 5 MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Por tratarse de variables nominales (características histológicas y clínicas) no se realizó análisis estadístico. Se utilizó tanto el programa de Excel para la realización de una base de datos.

#### **6.6. CONSIDERACIONES ETICAS**

La realización del estudio no implicó algún procedimiento extra al estudio de autopsia médica. Todos los estudios de autopsias practicados en el Hospital General de México, O. D. cuentan con previo consentimiento por escrito de los familiares responsables.

En los casos quirúrgicos no se efectuó ningún procedimiento extra a la biopsia necesaria para su diagnóstico en el paciente.

Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación.

Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente, en la Ley General de Salud.

## 7. RESULTADOS

Se obtuvieron casos con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans de la revisión de 8 años (2001-2008), en el que se estudiaron los registros de 5856 casos de autopsias y 134,372 de material de quirúrgicos realizados en el Hospital General de México, en el Departamento de Anatomía patológica.

Los casos seleccionados de autopsias contaban con protocolo completo (resumen de la historia clínica completo) del que se obtuvo la información clínica necesaria. Los casos de quirúrgicos tenían un expediente clínico completo, mismo que fue revisado. Se obtuvieron datos sociodemográficos; edad y género; anatomopatológicos; sitio y características de la lesión. Tabla 1.

Se realizó una revisión histológica de todos los casos diagnosticados previamente como histiocitosis de células de Langerhans y se seleccionaron 7 casos que reunieron criterios de inclusión.

La frecuencia obtenida en casos de autopsias generales (todas las edades) en el Hospital General de México es de 0.010/año. La frecuencia para autopsias en edad pediátrica es de 0.002/año.

Para el material de biopsias y piezas quirúrgicas la frecuencia de casos al año es de 0.00055.

**Tabla 1: CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLINICAS DE LOS 7 CASOS.**

<b>No. CASO</b>	<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>GÉNERO</b>	<b>SITIO DE LA LESIÓN</b>	<b>MULTIORGÁNICO</b>	<b>DX CLÍNICO</b>	<b>DEFUNCIÓN</b>
1	3	Masculino	Fémur	No	Sarcoma osteogénico	No
2	2	Masculino	Piel	No	Dermatitis seborréica	No
3	5d	Femenino	Piel	No	Sin diagnóstico	No
4	2	Masculino	Hueso de órbita izquierda y M.O.	Si	Probable histiocitosis	Sí
5	23	Femenino	Tejidos blandos de región glútea	No	Lipoma	No
6	10	Masculino	Bóveda craneana	No	Tumor de bóveda craneana	No
7	1	Femenino	Ganglios retroauriculares, cervicales e inguinales	Sí	Acidosis metabólica + hemorragia pulmonar	Sí

La edad de presentación de estos casos fue de 5 días hasta 23 años. Con una mediana de 2 años. Cuatro hombres y 3 mujeres.

La afección multiorgánica se presentó en 2 casos siendo ambos mortales. Los casos localizados afectaron principalmente huesos como: fémur, órbita, cráneo; piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos.

Ninguno de los casos fue diagnosticado clínicamente. El resultado histopatológico fue determinante en estos 7 casos.

Las características histológicas de los casos se muestran en la Tabla 2. Con excepción de dos casos, todos presentaban una mezcla de células inflamatorias con abundantes eosinófilos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. Infiltrado inflamatorio característico en las descripciones de estos casos. Fig. 6 y 7.

