Fiebre e hiperprolactinemia como primera manifestación de histiocitosis de células de Langerhans

A. ARTIGUES BARCELÓ, P. GUISCAFRÉ FONTIRROIG¹, P. DE MIGUEL SEBASTIÁN², R. M. SALGADO³, M. T. ALBIOL VARELLA

*Servicios de Medicina Interna, ¹Urgencias, ³Radiología. Fundación Hospital de Manacor.
²Servicio de Radiología Clínica Rotger. Palma de Mallorca*

FEVER AND HYPERPROLACTINAEMIA AS THE ONSET OF LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad infrecuente, que consiste en la proliferación e infiltración de histiocitos en diferentes tejidos y órganos. Su etiología es desconocida y es más frecuente en niños. Las formas de presentación son variadas y el síntoma inicial suele ser la poliuria-polidipsia, secundaria a diabetes insípida, aunque también se han descrito otras manifestaciones como rash cutáneo, disnea y taquipnea, entre otros. El diagnóstico se realiza por la observación de las células de Langerhans en la biopsia de las lesiones. El pronóstico es variable, dependiendo de los órganos afectados y el tratamiento, por tanto, deberá individualizarse en cada caso.

La hiperprolactinemia en la HCL es muy infrecuente y suele asociarse a alteraciones en la función de la hipófisis anterior. Hay muy pocos casos descritos en la literatura, y suelen observarse además, a lo largo del curso de la enfermedad, no como forma de presentación.

Presentamos el caso de una mujer de 22 años afecta de histiocitosis de células de Langerhans cuya forma de debut fue fiebre prolongada e hiperprolactinemia.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis de células de Langerhans. Fiebre. Hiperprolactinemia.

ABSTRACT

Langerhan's cell histiocytosis (LCH) is a rare disorder in which granulomatous deposits occur at multiple sites within the body. The aetiology is unknown. Is more frequent in children. Presenting symptoms are polyuria and polydipsia, due to diabetes insipidus, other symptoms are skin rash, dyspnea and tachypnea. Diagnosis is reached by biopsy of lesions, in which Langerhans cell are found. Prognosis is variable, depending the site affected; therefore, treatment must be individually.

The hyperprolactinaemia in LCH is very rare and its related with anterior pituitary deficiency. There are not many cases described, all of them during the course of the disease, not as the onset.

We describe a 22 year-old woman with Langerhan's cell histiocytosis which initial presentation was fever and hyperprolactinaemia.

KEY WORDS: Langerhan's cell histiocytosis. Fever. Hyperprolactinaemia.

Artigues Barceló A, Guiscafré Fontirroig P, Albiol Varella MT, de Miguel Sebastián P, Salgado RM. Fiebre e hiperprolactinemia como primera manifestación de histiocitosis de células de Langerhans. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 535-537.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad infrecuente, que consiste en la proliferación e infiltración de histiocitos en diferentes tejidos y órganos. Su etiología es desconocida y es más frecuente en niños. Las formas de presentación son variadas y el síntoma inicial suele ser la poliuria-polidipsia, secundaria a diabetes insípida, aunque también se han descrito otras manifestaciones como rash cutáneo, disnea y taquipnea, entre otros. El diagnóstico se realiza por la observación de las células de Langerhans en la biopsia de las lesiones. El pronóstico es variable, dependiendo de los órganos afectados y el tratamiento, por tanto, deberá individualizarse en cada caso.

La hiperprolactinemia en la HCL es muy infrecuente y suele asociarse a alteraciones en la función de la hipófisis anterior. Hay muy pocos casos descritos en la literatura, y suelen observarse además, a lo largo del curso de la enfermedad, no como forma de presentación.

CASO APORTADO

Mujer de 22 años, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, que ingresa por fiebre e hiperprolactinemia.

