

# Histiocitosis de células de Langerhans

*Langerhans cell histiocytosis.*

**Ana Milena Toro,<sup>1</sup> Rodrigo Restrepo,<sup>2</sup> Amparo Ochoa.<sup>3</sup>**

1. Dermatóloga. Universidad Pontificia Bolivariana. UPB.

2. Patólogo. Instructor asociado de patología y dermatopatología. UPB.

3. Dermatóloga y docente de dermatología pediátrica. Universidad de Antioquia.

**Correspondencia:**

Ana Milena Toro Giraldo

Email: anatoro@une.net.co

Recibido: Agosto 11 de 2008

Aceptado: Noviembre 25 de 2008

No se reportan conflictos de intereses..

## Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación clonal anormal de células con un immunofenotipo positivo para S-100, CD1a y presencia de gránulos de Birbeck en el citoplasma. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables desde una enfermedad multisistémica aguda con alta mortalidad hasta una forma crónica de curso más benigno.

Se presenta una revisión sobre la fisiopatología, hallazgos clínicos y algunos conceptos importantes acerca del diagnóstico y tratamiento de las histiocitosis.

**PALABRAS CLAVE:** Histiocitosis, células de Langerhans, granuloma eosinófilo, manifestaciones cutáneas.

## Summary

Langerhans cell histiocytosis is a clonal abnormal proliferation of cells with a positive immunophenotype for S-100 and CD1a and intracytoplasmic Birbeck granules. It is characterized by variable clinical manifestations from an acute multisystemic disease with high mortality to chronic form with a more benign course.

A review about physiopathology, clinical findings and some important concepts about the diagnosis and treatment is presented.

**KEY WORDS:** Histiocytosis, Langerhans cells, eosinophilic granuloma, skin manifestations.

## Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación clonal anormal de células de Langerhans, las cuales se originan en la médula ósea, probablemente a partir de la unidad formadora de colonias del granulocito macrófago GM-CFU CD34+. Los estadios intermedios de su desarrollo son desconocidos, pero se ha sugerido que el GM-CSF, la IL-3 y el TNF $\alpha$  inducen las células CD34+ a desarrollar los hallazgos fenotípicos de las células de Langerhans y controlan su migración a la piel.<sup>1-4</sup>

Las células de Langerhans son células dendríticas intraepidérmicas cuyo papel principal es la presentación de antígeno a las células T efectoras. Se localizan en la capa

suprabasal de la epidermis y en la dermis. Típicamente estas células tienen procesos dendríticos, los cuales se extienden entre los queratinocitos y hacia la unión dermoepidérmica; un núcleo lobulado y un citoplasma claro donde se encuentran los característicos gránulos de Birbeck (inclusiones en raqueta) que constituyen un hallazgo ultraestructural específico de esta célula.<sup>5</sup>

Las células de Langerhans expresan varios antígenos de leucocitos y macrófagos que incluyen el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I (HLA-A, B, C), CMH clase II (HLA-D), CD1a, CD1b, CD18 ( $\beta 2$  integrina), CD29 ( $\beta 1$  integrina), CD45, CD25 y CD4. También expresan proteína S-100, vimentina, E-caderina, y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1.

Marcador	LC	IDC	FDC	Macrófagos	Células B	Células T
CMH II	++	+	-	+	+	-
FCR	+	-	-	+	+/-	-
CD21	-	-	++	+	+	-
CD35	-	-	++	+	+	-
CD2	-	-	-	-	-	+
CD4	+	-	-	+	-	+
CD1a	+	-	-	-	-	(+)*
CD68	-	-	-	+	-	-
Proteína S-100	+	+	-	+/-	-	-/+
CD3	-	-	-	-	-	+
CD20	-	-	-	-	+	-
Lisozima	-	-	-	+	-	-
Fagocitosis	-	-	-	+	-	-
Esterasas no específicas	-	-	-	+	-	-

FCR: receptores Fc para IgG (incluye CD32, CD64 y CD16 en algunas células).

LC: células de Langerhans.

IDC: células dendríticas interdigitantes.

FDC: células dendríticas foliculares.

\*CD1a es expresado en los timocitos corticales, pero está ausente en las células T maduras.

**TABLA 1:** Marcadores inmunofenotípicos de los macrófagos y las células dendríticas.

Tomado de Jaffe E.S. *et al.* World Health Organization Classification of tumors. IARC Press: Lyon 2001.

El anticuerpo anti CD1a es el marcador más específico para identificar las células de Langerhans en muestras de tejidos.<sup>5,6</sup> (**Tabla 1**).

## Clasificación

Los desórdenes histiocíticos han sido presentados en varios esquemas de clasificación a lo largo del tiempo.<sup>4,7,8</sup> El sistema de clasificación más utilizado es el desarrollado por la Sociedad del Histiocito, la cual divide los desórdenes histiocíticos así:

**Clase I:** histiocitosis de células de Langerhans.

**Clase II:** histiocitosis del sistema fagocítico mononuclear.

**Clase III:** desórdenes histiocíticos malignos.

## Historia<sup>2-10</sup>

La enfermedad de Letterer-Siwe, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo fueron descritos a principios del siglo XX. En 1953 Lichtenstein sugirió que estas tres entidades formaban parte del espectro de una misma enfermedad y la denominó Histiocitosis X, debido a que la naturaleza específica de los histiocitos involucrados era desconocida.