**Tabla 2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS 7 CASOS.**

<b>CASO</b>	<b>TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO</b>	<b>OTRO TIPO DE CÉLULAS HISTIOCÍTICAS</b>	<b>IHQ</b>
<b>1</b>	<b>Eosinófilos y neutrófilos</b>	<b>Hemosiderófagos</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+</b>
<b>2</b>	<b>Eosinófilos</b>	<b>No</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+</b>
<b>3</b>	<b>Sin infiltrado inflamatorio</b>	<b>No</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+</b>
<b>4</b>	<b>Neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas</b>	<b>Macrófagos espumosos y células gigantes tipo cuerpo extraño y Touton</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+</b>
<b>5</b>	<b>Sin infiltrado inflamatorio</b>	<b>No</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+ Ki-67+ 40%</b>
<b>6</b>	<b>Neutrófilos, eosinófilos y linfocitos</b>	<b>Células gigantes tipo osteoclasto</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+ CD23-</b>
<b>7</b>	<b>Neutrófilos y linfocitos</b>	<b>No</b>	<b>CD1 A+ PS-100+ CD68+</b>

Las células histiocíticas presentes son principalmente macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas en sus diferentes variedades y hemosiderófagos. Fig. 4-12.

Las células de Langerhans fueron confirmadas entre el infiltrado a través de CD1 a y de PS 100 en todos los casos.

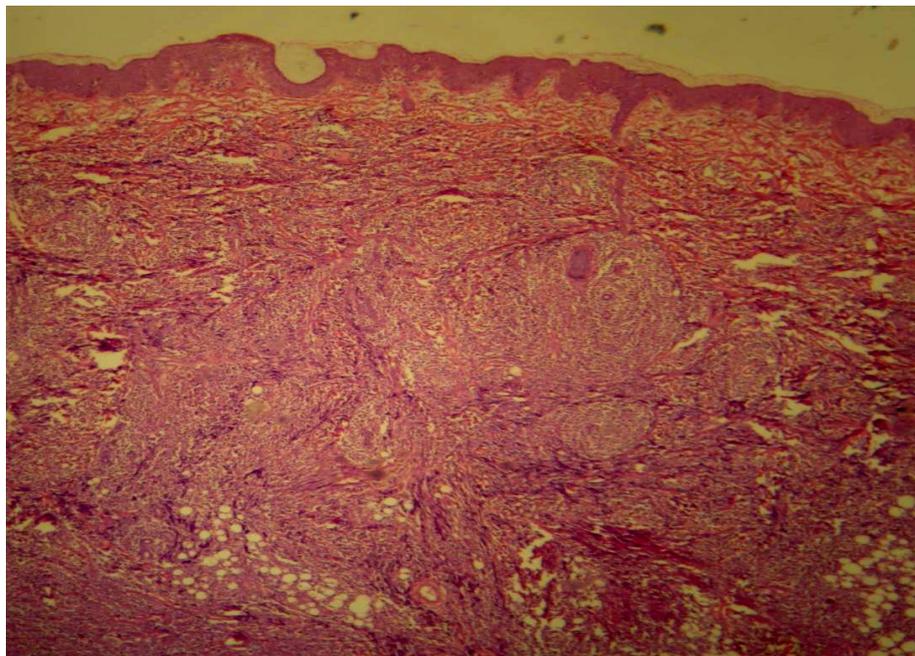


Fig. 4 Piel. Infiltrado denso de células de Langerhans neoplásicas.

