

Historia Clínica

SECCIÓN A CARGO DE ELIZABETH Y. SAPIA^a

Natalia Robledo^b, Mariana Jakanovich^c

Datos personales

Apellido y Nombre: Y.S.

Edad: 14 años.

Motivo de Consulta

Dolor lumbar.

Motivo de Internación

Lesiones osteolíticas para estudio.

Enfermedad actual

Paciente de 14 años, de sexo masculino. Es derivado por su pediatra de cabecera para estudio en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez por presentar dolor lumbar de 3 meses de evolución, astenia y pérdida de peso; una tomografía computarizada de columna vertebral que evidencia múltiples imágenes líticas en cuerpos vertebrales D7, D12, L2, crestas ilíacas y sacro y radiografía de cráneo con lesión osteolítica en sacabocado en región parietal superior, por lo que se decide su internación.

Antecedentes personales

- Perinatólogo: NT/PAEG, embarazo controlado, serologías maternas negativas por referencia.
- Internación a los 13 años en sala de traumatología por osteomielitis de tibia proximal izquierda sin rescate microbiológico. La biopsia de la lesión informó: ausencia de proceso neoplásico, leve infiltrado inflamatorio a predominio polimorfo; lesión sugestiva de osteomielitis.
- Vacunación completa.

Examen físico al ingreso

Paciente en buen estado general, vigil, reactivo y conectado, afebril, clínica y hemodinámicamente compensado. Frecuencia cardíaca: 110 latidos/min. Frecuencia respiratoria 12/min. Sat 98%.

Ruidos cardíacos normofonéticos en cuatro focos, pulsos periféricos palpables y simétricos en cuatro miembros. Abdomen blando, depresible, indoloro. Dolor en región dorsal a la movilización. Sin signos de impotencia funcional. Signo de Lasègue positivo. Sensibilidad conservada.

Antropometría:

Peso: 47 kg (PC 25-50)

Talla: 166 cm (PC 50-75)

IMC: 17 kg/m²

Evolución

Al ingreso se realizan:

- **Hemograma:** Glóbulos blancos 7 800/mm³ (S58%/L35%/M5%/E0.1%), hemoglobina 11.8 g/dl, hematocrito 35.1%, plaquetas 431 000/mm³. (dentro de límites normales para la edad).
- **Coagulograma:** Tiempo de protrombina 88%, KPTT 36 segundos. (valores normales)
- **Química:** Función hepática y renal normales. Proteína C Reactiva 61,3 mg/l (aumentada).

Se realiza interconsulta con servicios de traumatología y oncología para valoración multidisciplinaria. Se solicitan los siguientes exámenes complementarios:

- **Resonancia Magnética Nuclear de pelvis, columna cervical, dorsal y lumbar sin contraste:** Intensidad de señal alterada comprometiendo los cuerpos vertebrales D6, D8, D12, L1, L3, L4 y L5 y los pedículos de D8, D12 y L3, algunos de los cuales han perdido levemente su altura a predominio de D8 y L1. Hallazgos de similares características se observan en ramas ilíacas, isquiáticas y pubianas, así como también en ambas cabezas femorales y cuellos anatómicos. No se evidencian francas hernias discales. Médula espinal de aspecto habitual. Plano

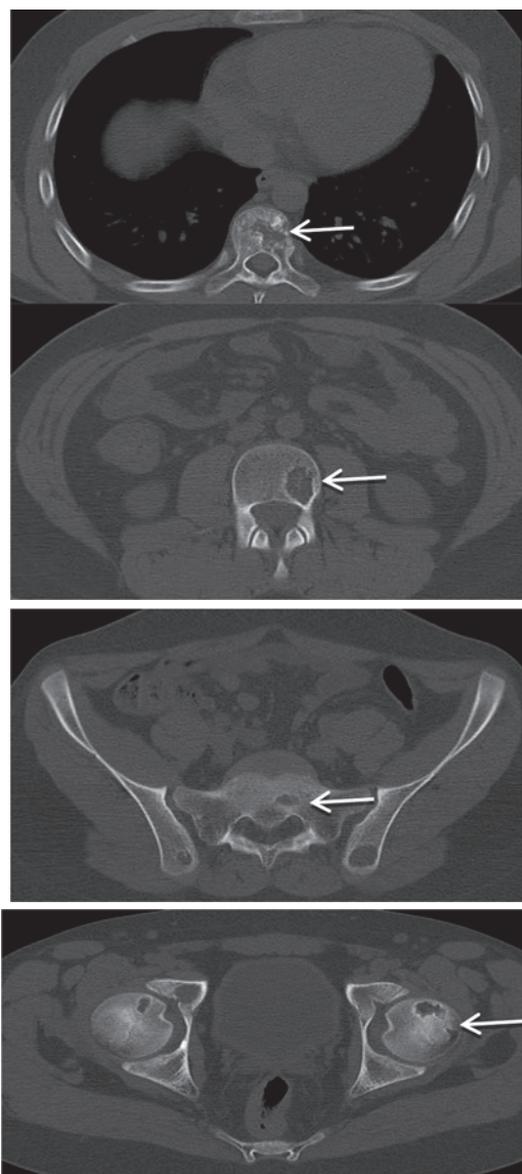
a. Médica pediatra de planta. Unidad 8. HNRG.

