

# HISTIOCITOSIS DEL GRUPO “L”

## Un caso excepcional.

**Autor principal:** María Soledad Rodríguez Duque. Número de colegiado: 393907043  
Especialidad: Anatomía Patológica; Año de residencia: 3; Centro de trabajo: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Teléfono: 616224829; Correo: [mariosoledad.rodriguez@scsalud.es](mailto:mariosoledad.rodriguez@scsalud.es).

### Otros autores:

Francisco Ruiz Guerrero: Número de colegiado: 393907045; Centro de trabajo: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; especialidad: Psiquiatría.

Juan Carlos Rodríguez Duque. Número de colegiado: 393906888; Centro de trabajo: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; especialidad: Digestivo.

Paula Martín Soler. Número de colegiado: 393907063; Centro de trabajo: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; especialidad: Anatomía Patológica.

**Resumen:** Paciente varón de 64 años con antecedente de enfermedad de Crohn que tras un cuadro de dolor abdominal agudo y el estudio de una afectación dermatológica es diagnosticado, tras el estudio histológico de una biopsia cutánea y otra pulmonar, de un subtipo excepcional de histocitosis encuadrado dentro de las Histiocitosis del grupo L.

**Palabras clave:** Histiocitosis grupo L, Langerhans, Erdheim-Chester y MAP kinasas.

**Agradecimientos:** Agradezco al Dr. Gómez Román y a la Dra. González Vela por su brillante diagnóstico y por su ayuda en la elaboración del caso.

## **Anamnesis**

Paciente varón de 64 años, exfumador desde hace 30 años con un consumo acumulado de 15 paquetes-año y con antecedentes de enfermedad de Crohn, diagnosticada el año previo al cuadro actual, en seguimiento por digestivo. En la actualidad, en tratamiento con mesalazina, hierro y calcio.

Acude a urgencias por presentar un cuadro de dolor abdominal agudo. El paciente refiere que desde hace 2 semanas comenzó con molestias epigástricas que mejoran con la comida y empeoran con el ayuno. Acude a urgencias por un cuadro de inicio súbito de 3 horas de evolución en el que presenta un dolor en hipocondrio izquierdo de intensidad 9/10 en la escala EVA. Niega fiebre o sensación distérmica. Asocia 2-3 deposiciones diarreicas, sin productos patológicos. No presenta vómitos ni náuseas ni clínica urinaria.

Tres semanas antes de este cuadro, el paciente acudió a la consulta de dermatología por presentar lesiones pruriginosas en el tronco. La sospecha inicial de las mismas fue de foliculitis, sin embargo, debido a la ausencia de respuesta tras tratamiento con ciprofloxacino, se decidió realizar una biopsia. No obstante, en el momento del cuadro abdominal, aún se desconocía el diagnóstico anatomopatológico.

## **Exploración física**

Tª: 37,4 C° / TAS: 134 mmHg / TAD: 80 mmHg / FR: 16 rpm / SATO2: 95 %

Nivel consciencia: 15

General: Consciente, orientado. Delgado. Hidratado y perfundido. Normal coloración cutánea y de mucosas. Eupneico.

Cabeza y cuello: Ausencia de Ingurgitación yugular. Carótidas isopulsátiles. COF: normal. No adenomegalias Torax:

Auscultación cardiaca: Tonos rítmicos. No soplos. No roce ni extratonos.

Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado en ambos campos.

Abdomen: Blando y depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio izquierdo, no peritonismo, Murphy negativo. Ruidos hidroaréreos normales. Ausencia de masas o visceromegalias. Puño percusión lumbar bilateral negativa.

Extremidades inferiores: Ausencia de edemas o signos de TVP. Pulsos pedios +

## **Pruebas complementarias**

Radiografía de abdomen: dilatación de un asa de intestino delgado sin poderse especificar localización, ausencia de edema de pared, con aire en marco cólico y ampolla rectal y sin dilatación de asas proximales a la misma. No impresiona de obstrucción intestinal.

TAC abdominal: se observa un engrosamiento parietal del colon derecho y del último segmento del íleon sugestivos de actividad inflamatoria. Se ven tres hallazgos llamativos:

- En la cola pancreática presenta una formación hipodensa mal definida (Figura 1).
- Presencia de múltiples adenopatías mesentéricas y paraaórticas.
- A nivel de las bases pulmonares se observan engrosamientos septales bibasales.

## Diagnóstico

El cuadro abdominal agudo fue considerado un brote leve-moderado de su enfermedad de Crohn.

## Tratamiento y Evolución

El brote de enfermedad de Crohn fue tratado con una pauta descendente de corticoides, mejorando favorablemente en los siguientes días.

Con respecto a su patología dermatológica, el diagnóstico anatómo-patológico fue de **Histiocitosis de células de Langerhans**. En el punch de piel se evidenció la proliferación de células de aspecto histiocitario positivas en la inmunohistoquímica para el panel de marcadores característicos de las células de Langerhans (Langerina, CD1a, S100) (Figura 2).

El diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans en la biopsia de piel, unido a los hallazgos evidenciados en el TAC realizado de urgencia, conllevó a la derivación del paciente a hematología y a neumología.

En neumología se detectó una afectación pulmonar moderada en las pruebas de función respiratoria, realizándose un TAC de tórax de alta resolución en el que se observó un patrón intersticial con engrosamiento septal y en ambas cisuras, siendo este un patrón incompatible con Histiocitosis de células de Langerhans. Por ello, se decidió realizar una biopsia quirúrgica pulmonar.

En la biopsia pulmonar, se evidenció una proliferación de células de aspecto histiocitario de localización peribroncovascular, subpleural y septal (Figuras 3 y 4) que resultaron ser negativas para 2 de los 3 marcadores del panel característico de inmunohistoquímica de las células de Langerhans. Las células resultaron ser positivas para S100 y CD68 (Figura 5), datos que, unidos al patrón de distribución histológico de las lesiones y a la forma de presentación sistémica, orientan al diagnóstico de otro tipo de histiocitosis simultánea de tipo no Langerhans en el paciente denominada **Enfermedad de Erdheim-Chester**.

Con respecto al análisis molecular de mutaciones para los genes NRAS y BRAF, se detectaron resultados diferentes en la biopsia de piel y en la de pulmón, encontrándose una mutación en la biopsia de piel en BRAF p.V600E y en la biopsia pulmonar, además de presentar una mutación en BRAF p.V600E, también se detectó mutaciones en NRAS c.38G>A en el exón 2 (p.G13D).

Al presentar ambas enfermedades un perfil mutacional similar, al paciente se le instauró tratamiento con Vemurafenib, un inhibidor de la vía molecular mutada (MAP kinasas) causante de la proliferación histiocitaria en ambas enfermedades. Tras cinco meses con el tratamiento presentó una práctica resolución de las lesiones de histiocitosis evidenciada en los TAC de control. Además, su mejoría se vio reflejada en una significativa mejora de las pruebas de función respiratoria.

## Discusión

Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de histiocitos, células que derivan de las células dendríticas y de los macrófagos. Pueden incluir procesos primarios neoplásicos así como proliferaciones histiocitarias secundarias (1).

Las proliferaciones histiocitarias primarias pueden presentarse como una afectación sistémica o limitada a un órgano como son los pulmones. Las histiocitosis primarias del pulmón son enfermedades muy poco frecuentes (<1% de los tumores linfoides), que constituyen actualmente un campo de investigación de gran interés dado el desconocimiento actual sobre su etiopatogénesis (1).

La clasificación de los tumores pulmonares por la Organización Mundial de la Salud en su edición de 2004 solo incluía a la Histiocitosis de células de Langerhans como única neoplasia primaria histiocitaria. Fue en su última edición de 2015, cuando se añade la entidad conocida como Enfermedad de Erdheim-Chester. Ambas enfermedades consisten en una proliferación de histiocitos que puede afectar de forma primaria al pulmón o de forma sistémica. Microscópicamente, presentan una histología similar, sin embargo, los patrones fenotípicos resultan diferentes en cada enfermedad (2).

Las características fenotípicas se revelan por la positividad inmunohistoquímica realizada en las biopsias de tejido, resultando ser positiva en la Enfermedad de Langerhans para CD1a, Langerina y S100 y en la Enfermedad de Erdheim-Chester para CD68 y S100 (1).

En nuestro paciente, desde el punto de vista morfológico y aplicando la clasificación de las lesiones histiocitarias de la OMS, el paciente presentaría Histiocitosis de Langerhans evidenciada en la piel y Enfermedad de Erdheim-Chester evidenciada en el pulmón. Sin embargo, teniendo en consideración el estudio molecular de ambas lesiones, las nuevas clasificaciones del grupo de trabajo de la Histiocyte Society para el estudio de histiocitosis, reconoce la existencia del así llamado grupo L (Langerhans) que agrupa ambas histiocitosis en base a datos moleculares. Por tanto, se contemplarían así casos mixtos con doble mutación en BRAF y NRAS, como el caso que se presenta (3).

Los datos moleculares registrados en la actualidad sobre las neoplasias del grupo L revelan que las alteraciones de los genes de la vía de las MAP kinasas (como son las mutaciones en BRAF y NRAS) son altamente recurrentes, detectándose en más del 80% de los casos (3).

