

Histiocitosis de células de Langerhans con afectación de la órbita en un lactante: reporte de un caso

Langerhans cell histiocytosis with orbital involvement in an infant: Case report

Estud. Alma V. Huidobro-Chávez,^a Estud. Gianmarco D. Vigo Pareja,^a Dr. Carlos Pachas-Peña^{a,b} y Dra. Karina Patiño-Calla^b

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la proliferación clonal de células dendríticas mieloides CD1a positivas, asociada a un componente inflamatorio significativo. El compromiso óseo es común; en niños, las lesiones líticas más frecuentes son en la cúpula craneal y son raras las lesiones en la órbita. Se presenta a un lactante de 18 meses que consultó por edema periorbitario y proptosis del ojo derecho de dos meses de evolución. Al momento del examen físico, no se encontraron otras alteraciones. Se realizó una tomografía y una resonancia magnética, que mostraron una masa tumoral en el seno maxilar de crecimiento expansivo y erosión del techo de la órbita. La biopsia confirmó la proliferación CD1a positiva; recibió tratamiento con prednisona y vinblastina, con evolución favorable. Un tratamiento precoz puede evitar secuelas significativas en los pacientes cuando son sensibles al tratamiento. Es una entidad poco frecuente que requiere un alto índice de sospecha y un manejo multidisciplinario.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, cavidad nasal, órbita, sistema nervioso central, factores de riesgo.

ABSTRACT

The Langerhans cell histiocytosis is a rare disease characterized by the clonal proliferation of CD1a + myeloid dendritic cells associated with a significant inflammatory component. The localized form of the disease is called eosinophilic granuloma. Bone involvement is common; in children, lytic lesions are most frequently found in the cranial dome being rare in the orbit. We present an 18-month-old infant who consulted due to periorbital edema and proptosis of the right eye, with two months of evolution. The computed tomography and the magnetic resonance imaging showed a maxillary sinus tumor mass of expansive growth and erosion of the roof of the orbit. The biopsy confirmed CD1a+ proliferation; it was treated with prednisone and vinblastine with favorable evolution.

It is a rare entity that requires a high index of suspicion and multidisciplinary management. Early diagnosis and treatment leads to a favorable prognosis for the patient.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, nasal cavity, orbit, central nervous system, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e283>

Cómo citar: Huidobro-Chávez AV, Vigo Pareja GD, Pachas-Peña C, et al. Histiocitosis de células de Langerhans con afectación de la órbita en un lactante: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e283-e287.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una expansión clonal de células dendríticas mieloides CD1a/CD207 positivas, asociada a un componente inflamatorio significativo y compromiso sistémico variado.¹ Es una enfermedad poco frecuente con una incidencia de 3,7 casos por millón de habitantes en menores de 15 años en países europeos.² La presentación clínica puede ser unisistémica, en la que el hueso es la localización más frecuente, o multisistémica, en la que existe afectación visceral del pulmón, el hígado y el sistema hematopoyético.^{1,3,4} En las formas localizadas, los signos y síntomas dependen del lugar de presentación, y se observa, generalmente, dolor localizado, sensibilidad y aumento de volumen.⁵ Pueden existir casos asintomáticos asociados a la presentación en el hueso o la piel.⁶

A pesar de no tener estudios definidos sobre los factores predisponentes, se están encontrando diversas relaciones con la exposición de los padres a solventes, antecedentes familiares de cáncer, como leucemia, cáncer de mama o de pulmón, antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, exposición ocupacional de los padres a polvo de metal, granito o madera, etnia hispana y condición socioeconómica precaria.^{7,8}

El pronóstico se relaciona con la edad; los pacientes menores de 2 años, a pesar de ser considerados de alto riesgo, presentan buena respuesta al tratamiento si no tienen compromiso multisistémico.⁹ La hipoalbuminemia, anemia

- a. Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
b. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Departamento de Anatomía Patológica.

Correspondencia:
Estud. Gianmarco D. Vigo Pareja: davixo987@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-4-2017
Aceptado: 19-9-2017

y otras citopenias son consideradas entre los factores de riesgo de mal pronóstico.^{1,10}

Se presenta el caso de un lactante con diagnóstico de HCL en el seno maxilar con extensión a la cavidad orbitaria.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 18 meses, natural y procedente de Ica, Perú, con antecedente de quiste de retención dérmica en la región frontal y periauricular izquierda. Antecedentes familiares no relevantes. La madre refirió el inicio de la enfermedad hacía 2 meses, caracterizado por un leve aumento del volumen periorbitario derecho y protrusión del globo ocular del mismo lado.