b. Ex Residente de Clínica Pediátrica. HNRG.

c. Residente de 3^{er} año de Clínica Pediátrica. HNRG.

- músculo aponeurótico sin imágenes agregadas.
- **Radiografía de fémur izquierdo y derecho, frente y perfil:** se observa en región diafisaria distal del fémur izquierdo una lesión radiolúcida, redondeada, de bordes definidos y cortical aumentada.
- **Centellograma óseo:** Múltiples imágenes con aumento anormal de la concentración del ^{99m}Tc mdp, tanto en sistema esquelético axial como apendicular, de diversa intensidad y extensión, en calota craneana, varios cuerpos vertebrales, arcos costales 9º y 3º posteriores izquierdos, omóplato izquierdo, cadera, pelvis (isquion derecho), y en diáfisis de fémur izquierdo y metáfisis de fémur derecho.

Figura 1. Resonancia magnética nuclear con lesiones osteolíticas

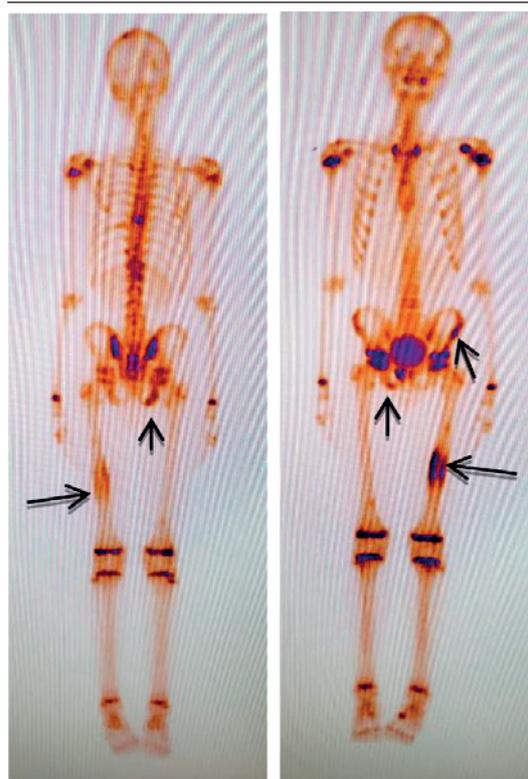


Con los hallazgos descriptos previamente se presenta el paciente al Comité de Tumores, donde se plantean como diagnósticos diferenciales: histiocitosis vs. proceso maligno óseo primario vs. osteomielitis crónica recurrente. Se decide en forma conjunta realizar biopsia y según resultado de la anatomía patológica decidir conducta posterior. El cultivo de la biopsia de ambos fémures resulta negativo. La anatomía patológica informa: Los cortes histológicos muestran fragmentos de tejido óseo trabecular con infiltración por una proliferación de células de mediano tamaño, con núcleos lobulados, algunos con groove central y presencia de nucléolo, y amplio citoplasma eosinófilo, que se disponen de manera difusa. Acompañan abundante cantidad de eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Se reconoce necrosis focal y áreas de hemorragia, el tejido fibroadiposo y músculo esquelético no presentan signos de infiltración.

- Inmunohistoquímica:
 - CD1a: positividad difusa de membrana en células neoplásicas.
 - S100: positividad en células neoplásicas.
 - CD68: positividad difusa citoplasmática en histiocitos y células de Langerhans.

