

**UVa**

# TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA:



---

**Universidad de Valladolid**

## ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LARGERHANS EN LA INFANCIA

AUTOR: MARÍA ARIAS FUENTE

TUTOR: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO: ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LARGERHANS EN LA INFANCIA**

Autor: MARIA ARIAS FUENTE. Alumna de sexto curso de Medicina de la UVA.  
Tutor: Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil.  
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Estudio descriptivo y analítico de las formas de presentación, evolución, supervivencia, complicaciones y secuelas de los pacientes pediátricos diagnosticados de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) en nuestro hospital.

**Pacientes y métodos:** Revisión retrospectiva de los pacientes pediátricos con diagnóstico anatomopatológico de HCL desde 1985 hasta 2016. Se clasificó a los enfermos dependiendo de si la enfermedad comprometió un solo órgano o más de uno en: *HCL de sistema simple* y *HCL multisistémica*; y dependiendo de los órganos afectados en: *HCL bajo riesgo* (piel, huesos, ganglios linfáticos, pulmón e hipófisis) y *HCL de alto riesgo* (bazo, hígado, médula ósea, sistema nervioso central –SNC-). Las comparaciones se efectuaron mediante la prueba exacta de Fisher (proporciones) y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney (variables cuantitativas). El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 15.0 y el nivel de significación establecido fue de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La HCL representó el 8,5% del total de cáncer infantil. En nuestra serie encontramos 11 varones (78,6%) y 3 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 25 meses (rango: 4-126). Once pacientes presentaron HCL multisistémica (78,6%) y tres HCL de sistema simple. Once de los pacientes (78,6%) presentaron formas clínicas de bajo riesgo y tres de alto riesgo. Trece casos (93%) presentaron afectación ósea, 5 en forma unifocal (38,5%), 4 multifocal en el mismo hueso (30,8%) y 4 multifocal en huesos diferentes (30,8%). La localización de las lesiones óseas incluyó el cráneo en 12 (92,3%) y de ellos 6 (50%) con afectación de órbita, mastoides o hueso temporal. En las formas multisistémicas ( $n = 11$ ) se encontró afectación cutánea en el 100% de los casos, afectación ósea en el 90,9% ( $n = 10$ ), afectación ótica en el 63,6%

(n = 7) y menos frecuentemente afectación ganglionar (n = 3), hepática (n = 2), esplénica (n = 2), médula ósea (n = 1), SNC (n = 1) y pulmonar (n = 1). Ocho de las formas multisistémicas (72,7%) fueron de bajo riesgo y tres (27,3%) de alto riesgo. La supervivencia global fue del 100%. Nueve de los niños (64,3%) presentaron al menos una recaída, asociándose de forma significativa a afectación multisistémica (p = 0,027). Seis de los pacientes (42,8%) presentaron afectación hipofisaria con asociación significativa con la participación óptica al diagnóstico o evolutiva (p = 0,005), así como con la afectación de huesos craneales que incluyen órbita, mastoides o hueso temporal (p = 0,04). Doce casos recibieron quimioterapia. Las secuelas más frecuentes fueron las endocrinopatías (n = 6) y más raras las estéticas (n = 1), persistencia de lesiones cutáneas (n = 1) y ataxia con retraso psicomotor por leucoencefalopatía (n = 1).

**Conclusiones:** En nuestra serie hospitalaria de HCL predominan las formas multisistémicas de bajo riesgo con afectación ósea y cutánea. Se aprecia una frecuente afectación hipofisaria (42,8%) asociada a participación óptica y afectación ósea craneal de huesos de riesgo. La supervivencia fue del 100%, pero el porcentaje de recaídas alto (64,3%), relacionándose con la afectación multisistémica, y las secuelas importantes.

## INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es el resultado de la proliferación clonal de células de Langerhans morfológicamente redondeadas, en la que se dudaba si era el resultado de una transformación maligna o de un estímulo inmunológico<sup>1, 2, 3</sup>. En la actualidad se la considera una enfermedad neoplásica clonal puesto que el 60 % de las biopsias de HCL muestran la mutación V600E en el oncogén BRAF y en casi todas las lesiones hay pruebas de una activación ERK, de manera que se pueden identificar otras mutaciones en genes que participan en la vía RAS-RAF-MEK-ERK<sup>4, 5, 6</sup>.

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad de células dendríticas inmaduras<sup>7, 8</sup>, diferentes a la célula de Langerhans (CL) de la piel<sup>9</sup>. Es probable que sea una célula dendrítica mieloide, que expresa los mismos

antígenos (CD1a y CD207 o langerina) que las CL de la piel<sup>10</sup>. En todas las formas de presentación la anatomía patológica es común con la presencia de gránulos de Birbeck en el histiocito patológico y con características inmunofenotípicas idénticas (CD1a y CD207), lo que hace que se prefiera el término de Histiocitosis de células de Langerhans en lugar de histiocitosis X, granuloma eosinofílico, enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schuller-Christian o reticuloendoteliosis difusa<sup>11, 12</sup>. Así en la actualidad se considera que la HCL puede afectar un solo órgano (HCL de sistema simple), que puede estar en un solo sitio (unifocal) o implicar sitios múltiples (HCL multisistémica), que a su vez puede comprometer un número limitado de órganos o estar diseminada.

