

CASOS CLÍNICOS

Histiocitosis de las células de Langerhans. De la teoría a la práctica clínica

[Langerhans cell histiocytosis. From theory to clinical practice]

Janin Abrego Jordan¹

¹Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá, República de Panamá.

Correspondencia: Dra. Janin Abrego Jordan / Correo electrónico: abregojanin30@gmail.com

Recibido: 17 de agosto del 2021

Aceptado: 1 de diciembre 2021

Publicado: 30 de diciembre de 2021

Palabras clave: Histiocitosis, células de Langerhans, pediatria.

Keywords: Histiocytosis, Langerhans cells, pediatric.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derecho de reproducción para otros usos.

Aspectos bioéticos: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: El autor declara no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

DOI: 10.37980/im.journal.rsp.20211821

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides que se diferencian en CD1a⁺ / CD207⁺ en las lesiones. Se presenta en todas las edades con diversos grados de afectación sistémica y, aunque las tasas de curación son altas, las complicaciones neurológicas o endocrinas graves a largo plazo pueden afectar la calidad de vida. Se presenta en un cuadro la evolución de 2 pacientes, en el que se observa no siempre es tan fácil llevar a la práctica clínica los conocimientos médicos para llegar al diagnóstico de las enfermedades y más aún si estas son infrecuentes en nuestro entorno.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a disease characterized by the clonal expansion of myeloid precursors that differentiate into CD1a⁺ / CD207⁺ in lesions. It occurs in all ages with varying degrees of systemic involvement and, although cure rates are high, serious long-term neurological or endocrine complications can affect quality of life. The evolution of 2 patients is presented in a table, in which it is observed that it is not always so easy to put medical knowledge into clinical practice to reach the diagnosis of diseases and even more so if these are infrequent in our environment.

Figura 1. Lesión necrótica frontal paciente 1



Figura 2. Lesiones piodérmicas paciente 2



Tabla 1. Datos comparativos de presentación, diagnóstico y evolución de los casos presentados.

Características	Caso 1	Caso 2
Sexo	Masculino	Femenina
Edad	3 años	1 año
Procedencia	Panamá	Comarca Ngöbe Bugle
Antecedentes Patológicos	Tratado como TBC ganglionar por un año.	Desnutrición
Hospitalizaciones previas	7	2
Edad de inicio de síntomas	8 meses	1 año, 5 meses
Edad al diagnóstico	3 años	1 año, 8 meses
Manifestación clínica	Adenopatías, anemia, piodermatitis, esplenomegalia	Anemia, piodermatitis, hepatoesplenomegalia
Método diagnóstico	Biopsia de ganglio linfático	Biopsia de ganglio linfático
Inmunohistoquímica	CD1a, S100, CD68	CD1a, S100, CD45, CD68
Paraclínicos positivos	Anemia, leucocitosis, VES y PCR elevados.	Anemia, trombocitopenia, VES, PCR elevados, hipernatremia
Radiografía de cráneo	Imágenes líticas	Imágenes en sacabocado
Clasificación de riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo
Órganos afectados	Sistema linfático, bazo, médula, piel, hueso.	Piel, médula, hígado, hueso, bazo, hipofísis.
Tratamiento	Protocolo de la Sociedad de Histiocitosis, 2009.	Protocolo de la Sociedad de Histiocitosis, 2009
Complicaciones	Muerte	Diabetes Insípida

