

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

Las histiocitosis representan un grupo de enfermedades que tienen en común la proliferación reactiva o neoplásica de células del sistema mononuclear fagocítico y del sistema de células dendríticas. Los histiocitos y las células dendríticas representan dos de los principales tipos de células mononucleares no linfoides involucradas en las respuestas inmune e inflamatoria no inmune.

CLASIFICACION

A partir de 1987, la Sociedad Internacional de Histiocitosis agrupó con el nombre de Histiocitosis de Células de Langerhans al grupo de padecimientos que Lichtenstein había denominado en 1959 Histiocitosis X, y que abarcaba tres síndromes Histiocíticos descritos desde fines del siglo pasado y principios del presente: Granuloma Eosinófilo, Enfermedad de Hand-Schuller-Christian y Enfermedad de Letterer-Siwe.

Con fines operativos, fue creada la Sociedad Internacional de Histiocitosis la siguiente clasificación que divide en cuatro categorías a los síndromes Histiocíticos.

Clase I	Histiocitosis de Células de Langerhans
Clase II	Linfohistiocitosis Hemafagocítica Genética Esporádica
Clase III	Desórdenes Malignos de los Histiocitos Leucemias Monocítica Aguda (FAB M5) Histiocitosis Maligna
Clase IV	Otros Síndromes Histiocíticos Histiocitosis Sinusoidal con Linfadenopatía Masiva Xantulogranuloma Reticulohistiocitoma

EPIDEMIOLOGIA

Las HCL pueden presentarse desde el nacimiento hasta la vejez con un pico entre 1 y 3 años de edad. Es dos veces más frecuente en el sexo masculino. No parece haber diferencias raciales en la incidencia, aunque el patrón de presentación sí tiene variaciones geográficas.

ETIOPATOGENIA

CLONALIDAD

Se ha demostrado que las células de algunas formas de histiocitosis son expansiones clonales, sin embargo no necesariamente implica un proceso maligno, pues en respuesta a citocinas puede producirse una proliferación clonal de histiocitos. Hasta el momento el concepto de malignidad ha sido aplicado solo en función del grupo clínico más agresivo y de la morfología aberrante que en ocasiones se encuentra más que del reconocimiento de clonalidad y alteraciones en la diferenciación celular.

PAPEL DE LAS CITOCINAS

Las citocinas regulan el crecimiento y diferenciación celular de las células hematopoyéticas e inmunocompetentes al unirse a receptores específicos en las células blanco. Activadores pueden hacer que estas células liberen citocinas o que dejen de secretar otras lo que lleva a transformación celular, proliferación fagocitosis y otras funciones. Los histiocitos y las células dendríticas están sujetos a esta regulación por activadores, por lo que se ha sugerido que la enfermedad puede estar relacionada con citocinas implicándose un comportamiento aberrante de estas células, con activación exagerada de citocinas o pérdida del control de la activación.

VIRUS

Se ha postulado que la HCL puede ser el resultado reactivo de una infección viral que induce a las células de Langerhans a proliferar con o sin participación de citocinas. Un virus determinado podría activar histiocitos y también alterar la inmunoregulación de la proliferación histiocítica ulterior. Al inactivar el linfocito T supresor se amplificaría la respuesta inmune a la infección primaria.

PRESENTACION CLINICA

La HCL tiene un amplio espectro clínico y su pronóstico está relacionado con la forma de presentación.

Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser afectados por HCL, aunque no se ha reportado casos de participación renal, suprarrenal, vesical o gonadal.

ENFERMEDAD LIMITADA

Puede presentarse como lesión única o con participación de un solo sistema. En los niños mayores es común la enfermedad en un solo sistema, que regularmente afecta hueso y por lo general requiere manejo mínimo e incluso puede revertir espontáneamente, también se ha reportado HCL a piel o ganglios linfáticos.

ENFERMEDAD DISEMINADA

En los lactantes la presentación mas frecuente es multisistémica, en ocasiones con falla orgánica.

Hueso

La participación ósea se presenta característicamente como un aumento de volumen que puede ser o no doloroso, el cráneo es el sitio más afectado, seguido por los huesos largos, planos y vértebras. Puede haber infiltración con aumento de volumen en los tejidos adyacentes. La enfermedad periorbitaria generalmente se presenta con proptosis. La compresión medular es una complicación rara cuando existe compromiso vertebral.

Las radiografías muestran lesiones osteolíticas bien definidas, rodeadas por un halo de esclerosis si el defecto ha comenzado a reparar. La reacción perióstica puede llegar a ser excesiva y simular malignidad.