Al momento del examen físico, el paciente se encontraba alerta y activo. Se confirmó el aumento de volumen del tejido periorbitario derecho y proptosis. Los movimientos oculares estaban conservados y el fondo de ojo resultó normal. En el examen neurológico, no mostró signos de focalización ni reflejos patológicos; además, no se encontraron lesiones dérmicas, visceromegalias ni adenopatías.

Dentro de los exámenes complementarios, hemoglobina: 11,9 mg/dl; leucocitos: 9440/ul; monocitos: 09%; linfocitos: 31%; urea: 23,5 mg/dl; creatinina: 0,34 mg/dl; albúmina: 3,97 g/dl; plaquetas: 457 000 U/ml; bilirrubina indirecta: 0,21 mg/dl; aspartato aminotransferasa (AST): 18 U/L; alanina transaminasa (ALT): 15 U/L. El examen de

orina y la función renal, sin alteraciones; lactato deshidrogenasa (LDH) en 504 UI/L. Por disponibilidad de recursos, solo se pudieron realizar esos estudios.

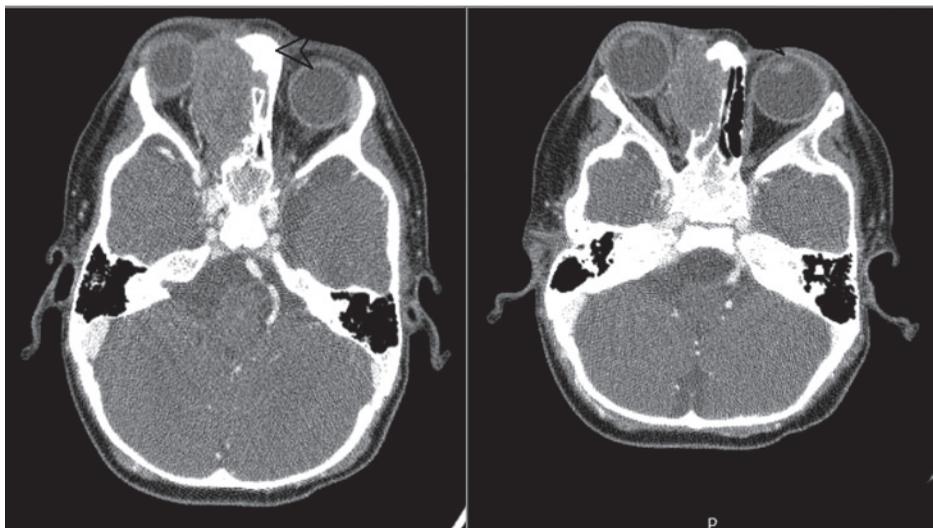
Se le realizaron estudios de estadificación mediante *survey* óseo, que dio negativo a otras tumoraciones.

La tomografía de órbitas y senos paranasales informó una lesión sólida de 45 x 23 mm, con captación heterogénea de contraste en el seno maxilar, en la fosa nasal derecha y en la región medial derecha de la órbita, que desplazó el globo ocular anterolateralmente, además de la erosión ósea en el techo de la órbita, que ocupó el parénquima del lóbulo frontal derecho (*Figura 1*).

En la resonancia magnética de la órbita y los senos paranasales con contraste, se mostró una lesión sólida realzada, probablemente infiltrativa, sarcomatosa, que ocupó la región etmoidal derecha y vertiente medial del globo ocular derecho, en apariencia, sin infiltrarlos. Los nervios ópticos y los restantes músculos extraoculares no mostraron alteraciones significativas. El resto del parénquima cerebral, conservado. Se encontraron múltiples ganglios del grupo II B bilaterales menores de 10 mm.

Se realizó una biopsia quirúrgica, que revelaba la proliferación de células de Langerhans en un fondo eosinofílico (*Figura 2*) con inmunohistoquímica positiva para CD1a (*Figura 3*) y S100 (*Figura 4*), que confirmó el diagnóstico de HCL.

FIGURA 1. Tomografía de órbitas y senos paranasales c/s contraste. Lesión sólida que desplaza el globo ocular y erosiona la fosa de la pared medial y el techo de la fosa orbitaria (punta de flecha)



Se inició el tratamiento con vinblastina de 6 mg/m² intravenosa en bolo y prednisona de 40 mg/m²/día oral. A la semana 6 de tratamiento, presentó una evolución favorable con reducción de la masa visible. En los siguientes controles, presentó una evolución con enfermedad activa mejor, con reducción de la masa en 80%.

