

Histiocitosis

J. Ferrando Barberá, O. Cruz Martínez

Concepto

Entendemos por histiocitosis un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF) (monocitos, macrófagos, células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser localizada (lesión afectando únicamente piel o una lesión aislada en hueso) o bien generalizada, afectando varios órganos o sistemas. Son enfermedades poco frecuentes, de predominio en la edad infantil, con gravedad muy diversa y con características biológicas limítrofes entre el campo de la Hematología, la Inmunología, la Oncología y la Dermatología. En el término de histiocitosis se excluyen las enfermedades en las se produce secundariamente la proliferación histiocitaria, tales como la reacción granulomatosa en las infecciones

crónicas, la enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o las lipoidosis hereditarias, entre otras.

Clasificación

Esta diversidad clínica da lugar a múltiples cuadros, la mayoría de ellos con expresión cutánea precoz que permite orientar el diagnóstico, por lo que en la práctica con frecuencia es el dermatólogo quien las diagnostica, aunque el pediatra dirige la terapéutica, particularmente en los casos de compromiso sistémico.

Clásicamente la Sociedad Internacional del Histiocito (Histiocyte Society) las clasifica en tres grandes grupos (Tabla 1):

1. Histiocitosis tipo I o histiocitosis de células

Tabla 1. Clasificación de las Histiocitosis (Histiocyte Society)

Histiocitosis Tipo I: Histiocitosis de células de Langerhans.

Histiocitosis tipo II*: Histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis cefálica benigna. Xantogranuloma juvenil , Xantoma *disseminatum*, Xantoma papular, Xantogranuloma juvenil, Histiocitoma eruptivo generalizado, Reticulohistiocitoma
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva)
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Histiocitosis tipo III: Histiocitosis malignas.

- Leucemia aguda monocítica (FAB M5)
- Histiocitosis maligna
- Linfoma histiocitario verdadero

* En nuestra opinión en este grupo habría que añadir el histiocitoma nodular progresivo, la histiocitosis mucinosa hereditaria, el xantogranuloma necrobiótico, el xantoma plano diseminado y la reticulohistiocitosis multicéntrica.

Tabla 2. Clasificación de la Histiocitosis de células de Langerhans de acuerdo a la extensión de la enfermedad

1. Formas localizadas

- a. Afectación cutánea exclusiva
- b. Lesiones óseas monostóticas, asociadas o no a diabetes insípida, afectación ganglionar regional, o a lesiones cutáneas.
- c. Lesiones óseas poliostóticas (varios huesos o más de una o dos lesiones en el mismo hueso), asociadas o no a diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.

2. Formas diseminadas

- a. Afectación visceral en pulmón, hígado o sistema hematopoyético, pero SIN disfunción orgánica. Puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.
- b. Afectación visceral de pulmón, hígado o sistema hematopoyético, CON signos de disfunción orgánica. Puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.

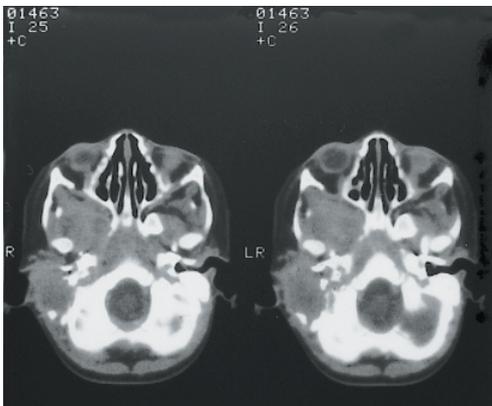


Figura 1. TC craneal en una niña con histiocitosis de células de Langerhans invasiva. Obsérvese la presencia de osteólisis y masa de partes blandas en mastoides izquierda.

de Langerhans. Enfermedad antiguamente conocida como histiocitosis X, y que ha recibido diversos epónimos: enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schuller-Christian, Hashimoto-Pritzker, que reflejan la variabilidad de su presentación. Sin embargo, en la actualidad se prefiere la denominación de histiocitosis de células de Langerhans y su catalogación en formas localizadas o sistémicas (Tabla 2).

- 2. Histiocitosis tipo II o histiocitosis de células no Langerhans. Incluyen un grupo muy variado de enfermedades por proliferación

de histiocitos cuyo fenotipo es diferente de la célula de Langerhans. Clínicamente se dividen en 3 grupos, las que afectan predominantemente la piel, otras que afectando la piel presentan una afectación sistémica predominante, y el tercer grupo de enfermedades que son principalmente extracutáneas. El prototipo del primer grupo es el xantogranuloma juvenil, y del tercer grupo la linfocitosis hemofagocítica.

