

HISTIOCIDITIS DE CELULAS DE LANGERHANS (HCL)

ENFERMEDAD LOCALIZADA

EXPERIENCIA EN EL S. A. HOSPITAL DE NIÑOS J. M. DE LOS RIOS CARACAS VENEZUELA

ENERO 1985 - DICIEMBRE 1997

DR. A. PEREIRA-GONZALEZ*; DR. F. PEREZ-ALFONSO*; DR. M. MARTINEZ-SISO*; DR. S. SANTOS DE M.*; DR. J. B. LOPEZ-GOICOECHEA**; DR. Z. PERDOMO***; DR. H. ESSENFELD****

RESUMEN: Durante el período comprendido entre el 01-01-1985 al 31-12-1997, 46 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) ingresaron al Servicio de Oncología del S. A. Hospital de Niños J. M. de Los Ríos de Caracas, Venezuela. De ellos, 26 pacientes (56,52%) tenían enfermedad localizada, 88,3% eran < 9 años, 57,6% tenían edades comprendidas entre 0 y 4 años. La edad mínima fue de 10 meses y la máxima 11 años, el promedio de edad fue 4,7 años. La relación sexo V: H 1,3:1. 4 pacientes (53,84%) presentaban lesión única, 13 pacientes Hueso, 1 paciente Ganglio. 12 pacientes (46,16%) presentaron lesiones óseas múltiples. Los huesos más frecuentemente afectados fueron: Cráneo, Pelvis y Fémur. En el 100% de los casos se corrobora el diagnóstico a través de estudio histológico. 26 pacientes (100%) fueron evaluables para tratamiento. En 9 pacientes (34,61%) el tratamiento fue cirugía; en 2 pacientes ésta se asoció a Radioterapia. En 4 pacientes (15,4%) fue Radioterapia; y en 7 pacientes (26,9%) se utilizó Quimioterapia; en 4, Quimioterapia se asocia a Radioterapia. Los agentes antineoplásicos empleados fueron: Cisplatinodichloroplatinato, Etopósido, Vinblastina, Ciclofosfamida y Prednisona. 1 paciente abandonó tratamiento. Respuesta Completa se obtuvo en 22 pacientes (84,6%), Respuesta Parcial en 4 pacientes (15,4%), estos fueron rescatados con Quimioterapia y Radioterapia. S.L.E. fue de 92% a 150 meses de observación e.e. 0,05. Ningún paciente falleció, la S. G. fue 100% a 150 meses de observación e.e. 0,0. Se concluye en el buen pronóstico de la HCL localizada, y en la efectividad de las medidas terapéuticas.

Palabras Claves: Histiocitosis, Células de Langerhans, Niños, Localizada

INTRODUCCION

Las Histiocitosis son un grupo heterogéneo de desórdenes raros e infrecuentes de difícil diagnóstico y tratamiento que se caracterizan por la infiltración y la acumula-

ción de células de la serie monocítica-macrófago en los tejidos comprometidos.

La entidad conocida como Histiocitosis X que incluía el Granuloma Eosinofílico, la enfermedad de Letterer-Siwe y el síndrome de Hans-Schüller Christian, fueron agrupados a partir de 1987 por la Sociedad de Histiocitosis dentro del Grupo 1 de la nueva clasificación, y actualmente se conoce como Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL)⁽¹⁾.

- * Hemato-Oncólogo Pediatra. Servicio de Oncología S. A. Hospital de Niños J. M. de Los Ríos
- ** Neurocirujano Pediatra. Servicio de Oncología S. A. Hospital de Niños J. M. de Los Ríos
- *** Anatomopatólogo. Servicio de Oncología S. A. Hospital de Niños J. M. de Los Ríos
- **** Anatomopatólogo. Laboratorio de Anatomía Patológica I. Essendorf. Caracas.

En esta entidad (HCL) se describen dos (2) formas de presentación: Localizada, la cual involucra solo un sistema, y Generalizada o Multisistémica^(5, 6, 1).

El presente estudio retrospectivo corresponde a la experiencia de 12 años en el Servicio de Oncología del S. A. Hospital de Niños J. M. de Los Ríos de Caracas, Venezuela, en HCL localizada.

MATERIAL Y METODO

Durante el período comprendido entre el 01-01-1985 al 31-12-1997, 46 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de HCL ingresaron al Servicio de Oncología del S. A. Hospital de Niños J. M. de los Ríos de Caracas, Venezuela. De ellos 56,52% (26 pacientes) presentaron enfermedad Localizada, los mismos fueron incluidos en este estudio.