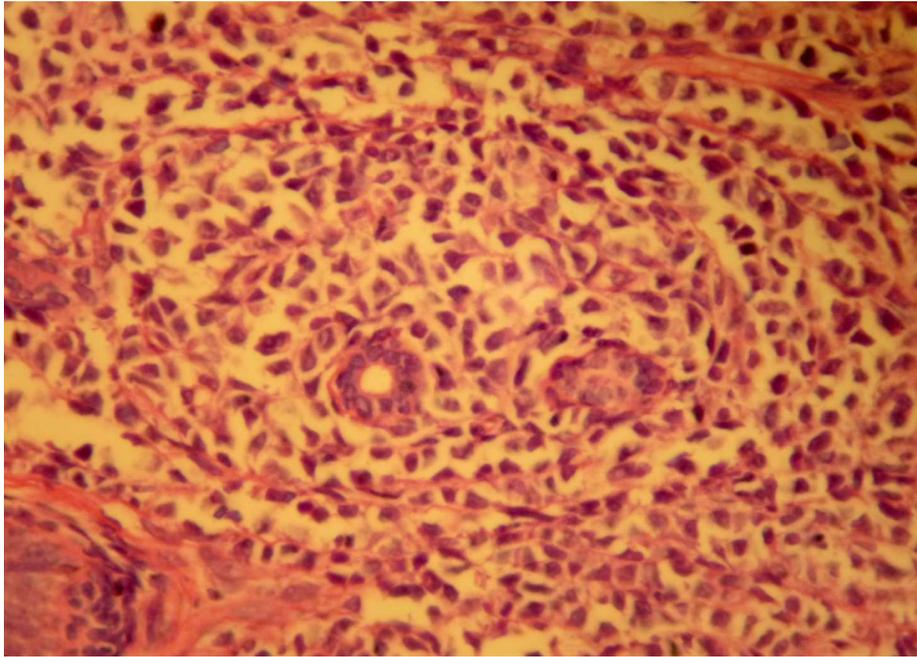


Fig. 5 Nótese el infiltrado perianexial de las células neoplásicas.

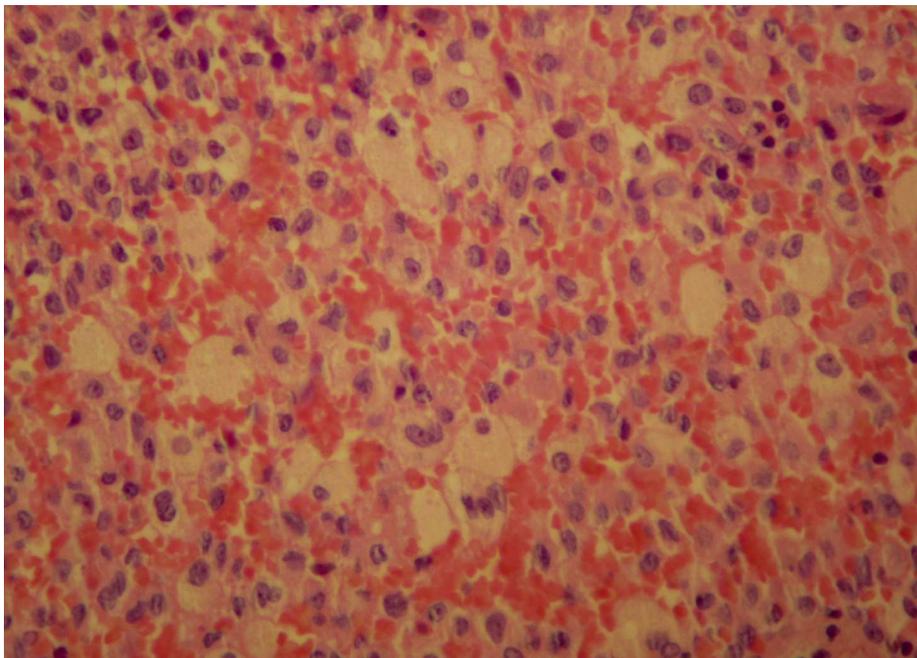


Fig. 6 Mezcla de macrófagos espumosos, eritrocitos, neutrófilos y células neoplásicas.

