

# Histiocitosis de células de Langerhans

Langerhans' cell histiocytosis

Casanovas A, Elena G, Rosso D

Servicio de Hemato-Oncología Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde

*alecasanovas@hotmail.com*

Fecha de recepción: 01/04/2014  
Fecha de aprobación: 04/04/2014



PEDIATRÍA

## Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), anteriormente conocida como histiocitosis X, es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la acumulación y proliferación de histiocitos, eosinófilos y células de Langerhans, con inclusión de gránulos de Birbeck detectables por microscopía electrónica, afectando órganos y sistemas de forma aislada o múltiple. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la lesión y la confirmación de la presencia de CD1a y/o CD207 en la misma. Las distintas formas de presentación producen distinto enfoque terapéutico y pronóstico, desde formas benignas, autolimitadas, con resolución espontánea hasta otras de curso tórpido o maligno.

**Palabras clave:** Histiocitosis de células de Langerhans  
Diagnóstico, Tratamiento

## Abstract

Langerhans' cell histiocytosis (LCH), previously known as histiocytosis X, is a rare disease. It is characterized by the accumulation and proliferation of histiocytes, eosinophils and Langerhans' cells with Birbeck granules detected by electron microscopy. It involves single organs or systems or can present as a multisystem disease. The diagnosis is made by biopsy of the lesion and confirming the presence of CD1a and / or CD207 on it. The clinical presentation may vary widely, ranging from benign self-limiting types with spontaneous regression to slowly progressive malignant disease.

**Key words:** Langerhans' cell histiocytosis  
Diagnosis, Treatment

Las enfermedades histiocíticas se caracterizan por la acumulación de células del sistema mononuclear-fagocítico, ya sean dendríticas o macrófagos. Pueden afectar a adultos y niños. La presentación clínica es variable y el diagnóstico se basa en criterios histológicos<sup>(1)</sup>. De la severidad del cuadro depende el tipo de tratamiento a instaurar. En 1997, Favara, Jaffe y colaboradores revisaron la clasificación, definiendo una nueva, en base al comportamiento biológico de la enfermedad (versión modificada)<sup>(2)</sup>:

1. Histiocitosis de comportamiento biológico variable:
  - a. Dependiente de células dendríticas:
    - Histiocitosis de células de Langerhans
    - Xantogranuloma juvenil
    - Enfermedad de Erdheim-Chester
  - b. Dependientes de monocitos y macrófagos:
    - Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria
    - Síndromes hemofagocíticos secundarios
    - Enfermedad de Rosai-Dorfman (Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva)
2. Histiocitosis malignas (Sarcoma histiocítico, sarcoma de células de Langerhans, sarcoma de células interdigitadas dendríticas, sarcoma de células foliculares dendríticas, tumor de células dendríticas indeterminadas y tumor de células reticulares fibroblásticas)

### Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL)

En esta enfermedad se observa una proliferación de células de Langerhans patológicas (CLP), que a diferencia de las habituales de la piel, se las ve redondas, funcional e inmunofenotípicamente inmaduras rodeadas de eosinófilos, macrófagos y linfocitos, y a veces de células gigantes multinucleadas.<sup>(2)</sup> Tiene una incidencia anual estimada en 2 a 10 casos por millón de niños menores de 15 años, no presenta predilección por sexo y el pico de incidencia se encuentra entre 1 y 3 años de edad. No se halló evidencia de alteraciones genéticas específicas. Se encontró una débil asociación entre esta entidad e infecciones perinatales y la exposición a solventes de los padres<sup>(3)</sup>.

**Fisiopatología:** No está claro si la HCL se debe a una transformación maligna o a una desregulación inmune de las CL. La histopatología de las lesiones y la clínica sugieren la participación de *citoquinas* en su patogenia<sup>(4,5)</sup>. En las lesiones óseas se produce

Interleuquina 1 (IL1), la cual estaría involucrada en la destrucción ósea<sup>(6)</sup>. Además, la IL-1 parece ser una de las moléculas necesarias para la diferenciación y migración de la célula de Langerhans normal de la piel hacia el ganglio linfático<sup>(7)</sup>.

