

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

Autor: Belén García Ruiz de Cenzano

Tutor: Ángela Rico Rodes, María del Cañizo Moreira, Cristina Moscardó Guillem, Lorea Ruiz Pérez

Hospital General Universitario de Alicante. R2 Pediatría

Índice

- Caso clínico
- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)
 - Generalidades
 - Clínica
 - Diagnóstico
 - Tratamiento
 - Seguimiento y evaluación
 - Pronóstico
- Diabetes insípida central
- Evolución del caso clínico
- Conclusiones
- Bibliografía

Caso clínico: anamnesis

Niño de 3 años

Antecedentes de interés:
retraso del lenguaje y
OMA de repetición

Cuadro de 2 meses de evolución

Astenia, anorexia y pérdida de peso

Polidipsia y poliuria de hasta 6 litros al día

Lesiones cutáneas en tronco y cuero cabelludo

Otalgia y otorrea

**Es remitido a nuestro hospital con diagnóstico de
histiocitosis de células de Langerhans**

Caso clínico: exploración física

- Constantes normales
- Aceptable estado general, aspecto desnutrido
- **Cráneo: bultoma en región parietal derecha, blando a la palpación**
- **ORL: otorrea purulenta y edema intenso en CAE derecho**
- **Piel: lesiones papulares eritematosas y descamativas en tronco y placas eritematosas con escamas oleosas en cuero cabelludo**
- Auscultación cardiopulmonar normal
- Abdomen y resto exploración normal

Caso clínico: pruebas complementarias



Hemograma: Hb 8,7, VCM 75

Bioquímica: **Na 146, Osm 298**, LDH 175, hierro 16, ferritina 15

Estudio hormonal normal



Densidad 1004, Na < 20, **Osm 111**



Serie ósea: lesiones líticas en región parietal y temporal, diáfisis femoral y hueso iliaco

TAC peñascos: extensa lesión lítica en región temporal que afecta porción timpánica y proceso mastoideo

RMN cerebral: engrosamiento nodular del tallo hipofisario y ausencia de neurohipófisis