Se completan los estudios realizando ecocardiograma y ecografía doppler abdominal, ambos dentro de límites normales.

Figura 2. Centellograma óseo



Con estos resultados se realiza diagnóstico definitivo de Histiocitosis de Células de Langerhans unisistémica multifocal y comienza tratamiento con Meprednisona 60 mg/día y Vinblastina.

DISCUSIÓN

La histiocitosis constituye un grupo de enfermedades poco frecuentes, de causa desconocida, caracterizado por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico en distintos órganos y sistemas. Puede presentarse de forma localizada, afectando únicamente la piel o como lesión aislada en hueso, o de forma generalizada, pudiendo afectar varios órganos.¹

La Sociedad Internacional del Histiocito (*Histiocyte Society*) clasifica actualmente a las enfermedades histiocíticas en grupos de acuerdo a su comportamiento biológico (*Tabla 1*).

En cuanto a la histiocitosis de células de Langerhans, se produce por la proliferación de células de Langerhans patológicas, funcional e inmunofenotípicamente inmaduras. Tiene una incidencia anual de 2 a 10 casos por millón de niños menores de 15 años, con un pico de incidencia entre 1 y 3 años de edad. La relación hombre: mujer es de 2:1.²

Las manifestaciones clínicas dependerán de su localización y extensión. Según los órganos comprometidos, puede clasificarse en unisistémica o

multisistémica, y a su vez puede afectar un solo sitio (unifocal) o varios (multifocal).

- Unisistémica: se presenta en pacientes de cualquier edad, y comúnmente no se asocia a síntomas sistémicos (ej. pérdida de peso o fiebre). Puede afectar hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmones o sistema nervioso central, de forma uni o multifocal.
- Multisistémica: afecta 2 o más órganos o sistemas, con o sin compromiso de “órganos de riesgo”. Se considera órganos de riesgo al sistema hematopoyético, hígado y bazo, y su compromiso implica peor pronóstico.³

En el caso descrito se diagnosticó Histiocitosis de Células de Langerhans unisistémica multifocal, por presentar únicamente lesiones óseas. Este tipo de lesiones se presentan en el 80% de los casos, afectando más frecuentemente cráneo, fémur, costillas, vértebras y húmero. Pueden ser asintomáticas o producir dolor e inflamación local. La afección vertebral puede generar colapso de los cuerpos vertebrales con compresión medular, las lesiones en huesos largos de carga pueden producir fracturas patológicas, y las lesiones craneanas o de huesos de la cara pueden tener complicaciones tales como convulsiones, otitis media recurrente, pérdida dentaria, gingivorragia, proptosis, diabetes insípida y parálisis de pares craneales.

Tabla 1. Clasificación de enfermedades histiocíticas.¹

ENFERMEDADES HISTIOCÍTICAS

Histiocitosis de comportamiento biológico variable:

a. *Dependiente de células dendríticas:*

- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL).
- Xantogranuloma juvenil.
- Enfermedad de Erdheim-Chester.

b. *Dependientes de monocitos y macrófagos:*

- Linfocitosis hemofagocítica primaria.
- Síndromes hemofagocíticos secundarios (a infección, a neoplasia, y a otras entidades).
- Enfermedad de Rosai-Dorfman (Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva).
- Histiocitoma solitario con fenotipo macrófago.

Histiocitosis malignas

a. *De los monocitos*

- o Leucemia aguda monocítica.
- o Leucemia aguda mielomonocítica.
- o Leucemia crónica mielomonocítica.
- o Tumor monocítico extramedular (Sarcoma granulocítico de tipo monocítico).

b. *De células dendríticas*

- o Sarcoma histiocítico de células dendríticas (localizado o diseminado).
- o Según el fenotipo: Sarcoma de célula dendrítica folicular, de célula dendrítica interdigitante, etc.
- o Sarcoma histiocítico de células macrófagas (localizado o diseminado).



Las afecciones en piel son las segundas en frecuencia, y se manifiestan como: dermatitis seborreica, papulosa, escamosa, en el cuero cabelludo, la región del pañal, axilar o auricular posterior.