En 1973, Nezelof y colaboradores reportaron que las lesiones de histiocitosis X se debían a una proliferación de células histiocíticas del sistema de células de Langerhans. El nombre de la enfermedad fue entonces cambiado a histiocitosis de células de Langerhans. En 1978 Hashimoto y Pritzker describieron la reticulohistiocitosis autorresolutiva congénita. Posteriormente, estudios ultraestructurales e inmunológicos permitieron confirmar que las células involucradas en esta entidad eran células de Langerhans y por tal razón en 1987 fue incluida por el grupo de estudio de la Sociedad del Histiocito dentro de la clasificación de las histiocitosis de células de Langerhans.

## Patogénesis

La patogénesis de la histiocitosis de células de Langerhans continúa siendo desconocida. Sin embargo, se ha demostrado que esta entidad representa una respuesta proliferativa clonal de células que comparten el fenotipo de las células de Langerhans; lo que no es claro aún es si la respuesta celular representa un fenómeno reactivo o neoplásico.<sup>11-18</sup> Los argumentos a favor de un fenómeno neoplásico son:<sup>12-15</sup>

- Derivación de la médula ósea de las células de HCL.
- Expansión clonal de las células de HCL pero no de

las células T lesionales.<sup>11,12</sup>

- Demostración de anomalidades citogenéticas.<sup>13</sup>
- Hallazgo de casos familiares.<sup>19</sup>
- Incidencia más alta que la esperada de neoplasias en los pacientes con HCL.
- La efectividad clínica de algunos medicamentos antimitóticos.

Los argumentos a favor de un fenómeno reactivo son:<sup>2,12-15</sup>

- La presencia de proliferación clonal no siempre sugiere malignidad.
- Las células de HCL son altamente diferenciadas.
- Escasez de figuras mitóticas.
- Los casos familiares son extraordinariamente raros.
- La alta probabilidad de supervivencia, particularmente en pacientes mayores de dos años de edad en el momento del diagnóstico y sin disfunción orgánica.
- Casos raros de remisiones espontáneas.<sup>20</sup>
- Ausencia de aneuploidia en las lesiones de HCL en la citometría de flujo.
- Organización histológica de aspecto granulomatoso.

Ha sido sugerida una etiología viral, pero en estudios en los que se analizaron las muestras de HCL con hibridización *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa no se encontró evidencia de adenovirus, citomegalovirus, herpesvirus, parvovirus ni del virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>21</sup>

Por otro lado, se ha observado que las células de HCL son frenadas en un estadio de inmadurez y de activación parcial<sup>13,15,18</sup> y presentan alteraciones en la regulación de la división celular. Sus interacciones aberrantes con las células T se deben a:<sup>15</sup>

- Elevada expresión de moléculas coestimulatorias.
- Alta producción de diversas citoquinas que incluyen GM-CSF, moléculas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IFN  $\alpha$ ), moléculas antiinflamatorias (IL-10) y varias quimoquinas.
- Moderada expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, lo cual puede alterar su función de presentación antigénica.

Finalmente, algunos autores han postulado que la respuesta aparentemente autosostenida de las células de HCL puede indicar una incapacidad en la transición de la respuesta inmune innata hacia la respuesta inmune adaptativa. Este bloqueo podría ser causado por la acción inhibitoria de algunas de las moléculas liberadas en la tormenta de citoquinas que se presenta en la HCL.

## Epidemiología

La HCL puede presentarse en cualquier edad, desde el periodo neonatal a la edad adulta. El pico de incidencia

está entre el primero a tercer año de vida. La incidencia estimada anual es de 4 por millón y puede ser tan alta como 5.4 por millón. Los hombres son afectados con mayor frecuencia que las mujeres, en una relación 2:1.<sup>22</sup>

Aunque existen reportes en gemelos o en hermanos, hay poca evidencia que soporte un componente genético. No se ha asociado con ninguna raza en particular; sin embargo, el patrón de la enfermedad puede variar en diferentes grupos étnicos.<sup>22</sup>

## Asociación con neoplasias malignas

Se han encontrado dos patrones de asociación entre la HCL y la aparición de neoplasias malignas:

- En primer lugar, se ha observado un aumento en la incidencia de tumores sólidos y leucemia en pacientes tratados para HCL. Se sospechó que el aumento en la incidencia de leucemias en este grupo podría ser consecuencia del tratamiento de la HCL.<sup>23</sup> Por otro lado, se ha descrito en un gran número de pacientes el desarrollo de tumores sólidos en el campo de irradiación relacionado con el tratamiento de la HCL.<sup>23</sup>
- En segundo lugar, puede haber un incremento en la posibilidad de desarrollar HCL en aquellos pacientes con antecedente de LLA o tumores sólidos. En una serie de doce casos, siete pacientes desarrollaron LLA previo al diagnóstico de HCL. Así mismo, en otra serie de nueve pacientes con tumores sólidos que posteriormente desarrollaron HCL, cuatro fueron retinoblastomas.<sup>23</sup>

## Hallazgos generales

El espectro clínico general de la HCL incluye compromiso de la piel y las mucosas, las uñas, el hueso, la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el pulmón, el tracto gastrointestinal inferior, el sistema endocrino y el sistema nervioso central.