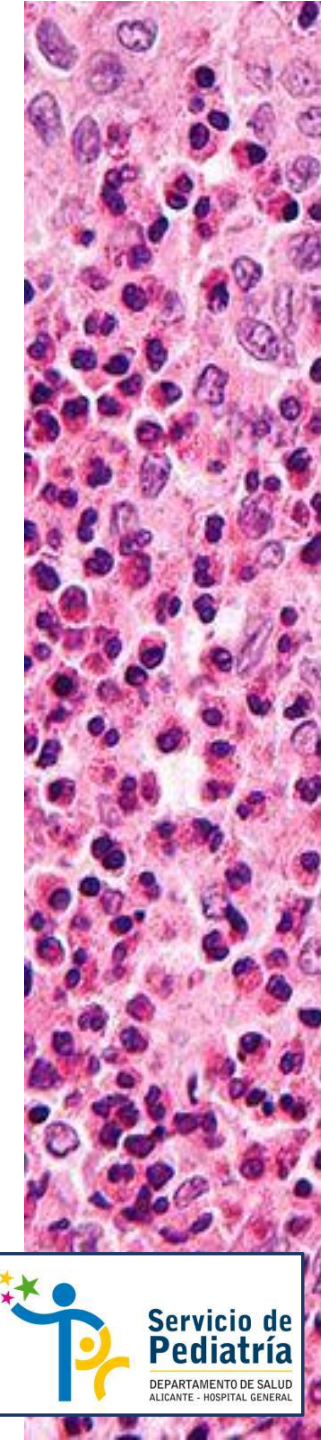
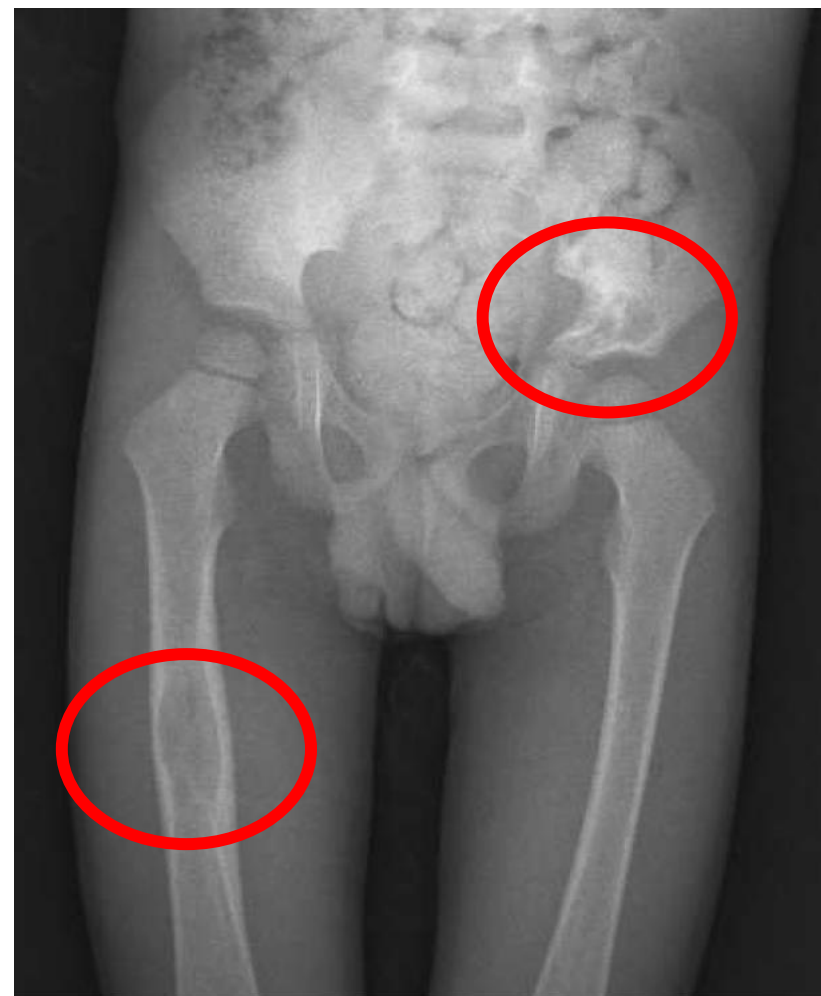
Ecografía abdominal y radiografía de tórax: sin alteraciones



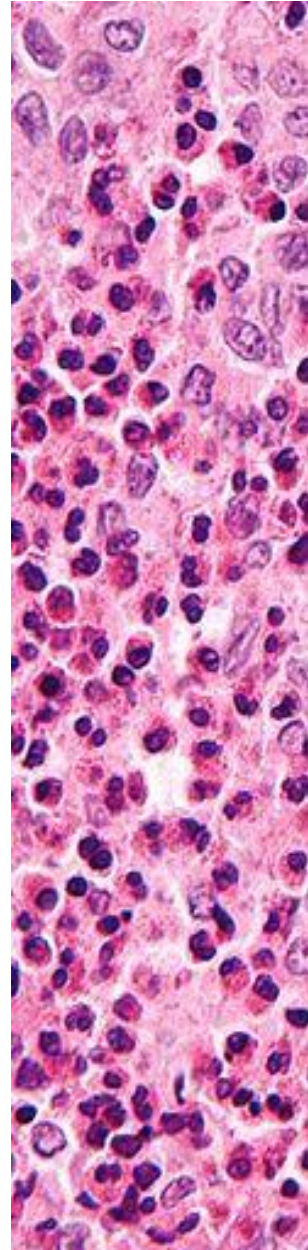
Cultivo exudado ótico: positivo para *Actinomyces funkei*