Piel:

La participación de la piel es particularmente común en lactante y puede ser difícil de distinguir de la dermatitis seborréica, afecta la piel cabelluda, región inguinal, periné, pliegues axilares, cuello y región lumbosacra. En ocasiones pueden encontrarse lesiones purpuriformes, localizadas generalmente en tronco.

Ganglios linfáticos:

Los ganglios cervicales son los más comúnmente afectados y pueden alcanzar tamaño masivo, pueden estar afectados también otras regiones ganglionares como mediastino, abdomen y anillo de Waldeyer.

Oídos:

Es frecuente la participación de este sitio, ya sea por extensión de la dermatitis hacia el conducto auditivo externo causando otitis externa o por pólipos de tejido

histiocítico que se extiende hacia el canal a partir de una lesión ósea. Los huesos de la mastoides pueden estar afectados, semejar una mastoiditis o manifestarse como otitis media de repetición, que puede causar sordera.

Médula Osea:

Es frecuente encontrar anemia Moderada de la "enfermedad crónica" que puede estar relacionada con pobre apetito, participación intestinal de la enfermedad o alguna otra causa indirecta. La pancitopenia secundaria a invasión a la médula ósea ocurre particularmente en lactantes y está generalmente asociada con hepatoesplenomegalia. El aspirado de MO muestra infiltración ya sea con macrófagos hemafagocíticos, células de Langerhans o ambos.

Hígado y Bazo:

La hepatoesplenomegalia son hallazgos frecuentes. Pueden acompañarse de falla hepática manifestada por ascitis y/o edema debidos a hipoalbuminemia, sangrado por coagulopatía con TP y/o TTP prolongados. La ictericia obstructiva es rara y se asocia con una imagen histológica que semeja colangitis esclerosantes. Es rara la infiltración a la vesícula.

La esplenomegalia masiva generalmente es componente de enfermedad sistémica y es común que esté asociada a pancitopenia.

Pulmón:

La participación pulmonar en niños es casi siempre parte de enfermedad multisistémica. Puede ser asintomática o manifestarse con dificultad respiratoria de grado variable. Las radiografías de tórax característicamente muestran un infiltrado intersticial debido a granulaciones micronodulares, puede haber bulas como resultado de cavitación en los nódulos fibróticos que al romperse pueden ocasionar neumotórax. En la TAC los nódulos pueden aparecer quísticos. Las pruebas de función respiratoria muestran disminución de la capacidad pulmonar total y de la distensión pulmonar. El diagnóstico se confirma por biopsia o lavado bronquial.

Sistema Endócrino

La endrocrinopatía más frecuente es la **Diabetes Insípida**. Deben realizarse pruebas de deprivación de agua y de ser posible determinación de niveles de vasopresina. La REM es el estudio de elección para investigar infiltración. También puede estar comprometida la función de la hipófisis anterior en la mitad de los casos en que existe Diabetes Insípida, siendo la hormona de crecimiento la más afectada.

Tracto Gastrointestinal

Es común la ulceración de la mucosa del paladar y las encías generalmente sin lesión ósea adyacente. Puede haber infiltración del tracto gastrointestinal causante de malabsorción sin embargo, esto sólo es demostrable mediante biopsia, que no es un procedimiento de rutina.

EVALUACION DIAGNOSTICA

Procesamiento del espécimen en que se sospecha HCL

- 1) Formol al 10% para HE, S100
- 2) Cubos DE 1mm en glutaraldehido para microscopía electrónica
- 3) Tinciones con Wright y Giemsa, inmunoperoxidasa para CD1A, S100, secar al aire hasta 7días a temperatura ambiente envolver en lámina o plástico y guardar a menos de 0°C.
- 4) Congelamiento rápido guardar a -80°C para estudios moleculares e inmunológicos especiales incluyendo clonalidad.
- 5) En medio para cultivo de tejidos. Citometría de flujo (DNA, ploidia CD1 a marcadores para linfocitos, monocitos y de activación). Citogenética y estudios especiales que requieran células viables.
- 6) Debe obtenerse sangre total heparinizada del paciente al momento de la biopsia para estudios de clonalidad, centrifugar para remover el 75% del plasma y congelar a -80°C. Las células pobres en plasma deben ser procesadas para recuperar el DNA (no congelar la muestra que contiene células).

EXAMENES DE LABORATORIO Y ESTUDIOS DE IMAGEN

Biometría Hemática Completa
Pruebas de Función Hepática
Pruebas de Coagulación
Osmolaridad urinaria (con prueba de deprivación de agua)
Rx posteroanterior y lateral de tórax
Serie ósea
Gammagrafía ósea con T99

ESTUDIOS ESPECIALES

ASPIRADO Y BIOPSIA DE MEDULA OSEA: indicada cuando se encuentren alteraciones en la biometría hemática.