## Piel y mucosas

Las lesiones cutáneas son comunes (40% de las HCL) y frecuentemente la manifestación inicial de la enfermedad. La piel puede ser el único sitio comprometido; sin embargo, los pacientes que se presentan con HCL limitada a la piel pueden progresar y presentar compromiso de otros órganos.<sup>24</sup> Las localizaciones más frecuentes son el cuero cabelludo, el tronco, el área del pañal y las áreas flexurales<sup>10</sup> (**FIGURA 1**). Las lesiones iniciales consisten en pápulas rosadas o cafés que con el tiempo pueden llegar a ser confluentes, descamativas y costrosas. La cara, el área paranasal y las áreas preauriculares están frecuen-



**FIGURA 1:** Histiocitosis de células de Langerhans.  
Compromiso de cuero cabelludo (a), cuello (b), pecho (c) y glúteos (d)

temente comprometidas. El cuero cabelludo es la localización más característica.<sup>3</sup> El compromiso es difuso, con parches eritematosos descamativos, no pruriginosos, escamas grasiendas, muy similar a una dermatitis seborreica. Puede verse con frecuencia petequias y pequeñas erosiones con costras serosas que causan sensibilidad del cuero cabelludo. Las lesiones pueden coalescer y en casos severos resultar en alopecia. La remoción de la escama o la costra puede producir sangrado, lo cual representa un signo útil para el diagnóstico.<sup>10,24</sup>

Las áreas flexurales son el segundo sitio más comprometido, por lo general en los pliegues inguinales, el área perianal, el área inframamaria (mujeres), el cuello y las axilas.<sup>24</sup> Inicialmente la erupción es maculopapular eritematosa, pero pueden aparecer rápidamente erosiones y áreas de ulceración con secreción serosa persistente.

En el tronco las lesiones se localizan en la parte media de la espalda, respetando los hombros. En esta área los principales diagnósticos diferenciales son la psoriasis gutata y la pitiriasis rosada. En niños y particularmente en pacientes trombocitopénicos esta erupción puede ser frecuentemente purpúrica. Pueden llegar a desarrollarse lesiones nodulares en las áreas periorificiales

o en las encías.<sup>10</sup> Los pacientes con compromiso óseo o de los ganglios linfáticos periféricos pueden desarrollar lesiones cutáneas sobre los sitios comprometidos, principalmente el cuello y las axilas. La piel muestra eritema con induración y pueden aparecer senos de drenaje crónico cuando la enfermedad es severa.<sup>3,24</sup>

Otros hallazgos incluyen el compromiso de la cavidad oral, principalmente periodontal, afectando particularmente las áreas molares inferiores con infiltración de las encías. El compromiso ungual es raro. Más frecuente en niños, puede afectar las uñas de las manos o de los pies con presencia de surcos longitudinales, estrías pigmentadas y purpúricas, hiperqueratosis, engrosamiento subungueal, pústulas subungueales, paroniquia, onicorrexis, onicolisis y distrofia ungual permanente. Aunque el compromiso ungual ha sido propuesto como uno de los signos de pronóstico desfavorable no hay evidencia suficiente para soportar su uso como marcador pronóstico independiente.<sup>10,25</sup>

## Hueso

Las lesiones óseas son la manifestación más frecuente de la HCL (80%) y se asocian con buen pronóstico. El com-

promiso óseo aislado ocurre en el 50%-60% de los casos y es más frecuente en niños mayores y adultos jóvenes. Las lesiones óseas con frecuencia son asintomáticas; sin embargo, puede ocurrir inflamación y dolor local, deformidad ósea o fracturas patológicas. En el 30% de los casos suelen desarrollarse sólo una o dos lesiones y puede ocurrir resolución espontánea en unos pocos meses o en años.<sup>10,26</sup>

Los huesos afectados con mayor frecuencia son el cráneo, los huesos largos y los huesos planos. El compromiso craneal consiste en lesiones en sacabocado únicas o múltiples observadas con la radiografía simple. Puede ocurrir necrosis de la mastoides con otitis media crónica y otitis externa. El compromiso de la mastoides simula una mastoiditis infecciosa y la extensión al oído medio causa sordera por destrucción de los huesecillos. El compromiso del hueso mandibular causa destrucción y se acompaña de inflamación gingival, dientes flotantes y dolor. El compromiso orbital puede llevar a proptosis.<sup>10,26</sup> En las vértebras pueden observarse fracturas por colapso de los cuerpos vertebrales. Los huesos largos también pueden estar afectados y se observan lesiones líticas con bordes bien demarcados e irregulares. Los cambios radiográficos pueden ser evidentes aun por largos períodos después que la enfermedad ha sido adecuadamente tratada o ha ocurrido remisión espontánea.<sup>3</sup>

Para la evaluación del compromiso óseo la radiografía simple es la piedra angular en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HCL. La gammagrafía ósea es útil como un examen complementario para resaltar los sitios activos de HCL y monitoreo de la respuesta al tratamiento. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética con gadolinio pueden definir anomalías que no pueden ser evaluadas a través de otras modalidades; su uso se recomienda para resolver interrogantes clínicos específicos que puedan afectar las decisiones del tratamiento.<sup>27</sup>

