

Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso vertebral y de partes blandas. Caso clínico

Langerhans cell histiocytosis with vertebral involvement and soft tissue extension. Clinical case

Dr. Tai C. Luong^a, Dra. Adriana Scrigni^a, Dra. Marcela Paglia^a, Dr. Mariano Garavaglia^a,
Dra. Nuria Aisenberg^a, Dr. Hernán Rowensztein^a y Dra. Claudia Sampor^b

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad heterogénea de etiología desconocida, que se caracteriza por la proliferación no controlada de histiocitos. Es poco frecuente y, si bien el compromiso óseo es común, la afectación vertebral es rara.

Se presenta una niña de 4 años que consultó por dolor abdominal difuso de un mes de evolución, al que se agregó constipación y, posteriormente, debilidad en los miembros inferiores. El examen físico mostraba clonus e hiperreflexia en los miembros inferiores y la marcha era inestable. Se realizó una resonancia magnética, que mostró la vértebra dorsal 9 (D9) plana con tejido blando patológico en el espacio epidural y laterovertebral. Se realizó una cirugía descompresiva, artrodesis para fijar la columna y toma de biopsia, que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Recibió 6 meses de tratamiento con metilprednisona y vinblastina, de acuerdo con el protocolo LCH III, con excelente evolución y remisión completa.

Conclusión. Frente a una imagen radiológica de vértebra plana o colapso vertebral, debe pensarse en histiocitosis de células de Langerhans como diagnóstico diferencial.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, enfermedades de la columna vertebral, vértebra plana.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a heterogeneous disease of unknown etiology characterized by proliferation of Langerhans cells. It is a rare disease. Bone involvement is common but vertebral disease is rare.

We present a 4 year old patient with abdominal pain and neurologic symptoms. Magnetic resonance showed vertebra plana in D9 with involvement of paravertebral soft tissues. The child underwent surgery for decompression and biopsy. Biopsy confirmed Langerhans cell histiocytosis. She was treated with vinblastine and prednisone during 6 months following LCH-III with complete recovery of neurologic symptoms.

Conclusion. Langerhans cell histiocytosis is a differential diagnosis in a radiograph with vertebra plana or collapse of vertebral body.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, spinal diseases, vertebra plana.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e256>

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células de Langerhans (CL) en uno o varios órganos. Las CL son células dendríticas presentadoras de antígenos originadas en precursores monocíticos de la médula ósea.^{1,2} El 80% de los casos se diagnostica entre los 5 y los 10 años de edad.

Es una enfermedad rara de etiología desconocida, con una incidencia global estimada de 8-9 casos por millón de niños.¹ La presentación clínica es muy heterogénea, con un amplio rango: desde una lesión solitaria a formas más graves multifocales o diseminadas. Los pacientes con compromiso de un solo órgano en general tienen un pronóstico favorable con altas posibilidades de remisión espontánea.

El compromiso óseo es frecuente, pero la afectación vertebral es rara.³

Se presenta una paciente en quien se realizó el diagnóstico de HCL con compromiso vertebral y de partes blandas adyacentes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años de edad, previamente sana, que consultó por dolor abdominal de un mes de evolución, difuso, intermitente, asociado a constipación y disminución del apetito. En la última semana, el dolor despertaba a la paciente durante la noche y se extendía a la zona lumbar. Se agregó dificultad en la marcha y debilidad de los miembros inferiores.

La niña estaba lúcida, afebril. El examen revelaba dolor difuso con la palpación profunda, sin visceromegalias y presentaba disminución de

a. Servicio de Clínica Médica.
b. Servicio de Hematología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Dra. Adriana Scrigni, ascrigni@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-11-2015

Aceptado: 27-1-2016

la fuerza muscular, con hiperreflexia y clonus en los miembros inferiores. La marcha era inestable, con aumento de la base de sustentación.

Se realizó hemograma, función hepática y renal, orina completa y urocultivo, dosaje de plomo en sangre, serologías para hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés). Todo fue negativo o estuvo dentro de los valores normales.