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR: ante la presencia de taquipnea , dificultad respiratoria o una placa de tórax anormal.

BIOPSIA PULMONAR: precedida por lavado Bronquial (obviando la biopsia en caso de que éste último sea diagnóstico): pacientes con Rx anormales en quienes la quimioterapia esté siendo considerada o para excluir infecciones por oportunistas.

TRANSITO INTESTINAL Y BIOPSIA: diarrea crónica inexplicable o falla para crecer. Evidencia de malabsorción.

BIOPSIA HEPATICA: disfunción hepática incluyendo hipoproteinemia no causada por enteropatía perdedora de proteínas para diferencia HCL activa del hígado de cirrosis.

TAC CEREBRAL/EJE HIPOTALAMO HIPOSIFIS: simple y contrastada: cuando existan alteraciones hormonales, visuales y neurológicas

ORTOPANTOGRAFIA: cuando existan lesiones orales

PERFIL HORMONAL ESPECIFICO: por talla baja, detención del crecimiento, diabetes insípida, síndromes hipotalámicos, galactorrea, pubertad precoz o retardada, alteraciones tomográficas o en REM del eje hipotálamo hipófisis

AUDIOMETRIA: otorrea o sordera.

FACTORES PRONOSTICOS ADVERSOS

- . Edad menor de 2 años
- . Respuesta inicial lenta al tratamiento
- . Disfunción de 3 ó más sistemas ú órganos

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad.

Una sola lesión ósea tiende a resolverse espontáneamente. La biopsia-legrado de la lesión, además de proporcionar el diagnóstico tiene un papel curativo.

Cuando solo esta involucrado un órgano o tejido, la mayoría de los pacientes se recuperan sin tratamiento.

El manejo de los pacientes con lesiones limitadas a la piel pueden ser exclusivamente con esteroides o mostaza nitrogenada tópicos.

El tratamiento óptimo para la histiocitosis de células de Langerhans Diseminada no esta completamente claro, planteándose la cuestión de si este debe dirigirse a destruir células anormales mediante el uso de citotóxicos o bien modificar el comportamiento de las subpoblaciones celulares con el empleo de citocinas.

Una alternativa practica es dividir a los pacientes en grupos de riesgo en base a factores pronósticos, incluyendo en el grupo de ALTO RIESGO a cualquiera que presente un factor adverso.

Protocolo LCH III

Grupo 1

Multisistémicos con riesgo: pacientes con involucro de uno o más órganos de riesgo

Grupo 2

Multisistémicos riesgo habitual: pacientes con involucro a múltiples órganos sin involucro de órganos de riesgo.

Grupo 3

Unisistémicos: pacientes con enfermedad ósea multifocal, pacientes con involucro a SNC, tejidos blandos o lesión vertebral con extensión intraespinal.

Órganos de riesgo

hematopoyético	Hb<10 (lactantes <9.0) Leucocitos <4,000, Plaquetas <100,000
Bazo	esplenomegalia 2 cm PDRCI comprobado por USG
hígado	hepatomegalia >3 cm PDRCD probado por USG disfunción hepática.

Tratamiento

Grupo 1

Inducción

Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas con reducción en dos semanas.

Vinblastina 6 mgm2día semanal p0or 6.

MTX 500 mgm2día en infusión de 24 hrs. 10% en infusión de 1 hora, 90% en infusión de 23 horas las semanas 1,3,5. Rescate con leucovorin 12 mgm2 oral a la hora 48 y 54 de la infusión.

Si el paciente no presenta remisión completa repetir el mismo esquema.

Si presenta remisión completa iniciar el mantenimiento

Mantenimiento

6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Vinblastina 6 mgm2 IV en bolo cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

MTX 20 mgm2 VO semanal hasta completar 12 meses

Grupo 2

Inducción

Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas, reducción en dos semanas.

Vinblastina 6 mgm2 semanal por 6.

Si el paciente no presenta remisión completa, repetir mismo esquema sin descanso.

Si el paciente presenta remisión completa inicia mantenimiento

6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Vinblastina 6 mgm2 iV en bolo cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Grupo 3

Inducción

Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas, reducción en dos semanas.

Vinblastina 6 mgm2 semanal por 6.

Si el paciente no presenta remisión completa, repetir mismo esquema sin descanso.

Si el paciente presenta remisión completa inicia mantenimiento

Mantenimiento

6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 6 meses desde el inicio del tratamiento.

Vinblastina 6 mgm2 iV en bolo cada 21 días hasta completar 6 meses desde el inicio del tratamiento.