HISTIOCITOSIS EN PEDIATRÍA

MC WALTER J. DELGADILLO ARONE

PEDIATRÍA- HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

My Child Matters
An initiative of the Sanofi Espoir Foundation

HOPPE

SPOM
SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

COLEGIO MEDICO DEL PERU

¿QUÉ SON LAS HISTIOCITOSIS?

- Son un grupo diverso de trastornos, que se agrupan debido a que tienen en común una proliferación o acumulación de células de sistema monocito-macrófago.
- HISTIOCITOS.
- Se originan en la médula ósea.

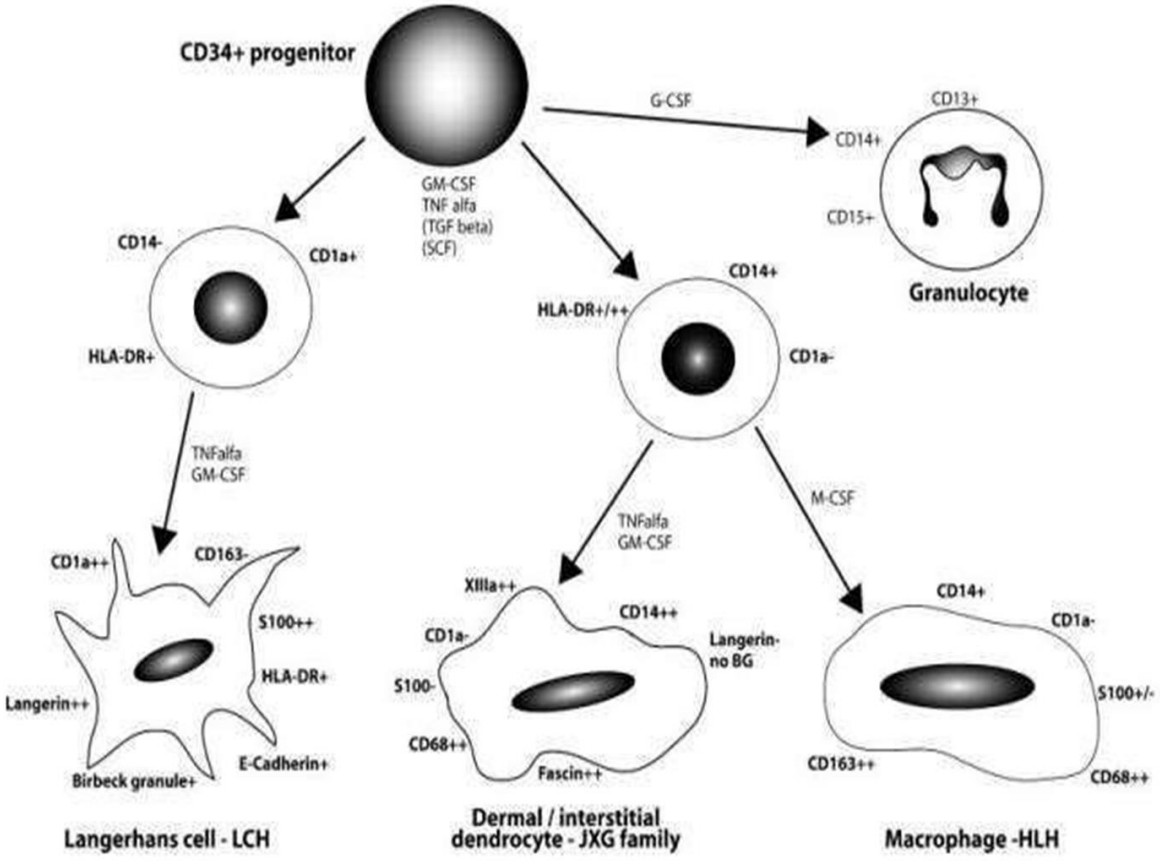


Fig. 1. Schematic representation of histiocyte developmental pathway.