## Médula ósea

El compromiso de la médula ósea es raro y ocurre de forma tardía en el curso de la enfermedad. Su disfunción puede llevar a anemia, leucocitopenia, trombocitopenia o pancitopenia, principalmente en pacientes con enfermedad diseminada.<sup>10,26</sup>

## Hígado y bazo<sup>10</sup>

El hígado y el bazo están comprometidos en el 15%-50% de los pacientes con HCL (**FIGURA 2**). La hepatoesplenomegalia puede deberse a infiltración portal con células de Langerhans, hiperplasia de células de Kupffer o a una compresión de los ganglios portales con hepatopatía obstructiva. Clínicamente puede observarse colestasis inicial leve (elevación de fosfatasa alcalina, transaminasas,

gamma glutamil transpeptidasa). Puede encontrarse ascitis, ictericia y prolongación del tiempo de protrombina. La presencia de esplenomegalia puede incrementar la gravedad de la trombocitopenia.

## Ganglios linfáticos

Pueden estar comprometidos en un pequeño número de pacientes con HCL. Se manifiesta en forma inicial en un porcentaje menor al 10% de los niños y su presencia puede ser parte de una enfermedad diseminada o estar asociado sólo con enfermedad local de la piel o el hueso adyacente. Los ganglios linfáticos cervicales son los más afectados y su crecimiento puede ser masivo.<sup>26</sup>

## Pulmón<sup>3,10,26</sup>

El compromiso pulmonar es frecuente, especialmente en pacientes con enfermedad multisistémica. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, dolor torácico y taquipnea con retracción intercostal, asociado con fiebre y pérdida de peso. De manera tardía puede haber formación de bulas que pueden llevar a neumotórax. También pueden ocurrir cambios enfisematosos con fibrosis intersticial difusa. Los hallazgos radiológicos pueden mostrar micronódulos difusos y tardíamente un patrón reticulonodular o miliar intersticial. La tomografía axial computarizada es de ayuda para definir el grado de compromiso pulmonar e identifica el compromiso pulmonar en un estadio más



**FIGURA 2:** Histiocitosis de células de Langerhans. Presencia de hepatopatía y esplenomegalia.

temprano que los rayos X. La presencia de opacidades nodulares, quistes de pared gruesa y opacidades en vidrio esmerilado representa enfermedad activa; los quistes de pared delgada y las lesiones enfisematosas son secuelas.

Para diagnosticar HCL a través del lavado bronco alveolar, más de un 5% de las células de Langerhans deben ser detectadas por microscopía electrónica o inmunotinción.

## Tracto gastrointestinal

Este es un sitio inusual de compromiso de HCL en la niñez.<sup>26</sup> Puede presentarse con manifestaciones no específicas, tales como dolor abdominal, vómito, diarrea, hematoquezia, úlcera duodenal o enteropatía perdedora de proteínas. El retardo en el crecimiento puede ser el resultado de malabsorción. Estos síntomas pueden ser debidos a infiltración masiva de la mucosa intestinal e indican un pobre pronóstico. Los estudios radiológicos pueden mostrar segmentos estenóticos y dilatados en el intestino delgado y en el colon. El diagnóstico es confirmado con biopsia.<sup>10</sup>

## Sistema endocrino

La diabetes insípida es la manifestación endocrina más común y se observa por lo general en pacientes con compromiso craneofacial y enfermedad multisistémica. Este riesgo aumenta cuando la enfermedad permanece activa por un largo periodo o cuando se reactiva.<sup>28</sup>

Debe sospecharse en niños con HCL que empiezan a presentar poliuria y polidipsia masiva. Puede ocurrir antes o concomitantemente con el desarrollo de otras manifestaciones de HCL. En la mayoría de los casos se

presenta en un tiempo promedio de 10-12 meses después del comienzo de la enfermedad. El diagnóstico debe evaluarse a través de la prueba de deprivación de agua y de la medición de vasopresina plasmática o urinaria; adicionalmente, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética con gadolinio pueden mostrar engrosamiento de la región hipotálamo hipofisiaria y alteraciones óseas.<sup>10,26</sup>

El páncreas, la glándula tiroides y las gónadas también pueden presentar infiltración por las células de Langerhans. El timo es con frecuencia afectado y el crecimiento tímico puede ser visible en la radiografía de tórax habitual. Por último, puede haber deficiencia de hormona de crecimiento causada por compromiso pituitario anterior o retardo del crecimiento debido al tratamiento con esteroides sistémicos y quimioterapia, malabsorción y enfermedad general.<sup>10</sup>

## Sistema nervioso central

El compromiso cerebral no es común. Las manifestaciones clínicas son progresivas y más frecuentes en pacientes con compromiso del cráneo y diabetes insípida. El sitio más afectado es la región hipotálamo hipofisiaria, lo cual puede dar lugar a varias endocrinopatías. El compromiso hipotalámico puede causar panhipopituitarismo anterior sin diabetes insípida. Otros hallazgos clínicos pueden incluir déficit intelectual progresivo, encefalopatía, paraplejia y tetraplejia espástica, ataxia, signos piramidales, tremor, disartria, visión borrosa o déficit de pares craneanos. Los síntomas cerebelosos son la manifestación neurológica más común. Los estudios con tomografía computarizada o resonancia magnética per-