La radiografía toracoabdominal de pie mostró una disminución asimétrica de la altura del noveno cuerpo vertebral a nivel dorsal y lesión de partes blandas adyacentes (*Figura 1*).

La resonancia magnética (RMN) de médula informó aplastamiento del cuerpo vertebral dorsal 9 (D9) asociado a tejido blando patológico (hipointenso en T1, hiperintenso en T2, refuerza con gadolinio), que comprometía el espacio epidural desde dorsal 8 (D8) a dorsal 10 (D10) y rodeaba la médula espinal con compresión raquimedular. Se observó, además, compromiso de los tejidos blandos de la región laterovertebral derecha, de la lámina de D9 y de la crura diafragmática con extensión subpleural homolateral. El cordón medular no presentaba alteración de la señal (*Figura 2*).

Se realizó una biopsia de la lesión y descompresión posterolateral (laminectomía de D8-D11, descompresión lateral derecha D9) y artrodesis D6-D11. Los cultivos del material de biopsia fueron negativos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos. La anatomía

patológica mostró la presencia de HCL, con inmunohistoquímica positiva para su marcador específico CD1a. No presentó otras lesiones compatibles con HCL en los estudios de estadificación.

Con el diagnóstico de "histiocitosis de sitio especial" (lesión vertebral con extensión intradural de tejidos blandos), se inició un tratamiento con prednisona y vinblastina (protocolo LCH III de la *Histiocyte Society*).⁴ La RMN de columna de control a las 6 semanas de tratamiento mostró desaparición del tejido blando patológico, lo cual se interpretó como remisión de la enfermedad (NAD: *non active disease*). Quedó como secuela un aplastamiento vertebral crónico, pero la paciente puede deambular sin dificultad. Completó seis meses de tratamiento

FIGURA 1: Radiografía toracoabdominal, frente, de pie

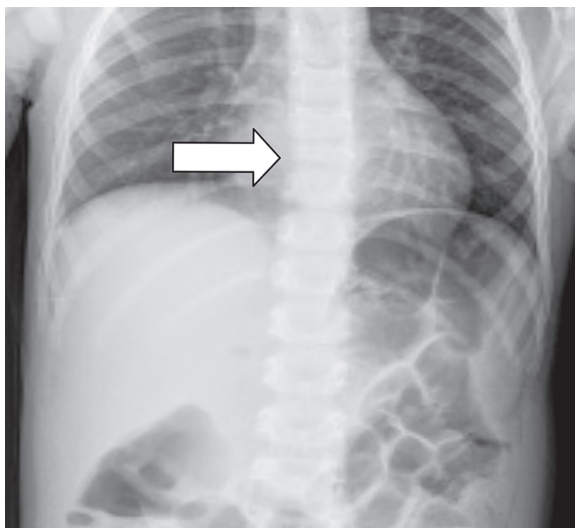
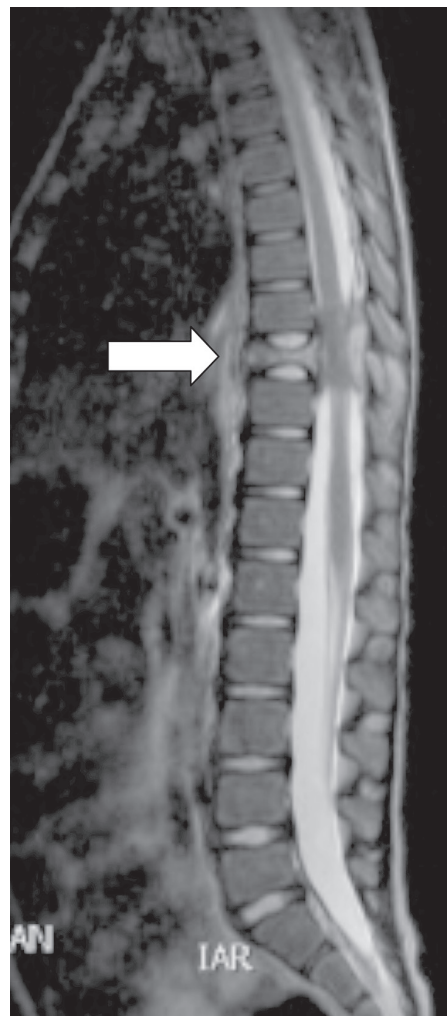