LOS HISTIOCITOS

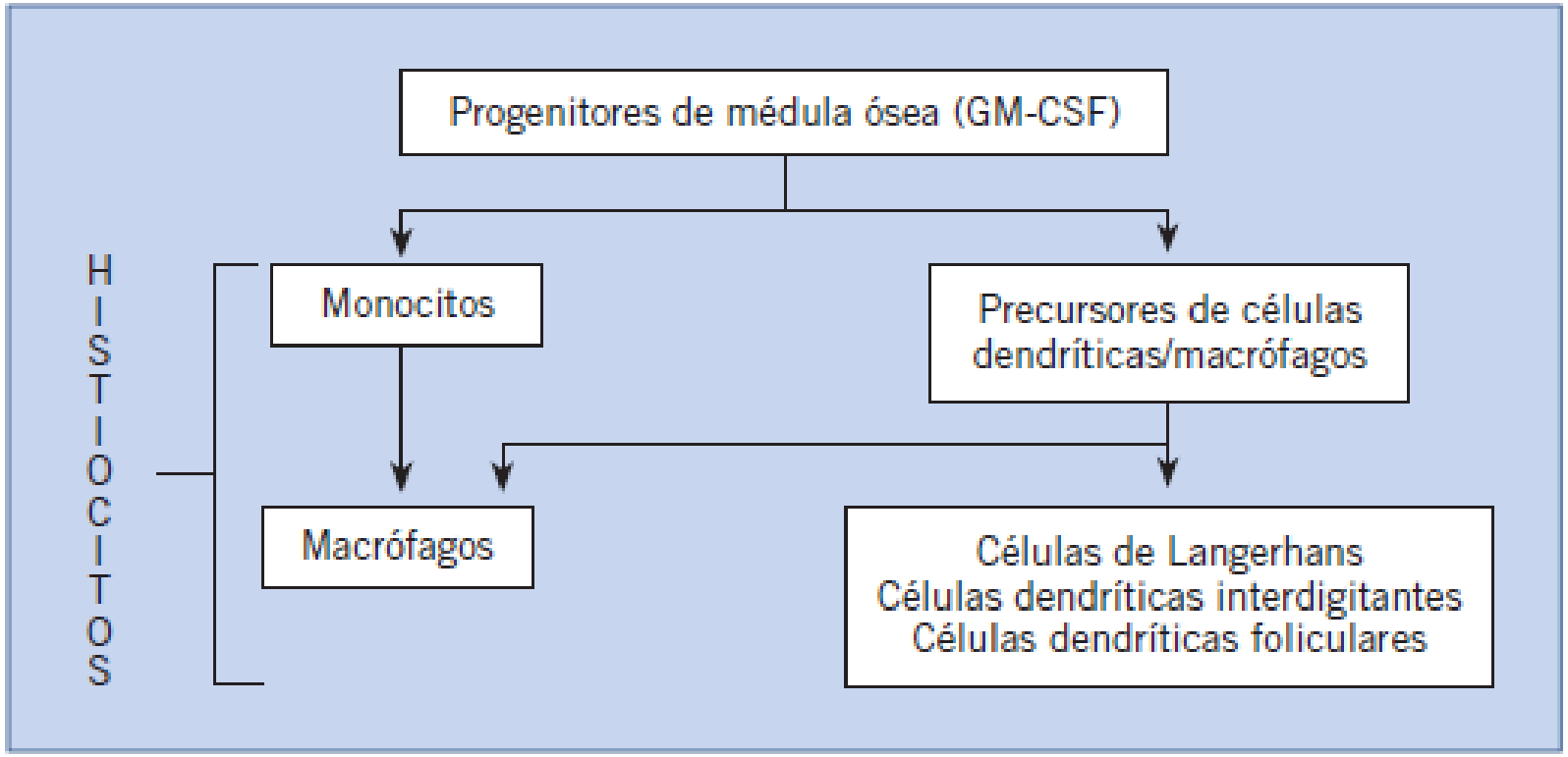


Figura 1. Células histiocitarias.

CLASIFICACIÓN

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.

CLASIFICACIÓN SEGÚN TIPO DE CÉLULA

Tabla I. Síndromes histiocíticos según la célula predominante	
Células de Langerhans	Histiocitosis de células de Langerhans
Célula interdigitante dendrítica Célula folicular dendrítica	Sarcoma histiocítico
Macrófagos	Síndrome hemofagocítico
Monocitos	Leucemia monocítica aguda/L Mieolomonocítica aguda Histiocitosis maligna

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

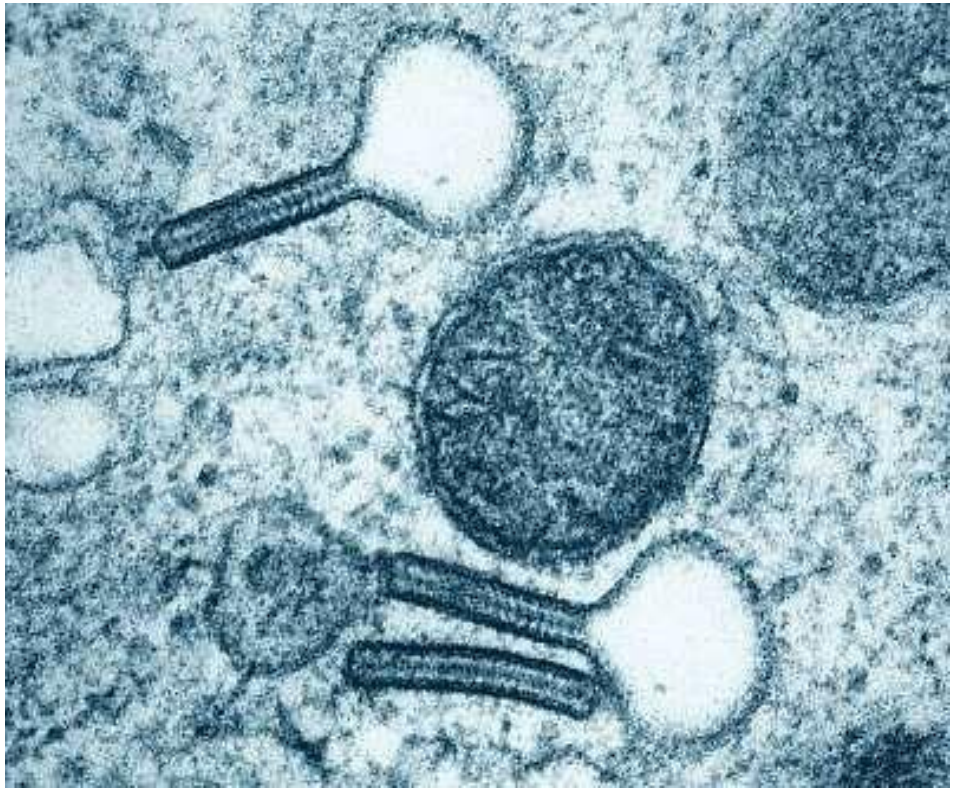
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

- Epidemiología:
  - La incidencia es rara, de 4 a 10 por millón de habitantes.