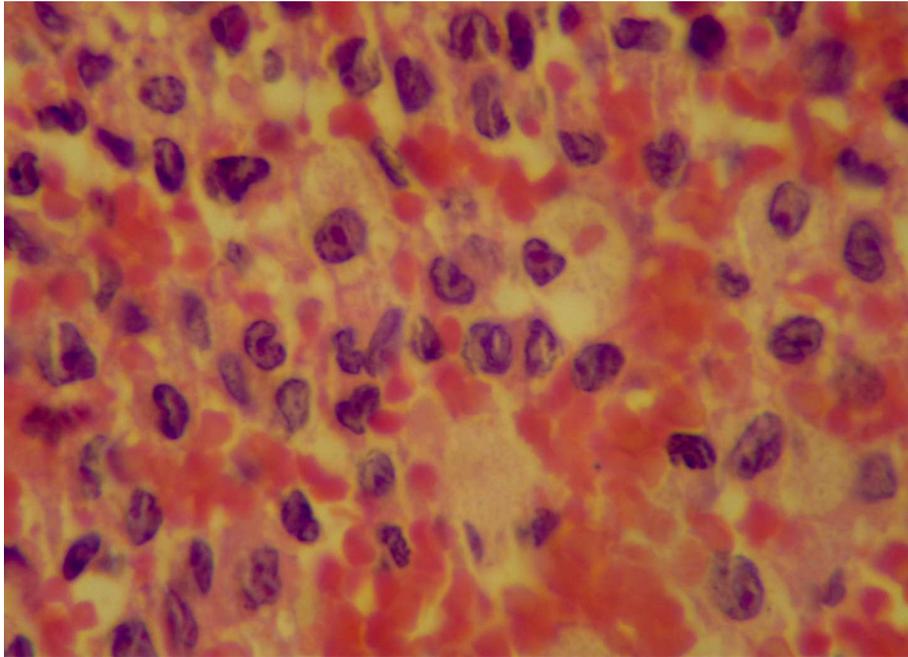


Fig. 7 Mayor detalle del núcleo hendido de las CL y macrófagos espumosos.

