

Histiocitosis de células de Langerhans. Serie de casos en población pediátrica. INOR 1980 – 2008

Langerhans cell histiocytosis in children. National Institute of Oncology. Havana. INOR 1980 – 2008

Autores: Dr. Yandry Medina González*, Dr. Jesús de los Santos Renó Céspedes**, Lic. Ramón Ropero Toirac***, Dra. Débora García Socarrás****, Dra. Dagmar Alfonso Estévez*****.

* Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Oncología. Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

** Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Servicio de Oncopediatría. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

*** Licenciado en Bioquímica. Departamento de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

**** Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar. Servicio de Oncopediatría Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

***** Especialista de I Grado en MGI y Oncología. Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

Correspondencia a:

Dr. Yandry Medina González

E-mail: yandry@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes inscritos en el Instituto Nacional de Oncología (INOR), con edad igual o menor a 15 años y diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, en el período 1980-2008; con una muestra de 32 pacientes e identificándose las características clínicas, histopatológicas; del tratamiento y la supervivencia. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas, fueron consultados los archivos de anatomía patológica y las bases de datos correspondientes. Se confeccionó un modelo para la recolección de los datos primarios. Se empleó para el análisis: distribución

de frecuencias, Chi-cuadrado, Kaplan-Meier y test de Log-Rank. Los resultados se presentaron de forma resumida en tablas y gráficos. Predominó el grupo etáreo de menores o igual a 2 años (40,6%), los sujetos blancos (78,1%), el sexo masculino con el 65,6%, con una relación hombre/mujer de 1,9:1. Prevalció el dolor óseo localizado (84,4%), la afectación ósea (90,6%) y la enfermedad localizada (84,4%). Predominó el estrato de diagnóstico presuntivo (65,6%). El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia, como modalidad única y combinada; el protocolo más empleado fue el de quimioterapia oral secuencial. En la evaluación de la respuesta predominó la categoría de mejoría (75%). Se obtuvieron valores de supervivencia global a los 10 años de 86,9%. En el análisis de supervivencia se observó asociación estadísticamente significativa con respecto a la edad, clasificación de la enfermedad según extensión y respuesta al tratamiento. Constituye la mayor serie de casos de la enfermedad publicada en nuestro país hasta la fecha.

Palabras clave: HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS, NIÑOS, ADOLESCENTES.

Descriptores: HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS/epidemiología; NIÑO.

ABSTRACT

A descriptive and retrospective study of the pediatric patients up to 15 years old who were diagnosed with Langerhans cells histiocytosis at the National Institute of Oncology in Havana City, from 1980 to 2008, was carried out with the objective to identify the clinical and histopathological characteristics, as well as the treatment and the survival. The sample was formed by 32 children and adolescents under 15 years old with confirmed Langerhans cells histiocytosis who were applied a questionnaire to collect the data that permitted to assess the variables established. Disease characteristics, treatments, and outcomes of the patients were compared by chi square test, log-rank test, and Kaplan-Meier method. The results obtained were expressed in percentage and were represented in charts and graphics. The conclusions allowed knowing that the ages under 2 years old, white and male children prevailed, with a ratio male/female 1,9:1. The most common symptoms were related to bone involvement and the most commonly involved bones, in order of frequency was the skull. Presumptive diagnosis and localized diseases prevailed. The greatest part of the patient received treatment with chemotherapy as well as the group of patients with complete response to the primary treatment prevailed. The overall survival for the 32 evaluable children was 86, 9% at 10 years. There was a statistically significant difference in OS related to age, disease extension and the response level to the primary

treatment. This descriptive study has been the greatest series of cases published in our country.

Key words: LANGERHANS CELLS HISTIOCYTOSIS / children, adolescents.

Descriptors: HISTIOCYTOSIS, LANGERHANS-CELL/epidemiology; CHILD.

INTRODUCCIÓN

La patología proliferativa del sistema mononuclear fagocítico se agrupa bajo el nombre de histiocitosis. Este trabajo se refiere solamente a las histiocitosis tipo I, o a las histiocitosis relacionadas con las células de Langerhans: CL; incluidas dentro de las alteraciones de comportamiento biológico variable, vinculadas con las células dendríticas (CD), según la más reciente clasificación propuesta por la Sociedad Internacional del Histiocito. (1,2)

Estas células fueron descubiertas por el médico alemán Paul Wilhelm Heinrich Langerhans en 1868 y en la actualidad llevan su nombre. (2)