- Sexo:
  - La proporción total entre hombres y mujeres es de 1,5: 1.

- Años:
  - La HCL puede ocurrir en personas de cualquier edad.
  - La incidencia alcanza su punto máximo en niños de 1 a 3 años.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS



- CÉLULA DE LANGERHANS:
- Célula de piel presentadora de antígeno.
- El sello distintivo es la proliferación clonal de células de linaje monocítico.
- Hallazgos característicos del microscopio electrónico: Gránulo de BIRBECK.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS O HISTIOCITOSIS X

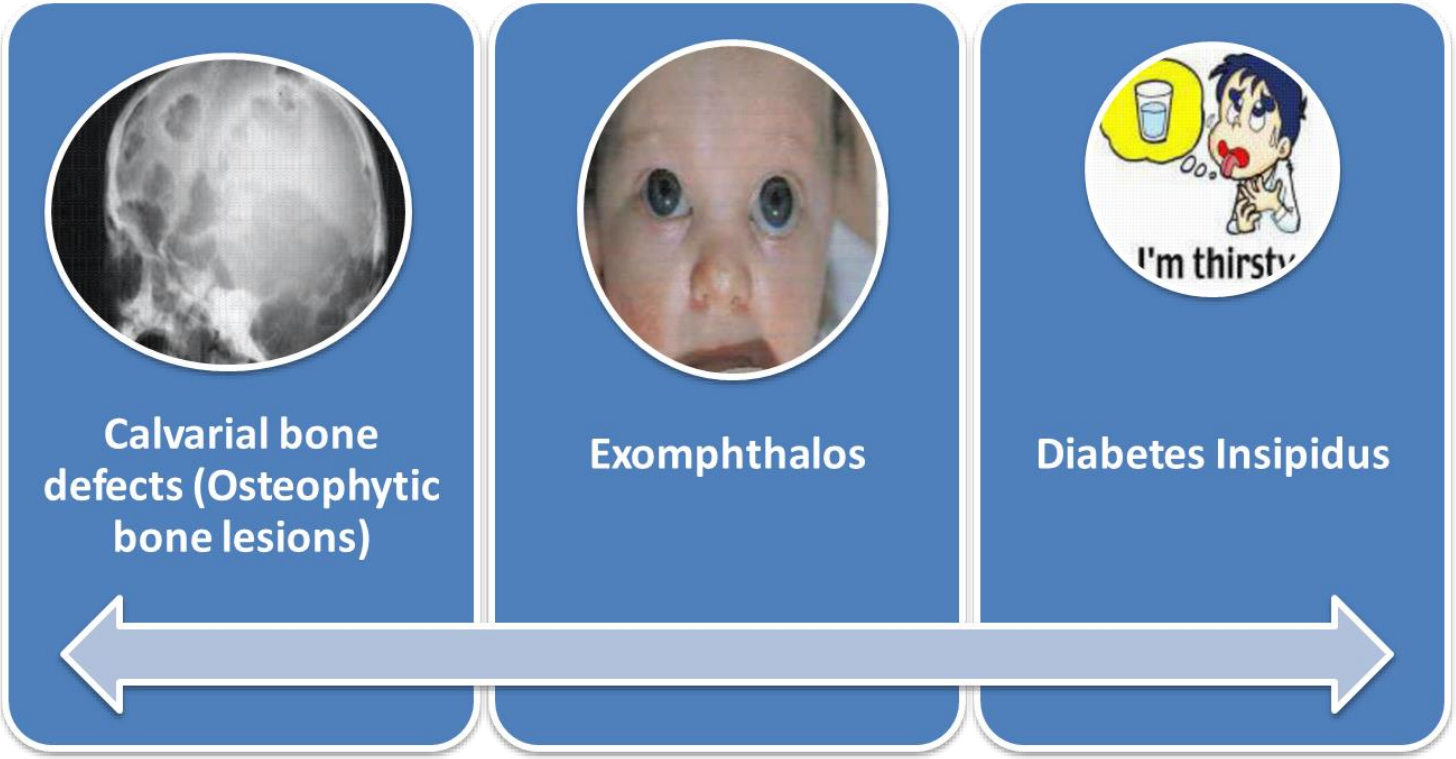
- También conocida Histiocitosis infantil, la anteriormente conocida como Histiocitosis X, incluye las siguientes entidades clínicas:
  - GRANULOMA EOSINOFÍLICO
  - ENFERMEDAD DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN
  - ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE

GRANULOMA EOSINOFÍLICO

- HCL unifocal
- Granuloma eosinofílico de hueso
- Granuloma eosinofílico de pulmón

ENFERMEDAD DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN

- HCL MULTIFOCAL



ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE

- Compromiso multisistémico multifocal
- Edad: 2 meses a 3 años.
- Trastorno sistémico agresivo
- Fiebre, anemia, trombocitopenia, visceromegalia, adenopatías e infiltrados pulmonares.
- Rápidamente fatal

CLASIFICACIÓN DE HCL

HCL COMPROMISO DE 1 SISTEMA (SS-LCH)

- Un órgano / sistema involucrado (uni- o multifocal):
  - Hueso: unifocal (un solo hueso) o multifocal (> 1 hueso)
  - Piel
  - Ganglio linfático
  - Pulmones
  - Eje Hipotálamo-hipófisis / sistema nervioso central
  - Otros (por ejemplo, tiroides, timo)

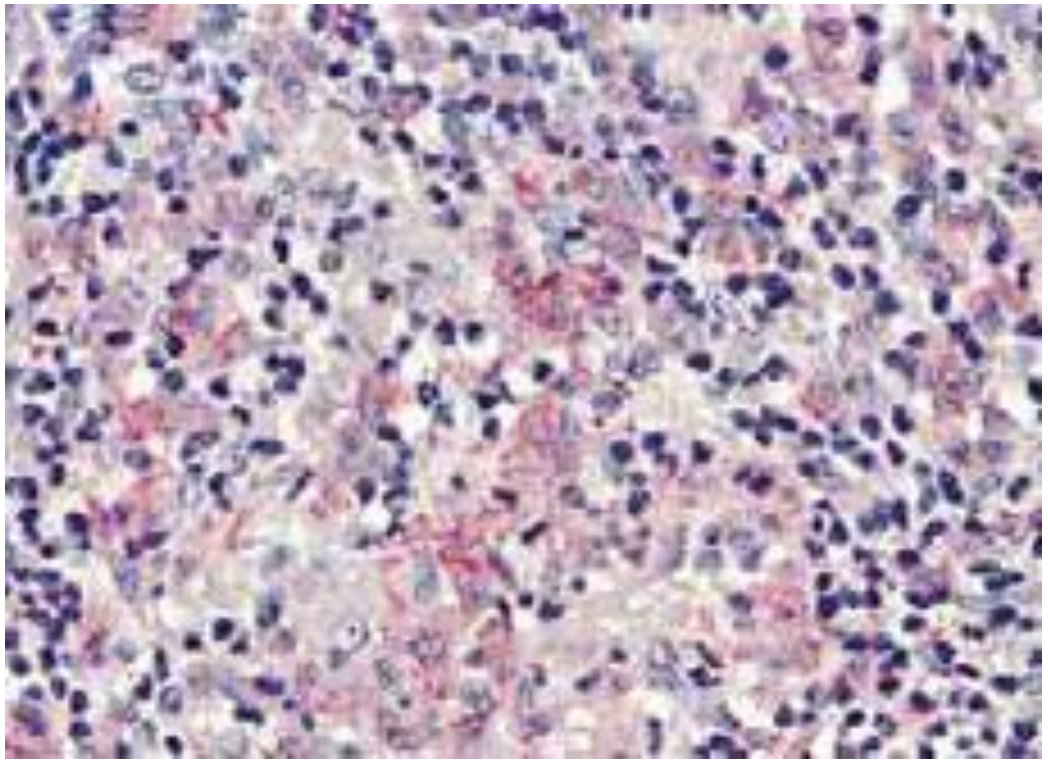
HCL MULTISISTÉMICO (MS-LCH)

- Dos o más órganos / sistemas involucrados Con o sin participación de "órganos de riesgo“

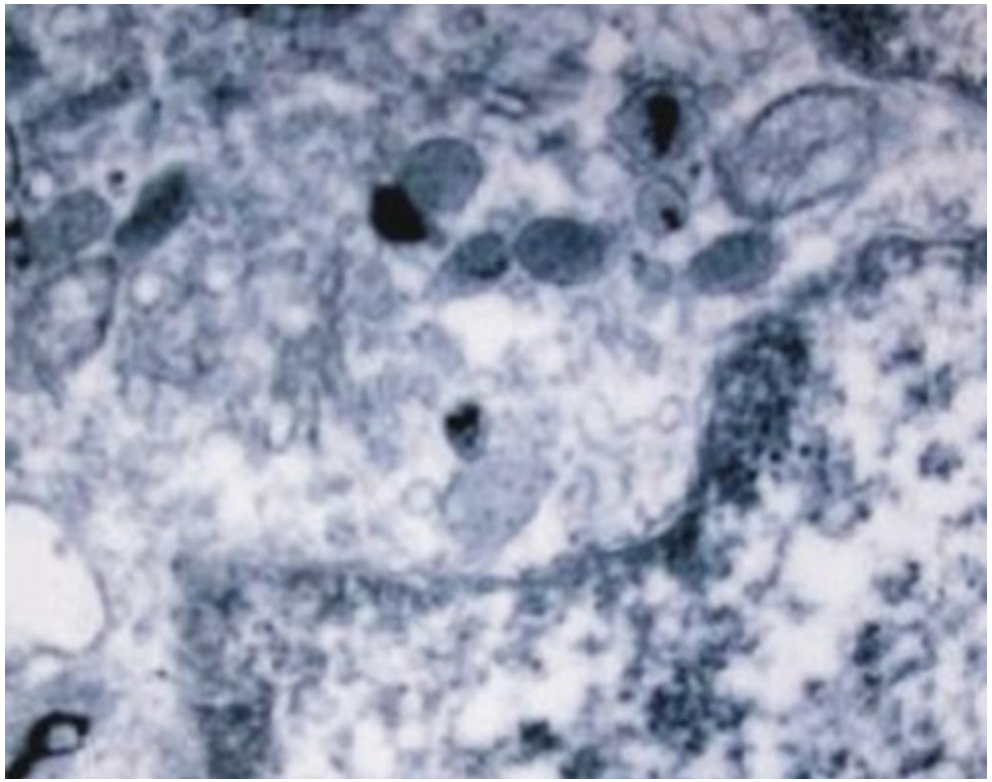
ÓRGANOS DE RIESGO:

- ***1.- HÍGADO - BAZO***
- ***2.- MÉDULA ÓSEA***
- ***3.- PULMONES***

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



Estructuras en “raqueta de tenis” en e citoplasma de una célula de Langerhans



Enfermedad de un sistema

- Usualmente hueso, ganglio linfático o piel.

Alta chance de remisión espontánea

- Mínimo tratamiento

Detención de progresión

- Curetaje
- Corticoides
- Radioterapia local a bajas dosis

Enfermedad multisistémica

- Quimioterapia sistémica multi-agente

Quimioterápicos

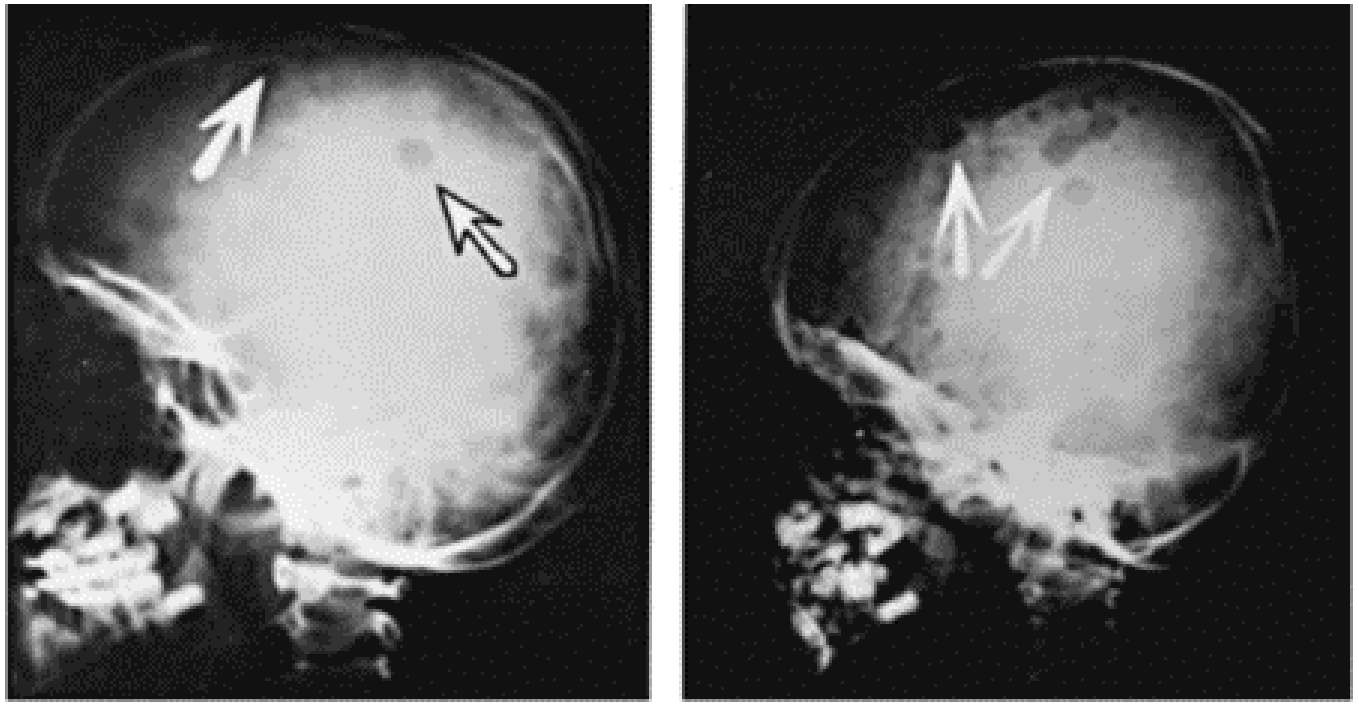
- Vinblastina
- Corticoides
- Etopósido

Objetivo de tratamiento Reducción de:

- Mortalidad
- Reactivación
- Efectos a largo plazo

My Child Matters
An initiative of the Sanofi Espoir Foundation
HOPPE
SPOM SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA
COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS



Rx de cráneo de pacientes con HCL. *Izquierda*, paciente >2 años de edad que tiene involucro aislado y limitado de lesiones oseas(flechas). *Derecha*, paciente de <2 años de edad con extensa enfermedad ósea (flechas), curso febril, anemia, erupción febril en piel, linfadenopatia generalizada, hepaotesplenomegalia, infiltrado pulmonar y desenlace fatal a pesar de la quimioterapia

Histiocitosis de células de langerhans: Espectro clínico opuesto de HCL

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

HCL

Infiltrado en panal de abeja

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

HCL

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

Histiocitosis no X o tipo II

1) Xantoma disseminatum

- Enfermedad poco frecuente
- Afecta a jóvenes adultos de sexo masculino
- Caracterizada por ser una forma benigna rara, de histioxantomatosis que afecta a la piel y membranas mucosas.
- Algunas se acompañan de diabetes insípida y un perfil normal de lípidos.

2) Xantogranuloma juvenil

- El Xantogranuloma juvenil (XGJ) es una enfermedad benigna, que se caracteriza por la presencia de una o más neoformaciones de aspecto papulo-nodular, autolimitadas.

3)Histiocitosis cefálica benigna

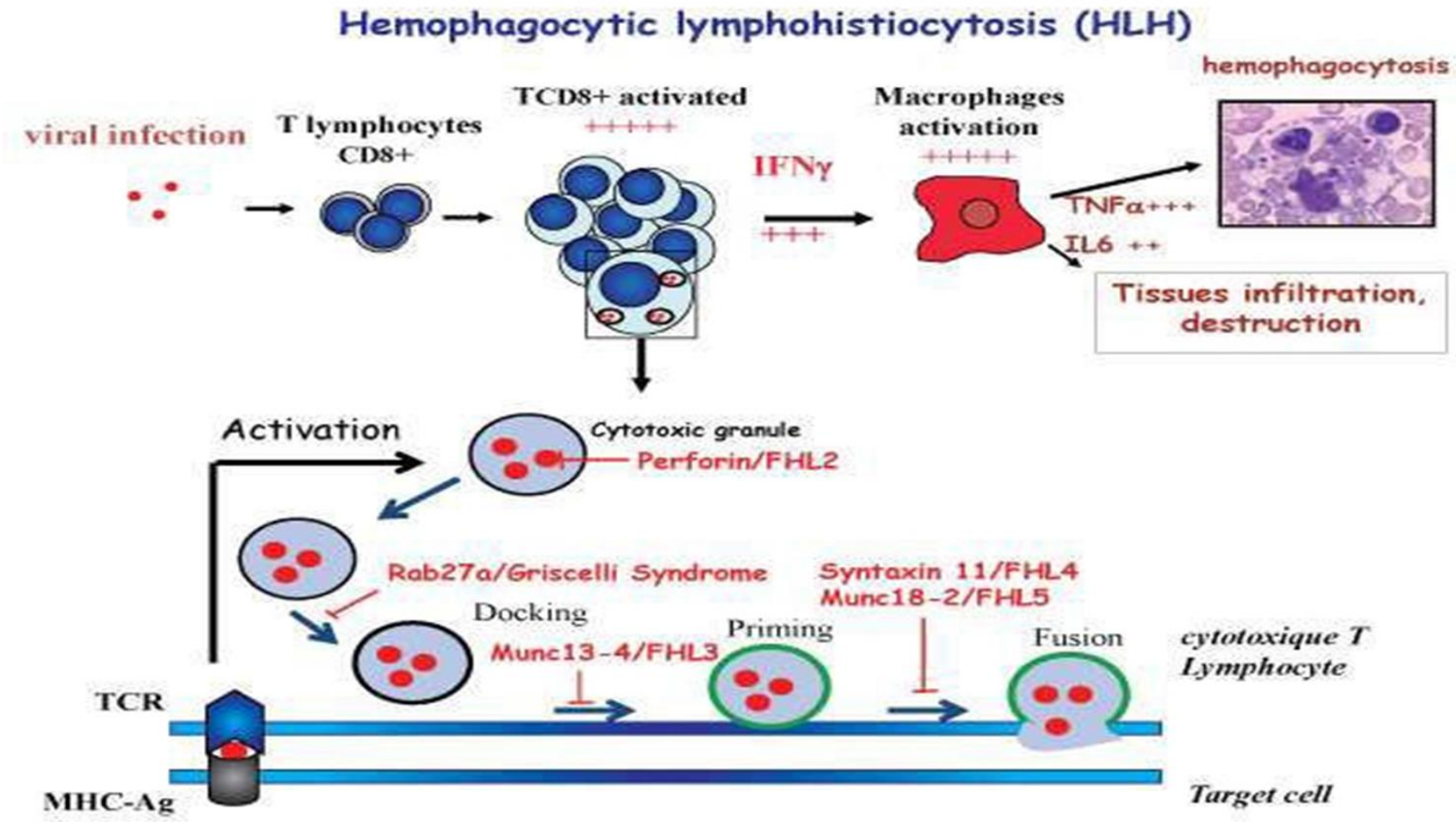
- La HCB es una histiocitosis cutánea no lipídica, no X, autolimitada, de los niños, que afecta característicamente la cabeza.
- Se caracteriza por afectar pacientes entre los 2 meses a 5 años

4) Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai-Dorfman)

- Es una histiocitosis infrecuente, benigna y autolimitada.
- Predomina en edad pediátrica y los adultos jóvenes con un predominio en los pacientes de sexo masculino.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

HLH → hemofagocitosis incontrolada → activación incontrolada (up regulation) de citocinas inflamatorias



HLH: ETIOLOGÍA

PRIMARIA (GENÉTICA)

- Familial HLH
  - Defectos genéticos conocidos
    - PFR1
    - Stx 11
  - Defectos genéticos no conocidos
- Immune deficiency syndromes
  - Chediak-higashi syndrome
  - Griscelli syndrome
  - X linked lymphoproliferative

SECUNDARIA (ADQUIRIDA)

- Infecciones
- Autoinmune
- Enfermedades malignas
- Inmunosupresión / trasplante de órganos

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

- Cuadro clínico: inicio variable e inespecífico.
  - Hallazgos frecuentes:
    - Fiebre prolongada
    - Hepatoesplenomegalia
    - Diátesis hemorrágica
    - Compromiso neurologico: irritabilidad, convulsions, parálisis de NC
  - Menos frecuente:
    - Linfadenopatías
    - Rash
    - Ictericia

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica

a. Historia familiar o diagnóstico genético específico y/o
b. Criterios clínicos y de laboratorio (5 de 8 criterios)
   1. Fiebre
   2. Esplenomegalia (>3 cm por debajo del reborde costal)
   3. Citopenia (2 ó 3 líneas celulares):
      – Hb <9 g/dl, plaquetas <100.000/ul, neutrófilos <1.000/ul
   4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
      – Triglicéridos en ayunas ≥3 mmol/L o >3DS del valor normal para la edad
      – Fibrinógeno <1,5 g/L o ≤3DS
   5. Ferritina ≥500 ug/L
   6. Factor soluble de la interleuquina 2 o sCD25 ≥2.400 U/ml
   7. Disminución o ausencia de la actividad de las células NK
   8. Hemofagocitosis en la médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

1

- Diagnóstico molecular, ejm.: mutación PRF, MUNC, STX, etc.

2

- 5 de 8 criterios diagnósticos

3

- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Iniciar tratamiento apropiado lo más temprano posible.

Tto específico → Antiviral → Antibióticos

Etopósido → Destruye CPA sobre-estimuladas

- **Corticoides**
- **Inmunoglobuliana humana IV**
- **Protocolo HLH 04: dexametasona, ciclosporina, etopósido**

Manejo de soporte → Cotrimoxazol profiláctico, antimicóticos orales. → Gastroprotección

Reemplazo de sistema inmune defectuoso → Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico → Régimen no mieloablativo o de intensidad reducida

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON HISTIOCITOSIS

HISTIOCITOSIS: HISTORIA CLÍNICA

- Una historia completa y exhaustiva que debe incluir una referencia especial al inicio y la duración de los síntomas.
  - Fiebre, pérdida de apetito
  - Dolor
  - Hinchazón
  - Erupciones en la piel
  - Otorrea
  - Irritabilidad
  - Pérdida de peso, escaso aumento de peso
  - Falta de crecimiento
  - Polidipsia, poliuria
  - Cambios de comportamiento y neurológicos
  - Síntomas neurológicos

HISTIOCITOSIS: EVALUACIÓN CLÍNICA

- Funciones vitales
- Antropometría
- Estado puberal (estadificación de Tanner),
- Caracterización de erupciones cutáneas y de cuero cabelludo y presencia de ictericia, palidez, edema en piel
- Secreción del oído, anomalías orbitarias, de encías y lesiones palatinas.
- Linfadenopatías
- Alteraciones de la dentición, edema de partes blandas, lesiones en la mucosa genital y anal
- Hepatoesplenomegalia, ascitis
- Evaluación neurológica, anomalías de pares craneales. reflejos tendinosos, alteraciones visuales y disfunción cerebelosa.

HISTIOCITOSIS: CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

- Debido a la presentación muy variada de los síndromes histiocíticos, el diagnóstico diferencial puede ser amplio.

- Cuando predomina el compromiso focal, establecer el diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans depende de un alto nivel de sospecha.

- Examen físico y exámenes auxiliares pertinentes para determinar la extensión de la enfermedad y las posibles complicaciones es fundamental.

- Se necesitan biopsia y evaluación por anatomía patológica para establecer el diagnóstico.

