

Histiocitosis: a propósito de dos casos clínicos

H. Pérez Tato¹, P. Buyo Sánchez¹, A. Alas Barbeito¹, G. Muñoz García¹, M. Álvarez-Buylla Blanco², L. Invencio da Costa²

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Resumen

Introducción: La histiocitosis es una patología infrecuente consistente en una proliferación incontrolada y acumulación de células de Langerhans, más frecuente en hueso con una clínica poco específica. El número y tipo de órganos afectados es lo que marca la clasificación y la necesidad de tratamiento quimioterápico en esta patología.

Caso clínico 1: Presentamos un caso de histiocitosis ósea que es interpretado inicialmente como hematoma.

Caso clínico 2: Presentamos un caso de histiocitosis ósea que debuta como otorrea de 4 semanas de evolución, siendo diagnosticada al inicio de otitis purulenta.

Conclusiones: A pesar de su rareza, la histiocitosis es una enfermedad a tener en cuenta al evaluar la persistencia de lesiones, tumoraciones o patología que en un primer momento puede parecer banal. Los avances respecto al conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad y el descubrimiento de genes implicados abren el camino a nuevas terapias dirigidas.

Palabras clave

Histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis ósea, presentación clínica, niño

Abstract

Title: Histiocytosis: report of two clinical cases

Introduction: Histiocytosis is an uncommon pathology, consisting of an uncontrolled proliferation and accumulation of Langerhans cells. It most often affects the bones with an unspecified clinical presentation. The amount and kind of affected organs is what marks the classification and the necessity of chemotherapy treatment in this pathology.

Clinical case 1: We present a case of histiocytosis of bone initially interpreted as an hematoma.

Clinical case 2: We present a case of histiocytosis of bone which starts as an otorrhea lasting 4 weeks. It was diagnosed at the beginning with purulent otitis.

Conclusions: Despite its infrequency, histiocytosis is a disease that should be considered when assessing the persistence of lesions, tumors or pathology that may initially seem banal. Advances in the knowledge of the pathogenesis of this disease and the discovery of the genes involved open the way to new targeted therapies.

Keywords

Langerhans cell histiocytosis, histiocytosis of bone, clinical presentation, children

Introducción

La histiocitosis es un proceso consistente en una proliferación incontrolada y acumulación de células de Langerhans en distintos órganos, siendo los más frecuentes el hueso y la piel. Su diagnóstico se basa en la anatomía patológica (encontrándose normalmente positivo para S100 y CD1a en la inmunohistoquímica) unida a un contexto clínico y/o radiológico compatible. Su prevalencia es baja (4-5 casos/millón de habitantes/año) y la edad de presentación más frecuente es de 1-3 años, presentando una predominancia en varones¹. En la población adulta es una patología infrecuente, siendo la afectación pulmonar en pacientes fumadores la más usual. Previo al inicio de tratamiento

Fecha de recepción: 17/09/19. Fecha de aceptación: 24/03/20.

Correspondencia: H. Pérez Tato. Servicio de Pediatría. Complejo Universitario de A Coruña. As Xubias, 84. 15006 A Coruña. Correo electrónico: helena.perez.tato@sergas.es

es preciso realizar pruebas para conocer la extensión de la enfermedad, ya que el número de órganos afectados es lo que marca su clasificación y tratamiento.

Actualmente se distinguen dos formas: Single-system cuando afecta a un solo sistema/órgano (pudiendo ser uni o multifocal) y Multi-system cuando afecta a dos o más órganos/sistemas (tabla 1). Esta nueva clasificación ha dejado atrás antiguas nomenclaturas como enfermedad Hand-Schüller-Christian, Abt-Letterer-Siwe, etc. En ocasiones afectaciones de un solo órgano no precisan tratamiento, y el número/tipo de órgano afectado marcará el tipo de tratamiento, pudiendo encontrar entre los fármacos administrados AINE, corticoides o citotáticos (como vincristina, vinblastina, etopósido o cladribina). La radioterapia ha quedado en desuso hoy en día para esta patología¹. La evolución de la enfermedad es variada, pudiendo encontrarse desde regresión espontánea de lesiones hasta pronósticos fatales. En general, el pronóstico es bueno y la tasa de supervivencia es superior al 90% en pacientes con la forma Single-system².