- 3. Histiocitosis tipo III o malignas. Más recientemente se han reclasificado según la célula que los produce (Tabla 3).

Histiocitosis de células de Langerhans sistémica (invasiva)

Suele tratarse de lactantes o niños menores de tres años que presentan un cuadro de afectación general (fiebre, astenia, anorexia, pérdida ponderal), asociado a signos de la infiltración difusa del SMF: adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la médula ósea (pancitopenia, anemia, infecciones, hemorragias). Es habitual la existencia de múltiples lesiones óseas líticas con afectación de partes blandas contiguas, que en calota dan lugar al cráneo geográfico, en los huesos de la base craneal a exoftalmos y diabetes insípida, en mastoides a exudación y otorrea, en vértebras a aplastamiento vertebral. También es frecuente la

Tabla 3. Clasificación actual de las enfermedades histiocíticas (adaptado del grupo de trabajo de la OMS y de la Sociedad del Histiocito)

ENFERMEDADES DE COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO VARIABLE

- Enfermedades de células dendríticas
- Histiocitosis de células de Langerhans
 - Enfermedades secundarias de células dendríticas
 - Xantogranuloma juvenil y enfermedades relacionadas
 - Histiocitoma solitario de fenotipo dendrítico

- Enfermedades de los macrófagos
- Síndromes hemofagocíticos
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (formas familiares y esporádicas)
 - Síndromes hemofagocíticos secundarios (a infección, a neoplasia, y a otras entidades)
 - Enfermedad de Rosai-Dorfman (Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva)
 - Histiocitoma solitario con fenotipo macrófágico

ENFERMEDADES MALIGNAS

- De los monocitos
- Leucemias (según clasificación FAB revisada)
 - Leucemia aguda monocítica (FAB M5A y B)
 - Leucemia aguda mielomonocítica (FAB M4)
 - Leucemia crónica mielomonocítica
 - Tumor monocítico extramedular (Sarcoma granulocítico de tipo monocítico)

- De células dendríticas
- Sarcoma histiocítico de células dendríticas (localizado o diseminado)
 - Según el fenotipo: Sarcoma de célula dendrítica folicular, de célula dendrítica interdigitante, etc
 - Sarcoma histiocítico de células macrófágicas (localizado o diseminado)

afectación pulmonar y los signos de inmunodeficiencia con infecciones de repetición, (Tabla 2) (Fig. 1).

En la piel debuta con mínimas lesiones papulares, pseudovesiculares (en un inicio pueden simular una sudamina), que en pocos días adquirirán un aspecto purpúrico. Predilección por afectar áreas seboreicas (cuero cabelludo, pliegues cutáneos). Tendencia a erosionarse en



Figura 2. Histiocitosis de células de Langerhans. Múltiples lesiones cutáneas máculo-papulares eritematosas y purpúricas con áreas de erosión del pliegue. Obsérvese la presencia de una gran adenopatía inguinal.

los pliegues y en algunos casos a xantomizarse. El cuadro cutáneo puede preceder al sistémico (Fig. 2).

Histiocitosis de células de Langerhans localizada (no invasiva)

Nos referimos a las formas de presentación cutánea exclusiva o autoinvolutivas (en su forma papular: enfermedad de Illig-Fanconi, y en su forma nodular localizada o diseminada: enfermedad de Hashimoto-Pritzker), y a la afectación exclusiva ósea en una única localización (granuloma eosinófilo), causando una lesión osteolítica, habitualmente ubicada en huesos largos. En el primer caso se manifiestan solamente con lesiones cutáneas, semejantes a las formas invasivas en su primera fase, aunque poco extensas y que no progresan, sino que muestran un comportamiento involutivo en



Figura 3. Xantogranuloma juvenil micronodular diseminado. Es característica la presencia de múltiples xantomatos tuberosos normolipémicos.



Figura 4. Histiocitoma eruptivo generalizado en un adolescente. Se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas pigmentadas diseminadas.

varias semanas. Sin embargo, dado que esta forma de histiocitosis autoinvolutiva suele afectar a lactantes, es necesario un estrecho seguimiento para confirmar su regresión y descartar que las lesiones no progresan ni se asocian a una forma invasiva en su evolución.

Xantohistiocitosis

Se caracteriza por la presencia de múltiples xantomatos tuberosos (xantoma papular y xantogranuloma juvenil) normolipémicos, no familiares o bien xantomatos de varios tipos, especialmente en placas extensas en los grandes pliegues y sobre todo en la cara, en el *xanthoma disseminatum*. Este último suele cursar con diabetes insípida y afectación mucosa, especialmente traqueolaríngea.

