

# Histiocitosis o enfermedades histiocitarias

L. Madero López\*, E. Soques Vallejo\*\*

\*Jefe de Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Niño Jesús (Madrid). Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. \*\*Médico Adjunto del Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Niño Jesús (Madrid)



## Resumen

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico. Dentro de este grupo, se encuentra la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la linfocitosis hemofagocítica (HLH). La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas, que puede afectar a distintos órganos y sistemas, más frecuentemente a hueso y piel. Presentan una incidencia desconocida, siendo más frecuente en la infancia, especialmente entre el primer y cuarto año de vida. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia de la lesión más accesible, en la que se observan células de Langerhans patológicas (CD1 y CD207 positivo). Existen distintas pautas de tratamiento, basadas fundamentalmente en la combinación de prednisona y vinblastina.

La HLH se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, con una proliferación incontrolada de linfocitos T y macrófagos. Es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoces, con el objetivo de suprimir la inflamación responsable del fallo multiorgánico.

## Abstract

*Histiocytosis is a group of diseases characterized by cell proliferation of the mononuclear phagocyte system. The Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) and the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) belong to this group. LCH is characterized by clonal proliferation of dendritic cells, which can affect various organs and systems, most often the bones and skin. The incidence of this disease is unknown, being more frequent in infancy, especially between the first and fourth year of life. The definitive diagnosis is done by biopsy of the most accessible lesion, in which pathological Langerhans cells (CD1 and CD207 positive) are observed. There are different treatment regimens, primarily based on the combination of prednisone and vinblastine. HLH is characterized by an exaggerated inflammatory response, with an uncontrolled proliferation of T lymphocytes and macrophages. Early diagnosis and treatment are essential, in order to suppress inflammation responsible for multiple organ failure.*

**Palabras clave:** Histiocitosis de células de Langerhans; Linfocitosis hemofagocítica.

**Key words:** Langerhans Cell Histiocytosis; Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.

*Pediatr Integral* 2016; XX (6): 412–417

## Introducción

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades, de causa desconocida, caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (macrófagos y células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas. Su presentación clínica es variable.

Estas células derivan de los progenitores CD34+ de la médula ósea (MO) y comparten características similares en lo que se refiere a su origen, presencia de antígenos de membrana y síntesis de citocinas.

Clasificación según la Sociedad Internacional del Histiocito (*Histiocyte Society*, HS):

- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL).
- Linfocitosis hemofagocítica (HLH).

## Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas mieloides CD1a+/CD207+ (langerina), que se presentan a cualquier edad y pueden afectar a distintos órganos y sistemas.

Es sinónimo del término, antes utilizado de Histiocitosis X y ha recibido diversos nombres, que reflejan la variabilidad de su presentación.

## Epidemiología

Incidencia desconocida, con afectación más frecuente en la infancia, especialmente entre el primer y cuarto año de vida.

Es una enfermedad esporádica que ocurre más frecuentemente, aunque no de forma exclusiva, en niños. Se ha descrito una alta concordancia entre gemelos monocigotos<sup>(1)</sup>.

Su incidencia real es desconocida, ya que se trata de una entidad infra-diagnosticada. Se estima una incidencia anual entre 2 y 10 casos por millón de niños menores de 14 años, con un pico de edad entre 1 y 4 años<sup>(2)</sup>.

## Etiología y patogenia

Se han analizado distintos factores etiopatogénicos, sin resultados concluyentes. El único factor predisponente

encontrado es el tabaco, en las formas pulmonares aisladas en adultos<sup>(2)</sup>.

La patogenia exacta es desconocida, aunque se sabe que juegan un papel importante: las citocinas proinflamatorias, la proliferación clonal y las mutaciones oncogénicas.

Un estudio publicado en el año 2010, comprobó la presencia de mutaciones somáticas BRAF-V600E en lesiones de HCL mediante el estudio molecular de células dendríticas CD1a+. Existen otros tipos de mutaciones: *MAP2K1* y *ARAF*<sup>(2-4)</sup>. BRAF es una quinasa intermedia de la vía RAS-RAF-MEK-ERK. Su activa-

ción afecta a diversas funciones celulares como la proliferación y migración, pero no es suficiente para transformar completamente las células. Tampoco explica todos los casos ni es exclusiva de la HCL, ya que se detecta en:

- Otras neoplasias (melanoma, cáncer de tiroides, gliomas).
- Procesos benignos (nevus cutáneo, pólipos de colon).

## Anatomía patológica

En la histología, se observan células de Langerhans patológicas (CD1a o CD207 positivo).