Enfermedad	Edad	Compromiso cutáneo	Hallazgos clínicos	Curso	Pronóstico
Letterer Siwe	30% < 6m < 2 años	~ 90 – 100%	Fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia, pancitopenia, lesiones óseas y pulmonares	Agudo	Tasa de Mortalidad 50-66%
Hand Schüller Christian	2 - 6 años	~30%	Lesiones óseas osteolíticas, diabetes insípida exoftalmos, otitis	Subagudo a crónico	Tasa de Mortalidad <50%
Granuloma eosinófilo	5 – 30 años	<10%	Lesiones óseas o cutáneas solitarias	Crónico	Favorable
Hashimoto Pritzker	Congénita	100%	Solo lesiones cutáneas No hay lesiones mucosas. Ausencia de hallazgos sistémicos.	Autoresolutivo en un periodo de 3 – 4 meses*	Excelente

**TABLA 2:** Características de las histiocitosis de células de Langerhans

Modificado de Zelger B, et al. Langerhans cell histiocytosis. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (Eds.): World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press: Lyon 2006. p: 217 - 219.

\*Las recurrencias no son usuales. Sin embargo, es prudente realizar evaluaciones periódicas porque existen algunos reportes de pacientes en quienes las lesiones han presentado recurrencias asociadas con compromiso óseo y diabetes insípida.<sup>31,32</sup>

miten caracterizar el tipo de lesión y definir el manejo.<sup>10</sup>

## Presentaciones clínicas

La HCL comprende cuatro subtipos clínicos que incluyen:

- Enfermedad de Letterer- Siwe.
- Enfermedad de Hand – Schüller – Christian.
- Granuloma eosinófilo.
- Enfermedad de Hashimoto Pritzker.

Aunque muchos pacientes pueden ser clasificados en alguno de los anteriores subtipos, puede haber considerable sobreposición clínica, siendo las manifestaciones clínicas de cada subtipo altamente variables, lo cual puede crear dificultades en el diagnóstico. Algunos consideran que se trata de una única enfermedad con un amplio espectro clínico y un curso altamente variable (**Tabla 2**).<sup>29,30</sup>

### Diagnóstico presuntivo

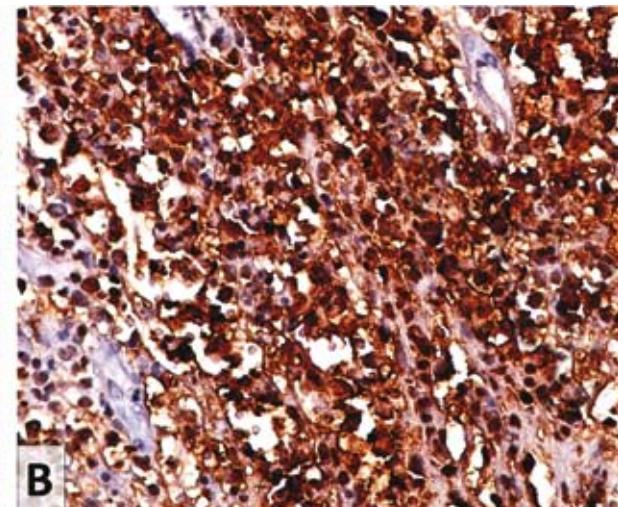
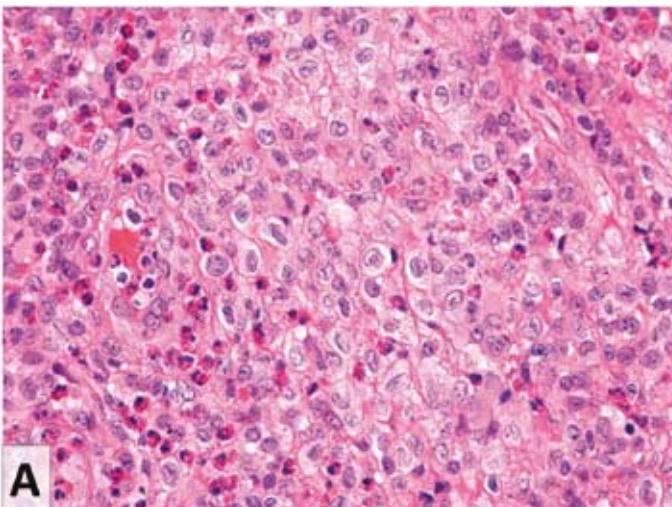
Morfología en el microscopio de luz, más 2 ó más tinciones suplementarias positivas para:

- 1) ATP-asa
- 2) S-100
- 3) alfa-D-manosidasa
- 4) Lectina

### Diagnóstico definitivo

Morfología en el microscopio de luz (**FIGURA 3A**), más gránulos de Birbeck en la célula lesional con microscopía electrónica y/o tinción positiva para CD1a (**FIGURA 3B**) en las células lesionales

**TABLA 3:** Criterios para el diagnóstico histopatológico.



**FIGURA 3:** Histiocitosis de células de Langerhans. A. Coloración de hematoxilina eosina. Hay un infiltrado difuso de células histiocíticas con núcleo reniforme, citoplasma rosado y numerosos eosinófilos. B. Inmunohistoquímica con CD1a la cual muestra positividad difusa en las células histiocíticas

En un estudio retrospectivo de 34 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans del Instituto Nacional de Cancerología,<sup>33</sup> en Bogotá DC, publicado recientemente, se encontró compromiso multisistémico en el 47% de los pacientes, seguido por enfermedad monostótica en el 29,4% de ellos. La lesión dermatológica más frecuente fue la erupción papular en el 23,5% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron dolor local óseo (29,4%), síntomas generales (26,5%), cojera y adenopatías (23,5%).

Al diagnóstico inicial se encontraron comprometidos el sistema óseo en 27 pacientes (79,4%); la piel, en catorce (41,2%); los órganos linfáticos, en nueve (26,5%); el sistema endocrino, en seis (17,6%); y el hígado, en cinco de los casos estudiados (14,5%). Durante la evolución los sistemas afectados con mayor frecuencia fueron: el sistema óseo en treinta pacientes (88,2%); la piel, en catorce (41,2%); y el sistema endocrino, en once de los casos (32,4%).

## Diagnóstico

Debido a su amplio y variable espectro clínico, el diagnóstico de HCL debe ser confirmado con los hallazgos histopatológicos. La Sociedad del Histiocito fijó unos criterios para el diagnóstico los cuales se especifican en la **TABLA 3**.<sup>34,35</sup>

Una vez establecido el diagnóstico se debe realizar una evaluación diagnóstica basal que debe incluir una completa historia clínica y examen físico; adicionalmente se deben realizar los exámenes indicados en la **TABLA 4**.<sup>34</sup>

De acuerdo con los hallazgos encontrados en la evaluación diagnóstica basal, se debe realizar exámenes

Evaluación diagnóstica basal
Cuadro hemático completo
Ferritina sérica
Eritrosedimentación
TP, TPT
Pruebas de función hepática
Proteínas totales y albúmina
Pruebas de función renal
Uroanálisis
Rx tórax PA y lateral
Rx esquelética completa
Ecografía abdominal
Aspirado de médula ósea (solo en compromiso multisistémico)

TABLA 4: Evaluación diagnóstica basal.

adicionales (TABLA 5).<sup>34</sup> Finalmente, se debe definir si existe disfunción orgánica de acuerdo con la presencia o ausencia de anormalidades en el estudio hematológico, las pruebas de función hepática o hallazgos pulmonares, así:<sup>2, 34</sup>

### Disfunción hepática

- Hepatomegalia (>3cm confirmada por ecografía).
- Hipoproteinemia (proteínas totales < 5.5 mg/dL y/o albúmina < 2.5 g/dL), o edema, o ascitis, y/o hiperbilirrubinemia (Bb sérica total > 1.5 mg/dL).
- Diagnóstico histopatológico.

### Disfunción pulmonar

- Taquipnea y/o disnea, cianosis, neumotórax o derrame pleural atribuible a la enfermedad.
- Cambios típicos en la TAC pulmonar de alta resolución.
- Diagnóstico histopatológico.

### Disfunción hematopoyética (con compromiso de la médula ósea o sin él\*)

- Anemia (Hb <10 g/dL no debido a deficiencia de hierro o a una infección subyacente).
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4000/ $\mu$ L).
- Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ $\mu$ L).

\*El compromiso de la médula ósea es definido como la demostración de células CD1a en el aspirado de médula ósea.

### Pronóstico y seguimiento

Clásicamente el curso de la enfermedad de Letterer – Siwe es rápido y fatal; para la enfermedad de Hand – Schüller – Christian el curso es prolongado pero progresivo y

Indicación	Estudio
Rx tórax anormales, síntomas respiratorios	TAC AR pulmonar, pruebas de función pulmonar, considerar exámenes adicionales
Malabsorción	Endoscopia + biopsia
Disfunción hepática	Ecografía, biopsia
Anormalidades neurológicas o visuales	RM cerebral contrastada
Poliuria, polidipsia, baja estatura, síndromes hipotalámicos	RM cerebral contrastada, pruebas hormonales, evaluación por endocrinología
Compromiso gingival, pérdida de dientes	Rx panorámica mandíbula, TAC mandibular, evaluación por cirugía maxilofacial
Otorrea, sordera	Evaluación por otorrinolaringología

TABLA 5: Evaluación diagnóstica según indicación.

es fatal en aproximadamente el 50% de los pacientes no tratados; para el granuloma eosinófilo el curso es crónico y benigno; y para la enfermedad de Hashimoto – Pritzker es autorresolutivo. Las causas más frecuentes de muerte son el compromiso pulmonar, el de médula ósea y las infecciones intercurrentes.<sup>2</sup>

En la serie descrita de 34 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, durante un periodo de seguimiento promedio de 3.48 años, el 20.5% de los pacientes murieron en un periodo inferior a tres años, de ellos, el 71.4% tenían enfermedad multisistémica.<sup>33</sup>

Los principales parámetros en los cuales se basa la evaluación del pronóstico son:<sup>2,10,36,37</sup>

- La edad de los pacientes al momento del diagnóstico (los niños menores de dos años tienen peor pronóstico).
- El número de órganos comprometidos.
- Presencia de disfunción orgánica.
- La respuesta al tratamiento dentro de las primeras seis semanas.