Los pacientes con neurofibromatosis tipo I que presentan un xantogranuloma juvenil tienen

un mayor riesgo de desarrollar una leucemia monocítica, por lo que la presencia de manchas café con leche asociadas al xantogranuloma debe hacer pensar en este diagnóstico y obliga a un seguimiento evolutivo hematológico. Se reconocen formas únicas localizadas de xantogranuloma juvenil y formas de compromiso sistémico (ocular, pulmón, pericardio, testículo) muy poco frecuentes (Fig. 3). Es excepcional también la presencia de xantoma plano diseminado en la infancia, que puede ser indicativo de paraproteinemia, mieloma o proceso linfoproliferativo.

Histiocitosis cefálica benigna/ histiocitoma eruptivo generalizado

Son cuadros prácticamente superponibles. Se observan múltiples lesiones papulares tipo maculopapular amarillento en el polo cefálico en el primer caso o bien múltiples histiocitomas generalizados crónicos, asintomáticos en el segundo caso. En ambos cuadros no hay compromiso sistémico y el comportamiento es autoinvolutivo (Fig. 4). La variante xantomizada de los mismos es el xantoma papular que tanto se presenta en adultos como en niños. Excepcional en niños es la histiocitosis mucinosa hereditaria, de la cual se han descrito casos familiares y que hoy en día se considera una forma con degeneración mucoide del histiocitoma nodular progresivo del adulto.

Otras histiocitosis

En este apartado cabe señalar otras histiocitosis no Langerhans de comportamiento clínicamente agresivo, como son el síndrome hemofagocítico y la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman). El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la infiltración diseminada de histiocitos de aspecto benigno pero con una característica eritrofagocitosis. Es un cuadro con grave afectación general (fiebre, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis, inmunodeficiencia,...), en la que se conoce una forma familiar, hereditaria con elevada mortalidad, y otras formas consideradas reactivas causadas por activación macrófagica asociada a infecciones o enfermedades como la artritis reumatoide a sistémica juvenil. Pueden sospecharse estos cuadros ante una eritrodermia crónica inestable, desarrollo de exantemas fugaces, etc... La enfermedad de Rosai-Dorfman se caracteriza por la existencia de adenopatías de predominio cervical, pero también pueden desarrollarse tumoraciones en otros órganos no linfoides, incluyendo la infiltración nodular cutánea.

Histiocitosis malignas

Se trata de auténticas enfermedades neoplásicas entre las que se incluyen la leucemia monocítica aguda, la histiocitosis maligna y el sarcoma histiocítico. En la leucemia aguda monocítica infantil no son excepcionales las formas con infiltración cutánea, especialmente en forma de xantomas (xantoleucemia).

Diagnóstico

El cuadro clínico generalmente es muy orientativo, sin embargo el diagnóstico debe de corroborarse por el estudio histopatológico de las lesiones, tanto cutáneas como sistémicas si las hubiere. En las formas de compromiso sistémico el estudio radiológico (simple, TC o RM), confirma la presencia de las lesiones pulmonares y óseas. El estudio histológico debe

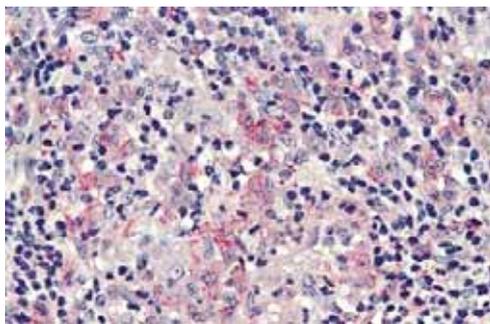


Figura 5. Infiltrado de células de Langerhans con tinción positiva para CD1a en una lesión cutánea típica.

incluir la inmunohistoquímica que permite catalogar la etiología celular de las lesiones. En raras ocasiones puede ser precisa la microscopía electrónica.

Histopatología

En la *histiocitosis de células de Langerhans* se halla un infiltrado denso de células de Langerhans (núcleo reniforme, indentado, característico, y citoplasma denso). Dicho infiltrado es epidermotropo en la piel o invasivo en otros órganos y sistemas, con inmunohistoquímica positiva para la proteína S-100 y el anticuerpo monoclonal CD1a (Fig. 5). La microscopía electrónica permite observar en el citoplasma de dichas células los típicos cuerpos en raqueta o gránulos de Birbeck. La histología no distingue las formas agresivas de las localizadas, ya que el patrón es idéntico en ambas y por tanto sólo tiene un carácter diagnóstico pero no pronóstico.