Las historias clínicas, estudios de laboratorio e imagenología, al igual que los especímenes de biopsia fueron revisados.

Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, localización inicial, número de lesiones, y tratamiento utilizado, así como las respuestas obtenidas.

Las modalidades terapéuticas empleadas dependiendo de las características clínicas de cada paciente fueron:

- Cirugía: Curetaje de la lesión
- Radioterapia a Sitio Inicial
- Quimioterapia: Vinblastina, Ciclofosfámid, Prednisona, Cisdiaminodicloroplatino y Etopósido
- Quimioterapia y Radioterapia

Los resultados se analizan a través de cuadros y gráficos, y la Sobrevida Libre de Evento (SLE) y Sobrevida Global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

26 pacientes (100%) con diagnóstico de HCL localizada fueron ingresados a este estudio. Los mismos representan el 1,30% de todos los casos de tumores sólidos (1995) ingresados en el período estudiado.

El 88,3% eran menores de 9 años, 57,6% (15 pacientes) tenían edades comprendidas entre los 0 y 4 años. La edad mínima fue de 10 meses, y la máxima 11 año; el promedio de edad fue de 4,7 años. 57,6% (15 pacientes) eran varones, la relación V: H fue 1,3:1.

14 pacientes (53,84%) presentaron lesión única de sistema; en 13 pacientes (92,85%) la afección se localizó en hueso, y 1 pacientes (7,15%) localización ganglionar. 12 pacientes (46,16%) presentaron lesiones óseas múltiples. Tabla I.

Los sitios más frecuentes de localización para las lesiones únicas fueron: Cráneo y Pelvis 3 pacientes respectivamente (23,1%), seguido por Maxilar Inferior, Pelvis y Fémur 2 pacientes respectivamente (15,3%).

Los huesos comprometidos en los pacientes (12) con lesiones múltiples fueron: Cráneo 10 pacientes (83,34 %), Pelvis, Fémur y Tibia 3 pacientes cada uno (23,1%) Figura 1.

En el 100% de los casos el diagnóstico fue establecido a través del estudio histopatológico. En 5 casos (19,23%) se realizó Inmunohistoquímica por dificultad diagnóstica.

26 pacientes (100%) se consideraron evaluables para tratamiento, 1 paciente abandonó.

En 9 pacientes (34,61 %) se utilizó la Cirugía como medida terapéutica; en 2 pacientes (7,69%) ésta fue asociada a Radioterapia.

En 4 pacientes (15,4%) se utilizó Radioterapia (RT), y Quimioterapia (QT) fue administrada a 7 pacientes (26,9%), la cual se asoció a Radioterapia en 4 pacientes (15,4%).

Figura 1
Localización de Lesiones Óseas

Lesión Única

3 pacts. 23.1%

2 pacts. 15.3%

1 pacts. 7.7%

2 pacts. 15.3%

3 pacts. 23.1%

2 pacts. 15.3%

Lesión Múltiple

10 pacts. 83.3%

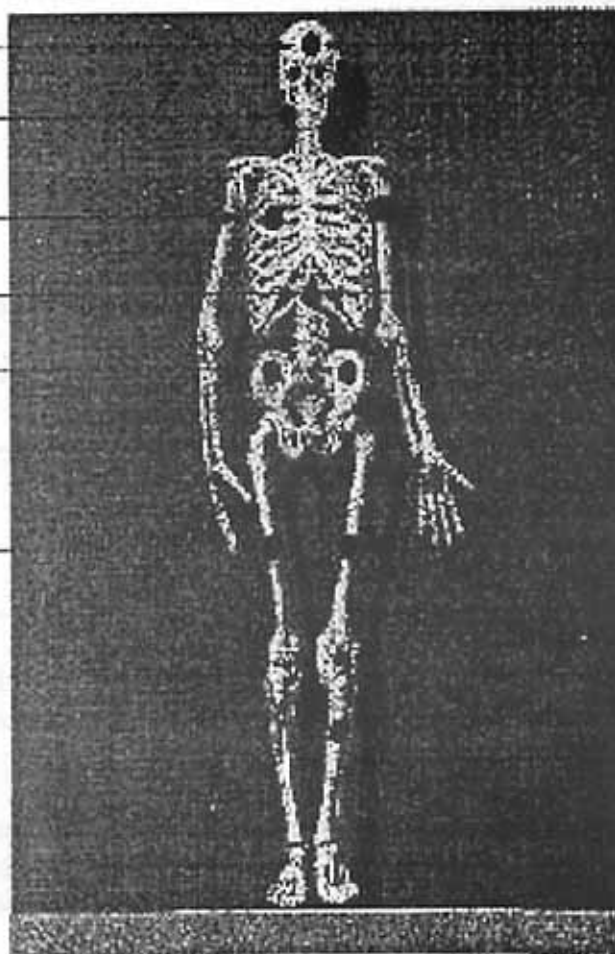
1 pact. 8.3%

1 pact. 8.3%

3 pact. 23.1%

3 pacts. 23.1%

3 pacts. 23.1%



Fuente: Archivo Clínico HNJR

Tabla I
Histiocitosis de Células de Langerhans. Enfermedad Localizada
Características Clínicas