Unos nueve meses antes del ingreso inició fiebre, entre 38-39,5 °C, de predominio vespertino, intermitente, sin focalidad aparente, bien

tolerada y que cedía con antitérmicos. Siguió tratamiento con antibióticos en varias ocasiones sin mejoría. Se realizaron analítica, hemocultivos, urinocultivo, radiografía de tórax y serologías que fueron repetidamente negativos. Seis meses antes del ingreso presentó amenorrea, iniciando tratamiento hormonal con buena respuesta, sin embargo, al retirarlo persistía en amenorrea por lo que se realizó determinación hormonal, destacando niveles de Prolactina > 1.000 mUI/ml.

Dos días antes del ingreso inició dolor y tumefacción a nivel de la articulación témporo-mandibular derecha, que no mejoraba con tratamiento antiinflamatorio y antibiótico. Ingresa para estudio.

La paciente no explicaba otros antecedentes de interés, personales, patológicos ni familiares.

Refería fiebre de unos 9 meses de evolución, actualmente era diaria y continua, entre 38-40 °C, sin afectación del estado general, pero que ya no remitía con antitérmicos. Amenorrea de seis meses de evolución y dolor y tumefacción a nivel de la articulación témporo-mandibular derecha, con imposibilidad para abrir la boca, de 48 horas de evolución. No refería cefalea ni alteraciones visuales, no había presentado lesiones cutáneas y el resto de anamnesis por aparatos era anodina.

En la exploración física destacaba buen estado general, normocoloreada y normohidratada. Tª axilar 37 °C, TA 120/60 mmHg, FC 70x'. Peso 83 kg, talla 154 cm. Tumefacción a nivel de rama ascendente de mandíbula derecha, dolorosa a la palpación. Resto de la exploración estrictamente normal.

Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias:

—*Analítica*: hematocrito 35,8%, hemoglobina 11,8 mg/dl, VCM 80,6 fl. Leucocitos $6,84 \times 10^3$ /ul, (54%N, 33,2%L). Plaquetas 238×10^3 /ul. VSG 45 mm/h. TP 105%. Glucosa 92 mg/dl. Urea 22 mg/dl. Creatinina 0,6 mg/dl. Ac. úrico 7,2 mg/dl. Na/K 142/4,4 mmol/l, calcio 10,2 mg/dl, CK 70 U/l, LDH 389 U/l, GOT/GPT 23/15 U/l, GGT/FA 23/106 U/l, sideremia 37 mcg/dl, ferritina 79 ng/ml, PCR 3,3 mg/dl, proteínas totales 7,4 g/dl, albúmina 4,4 g/dl, triglicéridos 89 mg/dl, colesterol 167 mg/dl. Orina 24 h: Cl Cr. 53,3. Resto normal. Factor reumatoide: 9 UI/ml. ANA: negativos. Complemento: normal. Proteinoграмма: normal. TSH, FSH, LH, ADH/vasopresina, estradiol, Insulina, cortisol basal: normales. Prolactina: 1.662 mUI/mL (72-511). ECA: normal. Serologías: VHA IgM, VHC, HIV, Toxoplasma, Ac. heterófi-

Fig. 1. TAC mandibular: lesión osteolítica en rama mandibular derecha.

Fig. 2. RNM: lesión lítica mandibular. Hiper captación aérea hipotalámica.

los, *Brucella*, HBs Ag, HBcAc: negativos. HBsAc: positivo 159,9. Mantoux: negativo. Hemocultivos seriados y urinocultivo: negativos.