En las *xantohistiocitosis* se halla un infiltrado de células espumosas y células gigantes multinucleadas de Touton, características de los xantomas. En realidad se trata de histiocitos cargados de grasa en diferentes estadios de evolución. En fases iniciales de estos procesos se aprecia mayor componente inflamatorio (linfocitos, mastocitos). Las tinciones para grasas (oil-red, sudán) son positivas. En el grupo de histiocitosis no Langerhans autoinvolutivas

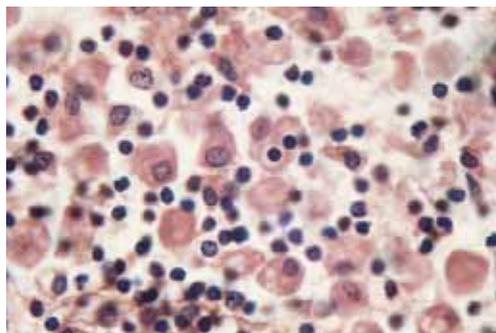


Figura 6. Infiltrado de células histiocitarias gigantes con presencia de eritrocitofagia.

el infiltrado es histiocitario, monomorfo, no invasivo y sin xantomización. Como en ambos grupos de cuadros clínicos probablemente la célula proliferante sea el macrófago se presentan positividad frente a anticuerpos monoclonales propios de dichas células: CD68, factor XIIIa, CD34 o MAC 387. En las formas autoinvolutivas pueden hallarse los denominados cuerpos vermiformes en el citoplasma de estas células al microscopio electrónico, como signo, en general, de buen pronóstico.

En el síndrome hemofagocítico se observa la presencia de histiocitos con citoplasma vacuolado y el fenómeno característico de autocitofagia de hematíes en su interior (Fig. 6). En la enfermedad de Rosai Dorfman se aprecia una proliferación de histiocitos benignos con el fenómeno característico de

emperipolesis (englobamiento de linfocitos en el citoplasma). Dentro del grupo de las *histiocitosis malignas*, en el raro sarcoma histiocítico se halla un infiltrado de macrófagos atípicos de gran tamaño con abundantes mitosis y áreas de necrosis. Estas células presentan una tinción difusa para esterasa. Afecta piel, ganglios, médula ósea y todos los demás órganos del SMF (hígado, bazo,...). Antiguamente se había confundido con el linfoma anaplásico de células grande CD30 positivo, entidad con característica traslocación entre los cromosomas 2 y 5 (gen NPM-ALK), que es en realidad un linfoma no Hodgkin de alto grado y no una histiocitosis.

Tratamiento

El tratamiento de las Histiocitosis de células de Langerhans está protocolizado internacionalmente por la Sociedad Internacional del Histiocito (Tabla 4).

Las formas cutáneas no invasivas precisan un control evolutivo exhaustivo para confirmar su autoinvolución. El seguimiento con conducta expectante se aplica a la mayoría de xantohistiocitosis, aunque es preciso excluir el compromiso sistémico o una posible asociación maligna. Dentro de las histiocitosis malignas los linfomas histiocitarios son enfermedades muy raras. Se tratan con poliquimioterapia siguiendo esquemas similares a los del linfoma no Hodgkin de alto grado.

Tabla 4. Protocolo del tratamiento de las histiocitosis de células de Langerhans

En primer lugar deben tenerse en cuenta los diferentes grupos de tratamiento según el pronóstico del cuadro clínico:

Bajo riesgo

Lesiones en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica.

- Afectación exclusiva de piel
- Lesión única en hueso
- Afectación de un solo ganglio linfático.

Estos pacientes no reciben quimioterapia. Las lesiones osteolíticas se tratan mediante curetaje, con posible inyección de corticoides intralesiones.

La afectación cutánea exclusiva mediante conducta expectante con control clínico frecuente. La afectación ganglionar única mediante extirpación con conducta expectante y control periódico.

Los pacientes que presentan una afectación más extensa de la enfermedad precisan tratamiento con quimioterapia. La pauta de tratamiento más reciente de la Sociedad Internacional del Histiocito es el protocolo LCH-III y contempla los siguientes grupos de riesgo.

Riesgo intermedio

- Pacientes con afectación multifocal ósea
- Afectación localizada afectando "localizaciones especiales" (paranasal, parameningea, periorbitaria, mastoides, vertebral con extensión intraespinal), suelen asociarse con masas de partes blandas.
- Afectación ganglionar múltiple
- Diabetes insípida asociada a lesión ósea

Fase de Inducción:

- Vinblastina 6 mg/m² IV, semanal (6 semanas)
- Prednisona 40 mg/m² VO en 3 dosis x 4 semanas. Disminuir dosis en 2 semanas.

