

Histiocitosis de Langerhans en ION SOLCA Guayaquil Enero/95 - Octubre/00

Autores: Dra. Sheila Wiesner *, Dr. Guillermo Paulson **, Dr. Anibal Bonilla Núñez***, Dr. Luis Epín ***, Dr. Juan Ramírez *

* Médico Residente Servicio Pediatría SOLCA

** Jefe Servicio Pediatría SOLCA

*** Médicos Tratantes Servicio Pediatría SOLCA

Abstracto

Con el propósito de conocer la incidencia, edad de presentación, curso de la enfermedad, diseminación, resultado de la terapéutica y sobrevida, se realizó un estudio retrospectivo en ION SOLCA-Guayaquil, desde Enero/95-Octubre/00. Se encontró 18 casos de Histiocitosis. Edad promedio 3 años. Dieciseis casos (89%) presentaron lesiones líticas, 4 (22%) diabetes insípida y 1 (6%) afección al sistema nervioso central (SNC). La quimioterapia fue el tratamiento más utilizado, 15 casos (83%).

En los 3 primeros años de estudio se administró el protocolo HL 94 y posteriormente el protocolo LCH II, que es el que usamos en la actualidad. Seis pacientes (40%) recayeron, correspondiendo al 50% de cada protocolo. Tres pacientes (17%) recibieron radioterapia complementaria. Actualmente, 16 pacientes (89%) están vivos y de ellos 8 (50%) continúan en tratamiento.

Palabra Clave: Histiocitosis - Langerhans

Abstract

Due to the purpose of knowing the incidence, age of presentation, the course of the illness dissemination, results of therapeutic and survival, we got performed a retrospective study in ION SOLCA GUAYAQUIL, since January /95 to october / 00.

We found 18 cases presenting Histiocitosis, average age 3 years old 16 cases (89%), presented lethies lesions, 4 cases (22%) Insipid diabetes and 1 case (6%) with central nervous system affected. Chemotherapy was the most used treatment, 15 cases (83%).

In the first 3 years of that study it was administrated HL 94 protocol and subsequently LCH II protocol, which is used for us nowadays, 6 patients (17%) received complementary radiotherapy. Actually 16 patients (89%) are alive and 8 of them (50%) are still being treated.

Keywords: Histiocitosis

Introducción

La histiocitosis (HCL) es una enfermedad de etiología desconocida, que comprende diversos síndromes clínicos caracterizados por la formación de granulomas con infiltración de histiocitos en los tejidos. Las diversas manifestaciones clínicas y biológicas han ocasionado que sea difícil de determinar si se trata o no de una neoplasia, contribuyendo a la controversia acerca del tratamiento. Puede deberse a una respuesta anormal inmunológica con déficit de linfocitos T supresores, elevado cociente CD4-CD8 y alteraciones de inmunoglobulinas y de autoanticuerpos. En algunos tipos se han encontrado alteraciones malignas con presencia de aneuploidías y marcada monoclonalidad. 1,2,3,15

La mayoría afectan a los huesos y son de evolución favorable. Un pequeño grupo evoluciona en forma agresiva y progresiva y su pronóstico es malo. El diagnóstico lo determina el hallazgo de la célula de Langerhans, gránulos de Birbeck y positividad para S-100 y CD1. 1,3. Desde el punto de vista clínico la Histiocitosis ha sido dividida en 3 clases:

Clase I. Comprende al Granuloma eosinófilo (GE), que son lesiones líticas óseas, uni o multifocales; el síndrome de Hand-Schuller-Christians (HSC), es multifocal con erupciones en la piel, otitis media, alteraciones óseas, diabetes insípida (50%) y exoftalmos; y la enfermedad de Letterer-siwe (LS), con afectación multiorgánica, dermatitis seborréica, adenopatías, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e imágenes líticas óseas. 1,2,13.

Clase II. Se produce cuando las células fagocitarias infiltran al sistema reticuloendotelial (SER). Comprende la linfohistiocitosis eritrocítica familiar que es congénita, de evolución rápida y fatal, y el síndrome hemofagocítico asociado a infecciones, que se produce como respuesta a infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias en inmunocomprometidos.

Clase III. Es considerada como la verdadera enfermedad maligna, abarca la leucemia monocítica, la histiocitosis maligna y el

Correspondencia y separatas:

Dr. Guillermo Paulson V.