Variable	Número	Porcentaje %
Edad (Años)		
<1	1	3.8
1 - 4	14	53.8
5 - 9	8	30.7
10 - 15	3	11.5
TOTAL	26	100.00
Edad Mínima	10 meses	
Edad Máxima	11 años	
Promedio	4.7	
Sexo		
Varones	15	57.69
Hembras	11	42.31
Relación V: H	1.3: 1	
Localización		
Lesión Única	14	53.84
Hueso	13	92.85
Ganglionar	1	7.15
Lesión Múltiple (Hueso)	12	46.16

Fuente: Archivo Clínico HNJR

Los agentes antineoplásicos utilizados fueron: Cisdiaminodicloroplatino (CDDP) y Etopósido (VP 16), Vinblastina (VLB), Ciclofosfamida (CFA), Prednisona (PDN).

En 22 pacientes (88%) se obtuvo Respuesta Completa (RC), y 4 pacientes (12%) presentaron Respuesta Parcial de estos últimos (4), 3 fueron rescatados con Quimioterapia: 2 pacientes a base de CDDP y VP16, y 1 paciente

con VLB+CFA+PDN y Radioterapia. Respuesta Completa fue obtenida en los 3 pacientes. 1 paciente abandonó la terapia. Tabla II

Sobrevida Libre

2 pacientes fallaron a la terapia a los 21 y 36 meses de haber obtenido RC, ambos fueron rescatados 1 con Cirugía y 1 con QT y RT y permanecen en RC a 36 y 40 meses de observación.

Tabla II
Tratamiento y Respuesta

Variable	Número	Porcentaje %
Tratamiento		
Cirugía	9	34,6
Cirugía + Radioterapia	2	7,7
Radioterapia	4	15,4
Quimioterapia	7	26,9
Quimioterapia + Radioterapia	4	15,4
Respuesta		
Completa	22	84,6
Parcial	4	15,4
Manejo de Fallas a Tratamiento Inicial		
Cisplatino + VP 16	2	50
VLB + CFA + PRED + RT.	1	25
Abandono	1	25

Fuente: Archivo Clínico HNJR

La SLE en 25 pacientes fue de 92% e.e. 0.005 a 150 meses de observación. Gráfico 1.