El seguimiento se debe hacer cada seis meses, pero cuando existe algún compromiso orgánico específico se debe hacer mensual.<sup>10</sup>

### Tratamiento

La elección del tratamiento debe estar basada en la edad del paciente, la extensión de la enfermedad y la localización de las lesiones.<sup>1,2,38</sup>

La Sociedad del Histiocito definió tres estadios:

- Enfermedad de un solo sistema (incluye el compromiso de un solo órgano).
- Enfermedad multisistémica.

Enfermedad de un sólo sistema		Enfermedad multisistémica
Piel		Huesos
Niños	Adultos	
Observación.	Mostaza nitrogenada tópica.	Cirugía.
Corticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica.	PUVA.	Glucocorticoïdes intralesionales.
	Láser CO <sub>2</sub> .	Radioterapia.
	Talidomida.	Monoquimioterapia. (en múltiples lesiones óseas).
	Isotretinoína.	

**TABLA 6:** Tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans

Modificado de Caputo R. Langerhans Cell Histiocytosis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 6 ed. Mc Graw Hill, p 1581 - 1589

- Enfermedad multisistémica con evidencia de disfunción orgánica.

En los niños, la enfermedad de un solo sistema limitada a la piel se puede manejar en algunos casos con observación sin tratamientos añadidos, debido a la posibilidad de remisión espontánea. Otras opciones incluyen corticoides tópicos; si las lesiones son persistentes, la mostaza nitrogenada tópica puede ser un tratamiento efectivo, este consiste en la aplicación diaria de mostaza nitrogenada diluida en agua a una concentración de 20 mg/dL.<sup>38-40</sup> En casos resistentes están indicados los corticoides sistémicos.<sup>2</sup>

En los adultos las opciones de tratamiento para la enfermedad limitada a la piel incluyen la mostaza nitrogenada tópica; adicionalmente se ha obtenido mejoría significativa con PUVA terapia en algunos reportes de casos.<sup>37,38</sup> La terapia con láser de CO<sub>2</sub> se ha sugerido en el granuloma eosinófilo periorificial.<sup>2</sup> En varios reportes de casos el uso de talidomida es otra alternativa que ha mostrado ser efectiva para inducir remisión de las lesiones cutáneas.<sup>41,42</sup> En otro caso se obtuvo una remisión completa de las lesiones cutáneas después de la terapia con isotretinoína oral a una dosis de 1.5 mg/k/día por un lapso de nueve meses, con un periodo libre de recurrencias y compromiso visceral de cinco años.<sup>43</sup>

La enfermedad multisistémica ha sido tratada tradicionalmente con terapia sistémica. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el tratamiento más efectivo y seguro. El análisis de tres grandes ensayos clínicos publicado en los años 90 demostró una alta tasa de respuesta (del 50%- 79%), una menor tasa de reactivación de la enfermedad (del 49% al 68%) y una probabilidad mucho menor de desarrollar diabetes insípida (15% frente a 42%) en aquellos pacientes con un complejo régimen

de tratamiento con varios fármacos como vinblastina, etopósido, prednisolona, mercaptopurina y en algunos metrotexato, frente a los pacientes tratados únicamente con etopósido o vinblastina.<sup>1,37</sup> Además se encontraron otros hallazgos importantes:

- Se demostró que la falta de respuesta tras seis semanas de tratamiento indicaba un pronóstico desfavorable.
- Los pacientes con enfermedad multisistémica, pero con más de dos años de edad en el momento del diagnóstico, y sin afectación del sistema hematopoyético, hígado, pulmones o bazo, tenían una probabilidad de supervivencia del 100%.

Estos descubrimientos son importantes porque pronostican que cada paciente puede requerir un tratamiento específico; es decir, que a los pacientes de alto riesgo se les puede administrar un tratamiento más enérgico, mientras que en los de bajo riesgo se puede utilizar un protocolo menos fuerte.<sup>1</sup>

En casos refractarios y avanzados de HCL han sido utilizados ciclosporina, interferón-  $\alpha$ , metotrexate, clorambucil, ciclofosfamida, daunorubicina, procarbazina, clormetina,  $\beta$ -mercaptopurina y 2-Clorodioxiadenosina (2CdA). Para los pacientes con enfermedad más grave puede llegar a ser necesario el trasplante de médula ósea, de células madre hematopoyéticas, hepático o pulmonar.<sup>1,2,38</sup>

En la serie de casos del Instituto Nacional de Cancerología, aquellos con enfermedad localizada o limitada a la piel fueron tratados con corticoides tópicos, radioterapia, criocirugía o corticoides orales, mientras que la mayoría de los casos con compromiso multisistémico o enfermedad diseminada fueron tratados con prednisolona y vinblastina o etopósido.<sup>33</sup>