Servicio de Pediatría

ION-SOLCA

Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)

Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



sarcoma histiocítico. En esta categoría, los macrófagos de características malignas involucran al SER y pueden invadir en forma extensa la sangre periférica.

Actualmente, análisis de ingeniería molecular han demostrado la existencia de un clon natural de HCL, se trata de un gen polimórfico ligado al cromosoma X, HUMARA (receptor andrógeno humano), reforzando la sospecha que la HCL representa por sí misma un proceso neoplásico. Otros autores consideran que la HCL puede ser vista como una reacción a algunos linfomas y tumores del pulmón. Sugiriendo además que las leucemias y tumores sólidos seguidos de HCL pueden ser consecuencia de terapias malignas utilizadas. 10,12

La histiocitosis es de bajo riesgo en mayores de 2 años sin disfunción orgánica, de riesgo intermedio si es en menores de 2 años sin disfunción orgánica y de alto riesgo sin importar la edad si hay disfunción orgánica. La sobervida a 5 años en el primer grupo es de 80-90%, en el grupo intermedio es 70-80% y en el de alto riesgo 40-50%. 1,10,13

Materiales y Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Histiocitosis de 0-15 años de edad, atendidos en el ION SOLCA-Guayaquil desde Enero de 1995 a Octubre del 2000. Para esto se elaboró una hoja de datos que contenía edad, historia familiar, tiempo de evolución, cuadro clínico, lesiones líticas, sitios de biopsia, exámenes de imágenes, tratamiento y estado actual.

La Quimioterapia usada en los 3 primeros años fue el Protocolo HL 94 de primera línea: vinblastina 6 mg/m² semanal por 13 semanas y prednisona 2 mg/kg por 29 días, y de segunda línea en casos de recaídas: etopósido 150 mg/m² por 3 días continuos por 4 ciclos y arabinósido-C 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas por 3 días continuos por 4 ciclos. Desde hace 2 años se utiliza el protocolo LCH II Brazo A, con vinblastina 6 mg/m² en bolos por 12 semanas y prednisona 40 mg/m² día por 4 semanas, seguidas de pulsos de prednisona de 5 días por 6 semanas y 6 mercaptopurina desde la semana 6 a la 24; y LCH II Brazo B en enfermedad grave o recaída con vinblastina 6 mg/m² en bolos por 12 semanas, etopósido 150 mg/m² por 12 semanas, prednisona 40 mg/m² día por 4 semanas, seguidas de pulsos de 5 días por 6 semanas y 6-mercaptopurina desde la semana 6 a la 24. La Radioterapia usada fue de 12 Gys sobre la lesión lítica. 4

Resultados

En la revisión de 5 años se encontraron 18 casos de histiocitosis. Nueve (50%) tenían entre 2-5 años, 5 (28%) entre 6-10 años, 3 (17%) menos de 2 años y 1 (6%) más de 10 años. La edad promedio de presentación fue de 3 años. Hubo 12 hombres (67%) y 6 mujeres (33%). Relación hombre-mujer 2:1. Dieciseis pacientes (89%) presentaron lesiones líticas, predominando en cráneo 14 casos (78%), huesos largos en 11 (61%), vértebras en 4 (22%) y el resto en escápula, pelvis, costilla y pie. Los huesos largos más afectados fueron fémur y húmero, 9 casos (50%). Adenopatías se observó en 12 (67%), dolor óseo en 8 (44%), dermatitis seborréica en 7 (39%), fiebre en 7 (39%), exoftalmos

en 6 (35%). Tuvimos 4 casos (22%) de diabetes insípida.

Se realizó biopsia ganglionar a 8 pacientes (44%), biopsias óseas a 6 (33%) y 4 (22%) biopsias en bazo, tiroides, médula ósea y cerebro. Hubo 4 mielogramas (22%) que reportaron células histiocíticas. Se tomó serie ósea a 18 pacientes (100%), tomografía computada a 14 (78%) y edad ósea a 7 (39%).

Un caso (6%) recibió tratamiento paliativo por sus malas condiciones clínicas. A 1 paciente (6%) se le dió radioterapia más resección quirúrgica local; 1 (6%) radioterapia más corticoide sistémico; 15 pacientes (83%) quimioterapia, de éste último grupo 7 pacientes (47%) recibieron el protocolo HL 94 y de éstos sólo 2 (29%) recibieron el de segunda línea. Mientras que de los 8 (53%) con el protocolo LCH II, 3 pacientes (38%) recibieron sólo el Brazo A, 2 (25%) sólo el Brazo B, y 3 (38%) Brazo A y luego Brazo B. A 1 paciente (7%) con quimioterapia protocolo HL 94 que recayó se le administró además radioterapia. Hubo 6 recaídas (40%), 3 con el protocolo HL 94 y 3 con el protocolo LCH II. De estas, 3 pacientes (50%) eran HSC, 2 pacientes (33%) GE y 1 paciente (17%) LS.