Lichtenstein introdujo en 1953 el término de «histiocitosis X» para agrupar tres entidades con características clínicas e histopatológicas semejantes que habían sido descritas con anterioridad: el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe y la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, eligiendo la denominación "X" para lo desconocido, con el propósito de subrayar la falta de comprensión en la patogénesis de la enfermedad hasta ese momento. (3)

Posteriormente, gracias a los trabajos de Nezeloff y colaboradores, se abandonó este término, al ser identificadas las células implicadas en la génesis y que representan el rasgo morfológico distintivo de ésta afección, y se acuñó el nombre de histiocitosis de células de Langerhans: HCL. (4,5)

Las células de Langerhans pertenecen a la familia de las células dendríticas, un grupo de células presentadoras y procesadoras de antígenos, que se originan en la médula ósea a partir de un antecesor CD 34+, común con el sistema fagocítico-mononuclear.

La HCL es más frecuente en el sexo masculino, sobre todo en la infancia. Puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la ancianidad, pero se diagnostica más entre 1 y 13 años y es ligeramente más frecuente en varones. Su incidencia es de 0,54 cada 100 mil niños de 0 a 15 años y de 1,64 cada 100 mil niños entre 0 y 2 años de edad. (6)

En el momento actual, bajo el término de HCL se engloban tres formas de presentación clínica principales:

- Granuloma eosinófilo: afectación ósea, que puede ser única o múltiple. Evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos.
- Enfermedad de Hand-Schüller-Christian: asocia la tríada clásica de diabetes insípida, exoftalmia y cráneo lacunar.
- Enfermedad de Abt-Letterer-Siwe: afectación multivisceral (hepatoesplenomegalia, dermatitis, pancitopenia, afectación pulmonar). Es la forma más grave de la enfermedad. (7, 8, 9)

La confirmación diagnóstica se realiza mediante biopsia de la lesión, en la que se pone de manifiesto la proliferación de células de Langerhans con las características siguientes: CD 1a +, gránulos de Birbeck y más recientemente se incluyó la positividad para CD 207.

No existe un claro consenso en cuanto al tratamiento de esta entidad, pese a que se han llevado a cabo estudios para intentar protocolizarlo. En las lesiones aisladas, que afectan a la piel o al sistema óseo, está indicada en ocasiones una actitud conservadora. Las lesiones cutáneas responden bien a los corticoides tópicos o a la mostaza nitrogenada; también se ha demostrado eficaz el tratamiento con psoraleno y luz ultravioleta (PUVA), y en los casos refractarios se emplean glucocorticoides orales, talidomida o isotretinoína. En los pacientes con afectación ósea el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica, siempre que la localización lo permita. A veces es necesaria la radioterapia a dosis entre 4 y 8 Gy. En la infancia pueden utilizarse glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos intralesionales, para evitar los traumatismos óseos.

En los pacientes con enfermedad multisistémica y/o afectación de órganos vitales, la mayoría de los estudios emplean en esas circunstancias tratamiento sistémico con glucocorticoides, vinblastina, 6-mercaptopurina, etopósido y metotrexate por un período de entre seis y 12 meses. (8,10)

Como se ha ilustrado, la histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad con elementos pendientes de esclarecer por la investigación científica: su etiología, mecanismos fisiopatológicos, factores pronósticos y de tratamiento. Todas estas razones han sido el motivo para la realización de este trabajo, llevando a cabo por primera vez una revisión de esta entidad en nuestra institución y así contribuyendo a incrementar los conocimientos acerca de este tema en nuestro país.

Objetivo general del presente trabajo es caracterizar a los pacientes pediátricos con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, tratados en el INOR durante el período 1980-2008. Además, describir las características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes diagnosticados; detallar las características del tratamiento recibido en los

pacientes estudiados; estimar la función de supervivencia global y la influencia de algunas variables en la misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, de los pacientes pediátricos inscritos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, durante el período comprendido entre el año 1980 y el 2008. La muestra de estudio quedó constituida por los 32 pacientes con edad igual o menor a 15 años inscritos en el INOR con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans y que recibieron el tratamiento inicial en el INOR durante el período de tiempo mencionado.

Se realizó la revisión bibliográfica del tema en cuestión. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas, fueron consultados los archivos de anatomía patológica y las bases de datos correspondientes del servicio de oncopediatria del INOR y del Registro Nacional de Cáncer.

Se confeccionó un modelo para la recolección de los datos primarios, creado al efecto, donde se incluyeron las variables relacionadas a: datos generales del paciente, elementos clínicos, de diagnóstico, de tratamiento y seguimiento.