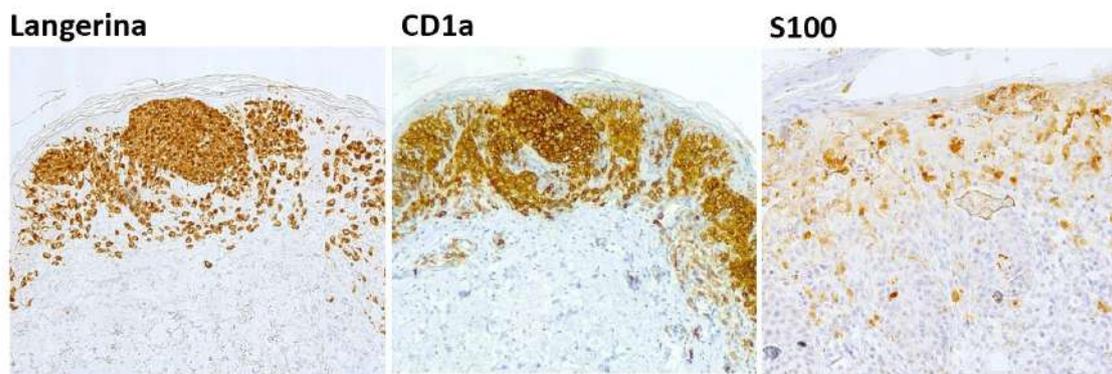
Por tanto, la importancia de la detección de alteraciones moleculares en las Histiocitosis radica en que existen publicaciones en la literatura que comunican respuesta terapéutica con fármacos dirigidos frente a mutaciones en la vía de las MAP kinasas (4).

## **Bibliografía**

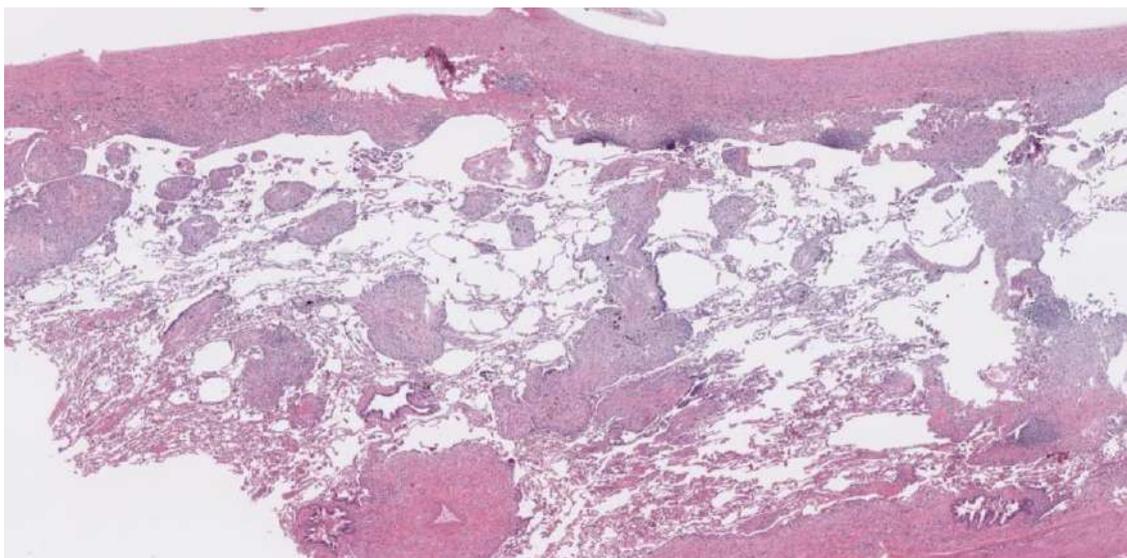
- (1) R. Nagarjun Rao et al. Histiocytic Disorders of the Lung. *Adv Anat Pathol* 2010;17:12–22).
- (2) Travis, W., Brambilla, E., Burke, A., Marx, A. and Nicholson, A. 2015. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.
- (3) Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681. doi:10.1182/blood-2016-01-690636
- (4) Nordmann et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both BRAF and KRAS mutations. *Blood*. 2017;129(7):879-882