Se han buscado factores etiopatogénicos ambientales o infecciosos con resultados no concluyentes y aunque los casos familiares son infrecuentes, existe un 10% de concordancia entre gemelos no idénticos y del 90% entre gemelos idénticos, por lo que la genética parece jugar un papel más determinante.

La incidencia anual de la HCL es baja: 2 a 10 casos por millón de niños menores de 15 años, más baja en pacientes de raza negra y más alta en pacientes hispanos. La proporción entre hombres y mujeres (H/M) se acerca a uno y la mediana de edad de presentación es de 30 meses<sup>13, 14</sup>.

Las formas más frecuentes de HCL se presentan como una lesión ósea dolorosa o con una erupción cutánea. Los huesos son el sitio orgánico único más frecuente. Con menor frecuencia, la HCL puede comprometer múltiples órganos que puede incluir un número limitado de órganos o se puede haber diseminado. Los síntomas sistémicos de fiebre, pérdida de peso, diarrea, edema, disnea, polidipsia y poliuria se relacionan con el compromiso de un órgano específico y de un solo sistema o presentación de enfermedad multisistémica. Hay órganos específicos que se consideran en riesgo de mortalidad alto o bajo cuando están comprometidos en la presentación de la enfermedad. **Los órganos de riesgo alto son el hígado, el bazo, la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC).** Los órganos de riesgo bajo son la piel, los huesos, los pulmones, los ganglios linfáticos, el aparato digestivo, la hipófisis<sup>15</sup>. Las decisiones de tratamiento de los pacientes se basan en los

órganos de riesgo alto o riesgo bajo que estén comprometidos y si la HCL se presenta como enfermedad monosistémica o multisistémica. Los pacientes pueden tener HCL dérmica, ósea, de los ganglios linfáticos y la hipófisis en cualquier combinación y todavía se pueden considerar de riesgo bajo de muerte, aunque puede haber un riesgo relativamente alto de consecuencias a largo plazo de la enfermedad.

Las formas más frecuentes de presentación clínica de HCL de **sistema simple** son<sup>15</sup>:

- Piel. La afectación dérmica se puede limitar a la piel (enfermedad solo en la piel) o ser parte de la HCL multisistémica. En lactantes el compromiso del cuero cabelludo con seborrea se puede confundir con una etapa prolongada de costra láctea. En niños más mayores pueden padecer un exantema papular rojo en la ingle, el abdomen, la espalda o el tórax que se asemeja a un exantema por candida difusa o diversas lesiones en cualquier localización de tipo ulceronecrotico. La HCL solo en la piel puede regresar espontáneamente y solo se administra tratamiento en presencia de exantema extenso, dolor, ulceraciones o hemorragia, aunque hay que realizar un seguimiento estrecho ya que también puede avanzar en cuestión de semanas o meses a enfermedad multisistémica de riesgo alto, que puede poner en peligro la vida<sup>16</sup>.

- Hueso. La HCL se puede presentar en cualquier hueso del cuerpo, menos frecuente en manos y pies. El sitio más frecuente de la HCL en los niños es una lesión lítica de la cúpula craneal, que puede ser asintomática o dolorosa. Otros sitios esqueléticos frecuentes son el fémur, las costillas, el húmero y las vértebras. Las lesiones de los huesos faciales, o de las fosas craneales anteriores o medias (temporal, órbita, esfenoides, etmoides o cigomático) con o sin extensión tumoral intracraneal comprenden un grupo de *riesgo del SNC*. Estos pacientes tienen triple riesgo de diabetes insípida y otras enfermedades del SNC<sup>15, 17</sup>.

- Ganglios linfáticos y timo. Los ganglios cervicales son los afectados con mayor frecuencia. Un timo agrandado o un compromiso del ganglio mediastínico pueden causar síntomas similares al asma.

- Hipófisis. La afectación de la parte posterior de la hipófisis puede ocasionar diabetes insípida central y la de la hipófisis anterior causará déficit de GH y gonadotropinas con hipocrecimiento y retraso de la maduración sexual. El compromiso hipotalámico puede causar obesidad mórbida.
- Tiroides. Aunque menos frecuentemente puede afectarse el tiroides con bocio, hipotiroidismo y síntomas respiratorios.

En el caso de la **HCL multisistémica**<sup>15</sup>, la enfermedad se presenta en órganos múltiples o sistemas corporales y en diversas combinaciones como hueso, sistema abdominal/gastrointestinal (hígado y bazo), pulmón, médula ósea, sistema endocrino, ojo, SNC, piel y ganglios linfáticos. Los pacientes con formas multisistémicas que incluyen el sistema óseo presentan más frecuentemente afectación de los huesos de riesgo del SNC (temporal, órbita, esfenoides, etmoides o cigomático), con mayor riesgo también de desarrollar diabetes insípida o alteraciones endocrinológicas por afectación hipofisaria o hipotalámica<sup>18</sup>. El hígado (colestasis y colangitis esclerosante) y el bazo (hiperesplenismo) se consideran órganos de riesgo alto y el compromiso de estos órganos afecta el pronóstico. La afectación pulmonar está presente en el 25% de los casos de formas multisistémicas con lesiones quístico/nodulares que en la actualidad no se consideran de riesgo alto. La mayoría de los pacientes con compromiso de la médula ósea son niños pequeños con enfermedad difusa en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel que se presentan con signos de aplasia medular o incluso con hemofagocitosis<sup>19</sup>. La afectación encefálica en la HCL multisistémica puede consistir en lesiones en la región hipotalámica-hipofisaria, el plexo coroideo, la sustancia gris o blanca que contienen células CD1a-positivas y son lesiones activas de HCL<sup>20</sup>. Por otra parte, algunos pacientes (1-4%), se cree que por una respuesta inflamatoria paraneoplásica con infiltración prominente de células T en ausencia de células dendríticas CD1a positiva, presentan un síndrome neurodegenerativo que se manifiesta por disartria, ataxia, dismetría y, a veces, cambios en el comportamiento. Por RM estos pacientes muestran hiperintensidad del núcleo dentado y la sustancia gris del cerebelo en T2 o lesiones hiperintensas de los ganglios basales en T1, estando en ocasiones los