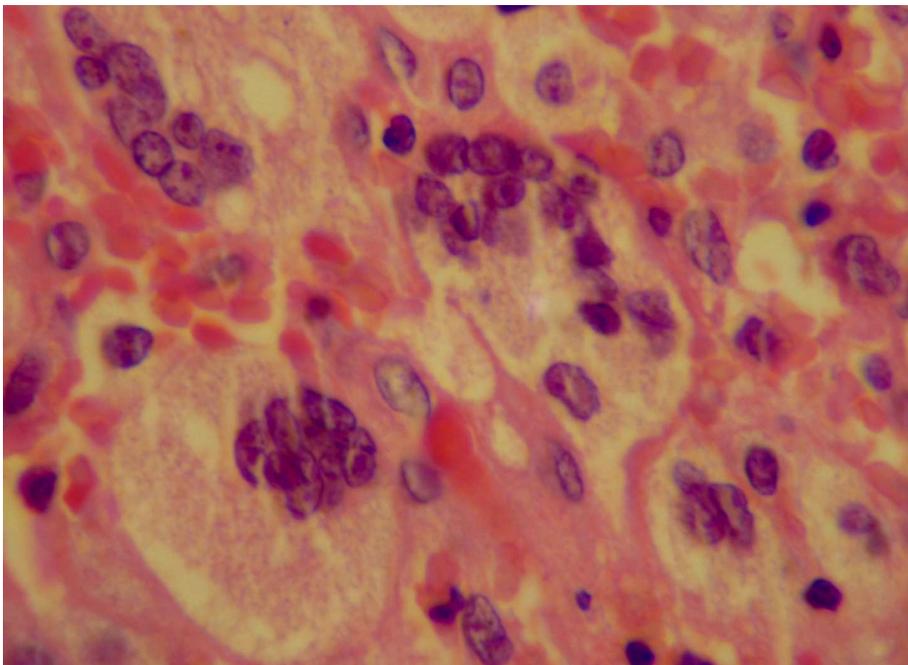


Fig. 8 Células gigantes multinucleadas

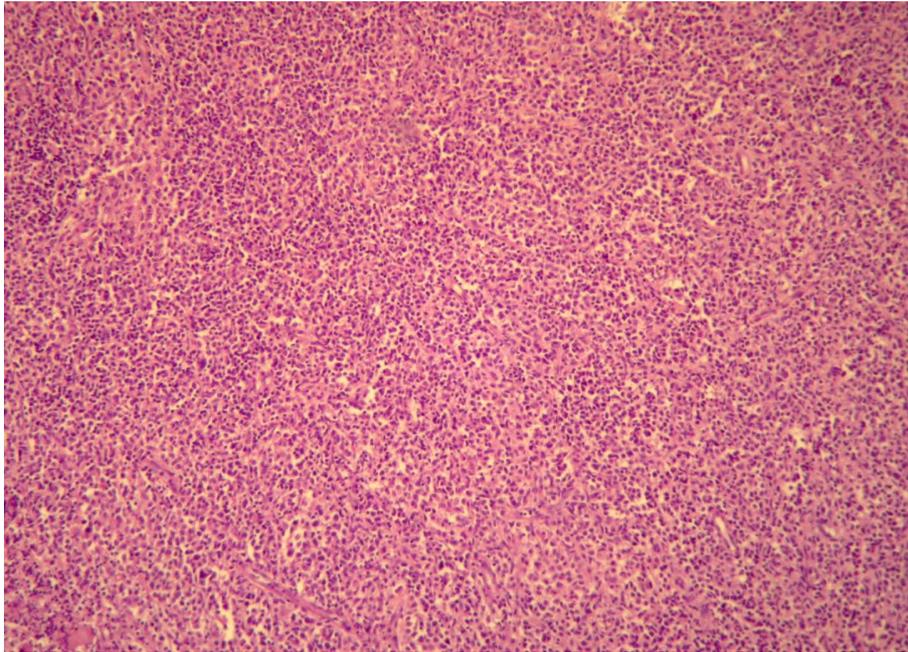


Fig. 9 Patrón sólido del sarcoma de células de Langerhans

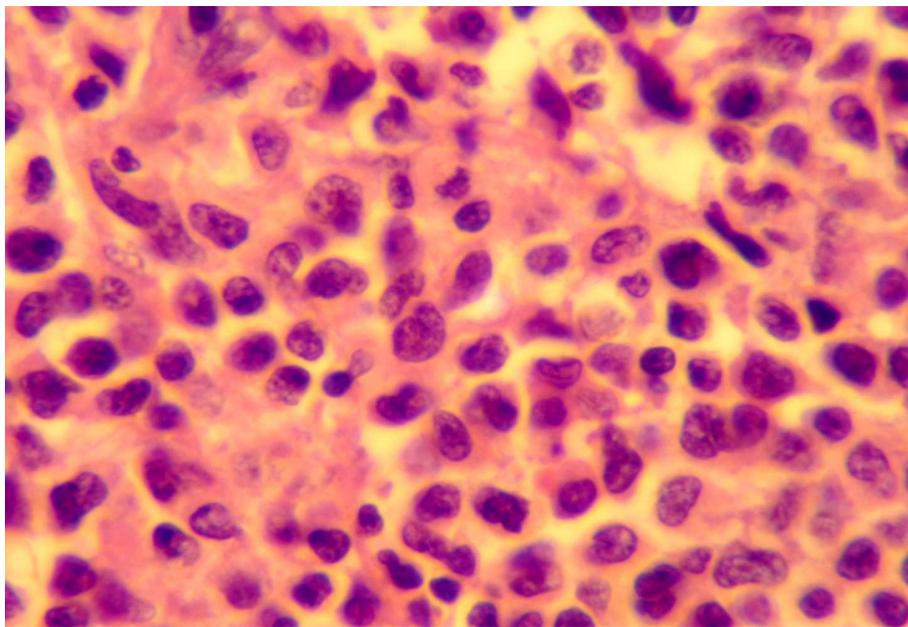


Fig. 10 SCL. Hay mayor pleomorfismo nuclear v celular.