Se sigue control clínico y radiológico. Si la respuesta es buena se pasa a la fase de mantenimiento. Si la respuesta es intermedia se repite un curso de inducción. Si la respuesta es mala se pasa al tratamiento de rescate.

Fase de mantenimiento:

- Vinblastina 6 mg/m² IV (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24)
- Prednisona 40 mg/m² VO en 3 dosis, días 1-5 (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24).

La duración del tratamiento es de 6 meses.

Alto riesgo

Pacientes con afectación multisistémica, que a su vez se dividen en enfermos con:

- Afectación multisistémica que incluye uno o más órganos de riesgo (médula ósea, pulmón, hígado). Este constituye el grupo de verdadero alto riesgo.
- Afectación multisistémica que no implica órganos de riesgo.

El tratamiento se establece de la siguiente forma en cada grupo:

Fase de Inducción:

Incluye los mismos fármacos que en el grupo de riesgo intermedio pero además reciben mercaptopurina oral (50 mg/m²/día). El protocolo incluye la randomización para la administración de metotrexate ev. a altas dosis. Se sigue de una evaluación clínica y radiológica: Si la respuesta es buena pasan a la fase de mantenimiento, si la respuesta es intermedia se repite la inducción antes de pasar al mantenimiento. Si la respuesta es mala, se pasa al tratamiento de rescate.

Fase de mantenimiento:

Es similar al protocolo de mantenimiento del grupo de riesgo intermedio, con pulsos de vinblastina y prednisona cada tres semanas, pero también con la adición de mercaptopurina oral, y con la randomización de la administración de metotrexate iv. en pulsos.

Los pacientes que reciben cualquier esquema de quimioterapia precisan profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol.

Tratamiento de rescate

Cuando el tratamiento anterior no logra una correcta respuesta, se recomienda el uso de la 2-cloro-deoxiadenosina (2Cda), a dosis de 5 mg/m²/día x 5 días, cada 3-4 semanas. Se trata de un análogo de las purinas, con capacidad de producir monocitopenia por su clara toxicidad para los monocitos. Otros tratamientos empleados en casos resistentes, por el trasfondo inmunológico de la enfermedad son la ciclosporina A, en combinación con gammaglobulina antitimocito y dexametasona. Sin embargo, en los casos refractarios a los fármacos se preconiza el trasplante alogénico de médula ósea, siempre que se disponga de un donante HLA compatible.

Bibliografía

1. Cruz, O.; Astigarraga, I. Histiocitosis en la edad pediátrica. En: Tratado de Oncología Pediátrica, Luis Sierrasesúmagua Editor. Prentice-Hall (Pearson Educacion), 2005; pp 417 -: 444. ISBN: 84-205-4248-2.
2. Dehiner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: A clinipathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:579-93.
3. Favara BE, Feller AC, Pauli M et al: Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reti-culum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
4. Ferrando J, Estrach T, Bombí JA et al. Histiocitosis X Infantil autoinvolutiva (enfermedad de Illig-Fanconi). *Med Cutan Iber Lat Am* 1982, 10: 323- 38.
5. Ferrando J, Martí Laborda RM: Histiocitosis en «Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas en Pediatría» de E. Fonseca. Jarpyo Ed. Madrid 1993.
6. Ferrando J, Rueda A, Palou J et al. Reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva (enfermedad de Hashimoto-Pritzker) a tumor único. *Med Cutan Iber Lat Am* 1996; 24: 189-94.
7. Ferrando J. Xantogranuloma juvenil solitario. *Med Cutan Iber Lat Am* 1977; 5: 357-60.
8. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
9. Grimalt R, Ferrando J. Histiocitosis maculopapulares autoresolutivas. *Piel* 1996; 11: 113-4.
10. Hofmann M, Zappel K, Trefzer U et al. Diffuse normolipemic plane xanthoma in a 9-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 127-9.
11. Ladisch S. Langerhans cell histiocitosis. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:54-8.
12. Langevoort HL, Cohn ZA, Hirsch JG et al. The nomenclature of mononuclear phagocytic cells. Proposal for a new classification. En: Van Furth R. ed.: Mononuclear phagocytes. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1970.
13. Shahi PK, del Castillo Rueda A. Sarcoma histiocítico. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 591-3.
14. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:256-64.
15. Writting Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-209.