hallazgos radiológicos presentes durante años antes de aparecer los síntomas<sup>21</sup>.

El pronóstico está relacionado con el grado de la enfermedad en el momento del diagnóstico cuando hay afectación de órganos de riesgo (hígado, bazo o médula ósea) y con la respuesta al tratamiento inicial. En casos de alto riesgo la supervivencia es de 84 % en los pacientes tratados con quimioterapia sistémica<sup>22</sup>. Los niños con enfermedad monosistémica y multisistémica de riesgo bajo no suelen morir por HCL, pero la enfermedad recidivante puede producir morbilidad considerable y efectos tardíos importantes<sup>23</sup>. Otro factor pronóstico es la presencia de la mutación del gen BRAF, puesto que la resistencia al tratamiento y la tasa de recaída es mayor en estos pacientes. El mayor reto del tratamiento en la actualidad es reducir la incidencia de las lesiones recidivantes y la incidencia significativa de las consecuencias permanentes en este grupo de pacientes.

Dependiendo del grado de afectación el tratamiento es muy diferente. Algunas lesiones regresan espontáneamente tras la biopsia con reparación completa, mientras que en algunas formas multisistémicas con afectación multiorgánica la evolución puede ser fatal. Las lesiones óseas únicas suelen regresar después de biopsia y curetaje, con o sin inyección de corticoides locales. El tratamiento de primera línea para las formas multisistémicas y las monosistémicas óseas con afectación de huesos de riesgo se basa en la combinación de prednisona y vinblastina. Para las reactivaciones se emplea citarabina y vincristina o tratamientos más agresivos con cladribina y citarabina en formas graves con disfunción orgánica<sup>15</sup>.

## **OBJETIVOS**

El objetivo general de este estudio es realizar un estudio descriptivo y analítico de las formas de presentación, evolución, supervivencia, complicaciones y secuelas de los pacientes pediátricos diagnosticados de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) en nuestro hospital.

Objetivos específicos:

1. Aportar la prevalencia de esta enfermedad en una Unidad de Oncohematología Infantil.

2. Determinar las formas clínicas más frecuentes de presentación de la HCL en nuestro medio.
3. Establecer la frecuencia de afectación hipofisaria.
4. Analizar la asociación de afectación hipofisaria con la afectación de huesos de riesgo.
5. Comprobar la supervivencia de la HCL, en nuestra serie.
6. Determinar el porcentaje de recaídas y su asociación con las formas de presentación.
7. Analizar la frecuencia e importancia de las secuelas de la HCL en niños.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una **serie de casos clínicos** consecutivos. A través de las historias clínicas se obtuvo información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de HCL durante los años 1985 hasta 2016 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Para aportar la frecuencia relativa de HCL en relación a todos los casos de cáncer infantil se han incluido la frecuencia de todos los tumores infantiles en el mismo periodo con comportamiento mayor o igual a 2 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3)<sup>24</sup> o diagnóstico clínico equivalente, excluyendo los tumores de piel, a excepción del melanoma. También se incluyeron todos los tumores del sistema nervioso central. La información sobre el diagnóstico de cáncer de cada caso se efectuó siguiendo las normas consensuadas internacionalmente (IARC)<sup>25</sup>, y fueron clasificados en 12 grandes grupos, siguiendo la Internacional Classification of Childhood Cancer, 2005 (ICCC-3)<sup>26</sup>.

Se clasificó a los enfermos dependiendo de si la enfermedad comprometió un solo órgano o más de uno en: *HCL de sistema simple* y *HCL multisistémica*; y dependiendo de los órganos afectados en: *HCL bajo riesgo* (piel, huesos, ganglios linfáticos, pulmón e hipófisis) y *HCL de alto riesgo* (bazo, hígado, médula ósea, sistema nerviosos central –SNC-).



Se analizan las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, motivo de diagnóstico, tipo de afectación, en caso de afectación ósea tipo de afectación con diferenciación de huesos de alto y bajo riesgo de afectación del SNC, participación de órganos de riesgo, tiempo de seguimiento, afectación hipofisaria, tratamiento recibido, supervivencia y secuelas.