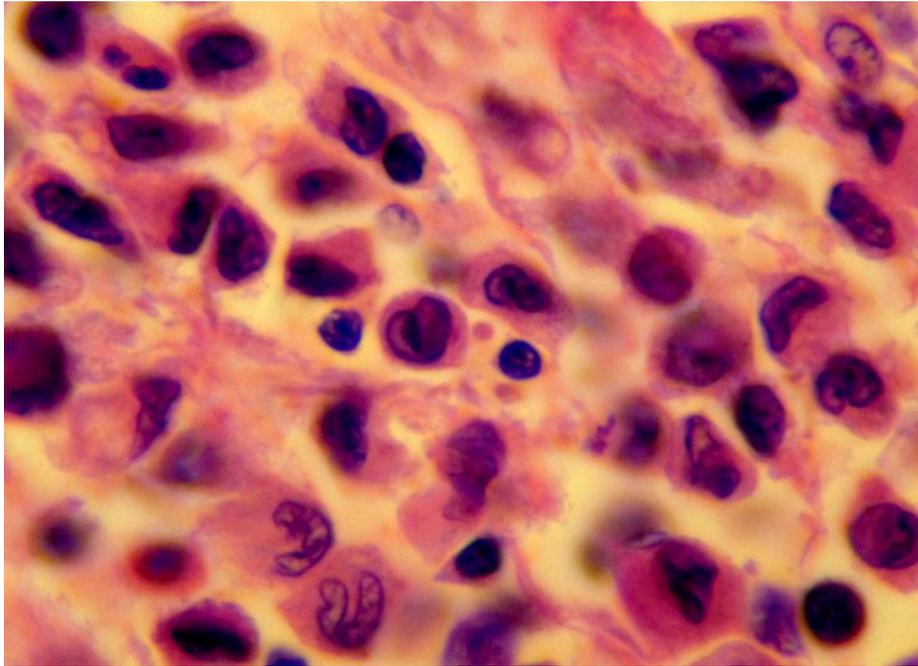


Fig. 11 Ganglio linfático. Caso de autopsia de lactante mayor de 1 año de edad.

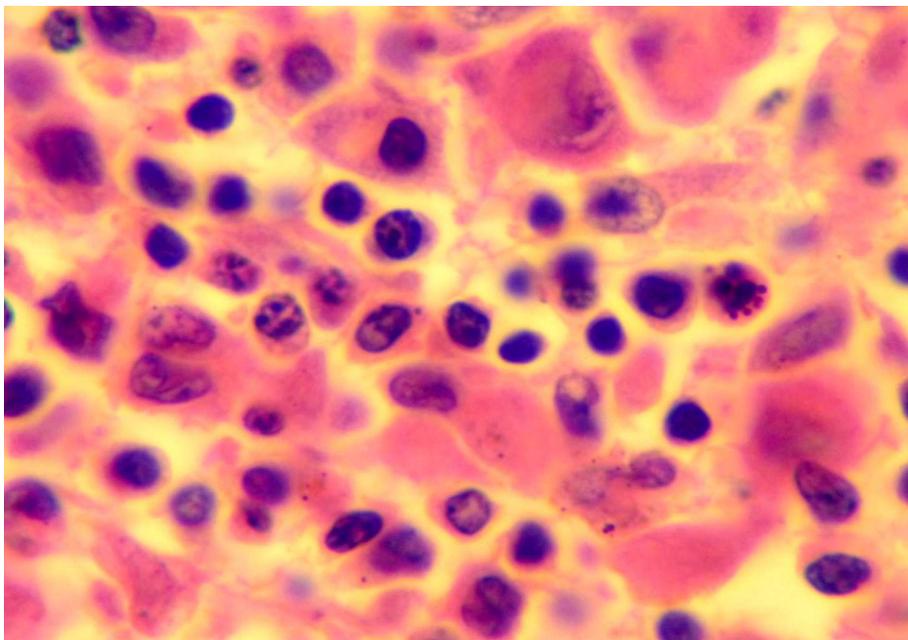


Fig. 12 Infiltrado inflamatorio compuesto por células plasmáticas, y linfocitos.