Tabla 1. Características clínicas

Órgano	Características
Ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presente en el 80-100% de los pacientes con HCL</li> <li>- Síntoma más frecuente: dolor, también masa de partes blandas</li> <li>- Acuñaamiento vertebral, dando alteraciones escolióticas, que originan fracturas patológicas</li> <li>- Rx: lesiones osteolíticas, únicas (31%) o múltiples, sin reacción perióstica</li> <li>- Localización más frecuente: calota craneal, fémur, pelvis, tibia, escápula, húmero, vértebras y costillas.</li> </ul>
Cutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;40%</li> <li>- Manifestaciones más comunes: pápula purpúrica de marrón a violácea o eccema seborreico</li> <li>- Más frecuentes en: cabeza, cuello, tronco, ingles y extremidades</li> </ul>
Ganglios linfáticos y bazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;10%</li> <li>- Esplenomegalia al diagnóstico (5%)</li> <li>- Predominio en región cervical, inguinal, axilar, mediastínica y retroperitoneal</li> </ul>
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10%</li> <li>- Predominio en adultos</li> <li>- Síntomas: tos no productiva, disnea, dolor torácico</li> <li>- Neumotórax espontáneo (recurrencia 15-25%)</li> <li>- Diagnóstico: biopsia pulmonar. Biopsia transbronquial diagnóstica &lt; 40% de los casos</li> </ul>
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Elevación de enzimas hepáticas, disfunción hepática, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia...</li> </ul>
Médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancitopenia</li> </ul>
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6%</li> <li>- Diabetes insípida</li> <li>- Localización más frecuente: eje hipotálamo-hipofisario y cerebelo</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2%</li> <li>- Malabsorción y diarrea sanguinolenta</li> <li>- Diagnóstico: biopsia gastrointestinal</li> </ul>

**Tabla II.** Presentación clínica y pruebas complementarias diagnósticas<sup>(10)</sup>

Órgano	Clínica	Pruebas
Hueso	Dolor Tumefacción Proptosis Fractura	Biopsia Serie ósea, TC o RM (considerar PET si lesiones múltiples dudosas)
Piel	Rash persistente Otitis crónica externa Úlceras	Biopsia
Ganglios linfáticos	Adenopatías	Biopsia, ecografía, TC
Pulmón	Taquipnea Tos Dificultad respiratoria Neumotórax	Rx de tórax TC de alta resolución Lavado broncoalveolar
Hígado	Hepatomegalia Ictericia Edemas	Bioquímica hepática Estudio de coagulación Ecografía, TC
Bazo	Esplenomegalia	Ecografía
Médula ósea (MO)	Palidez Sangrado	Hematimetría Aspirado/biopsia de MO
Tubo digestivo	Pérdida de peso Diarrea	Endoscopia Biopsia
Eje hipofisario	Poliuria, polidipsia Alteraciones de crecimiento	RM cerebral Prueba de sed Hormonas
Sistema nervioso central	Problemas neurológicos	RM cerebral

El diagnóstico definitivo es histológico, obtenido mediante biopsia de aquellas lesiones más accesibles, generalmente piel y hueso<sup>(2)</sup>. Es necesario demostrar la presencia de células de Langerhans patológicas, que se definen por la expresión de CD1a en su membrana citoplasmática o positividad para Langerina (CD207). Además, se observa un infiltrado inflamatorio granulomatoso que contiene macrófagos, linfocitos y eosinófilos<sup>(5,6)</sup>.

Las células de Langerhans en la HCL son precursores mieloides inmaduros, por ello, la HCL se clasifica dentro de las neoplasias mieloides.

**Positividad para:**

- S100
- CD1a
- CD207
- Gránulos de Birbeck

**Manifestaciones clínicas**

**Presentación clínica variable, con afectación más frecuente a nivel óseo y cutáneo.**

La presentación clínica de estos pacientes va a depender de la localización de las lesiones y de la extensión (Tabla I). La enfermedad está limitada a un órgano en el 55% de los pacientes (p. ej., hueso), el resto presenta afectación multisistémica.

Clasificación según la extensión<sup>(6)</sup>:

- Afectación de un solo órgano o sistema (unifocal o multifocal): afectando a hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmón, sistema nervioso central u otros.
- Afectación multisistémica: afectación de 2 o más órganos o sistemas.

**Diagnóstico**

**El diagnóstico definitivo es histológico, mediante biopsia.**

Se debe realizar (Tabla II):

- Historia clínica, anamnesis y exploración física: especial atención a la presencia de: fiebre, dolor, rash cutáneo, pérdida de apetito o de peso, diarrea, poliuria...
- En la exploración física, incluir temperatura, peso y talla, así como el estadio de Tanner.
- Pruebas complementarias: hematimetría, coagulación, bioquímica (función renal, enzimas hepáticas, iones, ferritina, albúmina), orina, ecografía abdominal y radiografía de tórax.
- Biopsia: examen histológico, inmunohistoquímica e inmunofenotípico de la lesión, junto con infiltrado inflamatorio característico y células de Langerhans patológicas (positividad con las tinciones con anti CD1a y/o anti CD207)<sup>(7,8)</sup>.
- Valoración de la extensión (órganos afectados).

Si existen lesiones múltiples, debe realizarse biopsia del órgano más accesible, generalmente, piel o hueso. No es necesario realizar biopsia de todos los órganos si se ha confirmado HCL en un órgano afecto<sup>(9)</sup> (Tabla III).

**Tabla III.** Órganos de riesgo. LCH IV Study Protocol<sup>(9)</sup>

Hematopoyético	Al menos, 2 de los siguientes: - Anemia < 10 g/dl - Leucopenia < 4.000/mcl - Trombocitopenia < 100.000/mcl
Hígado	Aumento de > 3 cm bajo borde costal en línea medioclavicular Disfunción (hipoproteinemia <5,5 g/dl, hipoalbuminemia <2,5 g/dl) Hallazgos histológicos de enfermedad activa
Bazo	Aumento >2 cm bajo borde costal en línea medioclavicular

**Tabla IV.** Criterios diagnósticos propuestos en HLH-2004<sup>(13)</sup>

1. Diagnóstico molecular compatible con HLH: mutaciones en *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP2*, *Ra-b27A*, *STX11*, *SH2D1A* o *BIRC4*
2. En ausencia de diagnóstico molecular, diagnóstico clínico: hallazgo de 5 de los siguientes 8 criterios:
  - Criterios diagnósticos iniciales:
    - Fiebre
    - Esplenomegalia
    - Bi-pancitopenia:
      - Hb  $\leq$  9 g/dl, plaquetas  $\leq$  100.000/mcl, neutrófilos  $\leq$  1.000/mcl
  - Hipertrigliceridemia ( $>265$  mg/dl) y/o hipofibrinogenemia ( $<150$  mg/dl)
  - Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios
  - Nuevos criterios diagnósticos:
    - Ferritina elevada ( $\geq 500$  mcg/L)
    - Actividad de células NK baja o nula
    - CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2) elevado para la edad

## Tratamiento

**Manejo terapéutico variable, basado fundamentalmente en la combinación de prednisona y vinblastina.**

El manejo terapéutico de los pacientes con HCL es muy variable y depende del tipo de afectación: algunas lesiones regresan espontáneamente, otras lesiones no precisan de ningún tratamiento y la evolución es excelente, mientras que otras formas tienen un curso grave con afectación multiorgánica que puede evolucionar de forma fatal<sup>(6,9,10)</sup>.

- Los pacientes que presentan afectación en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica (afectación exclusiva de piel, lesión única en hueso, afectación de un solo ganglio linfático), no reciben quimioterapia.
- Los pacientes que presentan una afectación más extensa precisan de tratamiento con quimioterapia. La pauta de tratamiento depende de la clasificación según el grupo de riesgo, pero se basa fundamentalmente en la combinación de 2 fármacos, prednisona y vinblastina, en ciclos de inducción, seguidos de diferentes pautas de mantenimiento según respuesta inicial.

Un problema importante son las reactivaciones en las formas multisistémicas, que oscilan entre 25-55%.

## Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)<sup>(12)</sup>

**Síndrome de activación inmune patológica, caracterizado por una respuesta inflamatoria exagerada, con una proliferación incontrolada de linfocitos T citotóxicos y macrófagos activados, que liberan gran cantidad de citocinas frente a diferentes desencadenantes.**

Se distinguen 3 formas<sup>(10,11)</sup>:

- Primarias, genéticas o familiares:
  - Herencia autosómica recesiva.
  - Alteración de la citotoxicidad y apoptosis, debido a una disminución o ausencia de la actividad de las células NK.
- Secundarias a:
  - Infecciones (especialmente víricas, como: VEB, CMV...).
  - Neoplasias malignas.
  - Enfermedades autoinmunes.
  - Enfermedades metabólicas.
- Síndrome de activación macrófagica (MAS): es una complicación grave de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, que puede considerarse como una variante de HLH secundaria.

Se estima que la frecuencia de las formas secundarias es mayor que la de las primarias. Sin embargo, hay que tener un elevado grado de sospecha, ya que puede pasar inadvertido y solaparse con otras entidades clínicas.

## Etiopatogenia

**Caracterizada por una activación inmune exagerada.**

Muchas de estas formas primarias están causadas por defecto en la destrucción de las células diana por los linfocitos T citotóxicos (LTC). Esta incapacidad de eliminar patógenos y controlar la respuesta inmune provoca una activación inmune exagerada, con producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Los LTC, junto con los macrófagos activados, producen una inflamación sistémica que da lugar a la infiltración de los tejidos y a la disfunción orgánica<sup>(7)</sup>.

En un 40-50% de los pacientes, se ha demostrado mutación en los genes de la perforina (*PRF-1*). La perforina es una proteína, presente en linfocitos y macrófagos, que favorece la lisis osmótica mediante la formación de poros en la membrana de la célula diana. Además, el defecto en su función impide la finalización de la actividad de las células presentadoras de antígeno, persistiendo la estimulación de los LT<sup>(14)</sup>.

## Anatomía patológica

**Es característica, la acumulación de histiocitos y linfocitos T citotóxicos en los tejidos (linfohistiocitosis).**

También, pueden observarse macrófagos activados que fagocitan células sanguíneas (hemofagocitosis), así como infiltrado inflamatorio que puede afectar a cualquier órgano, aunque los más frecuentemente implicados son: médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y sistema nervioso central<sup>(14)</sup>.

## Clínica y diagnóstico

**El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos propuestos en el protocolo de HLH (2004) (Tabla IV).**

La presentación clínica es muy variable. La progresión de los síntomas y signos clínicos es el dato más característico de HLH y debe alertarnos sobre una respuesta inmune anormal.

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz para indicar el tratamiento adecuado.

**Tabla V.** HLH primaria y HLH secundaria

HLH primaria	HLH secundaria
- Quimioterapia (etopósido + PDN + MTX IT)	- Tratamiento de la causa desencadenante
- +/- Ciclosporina	- Corticoides
- + TPH alogénico	- Ig IV (si etiología vírica)

**Comentarios:**

- Otros síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio que nos sugieren que estamos ante una HLH: síntomas neurológicos, adenopatías, ictericia, rash cutáneo, hepatopatía, hipoproteinemia, hiponatremia, aumento de VLDL, disminución de HDL y, en el LCR, pleiocitosis y/o hiperproteinorraquia.
- La ausencia de hemofagocitosis en médula ósea (MO) no excluye el diagnóstico. Valorar realizar aspirados de MO seriados o buscarla en otras localizaciones (adenopatías, bazo, hígado).
- Hiperferritinemias > 1.000 ng/ml son muy indicativas de HLH.

El cuadro clínico-histológico puede ser indistinguible entre las formas primarias y secundarias. La presencia de un desencadenante vírico, por ejemplo, no excluye las formas primarias, ya que puede estar implicado en ambas formas.

**Tratamiento**

**El objetivo del tratamiento es suprimir la hiperinflamación responsable del fallo multiorgánico.**

Dado que se trata de una situación de urgencia de riesgo vital, el tratamiento debe instaurarse precozmente si existe alta sospecha diagnóstica, incluso en ausencia de pruebas confirmatorias<sup>(14,15)</sup>.

El esquema terapéutico se recoge en el protocolo HLH-2004, que consta de una fase de inducción (8 semanas), que incluye: etopósido, dexametasona, con/sin hidrocortisona/metotrexato intratecal semanal, seguido de una fase de mantenimiento (9-40 semanas) con pulsos de dexametasona, VP16 y ciclosporina. El tratamiento de mantenimiento puede prolongarse el tiempo

necesario hasta que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) esté dispuesto.

Con este esquema, alrededor del 50-75% de los pacientes entran en remisión.

Indicaciones del TPH<sup>(13)</sup> (Tabla V):

- Formas primarias.
- Formas secundarias recurrentes en ausencia de diagnóstico genético o que progresan pese al tratamiento adecuado.
- Pacientes con persistencia de disfunción citotóxica de las células NK.

**Otros tipos de histiocitosis**

**Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de histiocitos diferentes a las denominadas células de Langerhans.**

**Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas**

**Afección benigna caracterizada por afectación ganglionar generalizada, con ganglios de gran tamaño.**

Se trata de un trastorno no clonal, poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de grandes adenopatías no dolorosas, a nivel cervical, axilar e inguinal, de consistencia dura y generalmente múltiples<sup>(10,16)</sup>. Aproximadamente, en un 40% de los casos, puede existir afectación extranodal.

Se caracteriza por su curso larvado y benigno, cuya única manifestación clínica puede ser la febrícula o pérdida de peso.

El diagnóstico se basa en la biopsia ganglionar. Son muy característicos, aunque no exclusivos de esta enfermedad, los fenómenos de emperipolesis (presencia de linfocitos dentro del citoplasma de los histiocitos S100+)<sup>(16)</sup>.

La evolución es variable, desde regresión espontánea a progresión. La respuesta a esteroides y quimioterapia es pobre, por lo que se recomienda en pacientes con situaciones amenazantes para la vida o con recaídas múltiples.

**Xantogranuloma juvenil**

Se trata de una enfermedad rara, generalmente benigna y autolimitada, de comienzo típico en la infancia. Generalmente, se presenta como lesiones cutáneas, de tamaño variable, únicas o múltiples, nodulares o papulares, del mismo color que la piel o amarillento, rojizo o violáceo, que suelen afectar al cuero cabelludo, extremidades o tronco. Además de las formas cutáneas, puede llegar a ser sistémica (<5%), con afectación de múltiples órganos.

En la biopsia, se observa un infiltrado mixto de macrófagos espumosos, linfocitos y células gigantes de Touton, caracterizadas por presentar núcleos dispuestos en círculos formando una corona rodeada de citoplasma con abundantes depósitos de lípidos.

Se diferencian de la HCL por la negatividad de S100 y CD1a.

No suelen requerir tratamiento y el pronóstico es excelente, salvo en las formas sistémicas más graves, en las que suele usarse quimioterapia con pautas similares a la HCL (prednisona y vinblastina).

**Bibliografía**

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2012; 156: 163-72.
2. Kenneth L McClain. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. En *UpToDate*. 2015.
- 3.\*\* Monsereenusorn C, Rodríguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015; 29: 853-73.
4. Kenneth L McClain. Clinical manifestations, pathologic, features and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. En *UpToDate*. 2015.
5. Jordany MB y Filipovich AH. Histiocytosis Disorders. En: Hoffman R,

- Benz E. eds. Hematology: Basic principles and Practice, Philadelphia: 6ª edición; 2013. p 686-700.
6. Demellawy DE, Young LJ, De Nanassy J, et al. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Royal Collage of Pthologist of Australasia*. 2015; 47: 294-301.
  7. Mellor-Heineke S, Villanueva J, Jordan MB, al. Elevated granzyme B in cytotoxic lymphocytes is a signature of immune activation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*; 2013, 4-72.
  8. Gomis F, Gómez-Seguí I, Carreras E. Histiocitosis. En: Sanz MA y Carreras E, eds. Manual práctico de Hematología Clínica. Barcelona: editorial Antares; 2015. p531-40.
  9. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans cell histiocytosis. EudraCT Nr.: 2011.
  - 10.\*\*\* Astigarraga I. Histiocitosis. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. Hematología y Oncología Pediátrica. Madrid: Ergon S.A. 2015. P 543-50.
  11. McClain KL. Clinical fetures and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. En: Uptodate. 2015.
  12. Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (II): diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin*. 2013; 11: 245-53.
  13. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004.
  - 14.\*\* Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 82-9.
  15. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Clin Immunol*. 2010; 6(1), 137-54.
  16. Permatin B, Gómez-Chacón J, Llavador M, et al. Benign massive lymphadenopathy: Rosai-Dorfman disease. *Anal de Pediatría*. 2014; 81: 6.

### Bibliografía recomendada

– Arceci RJ. *When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes*. *Hematol*. 2008; 15: 359-67.

Interesante artículo que destaca la importancia de más estudios sobre criterios diagnósticos y enfoques terapéuticos más efectivos.

– Thomas C, Emile F, Donadieu J. *Histiocitosis de Langerhans*. *Pediatría*, 2007, 42: 1-8.

Artículo en el que se hace una amplia revisión sobre la histiocitosis.

## Caso clínico

Niña de 4 meses de edad que presenta *rash* papuloso en tronco y cuero cabelludo de un mes de evolución, al que asocia anorexia, estancamiento póndero-estatural (p3) y hematoquecia.

### Antecedentes personales

- Vacunación correcta.
- No alergias conocidas.

