

# Reticulohistiocitosis cutánea difusa

## Diffuse cutaneous histiocytosis

Pamela Figueroa<sup>1</sup>, María Clara de Diego<sup>2</sup>, Corina Busso<sup>3</sup>, Raúl Valdez<sup>4</sup> y Javier Anaya<sup>5</sup>

### RESUMEN

Las reticulohistiocitosis son un grupo de enfermedades raras, de etiología y patogenia desconocidas, caracterizadas por la proliferación de histiocitos (células de tipo no Langerhans) en diferentes tejidos; uno de los más afectados es la piel.

Se describen tres formas clínicas: el reticulohistiocitoma cutáneo solitario, la reticulohistiocitosis multicéntrica y la reticulohistiocitosis cutánea difusa. Respecto del último grupo, se describieron solo 15 casos hasta la actualidad.

Se presenta el caso de un hombre de 63 años con diagnóstico de reticulohistiocitosis cutánea difusa.

**Palabras clave:** histiocitosis de células no Langerhans, reticulohistiocitosis, reticulohistiocitosis cutánea difusa.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 69-71

### ABSTRACT

*Reticulohistiocytosis is a group of rare diseases of unknown etiology and pathogenesis, characterized by the proliferation of histiocytes of the non-Langerhans cells type in different tissues, the skin is one of the most affected. So far three clinical forms have been described: solitary cutaneous reticulohistiocytoma, multicentric reticulohistiocytosis, and diffuse cutaneous reticulohistiocytosis. Regarding the last subgroup, only fifteen cases have been reported to date.*

*We present the case of a 63-year-old man with a diagnosis of diffuse cutaneous reticulohistiocytosis.*

**Key words:** non Langerhans cell histiocytosis, reticulohistiocytosis, diffuse cutaneous reticulohistiocytosis.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 69-71

<sup>1</sup> Médica Residente, Servicio de Dermatología

<sup>2</sup> Médica de Planta, Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Jefa del Servicio de Dermatología

<sup>4</sup> Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Decano de la Facultad de Ciencias Biomédicas

<sup>5</sup> Médico Anatomopatólogo

Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar Centro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Pamela Figueroa

E-mail: pfiguero@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 7/3/2019

Fecha de trabajo aceptado: 11/06/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## CASO CLÍNICO

Un paciente de 63 años, con antecedente de hipertensión arterial controlada, consultó por una dermatosis generalizada asintomática de 4 años de evolución. En el examen físico se evidenciaban pápulas eritematovioláceas que confluían conformando placas que asentaban en la región del escote, la cara anterior del cuello y la región lumbar, sin otras lesiones asociadas ni compromiso mucoso (Fotos 1 y 2).

Se plantearon como diagnósticos presuntivos: enfermedad de Darier, xantogranuloma juvenil diseminado del

adulto y reticulohistiocitosis (RH). Se realizó una biopsia por sacabocados de una de las lesiones en la región del escote, que evidenció una epidermis sin alteraciones y, en la dermis, un denso infiltrado difuso constituido por histiocitos de citoplasma finamente vacuolado, acompañado de linfocitos, algunas células plasmáticas y eosinófilos (Foto 3, izquierda).

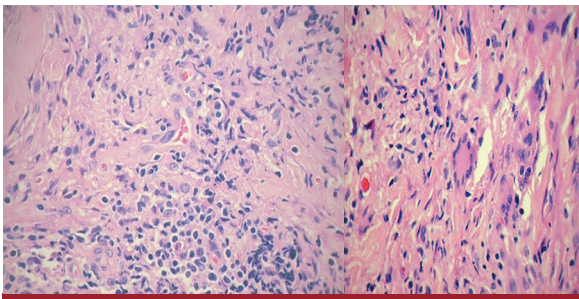
Además, se constató la presencia de células de tipo Touton (Foto 3, derecha). La inmunomarcación mostró positividad de esas células para CD68 (Foto 4) y CD45, y negatividad para S100 y CD1a.