En presencia del factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral alfa, las células progenitoras hematopoyéticas (CD34+) se diferencian a células de Langerhans<sup>(8)</sup>, ambas interleuquinas se encuentran en las lesiones de HCL, y en niveles mucho más altos que en controles sanos<sup>(9)</sup>. Otros reguladores del sistema inmunológico y del metabolismo óseo se han encontrado elevados, como la Osteoprotegerina, la cual se encuentra elevada en pacientes con enfermedad sistémicas y disminuye en respuesta al tratamiento<sup>(10)</sup>. Las concentraciones séricas de IL-1Ra en pacientes con histiocitosis (HCL) se hallaron significativamente más elevados que en controles. El incremento del IL-1Ra señala y categoriza la inflamación presente en los pacientes y de sus consecuencias negativas (ej. Fibrosis) sobre los diferentes órganos<sup>(9)</sup>. El reconocimiento de la fibrosis medular en los pacientes con histiocitosis, señala la posible acción de las citoquinas profibróticas en respuesta a la inflamación característica de esta enfermedad<sup>(11)</sup>. El origen neoplásico está fundamentado en trabajos que encontraron que la proliferación de las CLP era clonal<sup>(12)</sup>, sumado al reciente hallazgo de la presencia de la mutación BRAFV600E en el 60% de las biopsias de HCL analizadas<sup>(13)</sup>.

**Anatomía patológica:** en las lesiones típicas de HCL encontramos CLP, células indeterminadas e interdigitantes de linaje dendrítico, linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células gigantes (fusión de macrófagos o CLP). La CLP presenta citoplasma abundante, eosinófilo con un núcleo reniforme; mediante microscopía electrónica pueden observarse gránulos de Birbeck, útiles el diagnóstico cuando la inmunohistoquímica resulta contradictoria. De manera característica expresan en su membrana plasmática el CD1a y CD207 (langerina)<sup>(14)</sup>.

**Manifestaciones clínicas:** la presentación clínica de esta patología es muy variada. La clínica más frecuente involucra piel y huesos, usualmente con una lesión dolorosa. Puede haber otros síntomas como fiebre, pérdida de peso, diarrea, edemas, disnea, polidipsia y poliuria<sup>(15)</sup>. (**Tabla 1**)

Tabla 1

<b>Lesiones óseas</b>	Frecuentes (80%). Ejemplo, lesión única craneal que se ve como osteólisis en radiografía simple. El 50% son asintomáticas. Pueden presentar dolor con signos inflamatorios locales. Causa más frecuente de vertebra plana en niños. Puede asociarse a masa de partes blandas que origine problemas en huesos de la cara, base del cráneo o vertebras (otitis crónica con supuración, rebelde al tratamiento antibiótico; pérdidas dentarias, exoftalmos, compresión espinal). (Imágenes 1 y 2).
<b>Lesiones cutáneas</b>	30-60%. Exclusivo en piel 10%. Similar a dermatitis seborreica con lesiones maculopapulares, eritematosas o marronáceas, placas y zonas descamativas en cuero cabelludo, tronco y pliegues. Puede afectarse la mucosa oral o genital, sobre todo en adultos. Considerar el diagnóstico diferencial con dermatitis de pañal que no cura con el tratamiento habitual. (Imagen 3).
<b>Afectación hepática</b>	Hepatomegalia. Hipoalbuminemia por afectación de la síntesis de proteínas y tiempos prolongados de coagulación. Puede haber aumento de transaminasas. Colestasis reversible o severa producto de colangitis esclerosante resistente a tratamiento citotóxico
<b>Afectación esplénica</b>	Esplenomegalia. Hiperesplenismo en las formas hematológicas severas.
<b>Afectación hematológica</b>	Característico de las formas más graves de HCL con bi o tricitemia. Mayormente, la trombocitopenia marca la severidad. Puede demostrarse la presencia de CL CD1a en PAMO y biopsia de MO, pero son escasas y difíciles de interpretar. La anemia ferropénica o asociada a procesos crónicos es frecuente y no indica afectación del sistema hematopoyético.
<b>Afectación pulmonar</b>	Lesiones iniciales: granulomas peri bronquiales, que dan lugar a un patrón intersticial, que puede regresar o progresar hacia destrucción alveolar, formación de microquistes, bullas, neumotórax. En niños pequeños se da en las formas diseminadas. En adultos fumadores la afectación suele ser pulmonar única. El tabaquismo activo o pasivo tiene un claro efecto perjudicial.
<b>Afectación del eje hipotálamo-hipofisario y cerebral</b>	La asociación de HCL con diabetes insípida es frecuente (24%) y puede aparecer en forma temprana o tardía, sobre todo en las formas multisistémicas y recidivantes. Puede haber déficit de hormona de crecimiento, tiroideas, sexuales puede presentarse galactorrea, alteraciones de la pubertad, del apetito, del sueño o termorregulación.
<b>Afectación de otros órganos</b>	Puede haber adenopatías en las formas diseminadas. El timo puede verse afectado. Las lesiones del tracto gastrointestinal pueden originar diarrea y pérdida de proteínas. También pueden observarse lesiones en el tracto urinario, páncreas y otros órganos.