HISTIOCITOSIS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Leucemia linfoblástica aguda
- Anemia crónica
- Craneofaringioma
- Diabetes Insípida
- Dermatitis del pañal
- Otitis media aguda
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfadenopatía de otras causas
- Trastornos linfoproliferativos
- Mastoiditis
- Osteomielitis
- Leucemia mieloide aguda
- Dermatitis atópica
- Linfoma No Hodgkin

HISTIOCITOSIS: EVALUACIÓN DE BASE

Hemograma completo	• Hemoglobina, conteo diferencial de leucocitos, recuento de plaquetas
Bioquímica sanguínea	• Proteinas totales, albúmina, bilirrubinas totales y fraccionadas, ALT(SGPT), AST(SGOT), fosfatasa alcalina • BUN, creatinina, electrolitos • Ferritina
Perfil de coagulación	• INR/PT, APTT/PTT, fibrinógeno
Examen completo de orina	• Gravedad específica y osmolaridad
Ecografía abdominal	• Tamaño y estructura del bazo e hígado
Radiografía de tórax Survey óseo	

HISTIOCITOSIS: CUANDO TIENE INDICACIÓN DE……?

Indicación	Examen a realizar
Bicitopenia, pancitopenia, o citopenia persistente y/o inexplicada	Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para excluir otras causas.
Disfunción hepática	Biopsia hepática solo esta indicada si el resultado cambia el tratamiento a seguir (ejm. Para diferenciar una Histiocitosis de células de Langerhans de una Colangitis esclerosante)

HISTIOCITOSIS: CUANDO TIENE INDICACIÓN DE……?

Compromiso pulmonar (RX anormal o signos y/o síntomas sugerentes)	Tomografía computarizada pulmonar de alta resolución (HR-CT) o preferiblemente HR-CT multidetector de baja dosis si esta disponible. Test de función pulmonar (si la edad lo permite)
TC pulmonar anormal Y hallazgos no sugestivos de LCH o sospecha de infección atípica	Lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar
Sospecha de lesiones ósea a nivel craneofacial incluido maxilares	RMN de cabeza

HISTIOCITOSIS: CUANDO TIENE INDICACIÓN DE……?

Sospecha de lesiones vertebrales	RMN de columna vertebral (excluir compresión de médula espinal)
Alteraciones neurológicas y/o visuales	• RMN de encéfalo y/u órbitas • Valoración neurológica • Valoración neuropsicométrica
Sospecha de alteraciones endocrinas(ejm. Talla baja, retarde del crecimiento, poliuria, polidipsia, síndromes hipotalámico, pubertad precoz o tardía)	• Valoración endocrinológica (incluye test de deprivación de agua y test dinámicos de hipófisis anterior y tiroides) • RMN de encéfalo

HISTIOCITOSIS: CUANDO TIENE INDICACIÓN DE……?

Otorrea o sospecha de compromiso auditivo o de mastoides	Evaluación por ORL • RMN de encéfalo • HR-CT de hueso temporal y peñazcos
Diarreca crónica inexplicada, falla de medro y/o malabsorción	Endoscopia digestiva y biopsia
Immunohistoquímica	CD1a
	Proteína S-100
	HLA-DR
	CD45 etc…

HISTIOCITOSIS: CUANDO TIENE INDICACIÓN DE……?

Sospecha de lesiones vertebrales	RMN de columna vertebral (excluir compresión de médula espinal)
Alteraciones neurológicas y/o visuales	• RMN de encéfalo y/u órbitas • Valoración neurológica • Valoración neuropsicométrica
Sospecha de alteraciones endocrinas(ejm. Talla baja, retarde del crecimiento, poliuria, polidipsia, síndromes hipotalámico, pubertad precoz o tardía)	• Valoración endocrinológica (incluye test de deprivación de agua y test dinámicos de hipófisis anterior y tiroides) • RMN de encéfalo

SEGUIMIENTO CLÍNICO

	AÑO 1	AÑOS 2 – 5
Examen clínico	Cada 6 semanas	Cada 6 meses
Peso, talla, estatus puberal	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Exámenes de laboratorio en pacientes que han tenido compromiso de órganos: hgma completo, VSG, perfil hepático y renal, osmolaridad urinaria	Cada 3 meses	Anual
Radiografía de lesiones óseas	Solo si aparecen nuevas lesiones o sospecha de reactivación	Solo si aparecen nuevas lesiones o sospecha de reactivación

SEGUIMIENTO CLÍNICO

	Año 1	Años 2-5
Audiología en pacientes con historia de compromiso de oído y/o mastoides	Al 1° año	A los 5 años
HR-CT, test de función pulmonar en paciente con historia de compromiso pulmonar	Cada 6 meses	Solo si se sospecha de progresión
Ecografía abdominal en pacienes con compromiso hepático	Cada 6 meses	Anual
Evaluación neuropsicométrica en pacientes con compromiso neurológico	Al 1° año	Cada 2 años

CONCLUSIONES

- Debido a su heterogeneidad clínica, puede presentarse en las diversas consultas especializadas: pediatría, odontología, traumatólogos, hematólogos, dermatólogos.
- Alta sospecha es necesaria para diagnóstico temprano.
- Muchas veces es un dilema para los médicos tratantes. Se necesita un diagnóstico histológico e inmunohistoquímico preciso.
- Debe ser derivado tempranamente al especialista para valoración de riesgo, inicio de tratamiento y seguimiento a largo plazo.
- La terapia sistémica está indicada para prevenir daños irreversibles al tejido normal y consecuencias a largo plazo.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN