

# Histiocitosis de células de Langerhans nodular hepática

Elvira Acebo, Yerani Ruiz de Azúa, Francisco Monzón, Pilar García Arranz

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Reina Sofía, Tudela (Navarra), España. [eecebo@aedv.es](mailto:eecebo@aedv.es)

## RESUMEN

**Planteamiento:** La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad caracterizada por la acumulación, uni o multifocal, de células de Langerhans que rara vez afecta al hígado. Los hallazgos histopatológicos más comunes son la infiltración y destrucción de pequeños conductos biliares, la colangitis destructiva de grandes conductos o masas de células de Langerhans en el parénquima hepático. Los pacientes con manifestaciones hepáticas suelen tener enfermedad diseminada. **Material y método:** Se presenta el caso de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans nodular hepática asociada a un adenocarcinoma rectal. La lesión se detectó de manera incidental durante la resección del tumor rectal y se interpretó macroscópicamente como un nódulo metastásico. **Resultados:** El nódulo estaba constituido por células de Langerhans positivas para CD1a y proteína S100, con numerosos eosinófilos. El paciente se encuentra sin evidencia de enfermedad después de 14 meses de seguimiento. **Conclusiones:** La histiocitosis de células de Langerhans nodular hepática sin afectación extrahepática es poco frecuente. En nuestro caso se puede interpretar como un proceso reactivo frente al adenocarcinoma rectal. Lesiones semejantes se deberían tener en cuenta en el diagnóstico intraoperatorio de nódulos hepáticos en pacientes con tumores gastrointestinales.

**Palabras clave:** Histiocitosis de células de Langerhans, hígado, granuloma eosinófilo, CD1a.

## *Nodular Langerhans cell histiocytosis of the liver*

### SUMMARY

**Background:** Langerhans cell histiocytosis is a disease whose hallmark is the accumulation, uni or multifocal, of Langerhans cells. Liver is rarely affected. Small bile duct infiltration and destruction, destructive cholangitis of larger bile ducts or masses of Langerhans cells are common findings. Patients with liver manifestations usually have disseminated disease. **Material and methods:** A nodular Langerhans cells histiocytosis of the liver in a patient with concomitant rectal adenocarcinoma is presented. The lesion was incidentally found during the resection of a rectal tumour and it was macroscopically thought to be a metastatic nodule. **Results:** The nodule was made of Langerhans cells that reacted with CD1a and S100 protein, with numerous eosinophils. The patient is well and no evidence of disease exists after 14 months of follow-up. **Conclusions:** Nodular Langerhans cell histiocytosis of the liver without extrahepatic involvement is not usual. In this case the nodule is probably a reactive response to the rectal carcinoma. Similar lesions must be kept in mind in the intraoperative diagnosis of liver nodules in patients with gastrointestinal tumors.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, liver, eosinophilic granuloma, CD1a.

## INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación de células de Langerhans (CL). Generalmente se acompaña de un infiltrado inflamatorio con un número variable de eosinófilos, histiocitos, neutrófilos y linfocitos de pequeño tamaño. Se ha descrito afectación uni o multifocal. La HCL multifocal se puede presentar como afectación de un sistema con múltiples lesiones óseas (e.g. enfermedad de Hand-Schüller-Christian) o como afectación multisistémica con fiebre, afectación cutánea, hepatoesplenomegalia, lesiones óseas y pancitopenia (e.g. enfermedad de Letterer-Siwe) (1). La HCL unifocal generalmente aparece como una lesión ósea osteolítica solitaria en niños mayores y adultos, afectando sobre todo cráneo, fémur, pelvis, costillas, vértebras y mandíbula. Los tejidos blandos y los órganos sólidos casi nunca se afectan en la HCL unifocal. De forma aislada se ha publicado HCL unifocal en pulmón, ganglios linfáticos, glándula submaxilar y piel (2). La afectación hepática es muy poco frecuente y sólo existen tres publicaciones de cuatro casos de HCL nodular solitaria hepática (3-5), uno de ellos asociado con adenocarcinoma de colon (3).

Presentamos un nuevo caso de HCL nodular hepática asociado a un adenocarcinoma rectal y revisamos las manifestaciones de la HCL y su relación con procesos malignos.

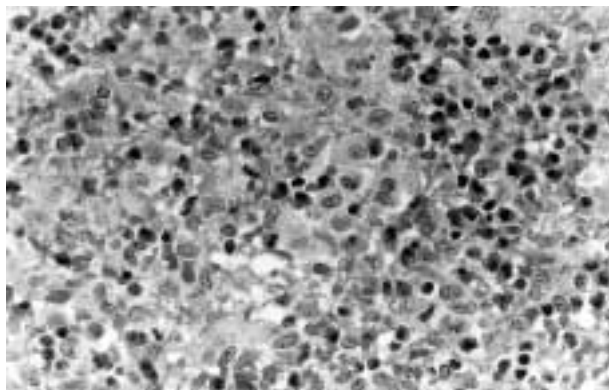


Fig. 1: Nódulo hepático constituido por un infiltrado inflamatorio con eosinófilos, neutrófilos, linfocitos maduros y células histiocitarias (Hematoxilina-eosina, x200).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 67 años, fumador, con antecedentes de infarto de miocardio hace cuatro años que consulta por tenesmo rectal y deposiciones con sangre desde hace 6 meses. Tras la realización de la TAC abdominal y de la biopsia rectal es diagnosticado de adenocarcinoma. En la TAC no se identificaron anomalías en el tamaño, contorno ni densidad del hígado. El recuento de sangre periférica previo a la cirugía mostraba Hb 14,2 g/dl, 182.888 plaquetas/ $\mu$ l, 6.540 leucocitos/ $\mu$ l (54,5% neutrófilos, 29,5% linfocitos, 9,9% monocitos, 5,8% eosinófilos y 0,3% basófilos). La velocidad de sedimentación globular era de 19 mm en la primera hora. En la cirugía, asociado al tumor rectal, se encontró un nódulo hepático solitario que requirió estudio intraoperatorio para descartar metástasis del tumor rectal.

Catorce meses tras la cirugía el paciente se encuentra bien sin evidencia de HCL.

## HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Se recibió para estudio intraoperatorio una cuña hepática de 2 x 2 x 1 cm. En los cortes se identificó un nódulo sólido, bien delimitado, no encapsulado, de 1 cm. de diámetro. En el diagnóstico intraoperatorio en congelación se diagnosticó como un absceso hepático. Tras la fijación se estudió la lesión ampliamente y se realizaron técnicas de PAS, Zhiel-Nielsen y de plata para descartar un proceso infeccioso.

El estudio inmunohistoquímico realizado incluía la proteína S100 (prediluido, anticuerpo policlonal, Dako Corporation, Carpinteria, California, USA,) y antígeno CD1a (prediluido, anticuerpo monoclonal, clona 010, Master Diagnóstico, Granada, España).

La lesión mostraba necrosis central y estaba constituida por una sábana de células epitelioides con hendiduras nucleares, mezcladas con un infiltrado inflamatorio polimorfo constituido por abundantes eosinófilos con algunos linfocitos y células plasmáticas (fig. 1). Se observaron aisladas mitosis en las células epitelioides. No se identificaron microorganismos con las técnicas mencionadas. Las células histiocitarias demos-

traron tinción positiva difusa para la proteína S100 y el CD1a (fig. 2). Con estos hallazgos diagnosticamos HCL nodular hepática.

Por otro lado, se remitió un segmento de recto que presentaba un adenocarcinoma de tipo tubular (pT3 pN1).

## DISCUSIÓN

Las células de Langerhans (CL) son células dendríticas que derivan de la médula ósea cuya función es la presentación de antígenos a linfocitos T. Expresan altos niveles de CD1a, proteína S100, CD4, antígenos mayores de histocompatibilidad de clase II y receptores de la fracción constante de las inmunoglobulinas. Ultraestructuralmente presentan gránulos de Birbeck en cantidad variable (6). Las CL se encuentran normalmente en la piel, mucosa bucal, esofágica y vaginal. Probablemente se encuentran de paso en ganglios linfáticos y quizás en el pulmón (7). Hasta donde sabemos no se ha descrito la presencia de CL en el hígado. La HCL se ha definido recientemente como una proliferación neoplásica de CL que al igual que su contrapartida no neoplásica expresan CD1a, proteína S100 y presentan gránulos de Birbeck (1).

La HCL, previamente conocida como histiocitosis X y granulomatosis de células de Langerhans, engloba la enfermedad de Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo. El espectro clínico de HCL varía en relación con el órgano afecto y la progresión de la enfermedad. Histopatológicamente, la HCL se caracteriza por acumulaciones de células histiocitarias con citoplasmas amplios eosinófilos y núcleos lobulados, algunos de ellos con surco central. Puede observarse intensa necrosis con infiltración de células granulocíticas. La fibrosis es un rasgo de las lesiones evolucionadas. Las figuras mitóticas se presentan de forma variable (7).

Histológicamente, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otras lesiones granulomatosas hepáticas como sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, infecciones por micobacterias, hongos o parásitos, fiebre Q, reacción a drogas, reacción a cuerpo extraño, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Crohn y xantogranuloma diseminado

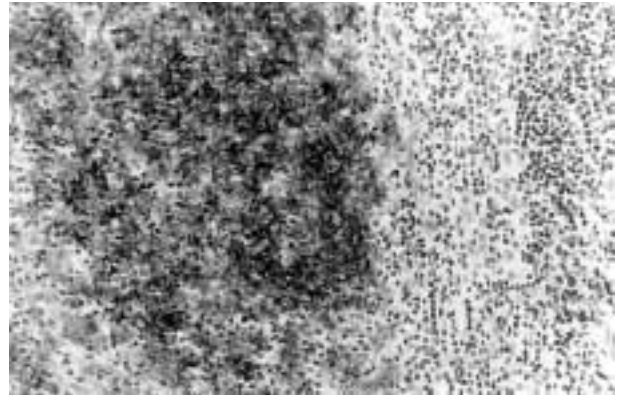


Fig 2: Las células histiocitarias muestran tinción difusa para el antígeno CD1a (x100).

(7-10). Deben realizarse tinciones para hongos y micobacterias. Los eosinófilos pueden ser prominentes en la enfermedad de Hodgkin, infecciones parasitarias y reacciones a drogas. Las células de Hodgkin o sus variantes son necesarias para el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. El análisis de parásitos en heces puede ayudar a reconocer la etiología de los granulomas. Recientemente, granulomas eosinófilos hepáticos se han relacionado con el síndrome clínico de larva migrans visceral, relacionado con infección por especies de *Toxocara* (11). Los eosinófilos también son abundantes en las fases iniciales de una reacción granulomatosa frente a fármacos, en la que la necrosis no es un rasgo característico (8,9). Sin embargo, se ha descrito hepatitis granulomatosa eosinofílica necrotizante por norfloxacin (8,9).

Se ha descrito afectación por HCL en diferentes localizaciones: hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmón, bazo, médula ósea, timo e hígado (7). Rara vez afecta al hígado (2,5,7) y la mayoría de los pacientes con afectación hepática tienen enfermedad diseminada (7). La presentación clínica más frecuente es como un tumor o en forma de colestasis crónica (5). Se han descrito tres patrones histopatológicos: infiltración y destrucción de pequeños conductos biliares por CL semejando conlangitis esclerosante primaria, colangitis destructiva de grandes conductos biliares y cúmulos de CL de distintos tamaños, desde un pequeño granuloma hasta masas tumorales (5).

Revisando la literatura en habla inglesa, se encuentran nueve casos de HCL nodular hepática-

ca sin evidencia de enfermedad diseminada (tabla 1) (3-5,12-15). Casi todos los casos afectaban a pacientes en edad adulta y un caso estaba asociado con un adenocarcinoma de colon (3), como el caso que presentamos.

La mayoría de los casos de HCL asociados a neoplasias malignas se relacionan con procesos linfoproliferativos (43%), la mayor parte corresponden a enfermedad de Hodgkin, y con menor frecuencia se relacionan con leucemias (24%) y tumores sólidos (33%) (16). Se ha observado que el diagnóstico de HCL-linfoma y HCL-carcinoma de pulmón generalmente se hace al mismo tiempo y en la misma muestra. Por lo tanto, se ha propuesto que el proceso que guía a la asociación de ambas condiciones probablemente es reactivo (16). Sólo hemos encontrado un caso publicado de HCL nodular hepática asociado a neoplasia maligna [1]. Al igual que en nuestro caso, la neoplasia era un adenocarcinoma de intestino grueso que invadía la muscular propia hasta subserosa (pT3) y la HCL se presentó como un nódulo hepático solitario cuyo diagnóstico fue concomitante con el del adenocarcinoma (3).

El pronóstico de la HCL generalmente se relaciona con el número de órganos afectados al inicio del cuadro. La afectación multifocal que cursa con disfunción orgánica tiene mal pronóstico y generalmente necesita quimioterapia. La supervivencia global para la afectación unifocal es mayor del 95% y la afectación aislada pulmonar generalmente muestra regresión espontánea (1). Revisando la literatura, el tratamiento para la HCL hepática está basado en cirugía para lesiones solitarias y quimioterapia para múltiples lesiones (tabla 1). Sin embargo, está publicada la regresión espontánea de nódulos de HCL hepáticos en un hombre con diarrea líquida y fiebre intermitente tratada con trimetoprim-sulfametoxazol (15). En nuestro caso, se realizó excisión quirúrgica del nódulo y no se han evidenciado nuevos nódulos hepáticos o signos de afectación sistémica tras 14 meses de seguimiento.

