

HISTIOCITOZA CU CELULE LANGERHANS CUTANATĂ CU REMISIE COMPLETĂ DUPĂ ADMINISTRAREA DE METOTREXAT ÎN DOZE REDUSE

A. BAICAN*, CORINA BAICAN*, VICTORINA MACOVEI*, IOANA JURCĂU**,
MAGDA PETRESCU**, N. MAIER

Cluj-Napoca

Rezumat

Histiocitoza cu celule Langerhans (HCL) reprezintă o proliferare monoclonală, idiopatică a celulelor cu fenotipul celulelor Langerhans, caracterizată printr-o interesare pluriorganică, evoluție cronică, necesitând de obicei o terapie antitumorală agresivă. Prezentăm cazul unui pacient de 33 de ani, de sex masculin, cu papule mici, translucente, localizate pe scalp, șanțul nazolabial, regiunea axilară stângă, câteva leziuni pe trunchi și leziuni nodular-ulcerative la nivel gingival cu pierderea parțială a dinților. Leziunile de pe scalp și axilă erau erodate și acoperite de cruste. Examenul histologic efectuat din leziunile cutanate și gingivale au evidențiat un infiltrat de histiocite în dermul superior și la joncțiunea dermo-epidermică. Aceste celule aveau un nucleu reniform, cu marcaj pozitiv pentru proteina S100, confirmând diagnosticul de HCL. Tratatamentul cu 10 mg de metotrexat pe săptămână, divizat în două doze de 5 mg la interval de 12 ore, timp de 3 luni, a dus la vindecarea completă a leziunilor cutanate și ameliorarea progresivă a deformărilor gingivale. Boala nu a recidivat în ultimii 6 ani. În concluzie, tratamentul cu doze reduse de metotrexat poate fi o alternativă eficientă pentru tratamentul formelor cutanate de HCL, evitând efectele adverse ale schemelor agresive de chimioterapie.

Cuvinte cheie: histiocitoză, celule Langerhans, metotrexat.

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an idiopathic monoclonal proliferation of cells with the phenotype of the Langerhans' cell, characterized by multiorgan involvement and a chronic course, often requiring aggressive, anti-tumoral-like therapy. A 33-year old man presented with a four months' history of small, translucent papules, located on the scalp, nasolabial fold, left axillae, few lesions on the trunk and nodulo-ulcerative lesions of the gums with partial loss of teeth. The lesions of the scalp and axillae were crusted and eroded. Histologically, both skin and gum biopsies revealed accumulation of large histiocytic cells in the upper dermis and at the dermal-epidermal junction. These cells had reniform nucleus and stained positive for S100 protein, confirming the diagnosis of LCH. Treatment with 10 mg methotrexate weekly, divided in two doses of 5 mg every 12 h, for three months, resulted in complete healing of skin lesions and progressive improvement of gingival enlargement. The patient showed no cutaneous recurrence in the last 6 years. We suggest the low-dose methotrexate regimen as an alternative approach for the successful management of cutaneous forms of LCH, to avoid chemotherapy-related toxic effects.

Key words: histiocytosis, Langerhans cell, methotrexate.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 19-23

Introducere

Histiocitoza cu celule Langerhans (HCL) a fost descrisă ca o proliferare malignă oligoclonală cu infiltrarea distructivă a diverselor țesuturi de histiocite fenotipic similare celulelor dendritice Langerhans. Celulele se caracterizează printr-un

imunofenotip pozitiv pentru S100 și CD1a și prezența în citoplasmă a granulelor Birbeck [1,2]. În cadrul HCL au fost descrise mai multe afecțiuni: boala Letterer-Siwe, boala Hand-Schüller-Christian, granulomul eozinofilic și boala Hashimoto-Pritzker. Primele trei au fost

* Clinica de Dermatologie, U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

** Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca.



Fig. 1. Leziunile de la nivel axilar înainte (a) și după (b) tratamentul cu metotrexat



reunite în anul 1953 într-o singură entitate denumită histiocitoza X [3]. Ulterior, în 1978, Hashimoto și Pritzker au descris o nouă entitate, reticulo-histiocitoza congenitală autovindecabilă [4]. Toate cele patru afecțiuni au fost incluse ulterior pe baza studiilor imunologice și de microscopie electronică în HCL [5].

Prezentăm un caz de HCL muco-cutanată cu debut la vârstă adultă și cu răspuns spectaculos la administrarea de doze mici de metotrexat.

Prezentare de caz

Un pacient în vârstă de 33 ani s-a internat pentru leziuni erozive acoperite cu cruste localizate la nivelul axilei stângi (fig.1 a) și scalpului, precum și leziuni papuloase și micronodulare în șanțul nazogenian drept, regiunea mentonieră (fig.2 a) și câteva leziuni diseminate pe torace. La examinarea cavității orale s-a observat o hipertrofie gingivală impresionantă precum și absența molarilor și a premolarilor (fig.3). Subiectiv, pacientul a acuzat prurit moderat la nivelul leziunilor.