**DIABETES
INSÍPIDA**

Caso clínico: pruebas complementarias



Caso clínico: pruebas complementarias



Caso clínico: pruebas complementarias



PEATc y audiometría:
compatibles con afectación
neurosensorial derecha leve

Caso clínico: pruebas complementarias

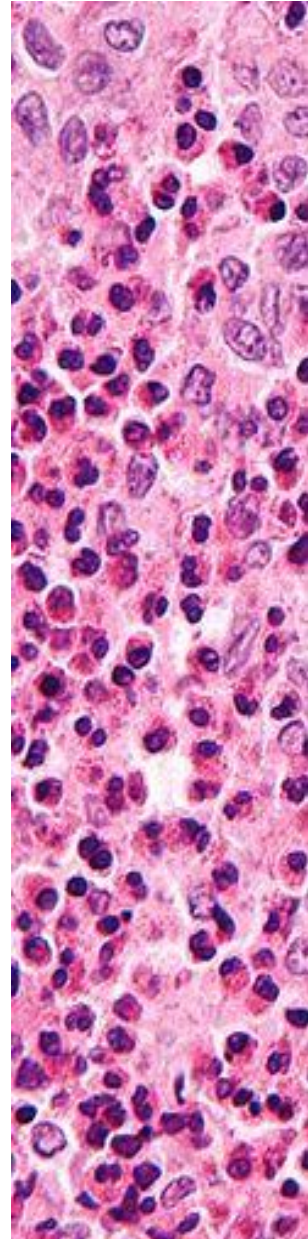


Denso infiltrado inflamatorio de histiocitos con frecuentes eosinófilos y positividad para proteína CD1a y S-100

**Mutación
BRAF V600 +**



**SE CONFIRMA EL
DIAGNÓSTICO DE
HISTIOCIDOSIS DE CÉLULAS
DE LANGERHANS**



Caso clínico: tratamiento

DIABETES INSÍPIDA
CENTRAL



Desmopresina sublingual 15 mcg/8h

OTITIS CRÓNICA POR
ACTINOMYCES FUNKEI



Penicilina i.v. + amoxicilina-clavulánico v.o.

HISTIOCITOSIS DE
LANGERHANS



Colocación de catéter
venoso central Port-a-Cath



Vinblastina y
prednisona

**PROTOCOLO
LCH-IV STRATUM
I GRUPO 1**

HCL: generalidades

- Proliferación y acumulación de células dendríticas derivadas de los progenitores CD34+ de la médula ósea
- Etiopatogenia exacta desconocida
 - Proceso reactivo
 - Disregulación inmune
 - Proliferación clonal
 - Mutaciones oncogénicas
- Incidencia estimada: 2-10 casos/millón de niños < 14 años
 - Pico: 1-4 años
 - Predominio en varones

Mutaciones:
BRAF V600 E (55%)
MAP2K1 (25%)

HCL: clínica

- Presentación clínica y curso muy variable
- Afectación más frecuente: hueso y piel
- Según extensión:
 - Monosistémica (55% de los pacientes)
 - Multisistémica (dos o más órganos o sistemas)
 - Órganos de riesgo: bazo, hígado, sistema hematopoyético

ÓRGANO/SISTEMA	CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN
Hueso (80-100%)	- Rx: lesiones osteolíticas “en sacabocados” - Fracturas patológicas, dolor, masa de partes blandas, otitis media refractaria, proptosis	Calota, fémur, pelvis, tibia, escápula, húmero, vértebras y costillas
Piel (40%)	Dermatitis seborreica	Cabeza, cuello, tronco, ingles, extremidades
Ganglios linfáticos y bazo (<10%)	Esplenomegalia o linfadenopatías	Cervical, inguinal, axilar, mediastínica, retroperitoneal
Hígado	Hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia	
Médula ósea	Citopenias	
SNC (6%)	- Diabetes insípida - Afectación hipófisis anterior - Enfermedad neurodegenerativa	Eje hipotálamo-hipófisis, cerebelo, ganglios basales
Otros	Pulmón, gastrointestinal	Poco frecuentes en la infancia

HCL: diagnóstico

Anamnesis

Fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, fallo de medro, dolor, lesiones cutáneas, poliuria o polidipsia, alteraciones neurológicas