ECG basal: normal. Rx tórax: normal. Serie ósea (cráneo, pelvis, parrillas costales, piernas, húmero y antebrazos). Sin alteraciones. T.C. Tórax, abdomen y Pelvis con cte.oral/i.v.: normales. Mielograma: médula ósea con celularidad global y porcentual adecuada. Morfología normal en todas las series celulares. No se observó infiltración histiocitaria. Exploración oftalmológica, fondo de ojo y campimetría, normales. Exploración ginecológica: normal. T.C. mandibular (Fig. 1): lesión focal osteolítica, única, en rama mandibular derecha adyacente al cóndilo, con masa de partes blandas. RNM Cerebral I (Fig. 2) moderado engrosamiento difuso del quiasma óptico, con aumento de señal en T2 pero no captación de contraste anómalo. Hiperintensidad de señal en T2 con intenso y homogéneo realce con contraste en área hipotalámica, que se extendía por la región del tuber cinereum. Glándula hipofisaria de pequeño tamaño. Edema en los tractos ópticos más evidente en el lado derecho. Parénquima cerebral normal. Lesión lítica con importante masa de partes blandas con centro necrótico en rama ascendente derecha de mandíbula con desplazamiento medial de músculos pterigoideos, lateral de la parótida y que engloba masetero. Gammagrafía ósea: captación a nivel rama derecha mandibular desde ángulo hasta cóndilo. Sin captaciones a otros niveles.

Biopsia lesión mandibular: histiocitosis de células de Langerhans.

Siguió tratamiento con vinblastina (1 bolus semanal durante 6 semanas y posteriormente mensual, 6 meses) y prednisona, con una evolución satisfactoria, se normalizaron los niveles de prolactina y se observó franca mejoría de las lesiones descritas en la RNM cerebral y TC mandibular. En la evolución posterior ha presentado un cuadro de poliuria-polidipsia, compatible con diabetes insípida, que ha precisado tratamiento con desmopresina.

DISCUSIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, de etiología desconocida, caracterizada por

la proliferación e infiltración de células de Langerhans en diferentes órganos y tejidos. La célula de Langerhans es una célula presentadora de antígeno localizada normalmente en la piel, en mucosas, ganglios linfáticos, timo y bazo (6,7).

En un esfuerzo para simplificar la terminología de este confuso trastorno, el *Writing Group de la Histiocyte Society* ha publicado una clasificación de los trastornos histiocíticos organizándolos en tres categorías. En la clase I, se encuentra la histiocitosis de células de Langerhans, incluyéndose en las clases II (Histiocitosis de células mononucleares no-Langerhans) y III (enfermedades histiocíticas malignas) las histiocitosis no-Langerhans. Los términos históricos de Histiocitosis X, granuloma eosinófilo, enfermedad de Lettere-Siwe, enfermedad de Hans-Schuller-Christian y reticuloendoteliosis difusa se han abandonado en favor del término Histiocitosis de Células de Langerhans (7).

Es una enfermedad que se desarrolla más frecuentemente en niños, en más de un 80% de casos, observándose la máxima incidencia entre 1 y 10 años de edad, aunque excepcionalmente se ha descrito en neonatos. Su presentación en adultos es infrecuente, aunque en estudios recientes se han descrito hasta un 30% de casos en adultos, con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes. La edad de presentación oscila entre 21 y 69 años, con una edad media de 32 años. En la mayoría de series publicadas en adultos la HCL es más frecuente en varones, aunque hay que tener en cuenta que algunas de estas series provienen del ejército por lo hay que valorar la posibilidad de sesgos (6).

La etiología es desconocida y la lesión básica es un granuloma constituido por células de Langerhans, que poseen una serie de marcadores que permiten identificarlas de forma precisa (antígeno CD1a, cuerpos de Birbeck) junto con una cantidad variable de monocitos, linfocitos y eosinófilos (6,7).