Un paciente (6%) presentó como secuela hipotiroidismo posterior a la radioterapia. Un paciente (6%) falleció, 1 (6%) pidió alta a petición, 16 (89%) están vivos, de los cuales 8 (50%) reciben aún tratamiento y 8 (50%) están en controles.

Discusión

Se encontró que entre los 2 y 10 años se concentraron el mayor número de casos, 14 pacientes (78%), siendo la edad promedio de presentación a los 3 años, que es similar a la frecuencia presentada en otros trabajos. La mayoría fueron hombres (67%) y al igual que la literatura no se encontró diferencia significativa entre ambos sexos. No hubo historia familiar comprobada en 16 casos (89%). Presentaron diabetes insípida 4 (22%). Según las estadísticas mundiales, el 25-50% de las histiocitosis que se generalizan desarrollan esta diabetes durante el curso de la enfermedad. Tuvimos 7 pacientes (39%) con histiocitosis diseminada, de éstos, 3 (43%) padecieron de diabetes insípida. Sólo 1 paciente (6%) presentó lesiones a nivel del sistema nervioso central (SNC) confirmadas por patología*, las mismas que correspondieron al tipo III a y III c de la clasificación de lesiones del SNC según imágenes por resonancia magnética. 6,10

Los diagnósticos fueron realizados por biopsia ganglionar en 8 pacientes (44%) y biopsia de lesiones óseas en 6 (33%), 4 (22%) biopsias en bazo, tiroides, médula ósea y cerebro. El signo más llamativo fue lesiones líticas en 16 casos (89%), con predominio en cráneo (78%) y en huesos largos (61%), lo cual es similar a las estadísticas presentadas en la literatura mundial, ya que el 80% de los niños presentan lesiones líticas óseas o múltiples, siendo el cráneo el sitio más frecuente. 1,13

La patología reportó 1 caso (6%) de histiocitosis maligna (clase III), todos los demás fueron de clase I. Se presentaron 8 casos (44%) de GE, 5 casos (28%) de HSC y 4 (22%) de LS. Esto difiere a lo encontrado en otros trabajos en donde el GE se presenta en un 60-80%. 16,17. Probablemente esta baja incidencia de GE se deba a que los pacientes son tratados como otra entidad clínica por médicos particulares y no son adecuadamente derivados.

Sólo el paciente con Histiocitosis maligna recibió tratamiento paliativo por sus malas condiciones clínicas. Dos pacientes recibieron radioterapia, esteroides y resección local de las lesiones óseas, debido a la presencia de lesiones líticas óseas únicas. De los 15 casos que recibieron quimioterapia, 6 (40%) recayeron sin haber diferencias entre los 2 protocolos utilizados, puesto que las recaídas correspondieron al 50% en cada uno de ellos (3 pacientes cada uno). Esto es similar a otros trabajos publicados en donde las recaídas llegaron al 50%.

Un caso (6%) recibió tratamiento hormonal por hipotiroidismo secundario a la radioterapia.

Sólo un paciente falleció, tenía 2 años y presentaba enfermedad diseminada con progresión de la misma al abandonar el tratamiento. Corroborándose que la edad y la diseminación son factores importantes de mal pronóstico. Otro paciente solicitó alta a petición, tenía malas condiciones clínicas y diagnóstico de histiocitosis maligna con metástasis pulmonares y derrame pericárdico. Dieciséis pacientes (89%) están vivos, de ellos 8 (50%) continúan recibiendo tratamiento. De estos pacientes vivos, 8 (50%) son GE, 5 (31%) son HSC y 3 (19%) son LS.

Conclusión

La Histiocitosis es una enfermedad rara, de etiopatogenia aún no definida en que el 50% de los pacientes evolucionan con recaídas a pesar del tratamiento. En nuestra serie sólo hemos encontrado 1 caso (6%) con lesiones tumorales al SNC*. El tratamiento se centra en evitar que la enfermedad se disemine y que produzca daños irreversibles. La quimioterapia y la radioterapia no han mejorado la sobrevida en la enfermedad diseminada. Un tratamiento a tiempo y adecuado en niños mayores de 2 años puede asegurar una buena sobrevida en casi un 90%.