Sobrevida Global

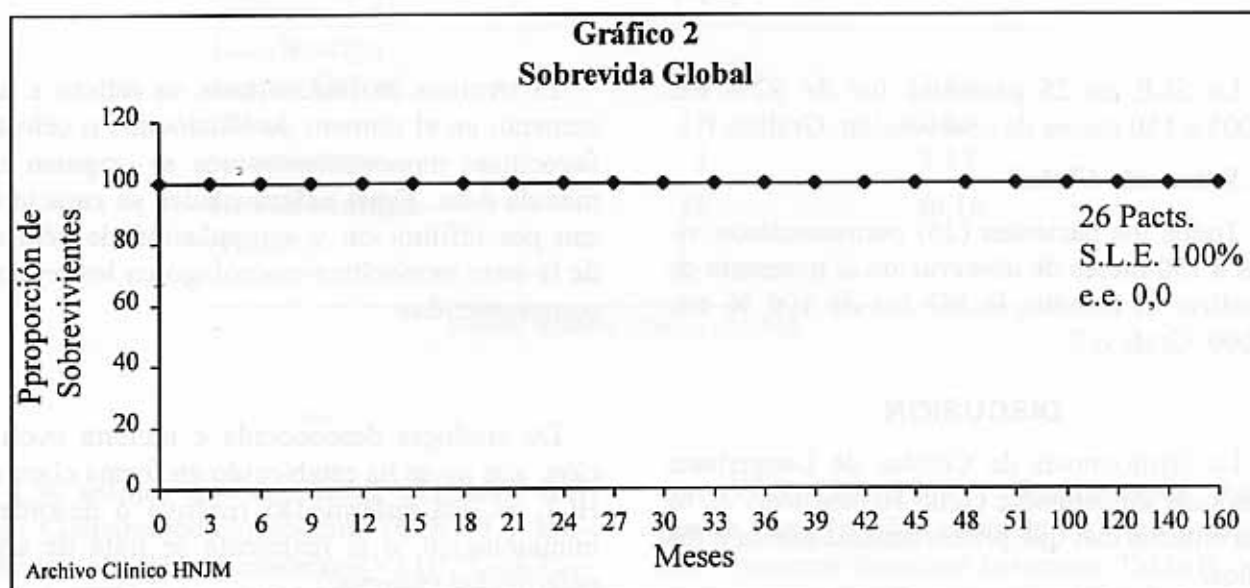
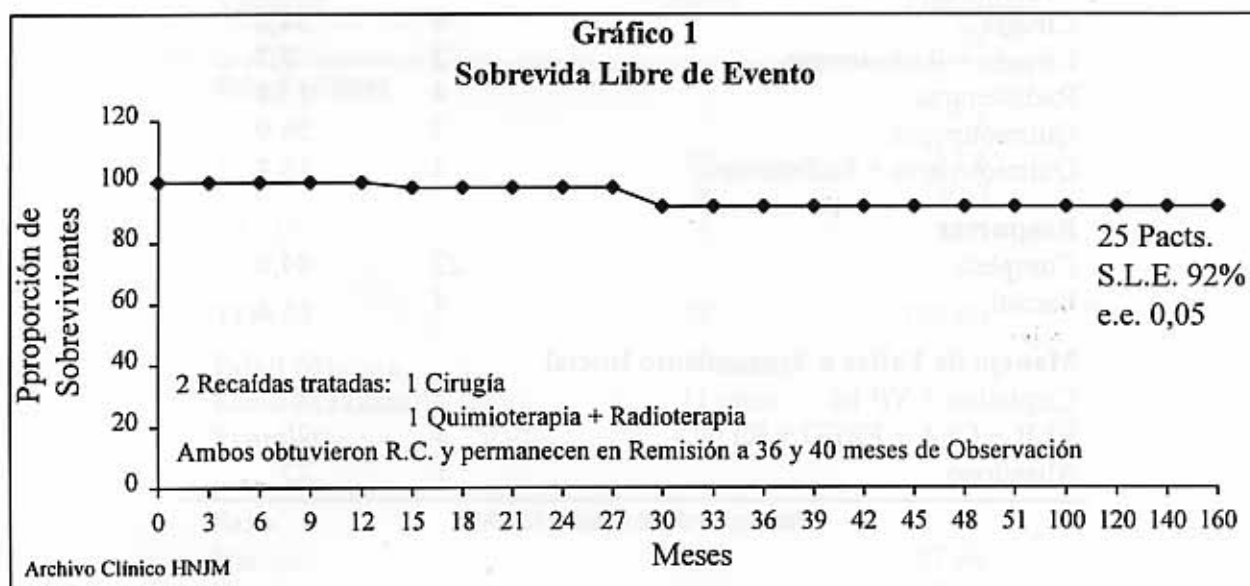
Todos los pacientes (26) permanecieron vivos a 150 meses de observación al momento de finalizar el estudio; la SG fue de 100 % e.e. 0.000. Gráfico 2

DISCUSION

La Histiocitosis de Células de Langerhans conocida inicialmente como Histiocitosis X, es una enfermedad que primariamente afecta a los niños.

El término de Histiocitosis se refiere a un aumento en el número de Histiocitos o células fagocíticas mononucleares que se originan en médula ósea. Estas enfermedades se caracterizan por infiltración y acumulación de células de la serie monocítica-macrófago en los tejidos comprometidos.

De etiología desconocida e incierta evolución, aún no se ha establecido en forma clara si HCL es una enfermedad reactiva o desorden inmunológico, o si realmente se trata de una enfermedad maligna^(4, 7, 8).



En su forma localizada caracterizada por el compromiso de un solo sistema, y que generalmente afecta hueso, piel o ganglios es considerado de buen pronóstico o bajo riesgo. En estos casos el tratamiento puede ser controversial, dado que el mismo debe ser establecido de acuerdo a las características clínicas de cada paciente.

De difícil diagnóstico debido a que también los procesos infecciosos e inflamatorios se caracterizan por acumulo de las células macrófagas, los especímenes de biopsia requieren de la valoración por patólogos experimentados, haciéndose necesario en muchas ocasiones, realizar diagnóstico diferencial con otras entidades y la utilización de métodos diagnóstico especializados como la determinación de anticuerpos monoclonales en los especímenes de las biopsias^(3, 4, 8).

En Histiocitosis de Células de Langerhans se establece el diagnóstico cuando se determina la presencia de organelos estructurales conocidos como Gránulos de Birbeck, los cuales pueden representar invaginaciones de la membrana celular.

Los estudios de inmunohistoquímica corroboran el diagnóstico cuando los especímenes demuestran la existencia de marcadores Monoclonales positivos para Proteína S100, CD1a, CD45, HLA-DR, y TcIIgG^(3, 5, 8, 9, 10).

En esta lesión se han establecido fuertes indicios de estimulación inmunológica de una célula normal que resulta en una proliferación y acumulación de las mismas. Se ha demostrado que HCL es un desorden de inmunoregulación, lo que sugiere una función inmunológica alterada en los pacientes con esta patología.

En 1987 la Sociedad Internacional de Histiocitosis propuso una clasificación para los trastornos histiocíticos de la infancia, en base a los hallazgos patológicos. La misma incluye 3 grupos fundamentales: Grupo I Histiocitosis de

Células de Langerhans, Grupo II Síndromes Hemofagocíticos, Linfocitosis Eritrofagocítica, y Grupo III Histiocitosis Malignas. Todas con historial natural y comportamiento diferente⁽¹¹⁾.

El tratamiento de la HCL localizada es controversial, muchos autores sugieren que esta enfermedad puede ser autolimitada por el huésped y en ocasiones no requiere tratamiento. Otros recomiendan sólo el uso de Radioterapia, medida terapéutica que genera excelentes resultados en aquellos pacientes con enfermedad limitada a un solo órgano o hueso afectado^(4, 5, 6, 11).

Cuando HCL localizada afecta más de un hueso o grupo ganglionar, se plantea el uso de quimioterapia sistémica. Diversos agentes antineoplásicos han demostrado efectividad en el tratamiento de HCL.

Estudios realizados demuestran la efectividad de la Vinblastina y Etopósido asociado o no a la Prednisona, sin embargo, esta medida terapéutica debe ser empleada luego de una evaluación exhaustiva de cada paciente, debido a los efectos tardíos que implican el uso de estos medicamentos, específicamente los relacionados con la aparición de 2das neoplasias inducidas por el uso de etopósido^(4, 5, 6, 11).

Las terapias deben ser dirigidas a la prevención de complicaciones secundarias que puedan presentar estos pacientes, especialmente los directamente relacionados con Diabetes Insípida, la cual es de aparición tardía. Los factores de riesgo para predecir esta población aún no han sido establecidos, por tal razón, la decisión terapéutica debe ser valorada exhaustivamente en cada paciente.

Los resultados obtenidos en esta serie coinciden con los reportes de la literatura en relación al alto índice de respuesta obtenidas y las cifras de sobrevida en la enfermedad localizada; así como la posibilidad que tienen los pa-

cientes que presentan recaídas a ser rescatados con el uso de alguna de las medidas terapéuticas propuestas.

Se confirma el Buen Pronóstico que tienen los pacientes con HCL localizada, y la validez de las medidas terapéuticas empleadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Birbeck MD, Breathnach AJ, Everall JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cell (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37:51.
2. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989; 32: 1157.
3. Emile JF, Weschler J, Broousse N, et al.. Langerhans cell Histiocytosis: definitive diagnosis with the use of monoclonal antibodies 010 on routinely paraffin-embedded samples. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19:636.
4. Favara BE, McCarthy RC, Mireau GW. Histiocytosis X. In Finegold M (ed) . *Pathology of neoplasia in children and adolescents*. Philadelphia: WB Saunders, 1986:126.
5. Ladisch S, Gardner H. Treatment of LCH: evolution and current approaches. *Br J Cancer* 1994; 70:S41.
6. Ladisch S, Gardner H, Arico M, Broadbent V, et al.. LCH-1: a randomized trial of etoposide vs. Vinblastine in disseminated . Langerhans cell Histiocytosis *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:107.
7. Lahey ME. Prognostic factors in Histiocytosis X. *Am J Hematol Oncol* 1981; 3:57.
8. Lasser A. The mononuclear phagocytic system: a review. *Hum Pathol* 1983; 14:108.
9. Osband ME, Lipton JM, Lanvin O, et al.. Histiocytosis X: demonstration of abnormal immunity, T-Cell histamine H2- receptor deficiency and successful treatment with thymic extract. *N Engl J Med* 1981; 304:146.
10. Stingl G, Katz SI, Clement L., et al. Immunological functions of I a-bearing epidermal Langerhans' cell. *J Immunol* 1978; 121:2005.
11. Writing group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1:208.