Exploración física

Constantes, peso y talla, estadio de Tanner
Exploración completa y minuciosa

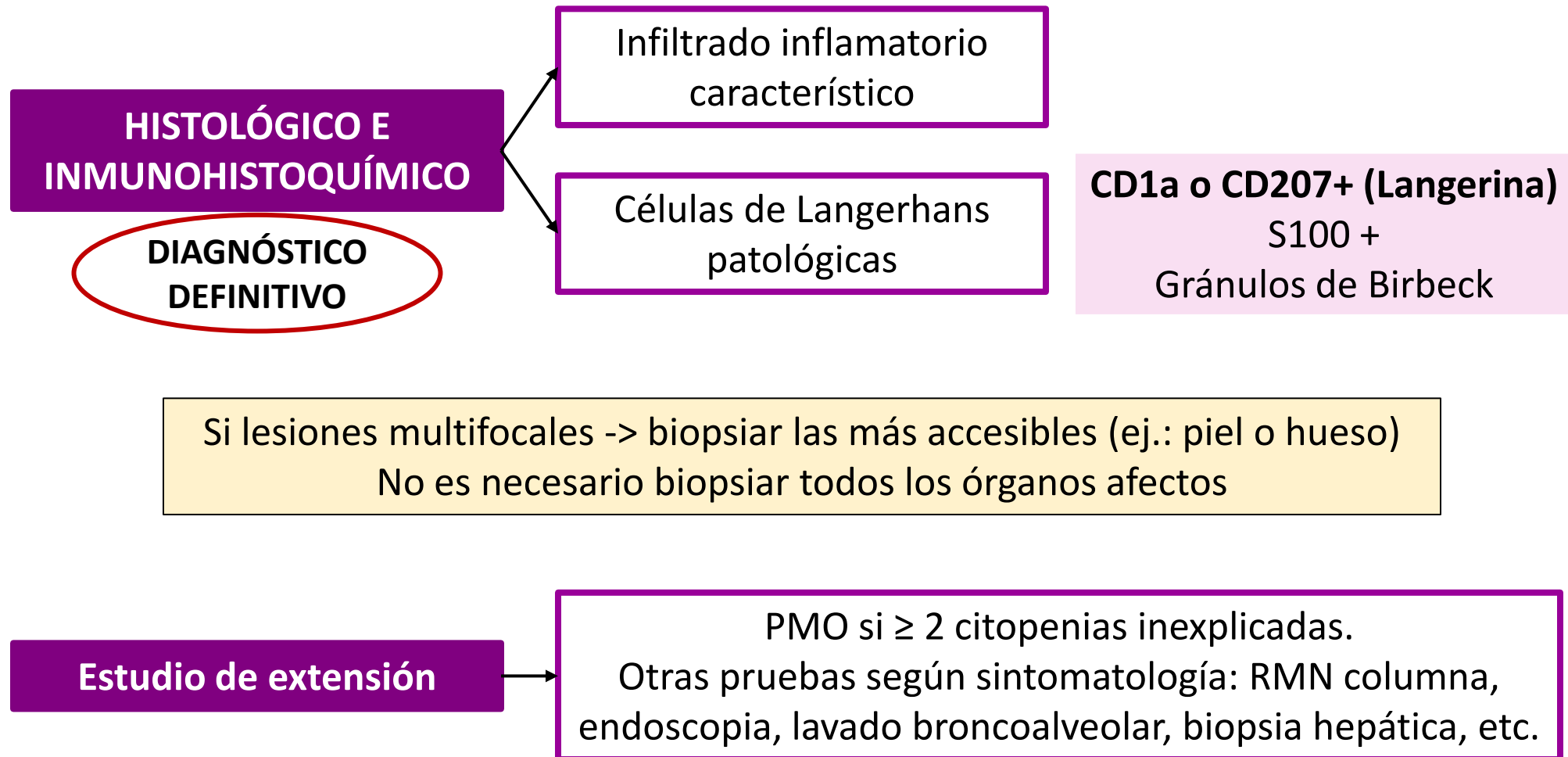
Laboratorio

Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica (función renal y hepática, LDH, VSG, FA, ferritina), coagulación, estudio hormonal