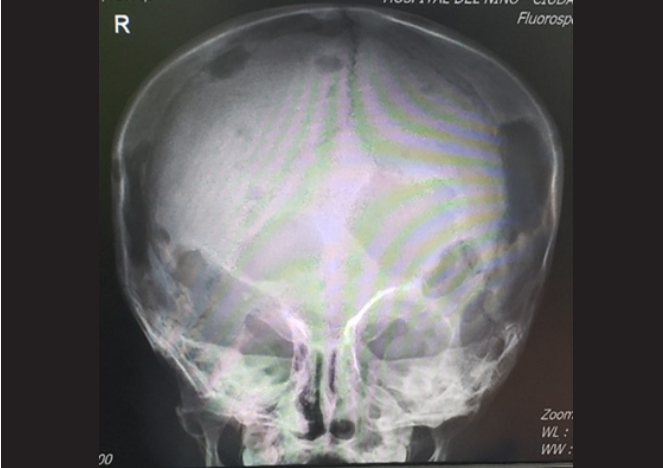
Revista Pediátrica de Panamá. Editorial Infomedic International. Todos los derechos reservados. 2021.

Podemos observar las lesiones líticas y en sacabocado en radiografías de cráneo de estos pacientes que hizo sospechar el diagnóstico (Fig. 3 y 4)

Figura 3. Lesiones líticas paciente 1



Figura 4. Lesiones en sacabocados paciente 2



En el Hospital del Niño, según el departamento de Registros Médicos y Estadísticas, en los últimos 10 años se han presentado un total de 20 pacientes con diagnósticos de Histiocitosis de las Células de Langerhans, sin distinción de sexo, con mayor distribución en el grupo etario entre 1 y 4 años y #2 defunciones.

Gráfico 1. Distribución de los casos diagnosticados con histiocitosis en los últimos 10 años

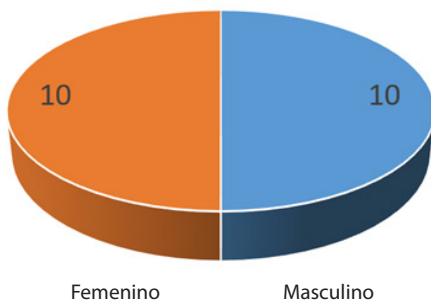
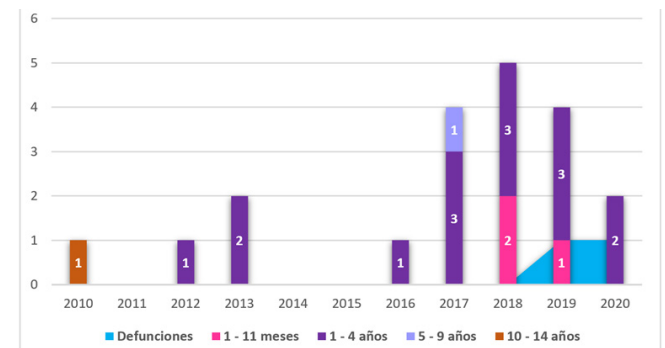


Gráfico 2. Distribución de casos de Histiocitosis en el Hospital del Niño según grupo etario entre los años 2010 – 2020.



Fuente: Departamento de Registros Médicos y Estadísticas del Hospital del Niño.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno histiocítico poco común que se caracteriza más comúnmente por lesiones óseas osteolíticas únicas o múltiples que demuestran infiltración con histiocitos que tienen núcleos en forma de frijol en la biopsia. Estos histiocitos, junto con los linfocitos, macrófagos y eosinófilos pueden infiltrar casi todos los órganos, más notablemente la piel, los ganglios linfáticos, los pulmones, el timo, el hígado, el bazo, la médula ósea o el sistema nervioso central, con la excepción del corazón y los riñones.

La HCL se llama así porque la morfología y el inmunofenotipo de las células patológicas se asemejan a las células de Langerhans, que son células dendríticas especializadas que se encuentran en la piel y las mucosas. Sin embargo, la HCL se deriva de las células progenitoras mieloides de la médula ósea y no de las células de Langerhans de la piel.

Se presenta en todas las edades con diversos grados de afectación sistémica y, aunque las tasas de curación son altas, las complicaciones neurológicas o endocrinas graves a largo plazo pueden afectar la calidad de vida. El conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha evolucionado de una proliferación clonal reactiva de células de Langerhans a una neoplasia mieloides inflamatoria; esta evolución de un trastorno de desregulación inmunitaria a un trastorno neoplásico genuino ha reclasificado la enfermedad y ha abierto la puerta para el desarrollo de terapias dirigidas.