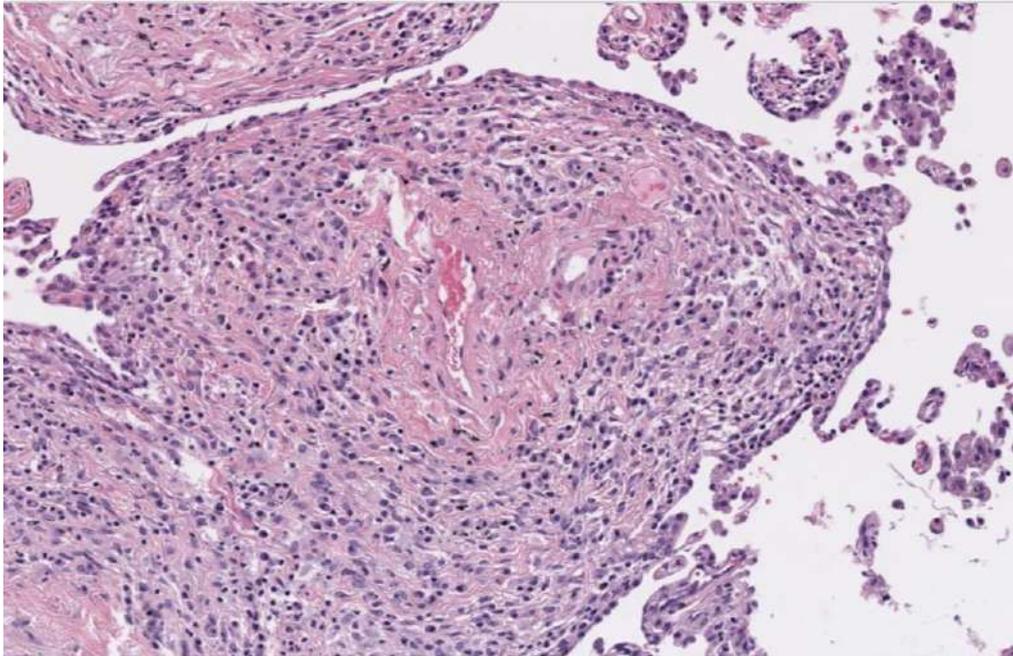
**Figura 1.** TAC abdominal en el que se evidencia una formación hipodensa maldefinida en la cola pancreática.



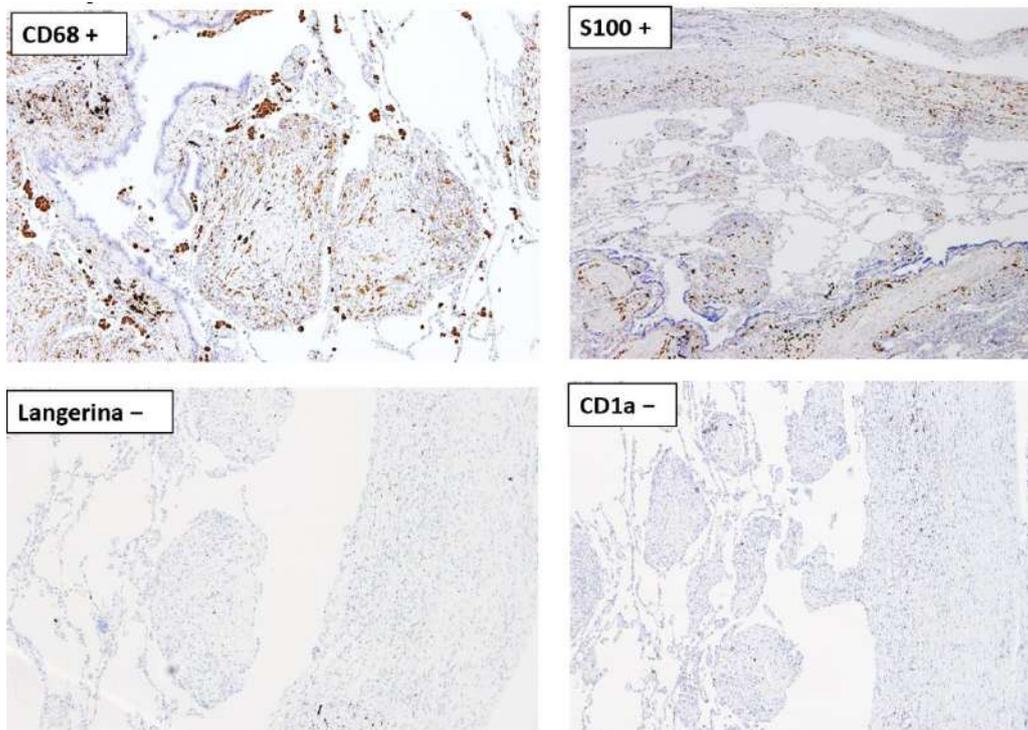
**Figura 2.** Punch de piel. Proliferación de células de aspecto histiocitario positivas en la inmunohistoquímica para el panel de marcadores característicos de las células de Langerhans (Langerina, CD1a, S100).



**Figura 3.** Biopsia pulmonar. Proliferación de células de aspecto histiocitario de localización peribroncovascular, subpleural y septal. H-E 10x



**Figura 4.** Biopsia pulmonar. Proliferación a mayor aumento de células de aspecto histiocitario de localización peribroncovascular. H-E 40x



**Figura 5.** Biopsia pulmonar. Inmunohistoquímica positiva para CD68 y S100, y negativa para Langerina y CD1a.