Otros órganos comprometidos pueden ser los ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo, pulmones y sistema nervioso central.²

El diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans puede resultar dificultoso debido a que es una enfermedad poco frecuente que puede afectar múltiples órganos. La HCL localizada en hueso, ganglios linfáticos, timo, hígado o bazo, puede confundirse con linfomas, tumores sólidos o metástasis. El compromiso cutáneo puede imitar una vasculitis o linfoma cutáneo.² En primer lugar, se deberá realizar una anamnesis completa y examen físico exhaustivo, evaluando todos los órganos posiblemente comprometidos. Como exámenes complementarios deben solicitarse: hemograma con recuento plaquetario, en el que se puede hallar anemia y trombocitopenia si existe afectación de la médula ósea, química con hepatograma, que puede evidenciar aumento de enzimas hepáticas secundario a cirrosis o fibrosis, y coagulograma que puede estar alterado por la afección hepática, función renal y ionograma, porque se pueden desarrollar alteraciones en el medio interno secundarias a diabetes insípida; como así también encontrar alteraciones en el proteinograma, eritrosedimentación y reactantes de fase aguda.

Dentro de los estudios por imágenes son de utilidad las radiografías de tórax, cráneo, columna vertebral, pelvis y huesos largos donde se pueden observar lesiones líticas con o sin márgenes escleróticas. Así mismo se puede evidenciar el compromiso óseo a través de la tomografía computarizada, que es de utilidad para valorar compromiso de la órbita y ocular. La ecografía abdominal es de gran utilidad principalmente para hallar hepato o esplenomegalia y evaluar la ecoestructura de todos los órganos, ya que puede alterarse en el caso de afección multisistémica. La resonancia magnética puede evidenciar compromiso a nivel abdominal, de la columna vertebral, médula ósea y sistema nervioso central.⁴

El diagnóstico definitivo se obtendrá con el estudio histopatológico de las lesiones, demostrando positividad CD1a de las células anómalas en el tejido fijado. Preferentemente se biopsiarán lesiones líticas a nivel óseo o cutáneo. El rasgo distintivo de todas las formas de HCL es la presencia de una proliferación clonal de células de

linaje monocítico que contienen los hallazgos en microscopía electrónica característicos de una célula de Langerhans, como el gránulo de Birbeck, un gránulo bilaminar con forma de raqueta de tenis, que cuando está presente en el citoplasma de las células anómalas en la HCL es diagnóstico de la enfermedad. El gránulo de Birbeck expresa un antígeno identificado hace poco tiempo, la langerina (CD207), que interviene en la presentación de antígeno a los linfocitos T. La expresión de CD207 está presente de manera uniforme en las lesiones HCL y, por tanto, se ha convertido en un marcador diagnóstico fiable adicional.⁵ La histología no distingue las formas agresivas de las localizadas, ya que el patrón es idéntico en ambas y por tanto solo tiene un carácter diagnóstico, pero no pronóstico.

El tratamiento de las Histiocitosis de células de Langerhans está protocolizado internacionalmente por la Sociedad Internacional del Histiocito, en el protocolo LCH-III, y contempla los siguientes grupos de riesgo:

Bajo riesgo

Lesiones en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica.

- Afectación exclusiva de piel.
- Lesión única en hueso.
- Afectación de un solo ganglio linfático.

Estos pacientes no reciben quimioterapia. Las lesiones osteolíticas se tratan mediante curetaje, con posible inyección de corticoides intralesional.

La afectación cutánea exclusiva requiere conducta expectante, con control clínico frecuente. La afectación ganglionar única mediante extirpación, con conducta expectante y control periódico.

Riesgo intermedio

- Pacientes con afectación ósea multifocal.
- Afectación localizada de "localizaciones especiales" (paranasal, parameningea, periorbitaria, mastoides, vertebral con extensión intraespinal).
- Afectación ganglionar múltiple.
- Diabetes insípida asociada a lesión ósea.

1. Fase de Inducción:

- Vinblastina 6 mg/m² IV, semanal (6 semanas).
- Prednisona 40 mg/m² VO en 3 dosis x 4 semanas. Disminuir dosis en 2 semanas.

El seguimiento se realiza con control clínico y radiológico. Si la respuesta es positiva se pasa a la fase de mantenimiento. Si la respuesta es intermedia se repite un curso de inducción. Si la respuesta es negativa se pasa al tratamiento de rescate.