La incidencia notificada de HCL varía de 2.6 a 8.9 casos por millón de niños menores de 15 años por año, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 1 a 3 años. Se ha descrito un predominio masculino. La incidencia es mayor en niños hispanos que en no hispanos.

La HCL se presenta en un continuo compromiso sistémico, que va desde un granuloma eosinofílico solitario hasta una enfermedad diseminada generalizada con disfunción orgánica. La presentación clínica de los pacientes con HCL

Tabla 2. Protocolo de tratamiento de la Sociedad de Histiocitosis 2009⁷

Grupo	Trastornos
Grupo L (Langerhans)	HCL, histiocitosis de células indeterminadas, enfermedad de Erdheim-Chester, xantogranuloma juvenil extracutáneo
Grupo C (cutáneo y mucoso)	entidades localizadas en la piel y / o superficies mucosas que no cumplen los criterios de diagnóstico de HCL
Grupo R (Enfermedad de Rosai Dorfman)	enfermedad de Rosai-Dorfman y diversas histiocitosis no cutáneas que no cumplen los criterios de diagnóstico de la HCL
Grupo M (histiocitosis malignas)	histiocitosis malignas primarias que afectan la piel, los ganglios linfáticos, el sistema digestivo, el sistema nervioso central y otras localizaciones, e incluye histiocitosis malignas secundarias a otras entidades
Grupo H (linfocitosis hemofagocíticas)	linfocitosis hemofagocítica primaria (HLH) y síndromes de activación de macrófagos debidos a enfermedades hereditarias mendelianas y HLH secundaria asociadas con infecciones, neoplasias, enfermedades reumatológicas, supresión o activación inmunológica iatrogénica u otras enfermedades

varía según los sitios y el grado de afectación. La enfermedad multisistémica diseminada aguda se observa con mayor frecuencia en niños menores de tres años, mientras que una enfermedad más lenta que afecta a un solo órgano es más común en niños mayores y adultos.

Diagnóstico

El diagnóstico de HCL requiere una proliferación neoplásica clonal con expresión de CD1a, CD207 (Langerin) y S100. Las células son generalmente grandes, de forma redonda a ovalada, con una arboleda nuclear de granos de café y sin la ramificación que caracteriza a las células dendríticas inflamatorias CD1a. En la microscopía electrónica, se pueden identificar inclusiones citoplasmáticas pentalaminares en forma de varilla (gránulos de Birbeck), aunque la microscopía electrónica ya no es necesaria para el diagnóstico en presencia de CD207. Debido a que las células de HCL activan y reclutan otras células inmunológicas, el examen microscópico muestra un patrón inflamatorio que consta de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos además de las CL; esta apariencia es lo que se describe como granuloma eosinofílico.

La mayoría de los órganos pueden verse afectados por la HCL y, por lo tanto, está indicada una evaluación completa. Los síntomas y el examen físico y de laboratorio deben guiar el alcance de los estudios de diagnóstico. La atención debe centrarse en evaluar el número de sistemas y sitios involucrados, y en la participación de los órganos de riesgo. Las áreas de participación y la extensión de la enfermedad varían, al menos

parcialmente, con la edad del paciente. La enfermedad multisistémica diseminada aguda se observa con mayor frecuencia en niños menores de tres años, mientras que una enfermedad más lenta que afecta a un solo órgano es más común en niños mayores y adultos. En general, los pacientes se pueden dividir en dos grupos según el grado de afectación:

- HCL de sistema único: los pacientes pueden ser de cualquier edad y, por lo general, no presentan síntomas sistémicos como pérdida de peso o fiebre. La afectación unifocal o multifocal se puede encontrar en uno de los siguientes órganos o sistemas: hueso, piel, ganglio linfático, pulmones, SNC u otras como tiroides, timo.
- HCL multisistémica: dos o más órganos o sistemas están involucrados con o sin participación de órganos de riesgo. Los órganos de riesgo incluyen el sistema hematopoyético, el hígado y el bazo y denotan un peor pronóstico. Aunque el pulmón se ha considerado un órgano de riesgo, estudios más recientes han sugerido que tiene un efecto menor sobre el pronóstico.