## 8. DISCUSIÓN

La histiocitosis describe un grupo de desordenes proliferativos en lo que intervienen las células dendríticas y los macrófagos. El espectro de estas lesiones abarca desde procesos benignos hasta tumores francamente malignos, por lo que su presentación clínica tan diversa hace difícil su diagnóstico e indispensable el estudio histopatológico en todos los casos. Como pudimos observar en esta serie de 7 casos obtenidos del material del servicio de Patología (post-mortem y quirúrgica) del Hospital General de México, solo en un caso hubo sospecha clínica de HCL. El resto de los casos no fue clínicamente ni pensado.

La proliferación incontrolada, como respuesta anómala de las interacciones con los linfocitos T, hacen que la HCL se manifieste de muchas formas, desde las manifestaciones endocrinas hasta la destrucción del hueso por lo que siempre hay que tener en cuenta las lesiones y sus características, la edad (factor determinante para sospechar de la entidad) y una vez demostrado por inmunohistoquímica la positividad para CD1a, CD207 y PS-100, el comienzo del tratamiento según los criterios establecidos. El comportamiento biológico no lo podemos determinar por hallazgos histológicos, puede ser indolente o fatal, pero la atípia celular, el marcado pleomorfismo y la actividad mitótica nos dan una idea de un comportamiento clínico agresivo, incluso el pensar en metástasis, pero hay que ser cautos pues no es factor determinante. Recordar que si encontramos estos hallazgos histológicos ya no hay que tratarlo como una HCL sino como una entidad aparte y que raras veces una HCL puede progresar a un SCL.

En estos 7 casos las formas localizadas con afección de la piel, hueso, tejidos blandos y ganglios linfáticos fueron los más frecuentes (5 de 7 casos), característica semejante a la

informada en la literatura en otras series. La edad de presentación (mediana de 2 años) también es similar a la reportada (más común en niños mayores de tres años).

Así mismo hay que tomar en cuenta la presentación histológica, los marcadores de IHQ y el Gold estándar que es la ME. Según la OMS se debe demostrar los gránulos de Birbeck por ME o la positividad a CD1a o últimamente el CD207 (que está íntimamente relacionado con la formación de los GB). Sin embargo (como se comentó al principio) el CD1a puede ser positivo en Xantogranuloma infantil, Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva o sarcoma histiocítico y el CD207 en algunas ocasiones muestra positividad para el sarcoma histiocítico, aquí radica la importancia de los datos clínicos, la edad y los hallazgos histológicos para una correcta interpretación de la información para integrar un diagnóstico adecuado.

El diagnóstico de HCL se confirma mediante biopsia de la lesión donde se observa una proliferación de células de Langerhans que se acompañan de un infiltrado, en mayor o menor grado, de eosinófilos, neutrófilos e histiocitos. No es necesario que las células inflamatorias estén presentes para su diagnóstico. En los 7 casos revisados encontramos que las células histiocíticas presentes son principalmente macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas en sus diferentes variedades y hemosiderófagos.

Los factores de mal pronóstico son aquellos que tienen afectación multiorgánica (la mortalidad antes de los dos años es de hasta 37% y pasando esta edad es de 16%). El estudio minucioso del paciente es de gran peso para un manejo integral adecuado.

## 9. CONCLUSIÓN

La frecuencia en todos los reportes mundiales es muy baja. En el servicio de Patología del Hospital General de México obtuvimos una frecuencia aun más baja que la reportada en otras series. Esto último puede ser atribuido a que muchos casos clínicamente localizados, no son sometidos a estudio histopatológico. Además, la población de estudio en casos quirúrgicos incluye todo el material de patología general, es decir, no puede limitarse a casos pediátricos exclusivamente.