### Antecedentes familiares

- Sin interés para el proceso actual.

### Pruebas complementarias

Se realiza biopsia cutánea, compatible con HCL, con inmunorreactividad intensa para CD1A y S100. Tras descartar alergia a proteínas de leche de vaca, se realiza

endoscopia digestiva, observándose signos de duodenitis y colitis inespecíficas. El estudio histológico muestra infiltrado histiocitario acompañado de eosinófilos en mucosa colorrectal, con inmunohistoquímica compatible con HCL. El resto del estudio de extensión descarta enfermedad en otras localizaciones.

### Evolución y tratamiento

Como HCL multisistémica sin afectación de órganos de riesgo, recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LCH III grupo B, consistente en inducción con esteroides y vinblastina durante 6 semanas, con buena respuesta de las lesiones cutáneas y desaparición de la infiltración colónica.

Posteriormente, completa un año de tratamiento de mantenimiento con esteroides y vinblastina, manteniéndose en remisión 10 meses tras la finalización del tratamiento.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

## Histiocitosis o enfermedades histiocitarias

41. En cuanto a la histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), señale la respuesta FALSA:
- La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas mieloides.
  - Se definen por la positividad a CD1a y CD207.
  - Su incidencia es elevada, afectando más frecuentemente a la edad adulta.
  - La presentación clínica de esta entidad es variable, afectando más frecuentemente a nivel óseo y cutáneo.
  - De los pacientes que precisan tratamiento, la pauta terapéutica más usada es la combinación de prednisona y vinblastina.
42. En relación a la presentación clínica de la HCL, señale la respuesta CORRECTA:
- La afectación ósea es frecuente (80-100% de los pacientes) y se manifiesta con dolor, a veces, también asociado a masa de partes blandas.
  - Es característica la reacción perióstica de las lesiones osteolíticas observadas en la radiografía.
  - La HCL puede estar limitada a un solo órgano (55% de los pacientes), o bien, presentar afectación multisistémica.
  - Las respuestas a y b son correctas.
  - Las respuestas a y c son correctas.
43. Ante un paciente con sospecha de HCL, ¿QUÉ pruebas realizarías para el diagnóstico?
- Biopsia de la lesión más accesible.
  - Si existen lesiones múltiples, es necesario biopsia de todas ellas, aunque se haya confirmado HCL en un órgano afecto.
  - Pruebas de laboratorio y de imagen para valorar la extensión.
  - La a y c.
  - La a, b y c.
44. Respecto a la linfocitosis hemofagocítica (HLH), señale la respuesta CORRECTA:
- El objetivo del tratamiento es suprimir la hiperinflamación responsable del fallo multiorgánico.
  - Ante la sospecha diagnóstica, debemos confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento.
  - El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) solamente está indicado en las formas primarias.
  - La hiperferritinemia >100 ng/ml es muy indicativa de HLH.
  - La incidencia de formas primarias de HLH es mucho mayor que la de formas secundarias.
45. ¿Cuál de los siguientes puntos NO forma parte de los criterios diagnósticos de la HLH?
- Hipofibrinogenemia.
  - Fiebre.
  - Esplenomegalia.
  - Rash cutáneo.
  - CD25 elevado para su edad.

## Caso clínico:

46. El diagnóstico de HCL en el paciente presentado se realiza MEDIANTE:

- La clínica de rash cutáneo es sugestiva de HCL, ya que sabemos que, junto con la afectación ósea, la cutánea es la manifestación más frecuente.
- Es necesario el estudio histológico mediante biopsia, lo que confirmará el diagnóstico de HCL.
- La afectación gastrointestinal constituye una manifestación poco frecuente de la HCL.
- Todas son falsas.
- a, b y c son correctas.

47. ¿En QUÉ entidades deberíamos pensar en una niña con esta sintomatología?

- Alergia a proteínas de leche de vaca.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

- d. Inmunodeficiencias.
- e. Todas son correctas.

**48. Respecto al caso clínico, ¿cuál es la afirmación FALSA?**

- a. El tratamiento de elección es la combinación de corticoides y vinblastina.
- b. La forma habitual de presentación de la enfermedad gastrointestinal en la HCL es el antecedente de estancamiento ponderal en un lactante que asocia lesiones cutáneas y síntomas digestivos.
- c. La perforación intestinal es una forma de presentación gastrointestinal frecuente.
- d. Es más frecuente en menores de 2 años.
- e. La presencia de enteropatía pierde proteínas se asocia con una evolución desfavorable.