FIGURA 2. Fotomicroscopía con hematoxilina-eosina: proliferación de células de Langerhans en un fondo eosinofílico (10x)

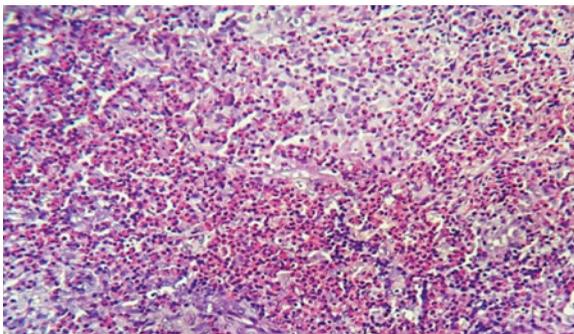


FIGURA 3. Inmunohistoquímica. CD1a: positivo (10x)

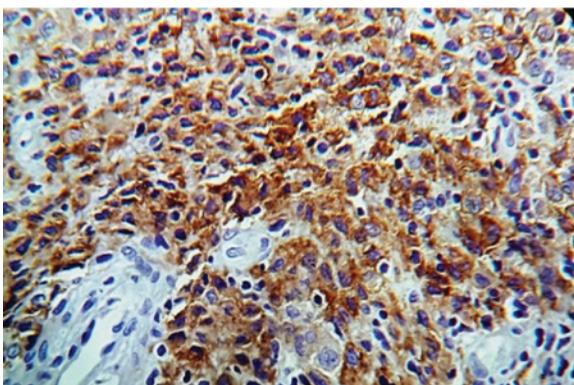
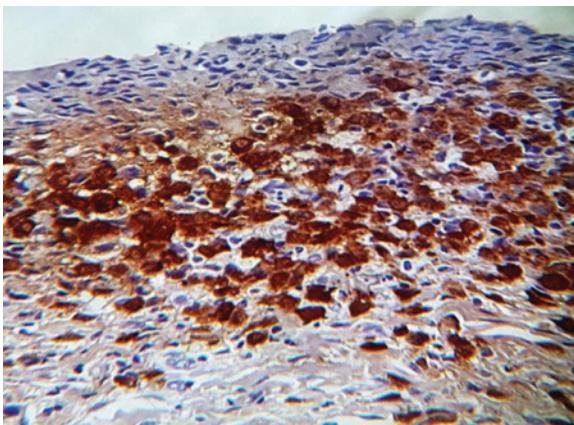


FIGURA 4. Inmunohistoquímica. S-100: positivo (10x)



DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad caracterizada por la expansión clonal de células dendríticas mieloides CD1a/CD207 positivas, asociada a un componente inflamatorio significativo. Muchos sistemas pueden verse afectados en diversos grados; se destacan las secuelas neurológicas o endócrinas a pesar de las altas tasas de curación.¹

Es una enfermedad rara que ocurre, con mayor frecuencia, durante la infancia y puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo. Los pacientes con esta enfermedad presentan diferentes síntomas, que dependen de la zona afectada y pasan, muchas veces, desapercibidos. Los órganos más frecuentemente comprometidos son el esqueleto (80%), la piel (33%) y la hipófisis (25%). Otros órganos involucrados son el hígado, el bazo, la médula ósea, los pulmones (15%), los ganglios linfáticos (5%-10%) y el sistema nervioso central sin incluir la hipófisis (2%-4%).¹¹

La HCL puede presentarse en cualquier parte del cuerpo; en los niños, lo más frecuente son las lesiones líticas en el cráneo, el fémur, las costillas, el húmero y las vértebras. Dentro de los tumores de la órbita, los diagnósticos diferenciales son los rhabdomyosarcomas, neuroblastomas y tumores grasos benignos del ojo, por lo que se precisa hacer un diagnóstico oportuno.³

En nuestro caso, las lesiones se encontraron solo en el seno maxilar, la pared medial y el techo de la órbita sin infiltrar el globo ocular. El resto de las evaluaciones revelaron que no existía compromiso sistémico adicional, y se consideró, finalmente, por el compromiso unisistémico óseo, un buen pronóstico oncológico, sin ser menos importante la probabilidad que tuvo de desarrollar secuelas en el sistema nervioso central, como diabetes insípida o enfermedades neurodegenerativas.

El diagnóstico definitivo de HCL se realiza siempre por estudio anatomopatológico. Las células de Langerhans se caracterizan por ser grandes, con citoplasma rosado abundante y un núcleo en forma de frijol. Estas células deben tener tinción positiva con anticuerpos para CD1a, langerina (CD207), además de S-100, los que confirman el diagnóstico.⁴⁻⁶ En nuestro caso, se realizó CD1a y S-100.