Afecțiunea a debutat cu 4 luni anterior internării, inițial la nivel axilar stâng, ulterior pe scalp iar după 2 luni și la nivel gingival. Din antecedentele personale patologice am reținut nefrectomie dreaptă realizată în contextul unui rinichi polichistic cu hidronefroză grad IV, pieloplastie pe rinichiul stâng pentru un sindrom de colet și artroplastie totală de sold drept pentru necroză avasculară de cap femural cu coxartroză secundară.

Examenul clinic obiectiv nu a evidențiat alte modificări patologice. Explorările biotumorale precum și cele radiologice, atât pulmonare cât și osoase au fost în limite normale. S-au efectuat biopsii cutanate multiple din leziunile papulo-nodulare și o biopsie din mucoasa gingivală. Rezultatul histopatologic a evidențiat un infiltrat dermic cu histiocite de talie mare cu citoplasmă roz și nuclei lobulați, reniformi precum și limfocite și eozinofile. Imunomarcajul pentru proteina S100 a fost pozitiv (fig.4).

Datorită tendinței de extindere a leziunilor s-a inițiat tratament cu metotrexat în doze mici, de 10 mg pe săptămână, fracționate în două administrări la interval de 12 ore. Rezultatul terapeutic a fost spectaculos cu remisia completă a leziunilor cutanate în 3 luni de tratament. Evoluția ulterioară a pacientului a fost bună, fără apariția de noi leziuni cutanate, și cu reducerea semnificativă a masei tumorale gingivale (fig 1 b, 2 b).

Reevaluările anuale ulterioare, pe o perioadă de 6 ani, nu au evidențiat recidive ale leziunilor cutanate sau mucoase, screeningul oncologic pentru posibile localizări sistemice ale histiocitozei fiind în limite normale, în lipsa oricărei terapii.

Discuții

Celula Langerhans este considerată o celulă prezentatoare de antigen cu imunomarcaj pozitiv pentru proteina S100, CD1a (specifică pentru acest tip de celulă), CD45 și CD101 [7]. La

Fig. 2 Leziunile faciale înainte (a) și după (b) tratamentul cu metotrexat



Fig. 3 Leziuni hipertrofice gingival inferior

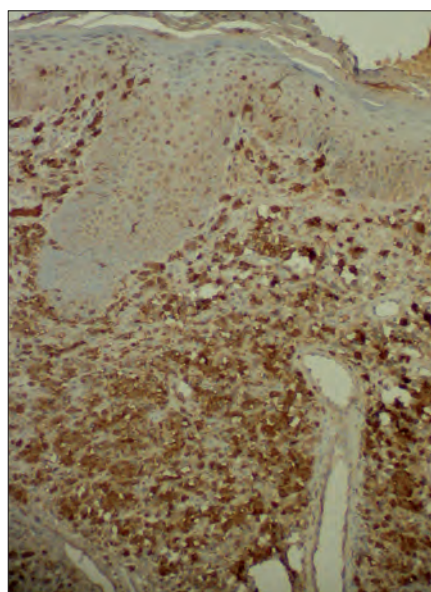


Fig. 4 Aspect histopatologic prin imunomarcaj cu proteina S100

microscopul electronic se observă granulele Birbeck, organite celulare caracteristice, ce apar din membrana citoplasmatică prin endocitoză receptor-specifică [8]. Recent, alături de CD1a și granulele Birbeck a fost identificat un nou antigen numit langerin (CD207), considerat în prezent cel mai specific marker pentru celula Langerhans, cu rol în internalizarea antigenului în granulele Birbeck și prezentarea lui pe suprafața celulară la nivelul CD1a [9]. Etiopatogeneza bolii rămâne necunoscută, fiind considerată fie o boală clonală

malignă fie un răspuns inflamator reactiv declanșat de expresia aberantă a citokinelor sau de un virus. HCL a fost asociată cu infecția cu virus Epstein-Barr, malaria sau leucemia. Interesant este că celulele HCL cultivate in vitro revin la comportamentul normal, sugerând că anumiți factori prezenți in vivo cum ar fi citokinele sau factorii de creștere ar fi responsabili de proliferarea și comportamentul anormal al celulelor Langerhans [10]. Willman et al. au arătat că celulele Langerhans din HCL au originea într-

Tabel I. Clasificarea histiocitozei cu celule Langerhans în funcție de extinderea bolii

<p>Boală limitată la un singur sistem</p> <ul style="list-style-type: none">• Leziuni cutanate fără alte localizări• Leziuni monoosoase cu sau fără diabet insipid, interesarea ganglionilor adiacenți sau rash• Leziuni polioasoase, interesând mai multe oase sau mai mult de 2 leziuni într-un os, cu sau fără diabet insipid, interesarea ganglionilor adiacenți sau rash <p>Boală multisistemică</p> <ul style="list-style-type: none">• Interesarea organelor viscerale cu sau fără leziuni osoase, diabet insipid, interesarea ganglionilor adiacenți, și sau rash, dar fără semne de disfuncție pulmonară, hepatică sau a sistemului hematopoietic.• Interesarea organelor viscerale cu sau fără leziuni osoase, diabet insipid, interesarea ganglionilor adiacenți, și sau rash, dar cu semne de disfuncție pulmonară, hepatică sau a sistemului hematopoietic.

o singură clonă de celule ceea ce pledează în favoarea unui proces neoplazic, spre deosebire de bolile reactive care sunt policlonale [11].