Los datos secundarios obtenidos del llenado del modelo se introdujeron en una base de datos usando el programa ACCESS 2003, y se procesaron utilizando el sistema estadístico SPSS 11.5 para WINDOWS.

Se realizó un análisis descriptivo, a través de la distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y utilizando medias para las cuantitativas. Para determinar la existencia de asociación estadísticamente significativa entre algunas variables de interés, se utilizó el análisis de tablas cruzadas con la prueba estadística Chi-cuadrado de independencia. Para estimar las funciones de supervivencia global, se utilizó el método estadístico de Kaplan- Meier. Se analizó además la supervivencia según variables de interés, y en tales casos la comparación entre las curvas se realizó con el test de Log Rank. Los resultados se presentaron de forma resumida en tablas y gráficos.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

TABLA 1. Características generales de los pacientes estudiados (n=32)
--

Características		Número de pacientes	Porcentaje
Edad	≤ 2 años	13	40,6
Media	3 a 6 años	10	31,3
	7 a 10 años	4	12,5
	11 a 15 años	5	15,6
	4,8 años		
Sexo	Masculino	21	65,6
	Femenino	11	34,4
Color de la piel			
	Blanca	25	78,1
	Negra	4	12,5
	Mestiza	3	9,4
APF	Ninguno	32	100
APP	Ninguno	23	71,9
	Infección postnatal	7	21,9
	Anemia	2	6,3
Motivo de consulta	Dolor óseo localizado	27	84,4
	Aumento de volumen de partes blandas	22	68,8
	Fiebre	11	34,4
	Lesiones cutáneas	9	28,1
Afectación de órganos			
	Afectación ósea	29	90,6
	Afectación de la piel y mucosas	11	34,4
	Afectación ganglionar	6	18,8
	Afectación del Sistema Nervioso Central	5	15,6
Huesos afectados	Hueso del cráneo	21	65,6

	Hueso de la pelvis	7	21,9
	Hueso del miembro inferior	4	12,5

La descripción de las principales características clínicas de los pacientes que conformaron la muestra seleccionada se representan en la **tabla 1**.

La muestra de trabajo estuvo constituida por 32 pacientes diagnosticados con HCL. La media de la edad correspondió a 4,8 años. Predominaron los pacientes dentro de los siguientes grupos de edades: menores o igual a 2 años y de 3 a 6 años con un 40,6% y 31,3%, respectivamente. Se ha determinado por diferentes estudios que la HCL puede aparecer en individuos de todas las edades, pero predomina en las edades pediátricas. Se ha descrito un pico de incidencia de 1-3 años. Esta serie no difirió en este aspecto de lo reportado, existiendo un predominio del grupo de edad de menores o igual a dos años. (11)

Predominó el sexo masculino con el 65,6%, encontrándose una relación hombre/mujer de 1,9:1, así como se identificó un predominio de los sujetos blancos, con un 78,1%. Resultados similares se recogieron en series de pacientes publicadas por Guyot-Goubin y colaboradores. (12)

En el 100% de los pacientes no se encontraron antecedentes patológicos familiares relacionados con la enfermedad. En relación con los antecedentes patológicos personales de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, predominó el grupo de pacientes sin ninguna condición premórbida, con el 71,9%. En la publicación de Arico y Danesino se plantea que se ha comprobado un incremento de la HCL en pacientes con enfermedad de Hodgkin, leucemias y tumores sólidos. Estos resultados difieren a los de la presente investigación, donde no se encontraron estos antecedentes. (13)

El motivo de consulta estuvo encabezado por el dolor óseo localizado con 27 pacientes, para el 84,4%. Al evaluar la distribución de la enfermedad según los órganos afectados, se observó que la mayoría de los pacientes presentaron afectación ósea. Dentro de la afectación ósea predominó la infiltración de los huesos del cráneo, con el 65,6%. En el estudio realizado por Prosch y colaboradores predominó la afectación ósea, y dentro de la afectación ósea prevalecieron las lesiones en el cráneo en el 86% de los pacientes. (14)

TABLA 2. Nivel diagnóstico clínico patológico			
Características		Número de pacientes	Porcentaje
Nivel diagnóstico clínico y patológico	Diagnóstico presuntivo	21	65,6
	Diagnóstico definitivo	7	21,9
	Diagnóstico probable	4	12,5
	Total	32	100

En cuanto al nivel diagnóstico clínico patológico de la enfermedad, tal y como se observa en la **tabla 2**, predominó el estrato de diagnóstico presuntivo con 21 pacientes, representando el 65,6%. En el nivel de diagnóstico definitivo a los siete pacientes se les realizó la confirmación de la enfermedad, mediante la prueba de inmunohistoquímica para el marcador CD 1a. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante las técnicas convencionales de anatomía patológica.