La etiología y patogénesis de la HCL permanece desconocida. Se ha implicado al virus herpes de forma no convincente (1). La HCL es definida por la OMS como una proliferación neoplásica de CL y se ha demostrado clonalidad de las mismas (17,18). Sin embargo, la naturaleza

**Tabla 1. HCL nodular hepática sin evidencia de enfermedad sistémica**

	Edad, sexo	Número de nódulos	Diámetro	Inmunohistoquímica	Tratamiento	Evolución	Enfermedades asociadas
Nuestro caso	67, hombre	1	10 mm	CD1a, S100	Resección	NEE, 14 meses	Carcinoma rectal
Levy et al	41, hombre	3	14 mm	CD1a, S100	Ninguno	Favorable	No
Yagita et al	58, hombre	Múltiples en hígado y 1 en bazo	—	CD1a, S100	Resección y quimioterapia	NEE, 43 meses	No
Finn et al	2, mujer	1 en ducto biliar	—	CD1a, S100	Trasplante hepático	NEE, 30 meses	Cirrosis biliar
Cavazza et al	57, hombre	1	15 mm	S100	Resección	NEE, 9 meses	Carcinoma de colon
Rice et al	34, hombre 39, mujer	1 1	6 mm 7 mm	S100 S100	Resección Trasplante hepático	NEE, 48 meses NEE, 6 meses	No Cirrosis biliar
Kaplan et al	1, hombre 5, hombre	1 Múltiples quistes	10cm —	— —	No No	NEE, 6 meses NEE, 24 meses	— —
Foschini et al	38, hombre	Múltiples nódulos	5 a 10 mm	S100	Antibióticos	NEE, 29 meses	Diarrea acuosa

— No datos disponibles; NEE: no evidencia de enfermedad.

reactiva de estas lesiones todavía se discute. Se ha planteado que la HCL es un desorden inmunológico y teorías no probadas proponen la existencia de un estímulo no conocido que causa una respuesta inmune en la cual estarían implicadas CL, macrófagos y linfocitos (7); otros argumentan que es un proceso reactivo semejante a la sarcoidosis (2). Recientemente, se ha sugerido que la HCL pulmonar es un proceso reactivo en el cual nódulos clonales no malignos pueden surgir en el seno de una hiperplasia de CL no clonal (19). En nuestro caso, no se realizaron estudios de clonalidad.

La asociación de HCL y adenocarcinoma rectal, junto con el hecho de que el hígado es el último paso del sistema venoso intestinal, sugiere que en nuestro caso el nódulo de HCL es una respuesta reactiva a la neoplasia, por lo que es improbable que se desarrolle una HCL diseminada. Estamos de acuerdo con Cavazza et al. (3) que los nódulos de CL hepáticos pueden ser más frecuentes de lo que pensamos y que hay que tenerlos en cuenta en el diagnóstico intraoperatorio en pacientes con tumores gastrointestinales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss LH, Grogan TM, Müller-Hermelink HK, Stein H, Dura T, Favara B et al. Langerhans cell histiocytosis. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW editors. WHO Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 280-2.
2. Lieberman PH, Ray Jones Ch, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 519-52.
3. Cavazza A, Pasquinelli G, Carlinfante G, Cenini E, Bonvicini U, Gardini G. Nodular Langerhans cell histiocytosis of the liver in an adult with colonic adenocarcinoma [letter]. *Histopathol* 1999; 34: 273-5.
4. Rice AJ, Wyatt JI. Solitary Langerhans cell histiocytosis in association with primary biliary cirrhosis [letter]. *Histopathology* 2000; 36: 569-71.
5. Kaplan KJ, Goodman ZD, Ishak KG. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis: a study of nine cases. *Mod Pathol* 1999; 12: 370-8.
6. Jaffe ES. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: Introduction. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 275-7.
7. Favara BE, McCarthy RC, Mierau GW. Histiocytosis X. *Human Pathol* 1983; 14: 663-76.
8. Björnsson E, Olsson R, Remotti H. Norfloxacin-Induced eosinophilic necrotizing granulomatous hepatitis [letter]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3662-3664.
9. Mc Master KR 3rd, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44: 61-73.
10. Snover CD. Differential diagnosis based on major histologic findings. En: Mitchell CW, editor. Biopsy diagnosis of liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p. 29-30.
11. Kaplan KJ, Goodman ZD, Ishak KG. Eosinophilic granuloma of the liver. A characteristic lesion with relationship to visceral larva migrans. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1316-21.
12. Finn SF, Jaffe R. Langerhans' cell granuloma confined to the bile duct. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 461-8.
13. Levy S, Capron D, Joly JP, Cordonnier C, Sevestre H, Delamarre J et al. Hepatic nodules as a single organ involvement in an adult Langerhans cell granulomatosis. A case report. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 69-73.
14. Yagita K, Iwai M, Yagita-Toguri M, Kimura H, Taniwaki M, Misawa S et al. Langerhans cell histiocytosis of an adult with tumors in liver and spleen. *Hepato-gastroenterology* 2001; 48: 581-4.
15. Foschini MP, Milandri GL, Dina RE, Usellini L, Macchia S, Spongano P. Benign regressing histiocytosis of the liver. *Histopathology* 1995; 26: 363-6.
16. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993; 71: 865-73.
17. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343: 767-68.
18. Willman CH, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH et al. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X)-a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154-60.
19. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 630-6.