En este artículo nos centramos en la histiocitosis ósea, ya que es el lugar de presentación más frecuente de esta patología (el 80% de casos de histiocitosis de células de Langerhans [LCH]). El lugar de afectación más frecuente es el cráneo (27%), seguido por el fémur (13%), mandíbula (11%) y pelvis (10%). Respecto a la forma de presentación clínica, en la mayoría de los casos se presenta como dolor localizado (62%), tumefacción de tejidos blandos (48%), siendo otras presentaciones como fiebre, pérdidas dentarias, exoftalmos o diabetes insípida menos frecuentes³. El *gold standard* para valorar la extensión de la enfermedad continúa siendo la serie ósea, pese a que otras pruebas de imagen como la PET TAC o la resonancia magnética podrían aportar datos importantes en relación con la actividad, resolución o reaparición de lesiones, pudiendo desbancar en el futuro a las series óseas. Otras pruebas como la gammagrafía ósea tienen una tasa de falsos negativos que impide que sean la prueba de elección^{4,5}. Otras pruebas que deben hacerse para realizar el estadiaje de la enfermedad incluirían una radiografía de tórax, ecografía abdominal y analítica sanguínea.

Una lesión unifocal ósea puede tratarse mediante curetaje o inyección intralesional de corticoides. En el caso de lesiones óseas únicas que impliquen riesgo de afectación del sistema nervioso central (SNC) y en las lesiones óseas multifocales el tratamiento de elección puede implicar la administración de indometacina, prednisona y vinblastina. Sin embargo, estudios recientes proponen cambios en los criterios que etiquetan una lesión como de riesgo para el SNC, y proponen la no necesidad de quimioterapia sistémica para el tratamiento de dichas lesiones⁶.

Presentamos a continuación dos casos de histiocitosis óseas; ambos afectaban al cráneo con presentaciones que fácilmente pueden pasar desapercibidas.

Casos clínicos

Primer caso

Mujer de 1 año y 7 meses que consultó en Urgencias por presentar tumora- ción en arco cigomático de 7 días de evolución. Inicialmente, al referir antecedente traumático fue valorada como un hematoma (realizándose eco- grafía y radiografía para descartar fracturas óseas) y ante su persistencia se intentó drenaje del mismo a los 9 días, que fue inefectivo, por lo que se solicitó ecografía de control, en la que se objetivó tumoración ósea con destrucción del hueso subyacente. Se completaron los estudios con una resonancia magnética, en la que se vio una masa sólida bien delimitada que crecía en la región superior del espacio masticador izquierdo destruyendo el arco cigomático y escama del hueso temporal. La lesión mostraba una extensión extracraneal (fosa temporal supra e infracigomática) e intra- craneal (fosa craneal media) (figura 1). Posteriormente el diagnóstico de histiocitosis fue confirmado mediante biopsia.

Segundo caso

Mujer de 1 año y 3 meses que consultó por otorrea de 4 semanas de evolución (habiendo recibido diversas pautas de antibioterapia). A la exploración física des- tacaba en la otoscopia una otorrea blanquecina, que tras ser aspirada permitía visualizar una protrusión de la pared antero/superior del conducto auditivo exter-

TABLA 1

Clasificación clínica de las histiocitosis de células de Langerhans

- Single-system LCH: sólo se ve afectado un solo órgano o sistema
- Unifocal: una lesión única que afecta a un hueso o ganglio linfático
- Multifocal: múltiples lesiones en huesos o afectación de múltiples ganglios linfáticos
- Multi-system LCH: dos o más órganos se ven afectados en el momento del diagnóstico

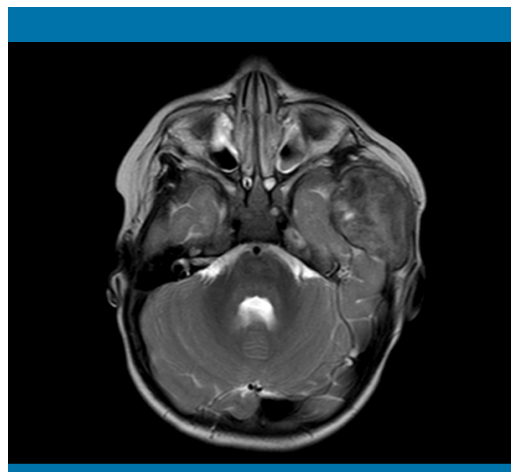


Figura 1. Resonancia magnética cerebral correspondiente al caso clínico 1

no con una mucosa hiperémica e hipertrófica (figura 2) y eritema en región retroauricular. Se realizó TC de peñasco y ante presencia de lesión destructiva en sacabocados se realizó TC del SNC, donde se objetivó tumoración de partes blandas con lesión osteolítica destructiva, en la escama y porción mastoidea del hueso temporal izquierdo, con crecimiento en caja timpánica y conducto auditivo externo y destrucción del acetábulo mandibular. Se extendía al espacio masticador supra e infracigomático (con destrucción del arco cigomático y del ala mayor izquierda del esfenoides y cuerpo de las apófisis pterigoides) y a fosa craneal media izquierda, sin objetivarse extensión intraparenquimatosa (figura 3). Se realizó biopsia del hueso temporal, con lo que se obtuvo el diagnóstico.