En nuestra institución se adquirieron las técnicas de inmunohistoquímica necesarias para el diagnóstico de esta enfermedad a partir de los años 2000, por ende solo se realizó el diagnóstico definitivo de siete pacientes, con el marcador específico CD 1 a. En la mayoría de los estudios publicados en la literatura la confirmación de la enfermedad se realizó en el 100% de los pacientes mediante las técnicas de inmunohistoquímica (CD-1a / CD207 / S-100) y la detección de cuerpos de Birbeck en la microscopía electrónica. (15)

TABLA 3. Tratamiento inicial recibido		
Tipo de tratamiento recibido	Número de pacientes	Porcentaje
Quimioterapia solamente	11	34,4
Cirugía + Quimioterapia	7	21,9
Radioterapia + Quimioterapia	6	18,8
Cirugía solamente	3	9,4
Radioterapia solamente	2	6,3
Cirugía + Radioterapia	2	6,3
Cirugía + Radioterapia +Quimioterapia	1	3,1
Total	32	100,0

En la **tabla 3** se muestran los diferentes tratamientos aplicados a los 32 pacientes. En la serie estudiada todos los pacientes fueron tratados. El tratamiento oncoespecífico más utilizado fue la quimioterapia como modalidad única con 11 pacientes, para el 34,4%.

El protocolo más utilizado fue el de quimioterapia oral secuencial, seguido por el LCH-II y por el OPA-COP, respectivamente. El tratamiento óptimo de la enfermedad aún no está definido. Este debe ser pautado según el estado de los principales factores pronósticos; tales como la edad del paciente, la extensión y las complicaciones de la enfermedad; por tanto, existen diferencias entre los distintos estudios realizados.

El esquema de tratamiento más utilizado resultó el de quimioterapia oral secuencial. Este esquema fue utilizado durante la década de 1980 y principio de los años 1990, intervalo de tiempo donde se encontraron la mayoría de los pacientes de este estudio. Tenía una duración variable de uno a dos años e incluía los siguientes fármacos: prednisona, 6-mercaptopurina, metotrexate, ciclofosfamida y vincristina.

En un estudio de serie de casos realizado en la Universidad Federal de Minas Gerais, la modalidad de tratamiento más empleada fue la de quimioterapia (48,5%), seguida de la cirugía y radioterapia. Estos resultados fueron coincidentes con los del presente estudio.

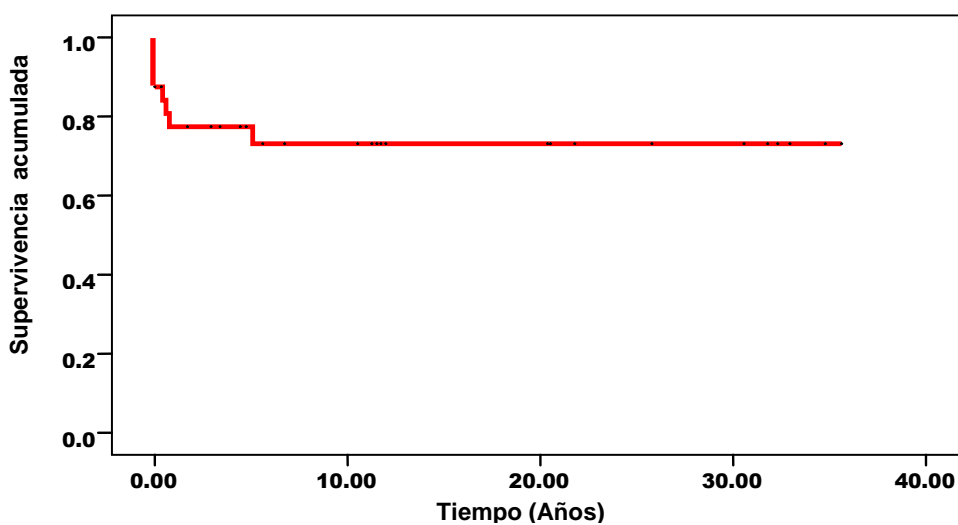
(16)

Al analizar la supervivencia global, se debe mencionar que en el período analizado hubo un total de cuatro fallecidos, mostrándose valores de supervivencia global a los 10 años de un 86,9% (**figura 1**).