Según los órganos comprometidos, pueden clasificarse en alto y bajo riesgo, a su vez pueden presentar enfermedad en un solo sitio (unifocal) o varios (multifocal). La enfermedad multisistémica presenta compromiso de dos o más órganos o sistemas. (Tablas 2 y 3).

**Evaluación diagnóstica:** es imprescindible confeccionar una historia clínica completa donde se registren las características de los síntomas así como su duración. Dentro del examen físico no deben faltar el registro del peso, la talla y el estadio puberal. El compromiso cutáneo debe ser evaluado en forma

**Tabla 2**

<b>HCL unisistémica</b>	Sólo un órgano o sistema está involucrado (uni o multifocal): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hueso</li> <li>2. Piel</li> <li>3. Ganglio linfático único (un grupo) o múltiple (más de un grupo)</li> <li>4. Pulmones</li> <li>5. SNC</li> <li>6. Otro (ej. tiroides, timo)</li> </ol>
<b>HCL multisistémica</b>	Dos o más órganos o sistemas involucrados. Con o sin compromiso de “órganos de riesgo”

**Tabla 3.** Definición de órganos de riesgo

<b>Compromiso hematopoyético (Con o sin compromiso de MO)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anemia: hemoglobina &lt;10g/dl, lactantes &lt;9g/dl (no debida a otras causas)</li> <li>2. Leucopenia: leucocitos &lt;4000/l</li> <li>3. Trombocitopenia: plaquetas &lt;100000/l</li> </ol>
<b>Compromiso esplénico</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrandamiento &gt;2cm por debajo del reborde costal en la línea medioclavicular</li> </ol>
<b>Compromiso hepático</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrandamiento &gt;3cm por debajo del reborde costal línea medioclavicular y/o</li> <li>2. Disfunción hepática y/o</li> <li>3. Diagnóstico histopatológico</li> </ol>
<b>Compromiso pulmonar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambios típicos en la TAC y/o</li> <li>2. Diagnóstico histopatológico/citológico</li> </ol>

exhaustiva, se debe buscar la presencia de ictericia, palidez, edemas, adenopatías, supuración de oído, anormalidades orbitarias, estado de dentición, lesiones en paladar o encías, completo examen neurológico, presencia de visceromegalias. Dentro de los exámenes complementarios se deben incluir hemograma con recuento plaquetario, eritrosedimentación, proteinograma electroforético, hepatograma con gama glutamiltranspeptidasa, urea, creatinina, ionograma, ferritina, coagulograma y fibrinógeno. Es importante evaluar en un examen de orina la densidad y osmolaridad urinaria. Estudios de imágenes

a solicitar son: ecografía abdominal, radiografía de tórax y radiografías del esqueleto (que incluya frente y perfil de cráneo y columna vertebral). La biopsia es el “gold standard” para el diagnóstico, en donde se buscara la presencia del CD1a y/o CD207.