În formele clinice cu interesarea unui singur organ s-a raportat prezența în 38% din cazuri a fenotipului DRB1*03 și s-a emis ipoteza rolului protectiv al acestuia împotriva dezvoltării formei sistemice [12].

Evoluția bolii este imprevizibilă, variind de la leziuni cutanate sau osoase izolate cu un prognostic favorabil până la interesarea multisistemică cu evoluție fatală.

Cazul prezentat asociază particularitatea debutului afecțiunii la vîrstă adultă precum și prezența leziunilor doar la nivel muco-cutanat. Apariția leziunilor limitată la această localizare este raportată în literatură la aproximativ 4-7% din cazurile de HCL [6,13]. Întrucât, localizarea și difuziunea leziunilor are o importanță semnificativă asupra evoluției și prognosticului bolii în prezent se clasifică HCL în funcție de extinderea bolii (Tab. I) [14]. Într-un studiu realizat pe 314 pacienți cu HCL s-a constatat prezența leziunilor cutanate la 77 de pacienți (24,5%), iar dintre aceștia, 14 (4,4%) aveau leziuni doar la nivel cutanat [15].

Tratamentul pentru HCL la adult nu este standardizat. Printre tratamentele raportate în literatură se numără: corticoterapie topică și sistemică, radioterapie locală, interferon alpha, PUVA, UVB bandă îngustă, anticorpi mono-clonali pentru CD1a, talidomidă, isotretinoin, nitrogen mustard topic, vinblastină, metotrexat, imiquimod

topic sau excizie chirurgicală [16-24]. Schema utilizată de noi este simplă, eficientă și cu efecte secundare minime. Mecanismul exact de acțiune al metotrexatului în HCL nu este încă clarificat.

În concluzie administrarea de doze reduse de metotrexat poate reprezenta o variantă terapeutică preferabilă chimioterapiei agresive pentru forma de HCL cu localizarea la nivelul pielii și a mucoaselor.

Intrat în redacție: 2.11.2009

Bibliografie

1. Gerlach B, Stein A, Fischer R et al. – Langerhanszell-Histiocytose im Alter. *Hautarzt* 1998; 49: 23-30.
2. Aydogan K, Tunalı S, Karadogan SK et al. – Adult-onset Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. *JEADV* 2006; 20: 868-902.
3. Lichtenstein L. Histiocytosis X – Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Hand-Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol* 1953; 56:84-102.
4. Hashimoto K, Pritzker MS. – Electron microscopic study of reticulohistiocytoma. An unusual case of congenital self-healing reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 1978; 107: 263-70.
5. Chu A, D'Angio GJ, Favara BE et al. – Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 2 (8526): 208-9.
6. Broadbent V, Egeler M, Nesbit ME. – Langerhans cell histiocytosis- clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer* 1994; 70 (28): S11-S16.
7. Newman B, Hu W, Nigro K et al. – Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 302-16.
8. Symington FW, Brady W, Linsley PS. – Expression and function of B7 on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1993; 150: 1286-95.
9. Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatric Dev Pathol* 2004; 7: 607-14.
10. Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PC et al. – Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 401-3.
11. Willman CL, Busque L, Griffith BB et al. – Langerhans' cell histiocytosis-a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154-160.
12. Bernstrand C, Carstensen H, Jakobsen B et al. – Immunogenetic heterogeneity in single-system and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Res* 2003; 54:1-7.
13. Shinmi Kahori. Adult case of Langerhans cell histiocytosis. *J Dermatol* 2007; 34: 275-277.
14. Caputo R, Gelmetti C. Langerhans cell histiocytosis. In Wolff K et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology*

- in general medicine. New York: McGraw-Hill 2008, pp 1414-24.
15. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP et al. – Langerhans cell histiocytosis – diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278-90.
 16. Shinmi K, Nagai Y, Matsushima Y et al. – Adult case of Langerhans cell histiocytosis. *J Dermatol* 2007; 34: 275-7.
 17. Lair G, Marie I, Cailleux N et al. – Histiocytose Langerhansienne de l'adulte: localisation cutanéomuqueuses régressives après traitement par thalidomide. *Rev Med Interne* 1998; 19: 196-8.
 18. Steen AE, Steen KH, Bauer R, Bieber T. – Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001; 145: 137-140.
 19. Berman B, Chang DL, Shupack JL. – Histiocytosis X: treatment with topical nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 23-9.
 20. Chang SE, Koh GJ, Choi JH et al. – Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 135-7.
 21. Wax FD, Demierre MF. – Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis responsive to topical imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 911-3.
 22. Imafuku S, Shibata S, Tashiro A et al. – Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1277-9.
 23. Sakai H, Ibe M, Takahashi H et al. – Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell histiocytosis in an elderly patient. *J Dermatol* 1996; 23: 42-6.
 24. Stocksclaeder M, Sucker C et al. – Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363-8.