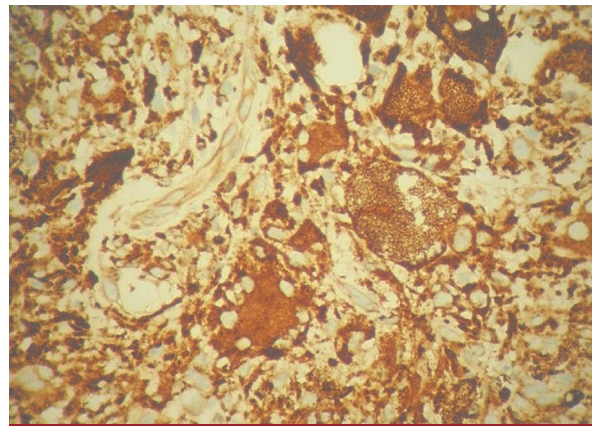
**FOTO 1:** Dermatitis con predilección por la cara anterior del cuello y la región del escote, caracterizada por pápulas eritematovioláceas..



**FOTO 2:** Pápulas eritematovioláceas en la región lumbar.



**FOTO 3:** Izquierda: infiltrado difuso en la dermis constituido por histiocitos de citoplasma finamente vacuolado, acompañado de linfocitos, algunas células plasmáticas y algunos eosinófilos. Derecha: células de tipo Touton (HyE, 40X).



**FOTO 4:** IHQ CD 68: positivo.

Ante estos hallazgos se arribó al diagnóstico de una RH y, teniendo en cuenta las asociaciones descriptas en la literatura especializada, se realizaron estudios complementarios que incluyeron: laboratorio completo (hemograma con recuento plaquetario, frotis de sangre periférica, coagulograma, eritrosedimentación, glucemia, urea, creatinina, hepatograma, perfil lipídico, función tiroidea, enzima láctico-deshidrogenasa, factor reumatoideo, anticuerpos anti-ADN), prueba de reacción a la tuberculina (PPD) y tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste, en los que no se constataron alteraciones significativas.

Al descartar la presencia de enfermedades asociadas, se diagnosticó reticulohistiocitosis cutánea difusa (RHCD) y se acordó continuar con controles semestrales que incluyeran una revisión clínica y exámenes complementarios en busca de patologías asociadas.

## COMENTARIOS

Las RH son un grupo de enfermedades raras, de etiología y patogenia desconocidas, caracterizadas por la proliferación de histiocitos (células de tipo no Langerhans) en diferentes tejidos; la piel es uno de los sitios más afectados<sup>1</sup>.

Se describieron hasta el momento tres formas clínicas: el reticulohistiocitoma cutáneo solitario (RHCS), la reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) y la RHCD<sup>2,3</sup>.

El RHCS suele presentarse como una lesión única, aunque pueden ser varias. Generalmente se trata de un nódulo, de color piel o amarillo rojizo, con predilección por la cabeza y el cuello, y puede asociarse a compromiso mucoso<sup>2,4</sup>. Por su parte, la RHM presenta manifestaciones sistémicas (fiebre, malestar general, pérdida de peso), una dermatosis papulonodular típica, poliartritis erosiva y simétrica, a veces destructiva<sup>5,6</sup>, y es la que más se asocia a tumores malignos<sup>5-8</sup>. Finalmente, la RHCD, que es la forma clínica que presentó el paciente, es la menos frecuente y se caracteriza por la presencia de pápulas rojo-amarillentas, asintomáticas, sin afectación sistémica ni articular<sup>6,9</sup>.

Se ha planteado la hipótesis de que la RHCD es la forma inicial de una RHM, lo que podría inducir a considerar su potencial asociación a una enfermedad neoplásica subyacente<sup>1-7</sup>.

Este grupo de enfermedades tiene una amplia distribución mundial, se describieron alrededor de 300 casos de RHM, en diferentes etnias, con una leve prevalencia en los pacientes de raza blanca de países occidentales, en su mayoría mujeres en la cuarta década de la vida. En cambio, solo se han publicado pocos casos de RHCD hasta la fecha<sup>1,8</sup>.

Si bien su patogenia no se conoce, se propuso la presencia de una proliferación aberrante de histiocitos que produce la liberación de numerosas citoquinas, interleuquina-1 (IL-1), IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que generan una respuesta inflamatoria que se perpetúa en el tiempo<sup>1,9,10</sup>. El papel indiscutible de los histiocitos en numerosos mecanismos fisiopatológicos como la reparación de tejidos, la respuesta inmunitaria y, no menos importante, el desarrollo de neoplasias, apoyaría esta teoría<sup>3</sup>. Recientemente se demostró, en un grupo de enfermedades histiocitarias, alteraciones moleculares somáticas de las células implicadas y, en un subgrupo de casos, la asociación de esas alteraciones con neoplasias mieloproliferativas, más específicamente, leucemia mieloide aguda<sup>3,9</sup>.