La forma de presentación es muy variable dependiendo del órgano afecto, puede manifestarse con rash cutáneo, disnea o taquipnea, poliuria-polidipsia (diabetes insípida), dolor óseo, pérdida de peso, fiebre, hipertrofia gingival, ataxia y pérdida de memoria (4,6,7). La demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico suele ser larga, entre 1 y 4 años, según las series, siendo el síntoma inicial más frecuente, y en ocasiones único, la diabetes insípida (DI) (15-50%), causada por la infiltración del eje hipotálamo-hipofisario, que se produce en el 5-50% de los casos. Puede producirse también disfunción de la hipófisis anterior (5-20%), disfunción hipotalámica y afectación del sistema nervioso central (SNC), pero al tratarse de una enferme-

dad infrecuente en adultos, no hay estudios de seguimiento, por lo que la prevalencia, severidad e implicaciones clínicas son desconocidas. A pesar de la afectación hipotálamo hipofisaria la hiperprolactinemia es poco frecuente en esta enfermedad, y en las escasas ocasiones en las que se ha descrito ha sido a lo largo del curso de la enfermedad, no como forma de debut (1,2,5).

En caso de afectación ósea, las localizaciones más frecuente en adultos son mandíbula (30%), el dolor ha este nivel puede ser una forma de presentación, como en nuestro caso, cráneo (21%), vértebras (13%), pelvis (13%), extremidades y parrilla costal. En niños, la afectación ósea más frecuente es el cráneo siendo la mandíbula la más infrecuente (1).

El diagnóstico se realiza por la observación de las células de Langerhans en la biopsia o en el estudio citológico de las lesiones. La célula de Langerhans vendría definida por su morfología característica, la presencia de CD1 en su superficie o de gránulos de Birbeck en su citoplasma (6,7).

El pronóstico de la enfermedad es muy variable, desde casos de remisión espontánea a formas diseminadas con afectación multiorgánica y evolución fatal, dependiendo sobretudo, del grado de disfunción de los órganos afectados, por ello es muy importante realizar un estudio exhaustivo de todos aquellos órganos que podrían estar afectados, como el esqueleto, piel, pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central y médula ósea (6,7).

En cuanto al tratamiento, debido principalmente a que se trata de una entidad infrecuente, no existen estudios rigurosos ni protocolos consensuados para adultos. Dependerá del tipo de histiocitosis, del grado de infiltración y grupo de riesgo, por lo que debería individualizarse para cada caso. Las formas no invasivas precisan un control estricto, para asegurar el diagnóstico, ya que suelen involucrar solas y por tanto no precisan tratamiento. En el resto se utiliza poliquimioterapia, con resultados dispares. Últimamente se han obtenido buenos resultados con 2-cloro-deoxiadenosina (2Cda) y se ha preconizado también el trasplante de médula ósea alógeno, siempre que se disponga de un donante compatible. Se han observado también buenos resultados con tratamientos con antiTNF (etanercept) asociados a quimioterapia (3,7-9).

A pesar de la buena respuesta al tratamiento en muchos casos, éste no ha demostrado reversibilidad de la diabetes insípida(6), por lo que algunos pacientes necesitan dosis bajas de ADH después de recibir quimioterapia, tal como ha sucedido en nuestro caso.

Bibliografía

1. Kaltas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological and Radiological Features and Response to Treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 1370-1376.
2. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, et al. Langerhans Cell Histiocytosis in Patients Older Than 21 years. *Clin Orth Related Res* 2000; 379: 231-235.
3. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al., for the Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728-734.
4. Hurwitz CA, Faquin WC. Weekly Clinicopathological Exercises: Case 5-2002: A 15-Year-Old Boy with a Retro-orbital Mass and Impaired Vision. *N Engl J Med* 2002; 346: 513-520.
5. Caldming U, Bemstrand C, Mosskin M, Elander SS, Ingvar M, Henter JJ. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002; 141: 435-440.
6. McClain KL. Langerhans Cell Histiocytosis. Up to Date, 2003.
7. Ferrando J. Histiocitosis. En: Moraga F, ed. protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica. 2002. p. 159-165. (consultado 23/10/2004). Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/uno/acne.pdf>
8. Henter J, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful Treatment of Langerhans-Cell Histiocytosis with Etanercept. *New Engl J Med* 2001; 345: 1577-1578.
9. Arzo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for Bone Pain from Osteolytic Lesions in Langerhans Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 225.