**Tratamiento:** al momento de decidir la terapéutica, es imprescindible considerar si estamos frente a una enfermedad uni o multisistémica y si presenta afectación de órganos de riesgo. En los casos de enfermedad unisistémica en donde haya afectación de un solo hueso, muchas veces con el curetaje que

se realiza para la biopsia es suficiente. Las lesiones sintomáticas localizadas pueden ser tratadas con corticoides o AINES, como la indometacina, la cual puede ser útil como tratamiento de primera línea en este tipo de lesiones, se reporto buena respuesta con corticoides intralesionales. Cuando solo la piel está afectada podría tomarse una conducta expectante o tratamientos locales de los cuales se describen múltiples (cremas con corticoides, con mostazas nitrogenadas, PUVA etc.).

Para aquellos casos en donde se encuentre afectado algún órgano de riesgo o bien sea multisistémica, el tratamiento es mucho más agresivo, ya que se emplea quimioterapia citotóxica, existiendo diversos protocolos propuestos y estudiados por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (Histiocyte Society, HS). Los esquemas incluyen combinación de drogas como vinblastina-prednisona, citarabina-prednisona, hasta tratamientos de segunda línea con 2cloro-deoxiadenosina-citarabina.

**Reactivaciones:** si luego de haber logrado una respuesta completa (NAD para la HS, No Actividad de Enfermedad) reaparece la enfermedad, se denomina

reactivación. Esto es muy frecuente, y de ocurrir, sucede temprano durante la evolución. Aproximadamente un tercio de las HCL se reactivan y la mayoría en el primer y segundo año desde el diagnóstico. Existe una correlación entre extensión de la enfermedad al diagnóstico y el riesgo de reactivación. Generalmente, a diferencia de lo que ocurre con las enfermedades neoplásicas malignas, las reactivaciones suelen ser más leves que la presentación al diagnóstico y su mortalidad es baja o nula. Las reactivaciones correlacionan positivamente con la presencia de secuelas<sup>(16)</sup>.

**Comentarios:** la HCL es una enfermedad clonal que puede afectar cualquier grupo etario, siendo más grave en aquellos pacientes menores de dos años, en quienes haya compromiso hepático y/o hematológico con trombocitopenia severa. A medida que el paciente crece, la gravedad de la enfermedad disminuye, y como describiéramos más arriba, la evolución de la enfermedad en las reactivaciones suele tener un curso más leve.

**Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés



*Imagen 1: Tumorción de partes blandas en órbita.*



**Imagen 2:** Osteólisis a nivel de ambos ilíacos.



**Imagen 3:** Dermatitis descamativa y purpura palpable en zona de pañal y tronco.

#### Referencias

- 1- Braier J, Chantada G, Rosso D. Histiocitosis. Onco-pedia. URL: [www.cure4kids.org/ums/onclopedia/case\\_detail/chapter/index.php?id=53](http://www.cure4kids.org/ums/onclopedia/case_detail/chapter/index.php?id=53)
- 2- Favara BE, Feller AC, Pauli M y col. 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: 157-166.
- 3- Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS y col. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2009; 94: 376-380.
- 4- Kannourakis G, Abbas A. The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer Suppl.* 1994; 23: S37-40.
- 5- Egeler RM, Favara BE, van Meurs M y col. Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood.* 1999; 94: 4195-4201.
- 6- Arenzana-Seisdedos F, Barbey S, Virelizier JL, y col., Histiocytosis X. Purified (T6+) cells from bone granuloma produce interleukin 1 and prostaglandin E2 in culture. *J Clin Invest.* 1986, 77(1):326-9.

- 7- Heufler C, Koch F, Schuler G. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med.* 1988; 167: 700-705.
- 8- Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature.* 1992; 360: 258-261.
- 9- Rosso DA, Ripoli MF, Roy A y col. Serum levels of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha are elevated in children with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 480-483
- 10- Rosso DA, Karis J, Braier JL y col. Elevated serum levels of the decoy receptor osteoprotegerin in children with langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Res.* 2006; 59: 281-286.
- 11- Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD. y col. Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13: 101-106.
- 12- Willman CL, Busque L, Griffith BB y col. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 154-160.
- 13- Badalian-Very G, y col, Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2013, 24(8): 1-20
- 14- Swerdlow SHC y col., International Agency for Research on Cancer and O. World Health: WHO classification of tumors of haemaopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- 15- Braier J, Chantada G, Rosso D, y col, Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients at a single institution. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999, 16(5):377-85.
- 16- Pollono D, Rey G, Latella A, y col. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:696-699