Las variables cuantitativas se expresarán usando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las comparaciones se efectuarán mediante la prueba exacta de Fisher (proporciones) y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney (variables cuantitativas). El programa estadístico utilizado será el SPSS versión 15.0 y el nivel de significación establecido de  $p < 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del área Este, expediente nº: PI 17-636

## RESULTADOS

En la unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados 165 casos nuevos de cáncer infantil, con la distribución por grupos tumorales que muestra la tabla 1. En nuestra serie, los más frecuentes fueron las leucemias (26,2%) seguido de los tumores del sistema nervioso central (19%) y los linfomas (12%). Fueron diagnosticados 14 casos de HCL, con una frecuencia relativa sobre el total de cáncer infantil del 7,8%.

Tabla I: Distribución de tumores infantiles en el HCU VALLADOLID (1985-2016) y en el RETI-SEHOP (1980-2014)

Clasificación ICCC-3*	HCU Valladolid (1985-2015)		RETI-SEHOP (1980-2014)	
	n	%	n	%
I. LEUCEMIAS	47	26,2	6.333	26,4
II. LINFOMAS	21	12	3.165	13,2
III. SNC y MÉDULA	34	19	5.014	20,9
IV. S.N. SIMPÁTICO	15	8,4	2.384	9,9
V. RETINOBLASTOMAS	5	3	727	3,0
VI. RIÑÓN	10	5,5	1.428	6,0
VII. HÍGADO	3	1,6	317	1,3
VIII. HUESO	11	6,1	1.645	6,9
IX. SARC. TEJ. BLANDOS	10	5,5	1.680	7,0
X. GONADAL Y C. GERMINALES	6	3,3	762	3,2
XI. N. EPITELIALES	2	1,1	457	1,9
XII. Otros tumores	1	0,5	65	0,3
<b>HISTIOCITOSIS</b>	<b>14</b>	<b>7,8</b>	-	-
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100</b>	<b>23.977</b>	<b>100</b>

\*Classification of Childhood Cancer

En la tabla 2 se resumen las principales variables de estudio de los catorce casos de HCL de la serie estudiada. La distribución por sexo de los casos de HCL fue de 11 varones (78,6%) y 3 mujeres (21,4%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 25 meses, cuartiles: 18-42,75 meses y rango: 4-126 meses.

Once pacientes presentaron HCL multisistémica (78,6%) y tres (21,4%) HCL de sistema simple (dos con afectación ósea unifocal y uno multifocal). Once de los pacientes (78,6%) presentaron formas clínicas de bajo riesgo y tres (21,4%) de alto riesgo.

El síntoma que motivó el diagnóstico más frecuente fue *hallazgo de tumoración* en 11 de los pacientes (78,6%), seguidos de *dolor e impotencia funcional de una extremidad* en 2 casos (14,3%) y *síntomas cutáneos aislados* en 1 caso (7,1%). Presentaron síntomas acompañantes al motivo del hallazgo 10 pacientes, los más frecuentes síntomas cutáneos en 10 niños (71,4%), hiporexia en 2 (14,3%) y otitis crónica en 1 (7,1%).

Trece casos (93%) presentaron afectación ósea, 5 en forma unifocal (38,5%), 4 multifocal en el mismo hueso (30,8%) y 4 multifocal en huesos diferentes (30,8%). La localización de las lesiones óseas incluyó el cráneo en 12 (92,3%) y de ellos 6 (50%) con afectación de órbita, mastoides o hueso temporal. Diez pacientes presentaron lesiones craneales sin afectación de otras localizaciones (76,9%), dos pacientes (15,4%) presentaron afectación craneal y afectación ósea extracraneal (uno en cráneo y costillas y fémur; otro en cráneo y pelvis) y un paciente (7,7%) presentó afectación ósea extracraneal (pelvis y extremidad inferior)

En las formas multisistémicas (n = 11) se encontró afectación cutánea en el 100% de los casos (Figura 1), afectación ósea en el 90,9% (n = 10), afectación ótica en el 63,6% (n = 7) y menos frecuentemente afectación ganglionar (n = 3), hepática (n = 2), esplénica (n = 2), médula ósea (n = 1), SNC (n = 1) y pulmonar (n = 1). Ocho de las formas multisistémicas (72,7%) fueron de bajo riesgo y tres (27,3%) de alto riesgo.

La mediana del tiempo de seguimiento desde el diagnóstico fue de 142 meses (rango: 2-216) con una supervivencia global del 100%. Nueve de los once niños con afectación multisistémica (64,3%) presentaron al menos una recaída, mientras que ninguno de los tres niños con afectación de sistema

simple recayó (0%), asociándose de forma significativa la recaída a afectación multisistémica ( $p=0,027$ ).

De los nueve pacientes con recaídas, 3 niños (21,4%) presentaron una recaída, 5 niños (55,5%) tuvieron 2 recaídas y un niño (11,1%) presentó 4 recaídas (Figura 2).

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera recaída fue de 23 meses (rango: 8-36). El escaso número de pacientes de alto riesgo y la supervivencia del 100% de nuestra serie impide realizar asociaciones sobre el efecto de la afectación de órganos de riesgo sobre la mortalidad y las recidivas.

Seis de los pacientes (42,8%) presentaron afectación hipofisaria (todos ellos con afectación multisistémica): diabetes insípida (DI) en los 6 casos de los que 4 asociaron además déficit de hormona de crecimiento (GH).