2. Fase de mantenimiento:

- Vinblastina 6 mg/m² IV (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24).
- Prednisona 40 mg/m² VO en 3 dosis, días 1-5 (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24).
- La duración del tratamiento es de 6 meses.

Alto riesgo

Pacientes con afectación multisistémica, que a su vez se dividen en:

- Afectación multisistémica que incluye uno o más órganos de riesgo (médula ósea, pulmón, hígado). Éste constituye el grupo de verdadero alto riesgo.
- Afectación multisistémica que no implica órganos de riesgo.

El tratamiento se establece de la siguiente forma en cada grupo:

3. Fase de Inducción:

Incluye los mismos fármacos que en el grupo de riesgo intermedio, pero además se debe agregar mercaptopurina oral (50 mg/m²/día). El protocolo incluye la randomización para la administración de metotrexate endovenoso a altas dosis.

Se continúa con evaluación clínica y radiológica: Si la respuesta es positiva el paciente sigue con la fase de mantenimiento. Si la respuesta es intermedia se repite la inducción. Si la respuesta es negativa, se realiza tratamiento de rescate.

4. Fase de mantenimiento:

Es similar al protocolo de mantenimiento del grupo de riesgo intermedio, con pulsos de vinblastina y prednisona cada tres semanas, con la adición de mercaptopurina oral, y la randomización de la administración de metotrexate en pulsos.

Los pacientes que reciben cualquier esquema de quimioterapia deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* con *cotrimoxazol*.

Tratamiento de rescate

Cuando el tratamiento anterior no logra una correcta respuesta, se recomienda el tratamiento con 2-cloro-deoxiadenosina, a dosis de 5 mg/m²/día por 5 días, cada 3-4 semanas. Se trata de un análogo de las purinas, con capacidad de producir monocitopenia por su clara toxicidad para los monocitos.

Otros tratamientos posibles son la ciclosporina A, en combinación con gammaglobulina antitimo-cito y dexametasona. Sin embargo, en los casos refractarios a los fármacos se preconiza el trasplante alogénico de médula ósea, siempre que se disponga de un donante HLA compatible.^{3,6}

El pronóstico de la HCL es variable, y dependerá fundamentalmente de la extensión de la enfermedad. Cuando la afección se encuentra limitada a la piel, el esqueleto, o a ganglios linfáticos, el pronóstico es excelente. En cambio, en la enfermedad multisistémica, el curso es impredecible, abarcando desde la resolución espontánea hasta la muerte. La respuesta al tratamiento inicial es un importante factor pronóstico.

Por otro lado, aquellos pacientes con enfermedad multisistémica, sin compromiso de órgano blanco, presentan altas tasas de supervivencia (95%), mientras que aquellos con compromiso de estos órganos presentan un riesgo aumentado de mala respuesta.⁷

CONCLUSIONES

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara, se produce por una respuesta inflamatoria excesiva, pero ineficaz, del sistema inmune. Puede presentarse en cualquier grupo etario, afectando a una gran variedad de órganos que dan origen a manifestaciones clínicas diversas. Es importante realizar una evaluación completa de los pacientes afectados en búsqueda de enfermedad sistémica, a fin de ofrecerles la terapéutica adecuada.

Agradecimientos

- Médicos de planta de Unidad 7, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
- Servicio de Oncología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- Dra. Cecilia Robledo, Instructora de Residentes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrando Barberá J, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Moraga Llop F. Protocolos de Dermatología. 2^{da} Ed. Madrid: AEP 2007: 165-72. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/histiocitosis.pdf>.
2. Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. Hematología 2014; 18(1):60-6.
3. Mc Clain K, Newburger P, Rosmarin A. Clinical manifestations pathologic features and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. Fecha de acceso: Mayo 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic>.
4. Mc Clain K, Newgurger P, Rosmarin A. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. Fecha de acceso: Mayo 20019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis>
5. Ladisch S. Síndrome de Histiocitosis infantiles. En: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, et al, Nelson Tratado de Pediatría. Ed 20 Barcelona: Editorial Elsevier; 2016. Págs. 2592-7.
6. Monsereenusorn C, Rodríguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 2015; 29(5):853-73.
7. Histiocyt Society. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis. Disponible en: <https://histiocytesociety.org/pages/2011-hs---lch-iv>.