Pruebas de imagen

Radiografía de tórax, ecografía abdominal, serie ósea, RMN cerebral

HCL: diagnóstico



HCL: tratamiento

- **Stratum I: 1ª línea**
 - **Grupo 1: enfermedad multisistémica (MS)**
 - Grupo 2: enfermedad monosistémica (SS)
 - Afectación ósea multifocal
 - Lesión ósea unifocal de riesgo del SNC
- **Stratum II:** 2ª línea MS sin afectación de órganos de riesgo
- **Stratum III:** 2ª línea MS con afectación órganos de riesgo
- **Stratum IV:** TPH MS con afectación de órganos de riesgo
- **Stratum V:** manejo de las lesiones aisladas o neurodegenerativas del SNC
- **Stratum VI:** 1ª línea SS que no se incluyan en el grupo 2 del stratum I
- **Stratum VII:** seguimiento a largo plazo

LCH-IV
International Collaborative Treatment
Protocol for Children and Adolescents
with
LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

EudraCT Nr.: 2011-001699-20

International Sponsor: St. Anna Kinderkrebsforschung
(Children's Cancer Research Institute)
Vienna, Austria

amended protocol version 1.5, Feb. 15th, 2018

Protocol Code Number: 042011

HCL: tratamiento Stratum I

Grupo 1: enfermedad multisistémica

- Tratamiento inicial: **prednisona + vinblastina 6 o 12 semanas**
- Tratamiento continuación: se randomiza duración (12-24 meses) y tratamiento (añadir o no 6-MP)

Grupo 2: enfermedad monosistémica con afectación ósea multifocal o lesión ósea de riesgo del SNC

- Tratamiento inicial: prednisona + vinblastina 6 o 12 semanas
- Tratamiento continuación: se randomiza duración (6-12 meses)

Mutación BRAF +

Tratamiento de 2ª línea con inhibidores de BRAF:
vemurafenib/dabrafenib

HCL: tratamiento Stratum VI

- Las lesiones pueden regresar espontáneamente ➡ **Actitud expectante**

- Tratar:

LESIONES ÓSEAS



Dolor intenso
Deformidad
Afectación cartílago crecimiento
Riesgo de fractura

Indometacina

**Tratamiento local:
curetaje/corticoides
intralesionales/RT**

LESIONES CUTÁNEAS



Graves o curso tórpido

**Corticoides o
tacrolimus**

HCL: seguimiento y evaluación

- Alta probabilidad de diseminación y recidiva
- Importante el seguimiento a largo plazo en todos los pacientes
- Permite detectar secuelas de aparición o manifestación tardía (endocrinológicas, neurológicas, ortopédicas, pulmonares, etc.)
- Evaluar respuesta al tratamiento:

CATEGORÍAS DE RESPUESTA	
BUENA	- No hay evidencia de enfermedad (<i>non active disease</i>) - Mejoría de las lesiones (<i>regressive disease</i>)
INTERMEDIA	Sin cambios (<i>stable disease</i>)
MALA	Progresión de la enfermedad (<i>progressive disease</i>)

HCL: pronóstico

ENFERMEDAD MONOSISTÉMICA

Pronóstico excelente
Supervivencia cercana al 100%

ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA

Alta supervivencia con el régimen de PRD+VB si no
existe afectación de órganos de riesgo

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Diagnóstico < 2 años
Disfunción orgánica al diagnóstico
Afectación de órganos de riesgo
Localización cutánea

**Las secuelas pueden afectar de forma importante a la
calidad de vida del paciente**

HCL: retos

- Optimizar tratamiento en enfermedad multisistémica con afectación de órganos de riesgo (mayor mortalidad)
- Disminuir recidivas
- Reducir y tratar secuelas permanentes:
 - Ortopédicas
 - Endocrinológicas
 - Neurológicas

Diabetes insípida central

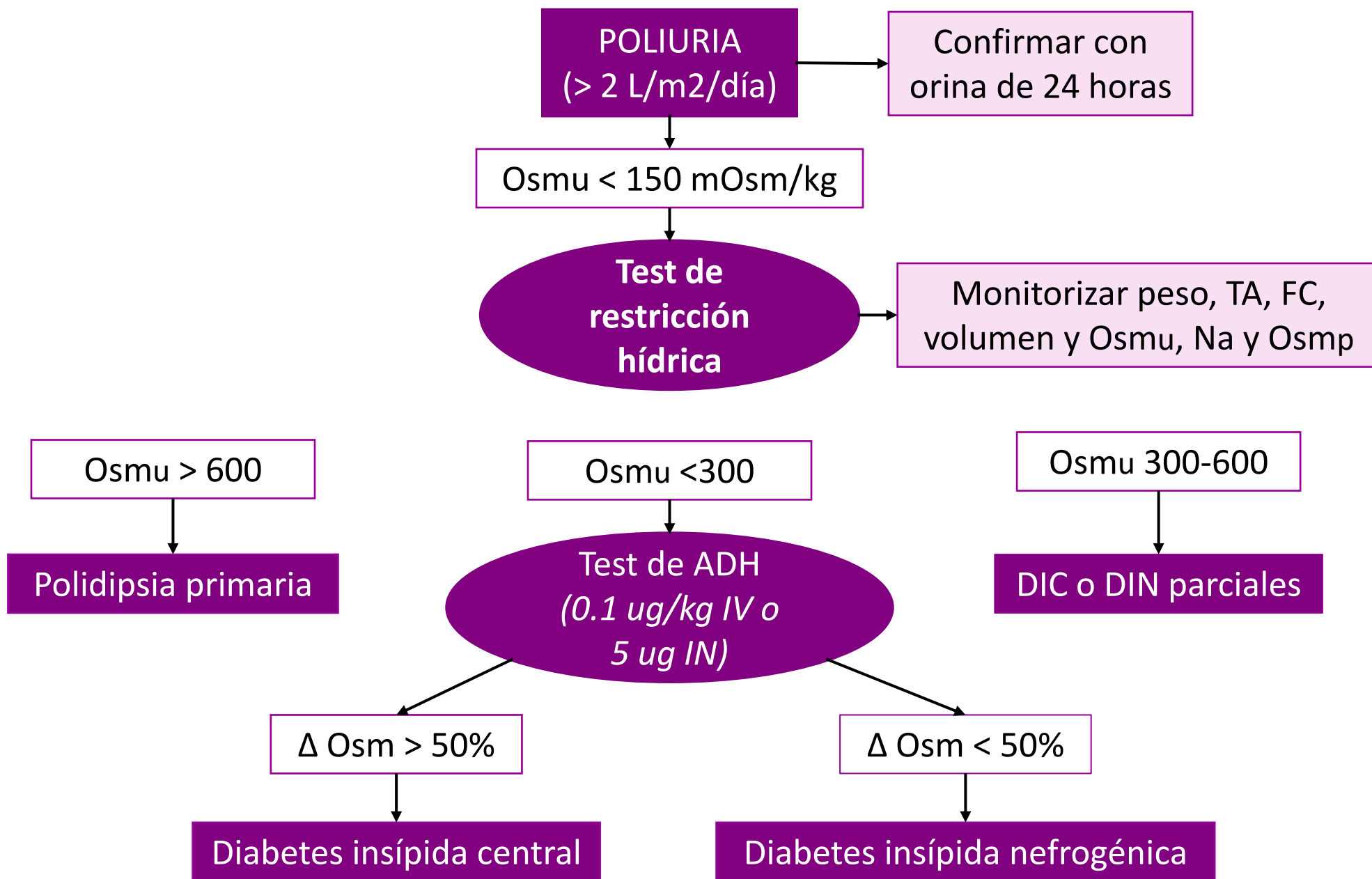
- Es la endocrinopatía más frecuentemente asociada a HCL
 - La HCL es la causa + frecuente de diabetes insípida central en la infancia
 - Aparece en el 15-50% de las formas multisistémicas
 - Terapia hormonal sustitutiva permanente en la mayoría de los casos
 - Si se cumplen criterios de diabetes insípida + prueba de imagen clara: no se requieren más pruebas complementarias