Tras el diagnóstico en ambos casos se realizó un estudio para conocer la extensión de la enfermedad. En ambos casos se trataba de una forma ósea unifocal. Por afectar a huesos craneofaciales fueron consideradas lesiones con riesgo de afectación del SNC, siendo susceptibles para distintas complicaciones como la diabetes insípida⁷ (que se descartó en ambos casos). Ambas pacientes iniciaron tratamiento basado en vinblastina intravenosa (6 mg/m²/semanal) asociada a corticoterapia oral (40 mg/m²/día), presentando una adecuada evolución, y se encuentran actualmente en seguimiento por la Unidad de Oncohematología.

Conclusión

Es importante recordar que, a pesar de su rareza, la histiocitosis es una enfermedad que debe tenerse en cuenta al evaluar la persistencia de lesiones, tumoraciones o patología, que en un primer momento puede parecer banal ya que la poca especificidad de su clínica puede provocar un retardo en el diagnóstico que implique un peor pronóstico.

El conocimiento de esta enfermedad ha ido en aumento en las últimas décadas, pasando de un enfoque antiguo que la presentaba como una patología inflamatoria sin haberse identificado desencadenantes claros (ambientales, microbiológicos, etc.); sin embargo, en el momento actual se etiqueta como patología tumoral. El descubrimiento de alteraciones en la vía de las MAP kinasas y de la genética de la enfermedad da una nueva visión de esta patología. La mutación BRAF V600 E se ha encontrado en 2/3 de los casos, lo que abre un mar de posibilidades respecto al tratamiento dirigido, pudiendo ser los inhibidores de BRAF o MEK, como, por ejemplo, vemurafenib, ya usados en otros tipos de tumor, útiles también para esta patología^{8,9}.

Bibliografía

1. Donadieu J, Héritier S. Child Langerhans cell histiocytosis. *Presse Med.* 2017; 46(1): 85-95.
2. Gardner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al.; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013; 121: 5.006-5.014.
3. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer.* 1995; 76: 2.4712.484.
4. Jessop S, Crudgington D, London K, Kellie S, Howman-Giles R. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer.* 2019; 67. 10.1002/pbc.28034.
5. Azouz EM, Saïgal G, Rodríguez M, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol.* 2005; 35(2): 103-115.
6. Chellapandian D, Shaikh F, van den Bos C, et al. Management and outcome of patients with Langerhans cell histiocytosis and single bone CNS risk lesions: a multi-institutional retrospective study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2015; 62(12): 2.162-2.166.
7. Sagna Y, Courtilot C, Drabo JY, Tazi A, Donadieu J, Idbaih A, et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Endocrinol.* 2019.
8. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children—a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35: 6-17.
9. Awada G, Seremet T, Fostier K, Everaert H, Neyns B. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition. *Blood Adv.* 2018; 2: 2.156-2.158.

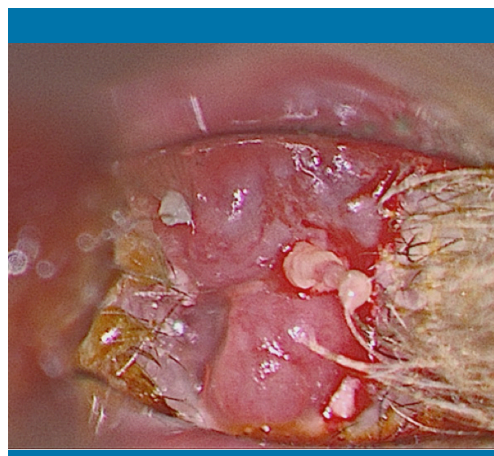


Figura 2. Otoscopia izquierda correspondiente al caso clínico 2

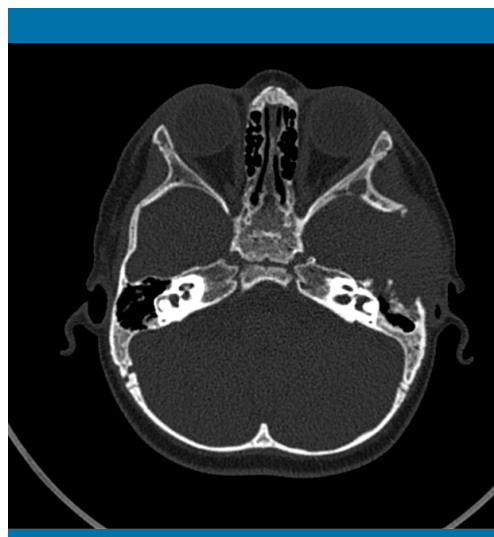


Figura 3. TC cerebral correspondiente al caso clínico 2