## Referencias

1. Goodman WT, Barrett TL. Histiocytoses. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) Dermatology 2<sup>a</sup> Edición. Elsevier, España 2007. p 1395 -400.
2. Caputo R, Gelmetti C. Langerhans Cell Histiocytosis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al* (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7 ed. Mc Graw Hill 2007; p 1414 - 24.
3. Chu AC. Histiocytoses. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology 7 ed. Blackwell Science 2004; vol 3 p: 52.1 – 52.33.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, *et al*. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol. 1997;29 :157- 66.
5. The structure and function of skin. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations. 3 Ed. Elsevier Mosby. 2005 p 16 – 8.
6. Histiocytic disorders. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations. 3 Ed. Elsevier Mosby. 2005 p 1457 – 84.
7. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987; 1: 208–9.
8. Histiocytic and Dendritic Cell Neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.): World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001;p: 273 - 89.
9. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. Historical review the Langerhans cell histiocytosis x files revealed. Br J Haematol 2002; 116: 3 – 9.
10. Cambazard F, Stephan JL. The histiocytoses, Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis. In: Harper J, Orange A, Prose N (Eds). Textbook of pediatric dermatology 2 ed. Blackwell Science 2006; vol 2 p: 1699 – 721.
11. Willman CL, Busque L, Griffith BB, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) a clonal proliferative disease. N Engl J Med 1994; 331:154-60.
12. Willman CH, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 407 – 16.
13. McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. Atypical Cellular Disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004; 283-96.
14. Nezelof C, Basset F. An Hipótesis Langerhans Cell Histiocytosis: The failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 398 – 400.
15. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, Hogendorn P, Egeler RM. Langerhans-cell histiocytosis "insight into DC biology". Trends Immunol 2003; 24: 190 – 6.
16. Fadeel B, Henter J. Langerhans-cell Histiocytosis: neoplasia or unbridled inflammation?. Trends Immunol 2003; 24: 409 – 10.
17. Chu T. Langerhans cell histiocytosis. Australas J Dermatol 2001; 42: 237– 42.
18. Geissmann F, Lepelletier Y, Frajtag S, Valladeau J, Bodemer C, Debre M, *et al*. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2001; 97: 1241 – 8.
19. Aricoa M, Nichols K, Whitlock JA, Arceci R, Haupt R, Mittler U. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. Br J Haematol 1999; 107: 883- 8.
20. Broadbent V, Pritchard J, Davies EG, Levinsky RJ, Atherton DJ, Heaf D, *et al*. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. Lancet 1984;1:253-4.
21. McClain k, Weiss R. Viruses and Langerhans cell Histiocytosis: is there a link? Br J Cancer 1994; 70: S34- S36.
22. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12: 379 – 84.
23. Egeler RM, Neglia JP, Arico M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME, *et al*. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The Lch-Malignancy Study Group Of The Histiocyte Society. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12: 369 – 78.
24. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12: 269 – 86.
25. Jain S, Sehgal VN, Bajaj P. Nail Changes in Langerhans cell histiocytosis. JEADV 2000; 14: 212 – 5.
26. Arico M, Egeler RM, Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 247 – 58.
27. Meyer JS, Camargo B. The role of radiology in the diagnosis and follow- up of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 307 – 26.
28. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, *et al*. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 228 – 33.
29. Zelger B, Rapini RP, Burgdorf W, Burg G. Langerhans cell histiocytosis. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds.): World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press: Lyon 2006. p: 217 – 9.
30. Newman B, Hu W, Nigro K, Gillian AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 302- 16.
31. Longaker MA, Frieden IJ, LeBoit PE, Sherertz EF. Congenital "self- healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 910- 6.
32. Hoeger PH, Janka-Schaub G, Mensing H. Late manifestation of diabetes insipidus in "pure" cutaneous cell histiocytosis. Eur J Pediatr 1997; 156: 524 – 7.
33. Ariza SA, Cardona AF, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Asoc Col Dermatol. 2008; 16: 178 – 84.
34. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory

- evaluation of children with Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Ped Oncol* 1989; 17:492 - 5.
35. Chu T. Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol*. 2001; 42: 237 - 42.
36. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728 - 34.
37. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12: 327 - 38.
38. Chu A. Langerhans cell histiocytosis. En: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson L. Treatment of skin disease comprehensive therapeutic strategies 2ed. Elsevier Mosby. 2006 p. 324 - 7.
39. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 1991; 119: 317 - 21.
40. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton D, Pritchard J. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 483 - 7.
41. Thomas L, Ducros B, Secchi T, Balme B, Moulin G. Successful treatment of adults Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch Dermatol*. 1993;129: 1261 - 4.
42. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology*. 2004; 208:149-52.
43. Tsambaos D, Georgiou S, Kapranos N, Monastirli A, Stratigos A, Berger H. Langerhans cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol*; 1995; 75: 62 - 4.
44. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728 - 34.
45. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 327 - 38.
46. Chu A. Langerhans cell histiocytosis. En: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson L. Treatment of skin disease comprehensive therapeutic strategies 2ed. Elsevier Mosby. 2006 p. 324 - 7.
47. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 1991; 119: 317 - 21.
48. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton D, Pritchard J. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 483 - 7.
49. Thomas L, Ducros B, Secchi T, Balme B, Moulin G. Successful treatment of adults Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch Dermatol*. 1993;129: 1261 - 4.
50. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology*. 2004;208: 149 - 52.
51. Tsambaos D, Georgiou S, Kapranos N, Monastirli A, Stratigos A, Berger H. Langerhans cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75: 62 - 4.