CRITERIOS DIABETES INSÍPIDA

Na plasmático > 143 mEq/L

Osm plasmática > 295 mOsm/kg

Osm urinaria < 295 mOsm/kg



Diabetes insípida central: tratamiento

DESMOPRESINA

- Análogo sintético de la ADH
- Acción antidiurética más prolongada y mínimo efecto vasopresor
- Dosis e intervalo de administración muy variables
- Riesgo de sobredosificación:
 - Hiponatremia dilucional -> riesgo edema cerebral
 - Comenzar con dosis bajas
 - Evitar sobrecarga hídrica

Vía de administración	Presentación	Dosis inicial y mantenimiento	Equivalencia
Parenteral (IV o SC)	Ampollas (4 µg/mL)	Inicio: 0.02-0.04 µg/kg/día RN y lactantes: 0.1-0.4 µg/día SC < 12 años: 0.5-1 µg/día IV/SC > 12 años: 1-2 µg/día IV/SC	1 µg
Intranasal	Spray (10 µg/dosis) o gotas (100 µg/mL)	Inicio 0.2-0.4 µg/kg/día RN y lactantes: 0.5-1 µg/día < 12 años: 5-10 µg/día > 12 años: 10-20 µg/día	10 µg
Sublingual	Liofilizado (60, 120 y 240 µg)	Inicio 2.4-4.8 µg/kg/día < 12 años: 60-120 µg/día > 12 años: 60-240 µg/día	120 µg
Oral	Comprimidos (0.1 y 0.2 mg)	Inicio: 4-8 µg/kg/día (2-3 dosis) < 12 años: 0.1-0.8 mg/día > 12 años: 0.1-1.2 mg/día	200 µg

Caso clínico: evolución

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL



- Buen control de diuresis
- Controles analíticos normales

OTITIS CRÓNICA



Desaparición de la otalgia y de la otorrea
Hipoacusia neurosensorial y retraso del lenguaje:
atención temprana y logopedia

DERMATITIS



Desaparición progresiva de las lesiones

HISTIOCIDITIS DE LANGERHANS



- Continúa tratamiento con VB y PRD sin complicaciones
- RMN total body y TAC craneal de control: estabilidad en las lesiones óseas sin aparición de nuevas lesiones
(buena respuesta al tratamiento, *regressive disease*)

Conclusiones

- La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad poco frecuente que requiere una elevada sospecha clínica
- Tiene una presentación clínica y un curso muy variables
- El diagnóstico requiere confirmación histológica e inmunohistoquímica
- El tratamiento varía en función de la extensión y de la localización de la enfermedad
- La diabetes insípida central es la alteración endocrina más frecuentemente asociada y en la mayoría de los casos es permanente

Bibliografía

- Martínez Bylach J, Pardo García N, Torrent Español M, Moliner Calderón E, Anquela Sanz I, Cubells Rieró J, et al. Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica. An Esp Pediatr. 2002; 57: 484-87.
- Ablá O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. Cancer Treat Rev. 2010; 36: 354-59
- Mittheisz E, Seidl R, Prayer D, Waldenmair M, Neophytou B, Potschger U, et al. Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 50-6
- Madero López L, Soques Vallejo E. Histiocitosis o enfermedades histiocitarias. Pediatr Integral. 2016; 6: 412-17.
- Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gadner H, Grois N. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr. 2008; 153:127-32
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. Br J Haematol. 2012; 156: 163-72.
- Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2015; 29: 853-73

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

Autor: Belén García Ruiz de Cenzano

Correo-e: *belgar95@gmail.com*