Se encontró asociación significativa entre la afectación hipofisaria con la participación óptica al diagnóstico. Así los 6 niños con afectación endocrinológica presentaron afectación óptica al diagnóstico (100%) y de los 8 niños sin afectación endocrina sólo 1 caso (12,5%) presentó afectación óptica al diagnóstico ( $p = 0,005$ ) (Figura 3).

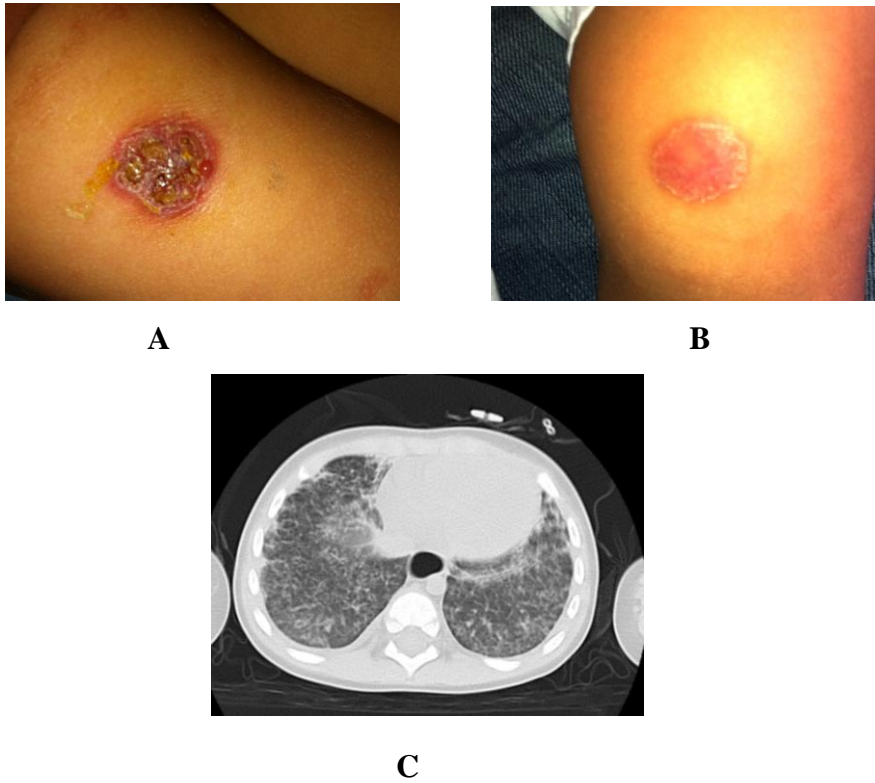
También se encontró asociación entre la afectación hipofisaria como con la afectación de huesos craneales que incluyen órbita, mastoides o hueso temporal. Así 5 (83,33%) de los 6 casos con afectación hipofisaria presentaron afectación de huesos craneales que incluyen órbita, mastoides o hueso temporal y un solo caso (16,66%) de los pacientes con afectación de otros huesos craneales presentó afectación endocrina ( $p = 0,04$ ), (Figura 4)

La mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de HCL hasta la aparición de DI fue de 10 meses (rango: 0-32) y la mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de HCL hasta la aparición del déficit de GH de 51,5 (rango: 20-85) ( $p = 0,062$ ).

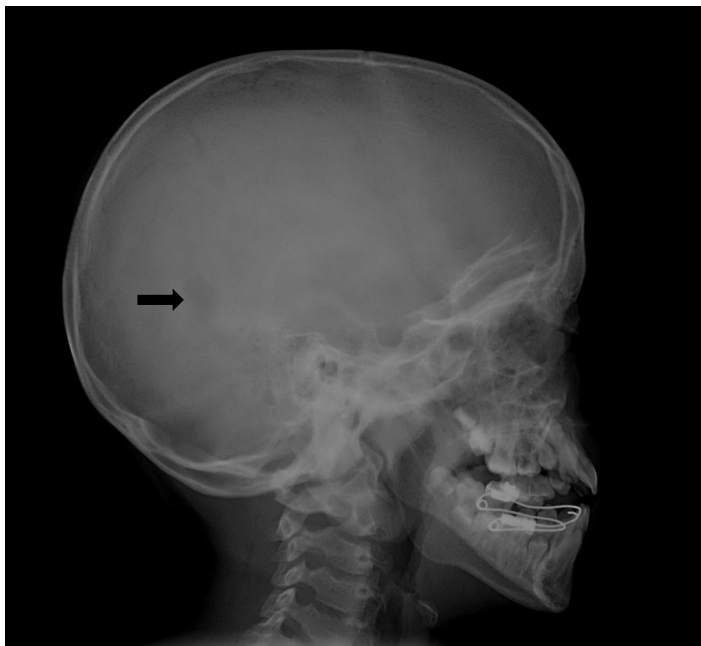
Doce casos (85,7%) recibieron quimioterapia de acuerdo con los protocolos vigentes al diagnóstico. Presentaron secuelas 8 pacientes (57,1%). La secuelas más frecuentes fueron las endocrinopatías ( $n = 6$ ) y más raras las estéticas ( $n = 1$ ), persistencia de lesiones cutáneas ( $n = 1$ ) y ataxia con retraso psicomotor por leucoencefalopatía ( $n = 1$ ).