FIGURA 2: Resonancia magnética de columna vertebral



según protocolo. Lleva siete meses de concluido el tratamiento con excelente evolución clínica y radiológica.

DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente y de etiopatogenia desconocida. Puede afectar cualquier órgano o sistema. 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 y los pulmones (15%), los ganglios linfáticos (5%-10%) y el sistema nervioso central sin incluir la hipófisis (2%-4%).³

Si bien el compromiso óseo es frecuente, la afectación vertebral, como presenta la paciente que aquí analizamos, es rara. De acuerdo con la literatura, solo el 1%-8% de los casos de HCL tienen compromiso vertebral.^{5,6} La localización torácica es la más frecuente. En el Hospital Garrahan de Buenos Aires, se atendieron 350 pacientes con HCL en 20 años, de los cuales el 8% presentó compromiso vertebral (D. Barzotti y A. Latella, comunicación personal, mayo de 2015). Este dato es coincidente con la literatura.

La niña presentó, como síntoma inicial, dolor abdominal difuso, que luego progresó a la región dorsal. Este dato también es poco frecuente, dado que el síntoma característico de HCL de columna es el dolor localizado en la vértebra comprometida, al que luego se agregan síntomas neurológicos.^{5,6} Graham⁷ sostiene que todo dolor dorsal sin antecedente de trauma en un niño o adolescente debe ser estudiado cuidadosamente y señala que el dolor local y radicular constituyen los primeros síntomas, seguidos de déficit neurológico. Garg⁸ señala el dolor cervical o dorsal como característico y la poca frecuencia de síntomas neurológicos o tortícolis o dificultad en la marcha en una serie de 26 niños con HCL diagnosticados en un período de 33 años. Estos datos coinciden con Huang et al.⁹

En la HCL vertebral, la lesión característica es el granuloma eosinófilo con presencia de células de Langerhans, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y células gigantes. El cuerpo vertebral está comprometido y se manifiesta con distintos grados de colapso, lo que da lugar a una imagen radiológica con variada deformidad simétrica o asimétrica, que se denomina "vértebra plana".⁸ La radiografía de columna vertebral permite ver el colapso vertebral con indemnidad de los espacios intervertebrales (como sucedió con nuestra paciente). Debe completarse con una RMN para

evaluar los tejidos blandos próximos al cuerpo vertebral afectado y el compromiso espinal.⁹

Los hallazgos clínicos y radiológicos no son específicos, dado que la imagen de colapso vertebral puede deberse a tumores malignos, como sarcoma de Ewing, osteosarcoma, linfoma, leucemia y osteomielitis.^{10,11} Se requiere realizar una biopsia diagnóstica. Algunos autores consideran que la cirugía es necesaria solo cuando hay compromiso neurológico y/o de partes blandas,^{8,9,11} como ocurrió con nuestra paciente, lo cual permitió obtener una muestra adecuada para cultivo y biopsia, y, además, realizar la estabilización de la columna y la descompresión de la médula espinal.^{11,12} La anatomía patológica permite confirmar el diagnóstico por medio de la microscopía y la marcación inmunohistoquímica, la cual muestra el marcador característico CD1a positivo. Además, en niños y adolescentes, se considera que la sola presencia de vértebra plana sería característica de HCL y no requeriría biopsia.¹³