El dolor y la formación de tumores en un área localizada del hueso es una presentación muy común de HCL.

La afectación cutánea también es común, particularmente en lactantes, donde se presenta como eccema seborreico. La afectación cutánea aislada suele conllevar un buen pronóstico, con una probabilidad de aproximadamente el 60% de regresión con los tratamientos tópicos. Las manifestaciones orales de la HCL son masas intraorales, gingivitis, úlceras de las mucosas y dientes flojos.

Los ganglios cervicales son los más comúnmente afectados. En el examen físico, los ganglios afectados suelen ser blandos y enmarañados. Un timo o ganglios mediastínicos agrandados pueden simular un linfoma o una infección y pueden causar síntomas similares al asma debido a la compresión de las vías respiratorias. En consecuencia, la biopsia con cultivo y examen histológico es obligatoria para estas presentaciones.

La presencia de disfunción hematopoyética en forma de citopenias es un signo de mal pronóstico. Ocurre en el contexto de la participación de múltiples sistemas, generalmente en niños muy pequeños. Su fisiopatología es multifactorial, incluida la afectación directa de la médula ósea y la destrucción periférica resultante del hiperesplenismo de los infiltrados de LC en el bazo.

La afectación hepática también conlleva un pronóstico muy precario. Los pacientes presentan hipoalbuminemia, hepatomegalia o hiperbilirrubinemia conjugada. Una complicación bien descrita pero rara en niños pequeños y adultos es el desarrollo de colangitis esclerosante y fibrosis hepática, que

comúnmente evolucionan a insuficiencia hepática terminal.

Las lesiones masivas están típicamente presentes en las meninges, el plexo coroideo y el parénquima cerebral. Los hallazgos característicos de la neuroimagen incluyen compromiso hipotalámico-hipofisario, a menudo con diabetes insípida, engrosamiento infundibular y ausencia de un punto brillante en la hipófisis posterior; agrandamiento y realce de la glándula pineal; engrosamiento y mejora del plexo coroideo; o masas intraparenquimatosas. Entre los pacientes con disfunción de la hipófisis anterior, la deficiencia más común es la hormona antidiurética, hormona del crecimiento, gonadotropina y tirotropina.

Las dificultades para desarrollar terapias efectivas para la HCL están relacionadas con las deficiencias en la comprensión de su patogenia. Los pacientes ahora están estratificados en diferentes categorías de riesgo según la extensión de la enfermedad y el grado de disfunción orgánica; los pacientes con enfermedad de un solo sistema confinado a un solo sitio por lo general solo requieren terapia local u observación, mientras que los pacientes con enfermedad más extensa requieren terapia sistémica.

Diagnóstico por imagen

Las pruebas radiológicas para el primer nivel de detección incluyen serie ósea, serie craneal, gammagrafías óseas y radiografía del tórax.

Los estudios de imagen ósea pueden revelar una lesión lítica sin esclerosis marginal, con o sin reacción perióstica en radiografías. El cráneo, incluida la base del cráneo, está muy comúnmente afectado; las ubicaciones típicas incluyen los huesos de la órbita o el hueso temporal (típicamente el mastoideo). También es frecuente la afectación de los cuerpos vertebrales y es frecuente la presencia de una vértebra plana.