Los hallazgos histopatológicos son similares en todas las formas de RH. Muestran un infiltrado dérmico constituido por múltiples histiocitos mononucleados y células gigantes multinucleadas con un citoplasma eosinófilo finamente granuloso en patrón de “vidrio esmerilado” y no es común el compromiso epidérmico. El estudio ultraestructural revela que los histiocitos contienen las típicas vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas, pero carecen de gránulos de Birbeck, que sí están presentes en las células de Langerhans<sup>1,2,10</sup>. La in-

munomarcación positiva con anticuerpos anti-CD68 y negativa para CD1a y S-100 muestra la proliferación de células histiocíticas de tipo no Langerhans, lo cual puede considerarse un criterio esencial para caracterizar esta entidad<sup>1,2,10</sup>.

Se describieron diversos tratamientos dirigidos a las RH, principalmente a la RHM debido al compromiso sistémico. Estos incluyen antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides sistémicos, inmunosupresores (como ciclofosfamida, clorambucilo y metotrexato) y biológicos anti-TNF- $\alpha$ , como el etarnecept y el infliximab<sup>1,2</sup>. No se recomienda habitualmente el tratamiento inmunosupresor en el caso de las RHCD, ya que no presentan compromiso más allá de la piel, por lo que no estaría justificado exponer al paciente a esas terapias<sup>2,3</sup>. Esta es la conducta que se tomó en el paciente del caso analizado.

Como ya mencionamos, se han publicado pocos casos de RHCD, lo que nos abre la incógnita del porqué, ¿será que es una entidad a menudo subdiagnosticada o simplemente es la etapa inicial y silente de un cuadro con mayor morbimortalidad como la RHM?

Creemos importante la publicación de este caso, ya que se trata de una patología extremadamente rara. Teniendo en cuenta que la patogenia involucra un mecanismo de proliferación aberrante de histiocitos, la hipótesis que propone que la RHCD puede ser la forma inicial de una RHM y la publicación de un caso de RHCD asociado a leucemia mieloide aguda, consideramos necesario resaltar la importancia del diagnóstico temprano de RH tanto por las implicaciones en la salud general como por los avances en el conocimiento de esta entidad y sus posibles asociaciones mórbidas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hemmady KD, Someshwar SS, Jerajani HR. Multiple cutaneous reticulohistiocytoma. *Indian J Dermatol* 2016;68:121-123.
- Vázquez-Bayo MC, Rodríguez-Bujaldón A, Jiménez-Puya R, Galán M, et al. Reticulohistiocitosis cutánea difusa. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:118-121.
- Fusco N, Bonometti A, Augello C, Fabris S, et al. Clonal reticulohistiocytosis of the skin and bone marrow associated with systemic mastocytosis and acute myeloid leukaemia. *Histopathology* 2017;70:1000-1008.
- Toz B, Büyükbabani N, İnanç M. Multicentric reticulohistiocytosis: Rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:250-260.
- West KL, Sporn T, Puri PK. Multicentric reticulohistiocytosis a unique case with pulmonary fibrosis. *Arch Dermatol* 2012;148:228-232.
- Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, Klippel JH, et al. Multicentric reticulohistiocytosis a case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum* 2000;43:930-938.
- Calderón-Castrat X, Roncero-Riesco M, Alonso-San Pablo MT, Santos-Briz Á, et al. Cutaneous involvement in adult multisystemic Langerhans cell histiocytosis successfully treated with pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2017;43:757-761.
- Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. *Springerplus* 2016;5:180.
- Billings SD, Hans CP, Schapiro BL, Martin RW, et al. Langerhans cell histiocytosis associated with myelodysplastic syndrome in adults. *J Cutan Pathol* 2006;33:171-174.
- Mestroni MC, Krpan S, Marini MA, Allevato MA. Reticulohistiocitosis multicéntrica. *Arch Argent Dermatol* 2012;62:171-178.