Casos	Sexo	Edad (meses)	Focalidad	Riesgo	Afectación ósea al diagnóstico	Tipo de afectación ósea	Afectación endocrina	Afectación ótica	Recaída
1	Varón	12	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Multifocal mismo hueso	SI	SI	Al menos una recaída
2	Varón	26	Multisistémica	Alto riesgo	SI	Multifocal en mismo hueso	NO	NO	Al menos una recaída
3	Mujer	4	Multisistémica	Alto riesgo	SI	Multifocal en mismo hueso	NO	NO	Sin recaída
4	Varón	21	Multisistémica	Bajo riesgo	NO		NO	NO	Sin recaída
5	Varón	69	Sistema único	Bajo riesgo	SI	Unifocal	NO	NO	Sin recaída
6	Mujer	27	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Unifocal	SI	SI	Al menos una recaída
7	Varón	126	Sistema único	Bajo riesgo	SI	Unifocal	NO	NO	Sin recaída
8	Varón	30	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Multifocal en huesos diferentes	SI	SI	Al menos una recaída
9	Mujer	24	Multisistémica	Alto riesgo	SI	Multifocal en huesos diferentes	SI	SI	Al menos una recaída
10	Varón	37	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Multifocal en mismo hueso	SI	SI	Al menos una recaída
11	Varón	60	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Unifocal	NO	NO	Al menos una recaída
12	Varón	12	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Multifocal en huesos diferentes	SI	SI	Al menos una recaída
13	Varón	23	Multisistémica	Bajo riesgo	SI	Multifocal en huesos diferentes	NO	SI	Al menos una recaída
14	Varón	20	Sistema único	Bajo riesgo	SI	Multifocal en mismo hueso	NO	NO	Sin recaída

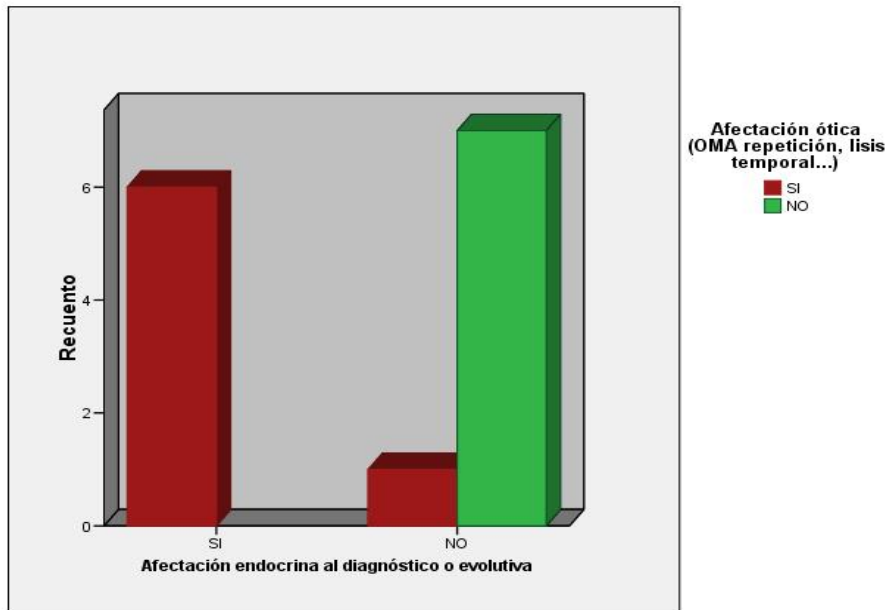
Tabla 2: Principales variables del estudio en los 14 casos de la serie.



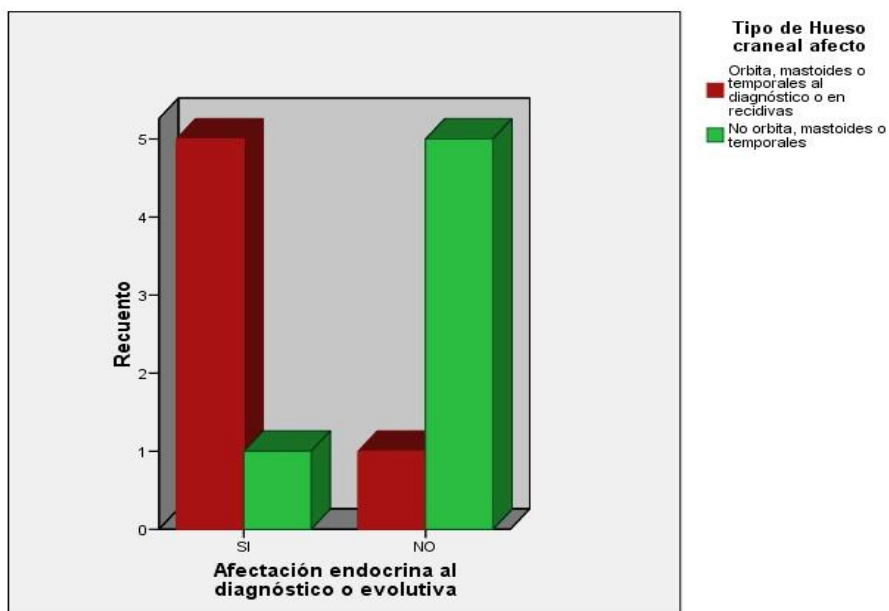
**Figura 1:** **A:** Detalle de una de las lesiones cutáneas que motivaron el diagnóstico en uno de los casos. **B:** Mejoría de la lesión tras un mes de tratamiento. **C:** afectación pulmonar al diagnóstico en el mismo paciente al diagnóstico con patrón intersticial característico.