Otros estudios de imagen como la tomografía computarizada, se indica si se sospecha compromiso de la órbita, la apófisis mastoides o el área maxilofacial. Las imágenes incluyen una Resonancia Magnética con contraste de gadolinio del encéfalo para pacientes con diabetes insípida o en quienes se sospecha compromiso encefálico o vertebral.⁴

Tratamiento

Según el sitio y el grado de la enfermedad, el tratamiento de la HCL incluye observación sola (después de la biopsia), cirugía, radioterapia o medicamentos por vía oral, tópica o intravenosa. La duración recomendada para el tratamiento es de 12 meses para los pacientes que necesitan quimioterapia en el caso de enfermedad monosistémica con compromiso óseo, cutáneo o ganglionar.⁵

El riesgo de mortalidad se puede predecir en función de la participación de los “órganos de riesgo” (por ejemplo, el sistema hematopoyético, el hígado y / o el bazo) en el momento del diagnóstico y en la respuesta al tratamiento inicial (evaluado después de 6 a 12 semanas de tratamiento).⁶

Los órganos de riesgo alto son el hígado, el bazo y el sistema hematopoyético (compromiso definido por la presencia en la médula ósea de células patológicas positivas para CD1a o CD207; aunque hay pruebas con técnicas novedosas [detección de *BRAFV600E* mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o inmunotinción] que permiten una detección más confiable de las células de la HCL en la médula ósea). Por lo habitual, los pacientes de riesgo alto tienen menos de 2 años de edad.

Los órganos de riesgo bajo son la piel, los huesos, los pulmones, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo, la hipófisis, la tiroides, el timo y el sistema nervioso central (SNC). Se ha descrito compromiso de todos los órganos del cuerpo, salvo por los riñones y las gónadas.

Así, los pacientes sin afectación de órganos de riesgo (grupo de bajo riesgo) no tienen riesgo de mortalidad pero necesitan terapia sistémica para controlar la actividad de la enfermedad y evitar reactivaciones y consecuencias permanentes.

Tabla 3. Protocolo de tratamiento de la Sociedad de Histiocitosis.2009⁷

Enfermedad de un solo sistema		Enfermedad multisistémica	
Piel		Huesos	
Niños	Adultos		
Observación. Corticoides tópicos, mostaza nitrogenada	Mostaza nitrogenada tópica. PUVA. Láser CO2. Talidomida. Isotretinoína.	Cirugía. Glucocorticoides. Intralesionales. Radioterapia. Monoquimioterapia.	Monoquimioterapia con vinblastina o etopósido, precedida o no por la administración de glucocorticoides.

La combinación de prednisolona y vinblastina se estableció como tratamiento estándar de primera línea a través de los estudios LCH-II y LCH-III. El régimen consta de uno a dos ciclos de 6 semanas (corticosteroides orales continuos 40 mg / m² / día durante 4 semanas, disminuidos durante 2 semanas más inyección intravenosa semanal de vinblastina) de terapia inicial, seguida de una fase de continuación (tres pulsos semanales de administración oral). prednisolona 40 mg / m² / día durante 5 días más una inyección de vinblastina). La adición de un tercer fármaco a la combinación estándar (etopósido en LCH-II y metotrexato en LCH-III) no logró mejorar significativamente la supervivencia en el grupo de riesgo. La mortalidad restante en el grupo de riesgo es de aproximadamente el 20% y hasta el 40% en el grupo de alto riesgo.⁶

Referencias

1. Rodríguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans Cells Histiocytosis. *Blood* 2020;135(16):1319-1331. DOI: 10.1182/blood.2019000934 URL: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000934>
2. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 2018 ;379(9):856-868. DOI: 10.1056/NEJMra1607548. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607548>
3. McClain K, Newburger P, Rosmarin AG. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. *UpToDate*, Julio, 2021.
4. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 43 (1): 59-65, 2004. URL: <https://doi.org/10.1002/psc.20003>
5. Minkov M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 ;19(3):233-242. DOI: 10.1080/14656566.2018.1429405. Epub 2018 Jan 22. URL: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1429405>
6. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs* 2011; 13:75. URL: <https://doi.org/10.2165/11538540-000000000-00000>
7. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009; 17(1): 34- 44.