Para el caso de estudios post-mortem, aunque la frecuencia puede obtenerse además de los casos totales, de las autopsias pediátricas exclusivamente (20% de las autopsias totales/año). Sin embargo, para este caso en particular la frecuencia obtenida también es más baja que en otras series informadas, la razón es que solo representa la frecuencia de los casos mortales en los que además fue autorizado el estudio post-mortem.

A pesar de la frecuencia obtenida en esta revisión las manifestaciones clínicas, edad de presentación, localización y el cuadro histológico encontrado son muy semejantes a los informados en la literatura.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Curtis E. Margo, MD, MPH, and Darin R. Goldman, MD.:Langerhans Cell Histiocytosis. *Surv Ophthalmol* 2008;53:332-358.
2. Leslie Gartner, et al: Ganglio linfático. Texto de Histología. Mc Graw-Hill. 2009
3. J. Ferrando: Histiocitosis. *Monografías de dermatología* 2008;13:159-163
4. Dr. Y. P. Fung: Langerhans' Cell Histiocytosis. *Yaumatei dermatology clinic* 2001;9:66-69
5. Piotr Dziêgiel, et al: Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck's granules in Langerhans cell histiocytoses (LCH) in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Folia histochemica et cytobiologica* 2007;47(1):21-25
6. Goltzbecker M. et al: Langerhans Cell Histiocytosis. *University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*. 2002;15:67-73
7. Juan Rosai: Lymph nodes, *Surgical Pathology*, 2 Edition 9th, Mosby, Philadelphia 2004; pp 1913-1915
8. Eric D. His: Disorders of Histiocytes, *Hematopathology*, Edition 1<sup>st</sup>, Churchill Livington Elsevier , Philadelphia 2007; pp 529-542

9. Harry L. Ioachim: Granulocytic, Histiocytic and dendritic cell neoplasms, Edition 3<sup>rd</sup> , Lippincott Williams & Wilkins, New York 2002; pp 216-18
10. Luigi Terracciano et al: langerhans cell histiocytosis of the stomach with atypical morphological features. *Pathology International* 1999;49:553–556
11. Jong-Sil Lee et al: Langerhans cell sarcoma arising from Langerhans cell histiocytosis: a case report. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 577-80
12. Andras khor et al: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting as a solitary nodule. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:209-211
13. Norikatsu Mizumoto and Akira Takashima: CD1a and Langerina: acting as more than Langerhans cell markers. *J. Clin. Invest.* 2004;113:658–660
14. Elizabeth K. Satter et al: Langerhans Cell Histiocytosis: a Review the Current Recommendations of the Histiocyte Society. *Ped Der.* 2008;25(3): 291–295

15. S A Pileri et al. Tumor of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the international Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002, 41, 1–29
16. Alston RD, Tatevossian RG, et al: Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Ped Blood Cancer*. 2007;48:555-560
17. Rajendram R, et al: Biopsy-confirmed spontaneous resolution of orbital langerhans cell histiocytosis. *Orbit*. 2005;24:34-41.
18. Chikwava K, Jaffe R: Langerina (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:607-614
19. Weiss T et al. Solitary cutaneous dendritic cell tumor in child: role of dendritic cell markers for the diagnosis of skin Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:838-844

20. Valladeu J, Dezutter-Dambuyant C: Langerina/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cell. *Immunol Res.* 2003;28:93-107
21. Anjure F., P. Martin, and C. Ardavin: Langerhans cells develop from a lymphoid-committed precursor. *Blood.* 2000;96:1633-1637
22. Stambach, N. S., and M. E. Taylor: Characterization of carbohydrate recognition by langerin a C-type lectin of Langerhans cells. *Glycobiology.* 2003;25(13):401-410
23. Frater JL, et al: Histiocytic sarcoma with secondary involvement of the skin and expression of CD1a: evidence of indeterminate cell differentiation?. *J Cutan Pathol.* 2006;33:437-442