*Artículo en revisión.

Bibliografía

1. Pizzo P and Poplack D. Principles and Practice of Pediatrics Oncology. III Edición. Vol.2. 1997.pp. 615-628. Lippincott-Raven.
2. De Vita V, Hellman S and Rosenberg S. Principes and Practice of Oncology. 5ta. Edición. Vol.2. 1997.pp. 1786-1789. Lippincott-Raven.
3. Fernbach D and Vietti T. Clinical Pediatric Oncology. IV Edición. 1991. pp. 397-407. Mosby year book;Inc.
4. Protoccolo D'Etude et de traitement des Histiocytoses Langerhansiennes de L'enfant: HL 94 Groupe histiocytose langerhansienne. Societé d'Hematologie Pédiatrique. Societé Francaise de Oncology Pédiatrique version 002.
5. Braunwauld, Isselbacher. Principios de Medicina Interna. Harrinson. 13 ra Edición. Vol II. 1998. pp.381-383. Interamericana.
6. Grois N, Favara B, Mostebeck G: Central Nervous System disease in Langerhans cell Histiocytosis. Hematology Oncology Clinic of North America. 1998. 12:287-302.
7. Scully R, Marck E, McNeely W: Case Records of the Massachusetts General Hospital. Presentation of case. NEJM. Volume 338. No 16. April 16. 1998. pp. 1138-1143.
8. Scully R, Marck E, McNeely W: Case Records of the Massachusetts General Hospital. Presentation of case. NEJM. Volume 334. no 24. June 13. 1996. pp.1591-1597.
9. Vasallo R, Colby T, Hartman T: Pulmonary Langerhans Cell-Histiocytosis. The New England Journal of Medicine. Volume 342. No 26. June 29, 2000. pp.1969-1978.
10. DiGiuseppe J, Mann R: Langerhans cell histiocytosis. Society for hematopathology May, 1996.
11. Wang W, Liu J, Chiou T: Langerhans' cell histiocytosis with thyroid involvement Masquerading as Thyroid Carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1997. pp.180-184.
12. Cline M: Histiocytes and Histiocytosis. Blood. Vcol 84. No 9. November 1, 1994, pp.2840-2853.
13. Sessa S, sommelet D, Lascombes P; Treatment of Langerhans-Cell Histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. Vol. 76-A. No 10. October 1994. pp.1513-1524.
14. McClain K, Jin h, Gresik V: Langerhans cell histiocytosis: Lack of a viral etiology American Journal of Hematology. 1994; 47: 16-20.
15. Langerhans Cell Histiocytosis. An Immunology disorder of unknow cause where there is proliferation or histiocytes. 1994; 47: 16-20.
<http://www.medhelp.org/glossary/new/G/S-2617/html>
16. Diseases of white cells: lymph nodes, splen white cells and lymph nodes Histology of lymph nodes.
<http://www.ajoupath.ajou.ac.kr/hematology//lymph-node/htm>
Histicitosis Células Langerhans
<http://www.meb.uniborn.de/concernet/spanish/103043.html>
11. Wang W, Liu J, Chiou T: Langerhans' cell histiocytosis with thyroid involvement Masquerading as Thyroid Carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1997. pp.180-184.
12. Cline M: Histiocytes and Histiocytosis. Blood. Vcol 84. No 9. November 1, 1994, pp.2840-2853.
13. Sessa S, sommelet D, Lascombes P; Treatment of Langerhans-Cell Histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. Vol. 76-A. No 10. October 1994. pp.1513-1524.
14. McClain K, Jin h, Gresik V: Langerhans cell histiocytosis: Lack of a viral etiology American Journal of Hematology. 1994; 47: 16-20.
15. Langerhans Cell Histiocytosis. An Immunology disorder of unknow cause where there is proliferation or histiocytes. 1994; 47: 16-20.
<http://www.medhelp.org/glossary/new/G/S-2617/html>
16. Diseases of white cells: lymph nodes, splen white cells and lymph nodes Histology of lymph nodes.
<http://www.ajoupath.ajou.ac.kr/hematology//lymph-node/htm>
17. Histicitosis Células Langerhans.
<http://www.meb.uniborn.de/concernet/spanish/103043.html>