**Figura 2:** Detalle de la cuarta reactivación ósea de uno de los pacientes con afectación multisistémica de la serie. Lesión ósea en la calota temporal izquierda, retroauricular, de aproximadamente 1,5 x 1,7 cm.



**Figura 3:** Asociación significativa entre la afectación hipofisaria con la participación óptica al diagnóstico.



**Figura 4:** Asociación entre la afectación hipofisaria con la afectación de huesos craneales que incluyen órbita, mastoides o hueso temporal.

## DISCUSIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans en la CIE-O 3ª edición de 2003 era clasificada como de comportamiento incierto y por tanto era excluida del cáncer infantil, pero en la actualización del 1 de septiembre de 2011 la CIE-O-3<sup>27</sup> incluye esta entidad como de comportamiento maligno y por tanto debe ser incluida dentro del cáncer infantil. Esta inclusión reciente en la clasificación de cáncer infantil determina la escasez de datos epidemiológicos en las grandes series provenientes de registros nacionales e internacionales. No obstante existen datos de incidencia de base poblacional que estiman incidencias anuales entre 2 y 10 casos por millón de niños<sup>13</sup>, lo que implicaría una frecuencia relativa (prevalencia) sobre el total de cáncer infantil entre 2,5% y 5%. En nuestra serie hospitalaria encontramos una frecuencia relativa del 7,8%, algo más alta, posiblemente debida a un mayor porcentaje de derivación a nuestra Unidad procedentes de otras áreas sanitarias para esta patología en relación a otras causas de cáncer infantil.

En series epidemiológicas extensas<sup>13, 14</sup> la razón por sexo se aproxima a la unidad, sin embargo en nuestra muestra se apreció un claro predominio del sexo masculino (78,6%), posiblemente asociado al azar al tratarse de una serie corta. La edad de diagnóstico, más frecuenté en torno a los dos años de edad encontrada en nuestra serie, sí que concuerda con el resto de estudios epidemiológicos<sup>13, 14, 15</sup>.

En contraste con series más amplias<sup>13, 14, 15, 18</sup> donde más de la mitad de los casos presentan afectación en un único órgano (hueso o piel), en nuestra muestra predominaron las formas multisistémicas. Esta diferencia podría explicarse por el mayor porcentaje de derivaciones a Unidades de Referencia en Oncología Infantil de los casos más graves susceptibles de tratamiento quimioterápico.

Los síntomas más frecuentes que motivaron el diagnóstico fueron el hallazgo de tumoración con dolor ligada a la afectación ósea que ocurrió en nuestra serie en 13 casos (93%) y la presencia de síntomas cutáneos que se asoció en todos los casos de afectación multisistémica en once niños (78,6%), en consonancia con aportaciones previas<sup>13-18</sup>.



La localización de las lesiones óseas incluyó el cráneo en 12 (92,3%) y de ellos 6 (50%) con afectación de órbita, mastoides o hueso temporal. Los pacientes con enfermedad multisistémica y compromiso craneofacial en el momento del diagnóstico, en particular de la órbita, el mastoides y los huesos temporales, conllevaron un aumento significativo del riesgo de presentar diabetes insípida y déficit de GH durante su evolución, fenómeno descrito por otros autores<sup>28</sup>. En nuestra muestra seis de los pacientes (42,8%) presentaron afectación hipofisaria, tasas algo más altas a las referidas en otras series<sup>29,30</sup>.

Marchand y col.<sup>29</sup> aportan que aproximadamente 50 % de los pacientes con diabetes insípida aislada como la manifestación inicial de HCL tuvo deficiencias en la hipófisis anterior en el momento del diagnóstico o las presentó en los 10 años a partir del inicio de la diabetes insípida. En nuestro trabajo la aparición de DI presentó una mediana de 10 meses (rango: 0-32) y la mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de HCL hasta la aparición del déficit de GH de 51,5 (rango: 20-85) con diferencias significativas, en concordancia con lo descrito por Garner y col<sup>30</sup> que describen cómo en su serie la diabetes insípida siguió al diagnóstico inicial de HCL después de una mediana de 1 año y la deficiencia de la hormona del crecimiento se presentó cinco años después.

Las recaídas se asociaron a la forma multisistémica, apreciándose en nuestra serie un porcentaje de recaídas del 64%, lo que demuestra el reto actual para esta enfermedad que supone encontrar estrategias para disminuir las altas tasas de reactivaciones, sobre todo óseas, asociadas a las formas multisistémicas<sup>15</sup>. A pesar de que en nuestra serie no hubo mortalidad, otro de los retos en la HCG es desarrollar tratamientos efectivos de rescate para niños con afectación de órganos de riesgo que responden mal al tratamiento habitual y que supone la principal causa de mortalidad en esta enfermedad.

En nuestra muestra presentaron secuelas un porcentaje elevado de pacientes (57,1%), siendo las más frecuentes las endocrinopatías, seguidas de las estéticas, la persistencia de lesiones cutáneas y leucoencefalopatía con ataxia con retraso psicomotor. Como se describe en la literatura<sup>15, 18, 31</sup>, muchos pacientes de enfermedad multisistémica experimentarán secuelas a largo plazo debido a su enfermedad subyacente o al tratamiento, siendo las secuelas endocrinas y del SNC son las más comunes.

Estas consecuencias a largo plazo afectan significativamente la salud y la calidad de la vida de muchos de estos pacientes puesto que los déficit endocrinológicos serán permanentes y requieren tratamiento de por vida y no existen tratamiento para los casos de HCL con neurodegeneración, que es la secuela más importante.

## **CONCLUSIONES**

1. Dentro del cáncer infantil la frecuencia relativa de Histiocitosis de Células de Langerhans se aproxima al 7% en una Unidad de Oncología Infantil.
2. El síntoma que motiva el diagnóstico en la HCL más frecuente es el hallazgo de una tumoración sobre un hueso, seguido de manifestaciones cutáneas y aunque en general la forma más frecuente es la afectación ósea unifocal en Unidades especializadas de Oncología Infantil la forma más frecuente es la afectación multisistémica.
3. La afectación hipofisaria en forma de diabetes insípida y/o déficit de GH en la HCL se produce en un importante número de pacientes, pudiendo llegar al 42% de los mismos.
4. Los pacientes con enfermedad multisistémica y compromiso craneofacial (órbita, mastoides y huesos temporales) en el momento del diagnóstico presentan un aumento significativo del riesgo de presentar diabetes insípida y déficit de GH durante su evolución.
5. La supervivencia de los niños con HCL es alta, siendo en nuestra serie del 100%.
6. Las recaídas son frecuentes en las formas multisistémicas de la HCL, dónde pueden llegar a presentarse hasta en el 64% de los pacientes.
7. Las secuelas en la HCL se presentan en un porcentaje elevado de pacientes con formas multisistémicas, siendo las más frecuentes las endocrinopatías y la más importante la neurodegeneración.

## BIBLIOGRAFIA

1. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, et al.: Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol* 24 (4): 190-6, 2003.
2. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al.: Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 331 (3): 154-60, 1994.
3. Yu RC, Chu C, Buluwela L, et al.: Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 343 (8900): 767-8, 1994.
4. Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, et al.: Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol* 8: 1-20, 2013.
5. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al.: Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood* 124 (19): 3007-15, 2014.
6. Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT, et al.: MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes Cancer* 54 (6): 361-8, 2015.
7. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, et al.: Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol* 24 (4): 190-6, 2003.
8. Jaffe R: The diagnostic histopathology of langerhans' cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler R M, eds.: *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2005, pp 14-39.
9. Allen CE, Li L, Peters TL, et al.: Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 184 (8): 4557-67, 2010.
10. Ginhoux F, Merad M: Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells. *Immunol Cell Biol* 88 (4): 387-92, 2010 May-Jun.
11. Allen CE, Li L, Peters TL, et al.: Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 184 (8): 4557-67, 2010.
12. Ginhoux F, Merad M: Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells. *Immunol Cell Biol* 88 (4): 387-92, 2010 May-Jun.

13. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, et al.: Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 51 (1): 76-81, 2008.
14. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CB, et al.: Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 62 (6): 982-7, 2015.
15. Astigarraga Aguirre I. Histiocitosis. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3º Ed. L Madero, A Lassaletta y J Sevilla, editores. Madrid 2015. Pags: 543-49.
16. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 12 (2): 269-86, 1998.
17. Slater JM, Swarm OJ: Eosinophilic granuloma of bone. *Med Pediatr Oncol* 8 (2): 151-64, 1980.
18. Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, et al.: Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. *Int J Hematol* 90 (4): 506-12, 2009.
19. Favara BE, Jaffe R, Egeler RM: Macrophage activation and hemophagocytic syndrome in langerhans cell histiocytosis: report of 30 cases. *Pediatr Dev Pathol* 5 (2): 130-40, 2002 Mar-Apr.
20. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, et al.: Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12 (2): 287-305, 1998.
21. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al.: Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 128 (4): 829-38, 2005.
22. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al.: Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 121 (25): 5006-14, 2013.
23. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al.: Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 42 (5): 438-44, 2004.
24. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): Report from the Automated

- Childhood Cancer Information System Project. EurJCancer.2006; 42:1915–51.
25. European Network of Cancer Registries. Accesible en red [consultado 15/2/2016]. Disponible en: <http://www.enrc.com.fr/>.
  26. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, and Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edn. Cancer. 2005; 103: 1457–1467.
  27. 2011 Updates to ICD-O-3. International Agency for Research on Cancer (ICDO3@iarc.fr) and World Health Organization ([whofic@who.int](mailto:whofic@who.int)).
  28. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al.: Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 46 (2): 228-33, 2006.
  29. Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, et al.: Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (9): E1352-60, 2011.
  30. Gardner H, Heitger A, Grois N, et al.: Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 23 (2): 72-80, 1994.
  31. Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G, et al.: Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Cancer* 42 (15): 2563-9, 2006.