La diabetes insípida causada por el daño inducido de la HCL a las células que secretan la hormona antidiurética de la hipófisis posterior es la manifestación endócrina más frecuente,¹² por lo que se recomiendan pruebas imagenológicas por resonancia magnética para estos pacientes o

en quienes se sospecha el compromiso encefálico o vertebral.¹³ En el presente, se descarta por el parcial de orina normal y la ausencia de síntomas compatibles. A pesar de esto, se tiene que hacer un seguimiento al paciente, ya que la diabetes insípida se desarrolla, en la mayoría de los niños, dentro de los primeros dos años posdiagnóstico.¹⁴

La Histiocyte Society definió doce meses de tratamiento de acuerdo con el protocolo LCH III en pacientes con enfermedad multisistémica o enfermedad en órganos de riesgo, el cual consiste en vinblastina semanal (6 mg/m² intravenosa) y prednisona diaria (40 mg/m²).³ En este paciente, se siguió dicho tratamiento, a pesar de ser una enfermedad unisistémica, al encontrarse la lesión en el área craneofacial, especialmente, en los ojos, pues presentaba un riesgo incrementado para diabetes insípida, ya fuera como la enfermedad multisistémica o en un solo sistema, y había recomendaciones en estudios sobre los beneficios del tratamiento por doce meses.¹⁵ A pesar de esto, el tratamiento es muy variado y poco definido, sin evidencia concreta del beneficio en la prevención de efectos adversos de la terapia sistémica sobre la local; sin embargo, la Histiocyte Society recomienda el uso de terapia sistémica en las lesiones craneofaciales.¹⁶

La resección quirúrgica está indicada si la lesión es pequeña (< 2 cm). La extirpación radical de lesiones de gran tamaño (> 5 cm) no está indicada, ya que aumenta el tamaño del defecto óseo, podría prolongar el tiempo de curación y podría dar lugar a defectos del esqueleto permanentes. Para las lesiones de 2-5 cm de diámetro, la biopsia y legrado parcial es una opción. Dependiendo del tamaño y la ubicación de la lesión, se puede administrar una inyección intralesional de metilprednisolona.

Se ha reportado que pacientes con afectación orbital mostraron una menor tasa de recurrencias y eventos tardíos en comparación con otras zonas, como el oído o la boca, y su resolución luego de la cirugía sola o la biopsia con legrado subtotal.¹⁶

Se requiere tener un control de peso/talla en el lactante, así como, más adelante, del desarrollo puberal, ya que la deficiencia de hormona de crecimiento es la pérdida más frecuente de hormona pituitaria anterior hasta en 10% de los pacientes.¹⁷

En conclusión, se presenta el caso de un lactante con HCL de 2 meses de evolución con compromiso óseo, ubicado en el seno maxilar, el piso y el techo de la órbita, en el que, con el manejo multidisciplinario y la posterior adherencia al

tratamiento quimioterápico, se encontró una mejoría y una disminución de la progresión de la enfermedad. Se recalca la importancia del diagnóstico precoz para evitar mayores grados de secuelas, una exploración integral para la estadificación y posterior tratamiento de las complicaciones que presente y el control mismo de la enfermedad. ■

Agradecimientos

Se presta gran agradecimiento a la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Ricardo Palma (SOCEMURP) por la motivación brindada para desarrollar el presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Monsereenusorn C, Minkov M, Rodriguez-Galindo C. Current treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4(10):1057-68.
2. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2009;94(5):376-80.
3. Boztug K, Frimpong-Ansah K, Nanduri VR, et al. Intraocular Langerhans cell histiocytosis in a neonate resulting in bilateral loss of vision. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5):633-5.
4. Ferrando Barberá J, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Moraga Llop F. *Protocolos de Dermatología*. 2.ª ed. Madrid: AEP; 2007:165-72. [Acceso: 28 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/histiocitosis.pdf>.
5. Larralde M, Abad ME, Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(3):269-72.
6. Yan J, Zhou S, Li Y. Benign Orbital Tumors with Bone Destruction in Children. *PLoS One* 2012;7(2):e32111.
7. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, et al. An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1324-6.
8. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CBG, et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(6):982-7.
9. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008;111(5):2556-62.
10. Braier JL, Rosso D, Latella A, et al. Importance of multilineage hematologic involvement and hypoalbuminemia at diagnosis in patients with «risk-organ» multi-system Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(4):e122-5.
11. Luong TC, Scignni A, Paglia M, et al. Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso vertebral y de partes blandas. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(4):e256-9.
12. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144(3):344-50.
13. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(1):59-65.
14. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children

- with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 1989;321(17):1157-62.
15. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):228-33.
 16. Chellapandian D, Shaikh F, van den Bos C, et al. Management and Outcome of Patients With Langerhans Cell Histiocytosis and Single-Bone CNS-Risk Lesions: A Multi-Institutional Retrospective Study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12):2162-6.
 17. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175-84.