Al analizar las diferentes características de manera individual, se evidenciaron valores estadísticamente significativos en cuanto a la edad, la clasificación de la enfermedad según la extensión y la respuesta al tratamiento inicial. Se puede mencionar que los pacientes pertenecientes al grupo etáreo de mayores de dos años presentaron una mejor supervivencia global a diez años, comparativamente con el grupo de menores o igual a dos años, con un 100% y 69,2%, respectivamente. La clasificación de la enfermedad según la extensión, presentó mejores valores de supervivencia global a los diez años para la forma localizada, con respecto a la forma diseminada, con un 96,3% y 60%, respectivamente. En cuanto a la respuesta al tratamiento de primera línea, mostraron un valor ampliamente superior el grupo de pacientes que tuvieron una respuesta de mejoría, con resultado de supervivencia a los diez años de un 100%, en comparación con los grupos de respuesta intermedia y empeoramiento, que alcanzaron un 60% y 33% de supervivencia a los diez años, respectivamente.

En el estudio LCH-II se obtuvieron cifras de supervivencia inferiores a los de esta serie, en el mismo se utilizaron dos brazos de tratamiento, un grupo utilizó vinblastina, prednisona y 6-mercaptopurina; y el otro vinblastina, prednisona, etopósido y 6-mercaptopurina. La supervivencia global a los cinco años fue de 74% y 79% en cada grupo de tratamiento, con peores resultados en los pacientes con menos de dos años y con enfermedad diseminada. Sin embargo, se evidenció que en el grupo de menores de dos años, sin enfermedad diseminada y con respuesta al tratamiento en las primeras seis semanas la supervivencia global fue del 100%. (17)

FIGURA 1. Función de Supervivencia Global. Histiocitosis de células de Langerhans. Serie de casos en población pediátrica. INOR 1980 – 2008



CONCLUSIONES

- Sólo existieron diferencias entre los resultados de esta serie con los reportados en la literatura internacional, en cuanto al nivel diagnóstico clínico-patológico de la enfermedad; en el resto de los resultados no se encontraron diferencias.
- En el período analizado predominó el uso de la quimioterapia, ya sea como única modalidad terapéutica o combinada con otras modalidades.
- Los valores de supervivencia global no difieren mucho a los reportados internacionalmente.
- Existió asociación estadísticamente significativa con respecto a la edad, la clasificación de la enfermedad según la extensión y la respuesta al tratamiento, con una mejor supervivencia global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Svarch E, Arteaga R, Pavón Morán V, González Otero A. Las histiocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2001; 17(3):151-63.
2. Cruz O, Astigarraga I. Histiocitosis en la edad pediátrica. En: Sierrasesúmaga L. Tratado de Oncología Pediátrica. Madrid: Prentice-Hall; 2005.p. 417 - 444.
3. Lichtenstein L. Histiocytosis X, integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 1953; 56:84-102.
4. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X. Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine 1973; 56:84-102.
5. Bradford Hoover K, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans' cell histiocytosis. Skeletal Radiol 2007; 36:95-104.
6. Weedon D. Skin Pathology. 4ta ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001.
7. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. Actas Dermosifiliogr 2005; 96(5):275-84.
8. Ladisch S, Jaffe ES. Histiocytoses. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric oncology. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott. Williams & Wilkins; 2006.p.768-785.
9. de la Torre Montejó E, Pelayo-González Posada EJ. Editores. Pediatría Vol III .La Habana: Ecimed; 2007.
10. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkowitz M. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento Vol V. 11na ed. Madrid: Elsevier; 2007.
11. Salotti J. Epidemiology of Langerhans Cell Histiocytosis: Onwards and Upwards! Pediatr Blood Cancer 2008; 51:3-4.
12. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive Epidemiology of Childhood Langerhans Cell Histiocytosis in France, 2000–2004. Pediatr Blood Cancer 2008; 51:71-75.
13. Arico M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? haematologica 2001; 86:1009-1014.
14. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M et. al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2004; 43(5):594-9.
15. Guiglia R, Pizzo G, Arico M, Maresi E, Compilato D, Campisi G. Bifocal manifestation of eosinophilic granuloma in a pediatric patient. Med Sci Monit 2009; 15(6): 95-99.

16. Kanadani Campos M, Borato Viana M, de Oliveira B M, Dias Ribeiro D, de Resende Silva CD. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(1):79-86.
17. Gardner H, Grois N, Arico M, Potschger U, Minkov M, Braier J et. al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111(5): 2556-2562.