El tratamiento instituido para HCL es controvertido porque aún no se ha podido responder si esta enfermedad está dada por una transformación maligna o por desregulación inmunológica.¹² Además, depende de la extensión y gravedad de la enfermedad, por lo que se ha dividido en dos categorías: unisistémica, subdividida en un sitio único (unifocal) (con buen pronóstico) o múltiple (multifocal), o multisistémica, que compromete dos o más órganos al momento del diagnóstico con o sin disfunción. Existen órganos de riesgo (hígado, bazo y sistema hematopoyético), que, cuando están afectados, son de mal pronóstico y alta mortalidad.¹³

La *Histiocyte Society* definió el tratamiento de esta enfermedad con el protocolo LCH III, que consiste en una inducción con 40 mg/m² de metprednisona por 6 semanas y luego se descende hasta suspender en dos semanas y una dosis semanal de vinblastina. En la semana 6, se evalúa con RMN y se asume como remisión si desaparece el tejido blando patológico, aunque quede el aplastamiento vertebral (como ocurrió con la niña que presentamos). Posteriormente, estos niños continúan ciclos de mantenimiento cada 21 días con 5 días de metilprednisona y una dosis de vinblastina, hasta completar 6 meses (de acuerdo con el protocolo LCH III, versión de abril de 2001).^{4,11,13}

La frecuencia de recidiva en los pacientes de bajo riesgo, como es la niña que aquí se presenta, es muy baja y la supervivencia a 5 años es cercana

al 100%.² El seguimiento se realiza cada 6 meses hasta los 5 años luego de finalizado el tratamiento y consiste en un examen clínico y de laboratorio (hemograma, medio interno, función renal y hepática) y radiografía de huesos largos y columna vertebral. Si se observan cambios en el examen clínico, se debe solicitar RMN de columna vertebral.

CONCLUSIONES

La HCL con localización vertebral y de partes blandas adyacentes constituye una presentación atípica de una enfermedad poco frecuente.

Frente a una imagen radiológica de vértebra plana, debe pensarse en HCL como diagnóstico diferencial. ■

REFERENCIAS

1. Abela O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354-9.
2. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, et al. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1329-35.
3. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, 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.
4. Histiocyte Society. LCH-III. Treatment protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. 2nd version. Vienna: Histiocyte Society; 2002. Group 3: "Multifocal bone disease" and "special sites". [Acceso: 6 de enero de 2016]. Disponible en: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/lchiiiprot-version2.pdf>.
5. Rojas R, García C, Parra D, Solar A, et al. Compromiso óseo en histiocitosis de células de Langerhans en el niño. Estudio radiológico simple. Presentación clínica y diagnóstico radiológico. *Rev Chil Radiol* 2005;11(3):122-8.
6. Ibarra de la Torre A, Anaya Jara M, Rodríguez Jurado R. Histiocitosis de células de Langerhans vertebral con compresión medular en un infante. *Archa Neurocienc (Méx)* 2010;15(3):194-8.
7. Graham GN, Browne H. Primary bony tumors of the pediatric spine. *Yale J Biol Med* 2001;74(1):1-8.
8. Garg S, Metha S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(8):1740-50.
9. Huang WD, Yang XH, Wu ZP, Huang Q, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults. *Spine J* 2013;13(9):1108-17.
10. Hirji H, Saifuddin A. Paediatric acquired pathological vertebral collapse. *Skeletal Radiol* 2014;43(4):423-36.
11. Jiang L, Liu XG, Zhong WQ, Ma QJ, et al. Langerhans cell histiocytosis with multiple spinal involvement. *Eur Spine J* 2011;20(11):1961-9.
12. Lü GH, Li J, Wang XB, Wang B, et al. Surgical treatment based on pedicle screw instrumentation for thoracic or lumbar spinal Langerhans cell histiocytosis complicated with neurologic deficit in children. *Spine J* 2014;14(5):768-76.
13. Lee SK, Jung TY, Jung S, Han DK, et al. Solitary Langerhans cell histiocytosis of skull and spine in pediatric and adult patients. *Childs Nerv Syst* 2014;30(2):271-5.