



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**RM DE CUERPO ENTERO EN EL DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

**WHOLE BODY MRI IN THE DIAGNOSIS AND
FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH LANGERHANS
CELL HISTIOCYTOSIS**

Autor: Dña. Patricia Álvarez Álvarez

Directora: Dra. Ana María Canga Villegas

Co-director: Dr. Héctor Vidal Trueba

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
3. ESTADO ACTUAL	8
3.1 LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL).....	8
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	9
3.3 PATOLOGÍA.....	9
3.4 CLÍNICA.....	10
A. LESIONES ÓSEAS	11
B. PIEL Y MUCOSA.....	11
C. GANGLIOS LINFÁTICOS Y MÉDULA ÓSEA.....	12
D. HÍGADO Y BAZO	12
E. PULMÓN.....	13
F. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	13
G. GASTROINTESTINAL.....	14
3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	14
3.6 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	16
1. RADIOGRAFÍA SIMPLE.....	17
2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)	19
3. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM).....	20
4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)	25
3.7 CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO	25
1. HCL ósea unifocal	26
2. HCL ósea multifocal	26
3. HCL multisistémica (MS-HCL).....	27
4. Complicaciones neurodegenerativas	28
3.8 SEGUIMIENTO.....	28
4. MATERIAL Y MÉTODO	30
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSIÓN	40
7. CONCLUSIONES.....	42
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara caracterizada por la acumulación en los tejidos de células dendríticas anómalas similares a las células de Langerhans. La presentación clínica varía desde la aparición de una lesión ósea única hasta la afectación multisistémica. La lesión de ciertos órganos se considera un marcador de riesgo, y denotan un peor pronóstico para el paciente

En el diagnóstico de la HCL podemos utilizar diferentes técnicas como la radiografía en las lesiones óseas, Tomografía Computarizada (TC) para la afectación pulmonar y Resonancia Magnética (RM) para afectaciones del SNC y lesiones óseas craneales.

La HCL afecta más frecuentemente a niños, y el esqueleto es el sitio más común de participación. La RM de cuerpo entero es de gran utilidad en estos casos, no emite radiaciones ionizantes y puede evaluar todos los órganos en un solo estudio. Además, identifica más lesiones esqueléticas que la radiografía simple y la gammagrafía ósea.

En este trabajo realizaremos una revisión bibliográfica de la HCL y sus técnicas diagnósticas, junto con una revisión retrospectiva de 7 historias clínicas del Hospital "Marqués de Valdecilla" y el uso de RM de cuerpo entero en dichos pacientes.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans, lesión ósea, multisistémica, RM de cuerpo entero

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by the accumulation in tissue of abnormal dendritic cells similar to Langerhans cells. The clinical presentation varies from the appearance of a single bone lesion to multisystem involvement. The involvement of certain organs is considered a risk marker, and they indicate a worse prognosis for the patient

In the diagnosis of LCH we can use different techniques such as radiography in bone lesions, CT for lung involvement and MRI for CNS disorders and cranial bone lesions.

LCH most commonly affects children, and the skeleton is the most common site for participation. The whole body MRI is very useful in these cases, it does not emit ionizing radiation and it can evaluate all the organs in a single study. In addition, it identifies more skeletal lesions than simple radiography and bone scintigraphy.

In this work we will carry out a bibliographic review of the LCH and its diagnostic techniques, together with a retrospective review of 7 clinical records of the "Marqués de Valdecilla" Hospital and the use of whole-body MRI in these patients.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, bone lesion, multisystem, whole body MRI

ABREVIATURAS

18 F-FDG: Fluor F- 18 fludesoxiglucosa

2 Cda: Cladribina

Ara- C: Citarabina

CL: Células de Langerhans

CRMO: Osteomielitis Multifocal Crónica Recidivante

DI: Diabetes Insípida

DLCO: Difusión de Monóxido de Carbono

DWI: Diffusion Weighted Imaging (técnica de difusión)

ECD: Enfermedad de Erdheim Chester

FBC: Fibrobroncoscopia

GE: Granuloma Eosinófilo

HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans

HHV-6: Human Herpes Virus 6

HLH: Linfohistiocitosis Hemofagocítica

MS-HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans multisistémica

PET: Tomografía por emisión de Positrones

PHCL: Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans

RM: Resonancia Magnética

SNC: Sistema Nervioso Central

SS-HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans de sistema único

STIR: "Short time inversion recovery"

TC: Tomografía Computarizada

VBL: Vinblastina

1. INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es un trastorno histiocítico poco frecuente, caracterizado por el acúmulo de células dendríticas, similares a las células de Langerhans epidérmicas, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Presenta un amplio espectro de características clínicas y radiológicas que pueden afectar cualquier órgano o sistema, aunque los órganos más frecuentemente afectados son el hueso (80% de los casos), piel (33%), hipófisis (25%)(1). Otros órganos que pueden verse afectados son hígado, bazo, sistema hematopoyético, pulmón, ganglios linfáticos y sistema nervioso central. El diagnóstico se basa en hallazgo clínicos y radiológicos junto con el examen histológico e inmunofenotípico del tejido lesional. El curso clínico puede variar desde autolimitado a rápidamente progresivo, pudiendo conducir a muerte. Entre un 30-40% de los pacientes pueden desarrollar secuelas adversas permanentes. Las opciones de tratamiento varían dependiendo de la extensión de la enfermedad y su severidad.

El diagnóstico de la afectación ósea en la HCL se ha basado clásicamente en la radiografía simple, incluyendo la serie ósea para la valoración de extensión y seguimiento de enfermedad. La resonancia magnética (RM) ofrece una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico inicial ya que detecta la afectación de la médula ósea y de las partes blandas, aportando además información sobre la extensión extraósea. Las técnicas de difusión (DWI) constituyen una herramienta adicional que contribuyen a incrementar la sensibilidad de la RM en la detección de la enfermedad.

La RM de cuerpo entero permite valorar en un solo estudio la afectación ósea multifocal, así como la posible afectación de otros órganos o sistemas, lo que supone una importante reducción en el tiempo de espera hasta el diagnóstico, el gasto en realizar múltiples exploraciones complementarias y fundamentalmente en la dosis de radiación ionizante recibida por este grupo de pacientes.

2. OBJETIVOS

- 1- Describir las manifestaciones radiológicas de la Histiocitosis de Células de Langerhans en estudios de resonancia magnética realizados en pacientes menores de 18 años.
- 2- Definir la utilidad de la RM de cuerpo entero en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

3. ESTADO ACTUAL

3.1 LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es un trastorno histiocítico poco frecuente, que puede afectar cualquier órgano del cuerpo, y cuyas lesiones se caracterizan por una infiltración de histiocitos (2).

La HCL se llama así porque la morfología e inmunofenotipo de las células patológicas se asemejan a las células de Langerhans, que son un subtipo de células dendríticas que funcionan como células presentadoras de antígenos en la piel y la mucosa(2). Inicialmente se pensó que las células de Langerhans de la piel eran el rasgo patológico de la enfermedad, pero posteriormente se pudo confirmar que los histiocitos de las lesiones derivaban de las células progenitoras mieloides de la médula ósea. En ellas destaca la presencia de abundante citoplasma eosinofílico y un núcleo excéntrico en forma de “grano de café”. También comparten propiedades con monocitos y macrófagos, pero poseen diferencias en citomorfología, inmunohistoquímica, ultraestructura e inmunofenotipo, lo que permite su identificación. La mayoría de células de Langerhans tienen en común una serie de marcadores inmunofenotípicos, algunos de los que podemos encontrar son el S-100 y CD1a CD52, CD40 y CD154. Se pueden apreciar pequeñas inclusiones citoplasmáticas lineales en forma de “bastón” o “raqueta” y de aspecto estriado que reciben el nombre de gránulos de Birbeck (3).

Las Histiocitosis son trastornos poco frecuentes caracterizados por la acumulación de macrófagos, células dendríticas o células derivadas de monocitos en diversos tejidos y órganos de niños y adultos. Se han descrito más de 100 subtipos diferentes, con una amplia gama de manifestaciones clínicas, presentaciones e histologías. Existe una clasificación de la Histiocyte Society que los divide en cinco categorías (4):

- Grupo "L" (Langerhans): incluye la HCL, la histiocitosis celular indeterminada, la enfermedad de Erdheim-Chester (ECD), la HCL / ECD mixta y el xantogranuloma juvenil extracutáneo.
- El grupo "C" (cutáneo y mucocutáneo): incluye una amplia gama de entidades localizadas en la piel y / o las superficies de la mucosa que no cumplen los criterios de diagnóstico para la HCL. Como por ejemplo el xantogranuloma juvenil, xantogranuloma en adultos y enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea.
- El grupo "R" (enfermedad de Rosai-Dorfman): incluye la enfermedad de Rosai-Dorfman y las histiocitosis no cutáneas misceláneas que no cumplen los criterios diagnósticos de la HCL.
- El grupo "M" (histiocitosis maligna): incluye las histiocitosis malignas primarias que afectan la piel, los ganglios linfáticos, el sistema digestivo, el sistema nervioso central y otras localizaciones e incluye histiocitosis malignas secundarias a otras entidades.

- El grupo "H" (linfohistiocitosis hemofagocítica): incluye linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) primaria y síndromes de activación de macrófagos debido a afecciones hereditarias mendelianas y HLH secundaria asociada a infecciones, tumores malignos, afecciones reumatológicas, supresión o activación inmunitaria iatrogénica u otras afecciones (2).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

HCL se trata de un trastorno Histiocítico poco frecuente, cuya verdadera incidencia es desconocida. Es probable que el trastorno se encuentre infradiagnosticado en la población general.

Se han encontrado casos en todos los grupos de edad, desde neonatos a adultos, aunque con una mayor prevalencia en niños de uno a tres años de edad (incidencia de 3-5 casos por millón de niños). La edad adulta representa aproximadamente el 30% de los casos de HCL(5).

En alguna serie de casos se ha descrito predominio masculino, pero no en todos. Parece haber una mayor incidencia en la raza blanca del norte de Europa. Por otro lado, la genética no parece explicar esta enfermedad. No hay una clara evidencia de que los familiares de pacientes con HCL tengan un mayor riesgo de desarrollar HCL(2).

3.3 PATOLOGÍA

La célula patológica en HCL es la célula de Langerhans (CL), una célula dendrítica derivada de la médula ósea, normalmente presentadora de antígenos, que en HCL pierde esta capacidad y además, a diferencia de otros histiocitos, expresa CD1a (6).

La etiología de la enfermedad no se conoce a ciencia cierta, pero se cree que puede estar relacionado con un aumento de la actividad inflamatoria. Se ha encontrado un mayor nivel de citoquinas en las lesiones de HCL, entre ellas: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interferón- γ , IL-1 e IL-10.

La HCL consiste en una enfermedad proliferativa monoclonal, aunque los factores implicados en su inicio y progresión son desconocidos, ya que no se ha encontrado ninguna anomalía citogénica. Existen teorías que explican HCL como un proceso reactivo, intentando vincularlo a enfermedades virales como HHV-6 y Epstein-barr, aunque aún no son concluyentes (7).

Recientemente se ha demostrado que en el 50% de pacientes con HCL existe una mutación somática del oncogén Braf, esta mutación BRAF V600E también se encuentra en células madre CD34 + y en células dendríticas mieloides más

maduras, lo que pudiera indicar que la HCL corresponde a una neoplasia maligna mielode clonal (8).

3.4 CLÍNICA

La presentación clínica de los pacientes con HCL es muy heterogénea, varía según los sitios y el grado de afectación.

El orden de frecuencia según un análisis retrospectivo de 1741 pacientes con HCL registrados en ensayos prospectivos informan de la participación de los siguientes órganos en el momento del diagnóstico (9):

- Hueso 77%
- Piel 39%
- Ganglios linfáticos 19%
- Hígado 16%
- Bazo 13%
- Mucosa oral 13%
- Pulmón 10%
- SNC 6%

Se ha visto que la edad puede influir parcialmente en las áreas de afectación y su extensión. De esta manera, vemos que en niños menores de tres años se observa con mayor frecuencia una enfermedad diseminada multisistémica aguda, mientras que en adolescentes y adultos es más común ver una enfermedad más indolente que afecta a un solo órgano (2).

La afectación de ciertos órganos se considera un marcador de riesgo, ya sea de mortalidad (órganos de riesgo) o bien de desarrollar complicaciones neurodegenerativas (lesiones de riesgo del SNC) (1).

Los órganos de riesgo incluyen el sistema hematológico, el bazo y el hígado, que denotan un peor pronóstico. El pulmón había sido considerado durante muchas décadas como un órgano de riesgo, pero su impacto pronóstico individual ha sido cuestionado recientemente. De hecho, en la ausencia de afectación de otros órganos de riesgo, la enfermedad pulmonar es solo en casos excepcionales la causa principal de muerte, y esto generalmente ocurre a través de "complicaciones mecánicas" como un neumotórax no controlado, o como un evento tardío debido a cambios enfisematosos crónicos (2).

El término de lesiones de riesgo del SNC, representa un concepto más reciente, y sugiere que estos pacientes son más propensos a desarrollar enfermedad neurodegenerativa del SNC, que puede ser una complicación irreversible de la HCL y puede tener un curso debilitante. Por lo tanto, las lesiones óseas del cráneo, con la excepción de la bóveda, se consideran lesiones de riesgo del SNC (1).

Dada la gran variedad de órganos que pueden verse afectados, la HCL se ha dividido en función de su extensión. De esta manera tenemos HCL de un solo sistema, en el que solo está involucrado un órgano o sistema, como el hueso (ya sea un solo hueso o varios huesos), piel, ganglio linfático (no sería válido el ganglio linfático de drenaje de otra lesión de HCL), pulmones, hipotálamo-hipófisis / sistema nervioso central, u otros más raros como tiroides o timo.

En caso de una afectación multisistémica (HCL multisistémica) encontramos una afectación de dos o más órganos o sistemas, con o sin la participación de órganos de riesgo los cuales denotan un peor pronóstico (2).

A. LESIONES ÓSEAS

La afectación ósea ocurre en la mayoría de pacientes con HCL (70%)(3). También se denomina Granuloma Eosinófilo (GE) del hueso y se puede presentar como una lesión solitaria (monostótica) o afectación en múltiple (poliostótica), siendo más frecuente la lesión única que la múltiple (entre un 18 y un 30% de los casos). El rango de edad con mayor prevalencia de lesiones óseas se encuentra entre cinco y diez años (10).

El hueso más comúnmente afectado en los niños es el cráneo, sobre todo el hueso frontal, otros sitios comunes incluyen costillas, pelvis, huesos largos, mandíbula y vértebras. Por otro lado, en los adultos se ha visto que los principales sitios de afectación ósea son por orden de frecuencia: mandíbula, cráneo, vértebras, pelvis, extremidades y costillas (2).

Aunque algunas lesiones son asintomáticas, el paciente puede quejarse por dolor en un área del hueso localizada. Clínicamente se presenta como una inflamación dolorosa en el sitio afectado con o sin reducción del rango de movimiento. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar una fractura patológica de los huesos largos o una compresión de la médula espinal causada por la afectación del cuerpo vertebral (10).

B. PIEL Y MUCOSA

Aproximadamente el 40% de los pacientes con HCL muestran afectación de la piel. Las manifestaciones más comunes de la piel son pápulas denominadas Reticulohistiocitosis Autorregenerativa Congénita y una erupción eccematosa que se asemeja a una infección por cándida (2).

La Reticulohistiocitosis Autorregenerativa Congénita o enfermedad de Hashimoto-Pritzker, se caracteriza por pápulas o nódulos indoloros de color marrón-rojizo, que aparecen al nacimiento o primeros meses de vida. Se distribuyen más frecuentemente por el tronco, cara y cuero cabelludo. Las lesiones suelen ser múltiples, siendo la presentación solitaria un hecho infrecuente (25% del total).

Ante una lesión cutánea aparentemente aislada es preciso hacer una evaluación exhaustiva para confirmar que no hay otros sitios involucrados. Esto es importante ya que dicha lesión puede ser la manifestación inicial para una posterior afectación sistémica.

Por lo general la presencia de un nódulo solitario, un buen estado general y la falta de afectación mucosa o sistémica sugiere el diagnóstico de una forma auto-involutiva, sin embargo, no existen criterios clínicos ni histológicos absolutos para predecir el comportamiento de las lesiones.

El pronóstico suele ser bueno y no se recomienda tratamiento de ningún tipo. Aunque sí que se recomienda una monitorización clínica y a través de técnicas de imagen por una posible evolución sistémica (11).

La erupción eczematososa puede afectar a niños y adultos, y suele presentarse a nivel de la ingle, abdomen, espalda o tórax. Tiende a asemejarse a una afectación por *Cándida* lo cual dificulta el diagnóstico diferencial (2).

C. GANGLIOS LINFÁTICOS Y MÉDULA ÓSEA

Se observan linfadenopatías en aproximadamente el 20% de los pacientes. Los ganglios de la región cervical son los más frecuentemente afectados. En estos casos la biopsia con cultivo y el estudio histológico son obligatorios, puesto que puede llegar a simular un linfoma o una infección.

Por otro lado, hay menos datos sobre la incidencia de afectación de la médula ósea en pacientes con HCL. La mayoría de los pacientes con afectación de la médula ósea son niños pequeños con enfermedad difusa en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel (2).

D. HÍGADO Y BAZO

El hígado y el bazo forman parte de los órganos de riesgo, lo cual supone un peor pronóstico de la enfermedad.

La afectación hepática puede incluir lesiones tumorales o quísticas, o hepatomegalia general y todo ello puede ir acompañado de enzimas hepáticas elevadas, disfunción hepática (que conduce a hipoalbuminemia con ascitis, hiperbilirrubinemia) o déficit del factor de coagulación. La colangitis esclerosante es una complicación especialmente grave en la HCL, puede ser progresiva, incluso cuando otras manifestaciones de la HCL responden al tratamiento y requieren un trasplante de hígado.

La esplenomegalia masiva puede provocar citopenias por hiperesplenismo e incluso puede causar compromiso respiratorio.

E. PULMÓN

Un 10% de los pacientes con HCL presentan afectación pulmonar. La histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans (PHCL) consiste en una forma de enfermedad pulmonar intersticial, que se cree que es distinta a la afectación sistémica de HCL.

La PHCL ocurre casi exclusivamente en fumadores, más del 90% de los pacientes son fumadores o exfumadores, y por lo general es una enfermedad de adultos. Mientras que la HCL sistémico no presenta factores de riesgo ambientales u ocupacionales conocidos y lo más frecuente es que se vea en niños pequeños.

Para la mayoría de los pacientes con PLCH, las pruebas de función pulmonares muestran una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) con media o mediana de DLCO del 59% al 66%. En la enfermedad temprana, los hallazgos restrictivos son más comunes, mientras que en las enfermedades avanzadas predominan las características obstructivas.

Las complicaciones más frecuentes de la afectación pulmonar son el neumotórax espontáneo recurrente (15-25%) y la hipertensión pulmonar, también se ha observado un aumento de neoplasias malignas secundarias y tumores no malignos (carcinoma de pulmón, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, tumor carcinoide y ganglioneuroma mediastínico), aunque debemos de tener en cuenta que el efecto carcinógeno del tabaco también desempeña un papel importante (12).

F. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La afectación del SNC es de aproximadamente el 6% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el riesgo de afectación del SNC varía según la ubicación de la afectación ósea, siendo mayor en los huesos del cráneo (lesiones de riesgo del SNC).

La afectación del SNC se puede manifestar por una diabetes insípida y por síntomas neurodegenerativos (ataxia, disfunción cognitiva) (2).

La Diabetes Insípida (DI) es la afectación más frecuente y conocida de la HCL en el SNC. DI se ha atribuido a una infiltración de CL así como cicatrices en el área de la hipófisis, o bien a un proceso autoinmune con anticuerpos contra la vasopresina (hormona antidiurética). La DI tiene un marcado impacto en la calidad de vida de los pacientes, la gran mayoría precisan terapia de reemplazo con vasopresina de por vida. Además presentan un mayor riesgo de desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa (9). HCL se debe considerar en todo paciente con una DI aparentemente aislada, se ha visto en dos estudios que hasta el 15% de pacientes con DI aislada presentaban HCL (2).

Los síntomas neurodegenerativos se caracterizan por lesiones simétricas bilaterales en el núcleo dentado del cerebelo o los ganglios basales. Lo que hace que los pacientes presenten grandes problemas de ataxia y disfunciones

conductuales y cognitivas que pueden ser irreversibles y aparecer más de una década después del diagnóstico de HCL (2).

G. GASTROINTESTINAL

Es muy poco frecuente, aproximadamente un 2% de los pacientes presentan diarrea o malabsorción. Su diagnóstico es difícil y precisa de un estudio endoscópico junto con biopsias.

3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La HCL puede ser difícil de diagnosticar ya que es una enfermedad poco frecuente y puede afectar a muchos órganos o sistemas (1).

SISTEMA	MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Piel	Vesículas y ampollas (más común en la primera infancia)	Eritema tóxico, Varicela, Herpes simple
	Dermatitis (sobre todo cuero cabelludo, área del pañal y axilas. Puede ocurrir hasta última infancia)	Dermatitis seborreica (eccema, generalmente sin petequias)
	Nódulos	Matocitosis, Xantogranuloma juvenil, Neuroblastoma, Leucemia Infantil
	Prurito	Sarna (otros miembros de la familia se verán afectados)
	Petequias	
Hueso	Vértebra plana	Sarcoma de Ewing, Osteomielitis séptica, Osteomielitis Multifocal Crónica Recidivante (CRMO), Leucemia, Linfoma, Quiste óseo aneurismático, Xantogranuloma juvenil,

		Mieloma (solo descrito en adultos), Osteoporosis
	Hueso Temporal	Otitis media crónica, Mastoiditis, Colesteatoma, Sarcoma de tejidos blandos
	Órbita	Infección aguda, quiste dermoide, Rabdomiosarcoma, Neuroblastoma, Enfermedad de Erdheim-Chester, Tumor pseudoinflamatorio
	Otras lesiones líticas de huesos largos	Osteomielitis séptica, Osteomielitis Multifocal Crónica Recurrente (OMRC), Quiste óseo aneurismático, Angiomatosis ósea (enfermedad de Gorham), Displasia fibrosa, Infección por micobacterias atípicas, Sarcoma osteogénico, Sarcoma de Ewing
Pulmón	Síntomas sistémicos y nódulos pulmonares cavitados	Infección y nódulos cavitador pulmonares por Pneumocystis jirovecii, Micobacterias u otras infecciones pulmonares, Sarcoidosis, Carcinoma bronquio-alveolar (solo descrito en adultos), Linfangio-Leiomiosarcoma (solo descrito en mujeres adultas jóvenes), Embolias sépticas
Hígado	Ictericia con hiperbilirrubinemia directa, e hipoalbuminemia	Colangitis crónica destructiva, Enfermedad metabólica, Hepatitis, Neoplasia que obstruye el tracto biliar, Conjugación deficiente de

		bilirrubina hereditaria, Síndrome de Reye, Enfermedad inflamatoria crónica intestinal, Hemocromatosis
Endocrino	Diabetes insípida	Tumor de células germinales del SNC, Hipofisitis

Tabla 1. Se muestra los posibles diagnósticos diferenciales.

3.6 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico debe considerarse ante cualquier manifestación clínica sugestiva de HCL y se centrará en un contexto clínico y radiológico, además de un estudio histológico e inmunofenotípico del tejido lesional, mediante una biopsia, para confirmar la enfermedad. La biopsia debe tomarse de la lesión más fácilmente accesible y representativa (1). Existen unas características histológicas bien definidas de las lesiones de HCL en tinción hematoxilina y eosina, también se requiere tinción positiva de CD1a y CD207 (Langerina) para el diagnóstico definitivo. Se ha demostrado que la microscopía electrónica no es necesaria puesto que la expresión de Langerin se correlaciona con la presencia ultraestructural de gránulos de Birbeck.

Se ha visto que las células de Langerhans patológicas son clonales y que la mutación BRAF-V600E se expresaba en un gran número de pacientes (64%). Según un estudio, dicha mutación se identifica como un evento temprano e iniciador en la patogénesis de la HCL que se asoció con un mayor riesgo de recurrencia. También se ha visto que pacientes con HCL activa y de alto riesgo portaban la mutación en CD11c y CD14+ y en progenitores de células hematopoyéticas CD34+ de médula ósea. Mientras que la mutación estaba restringida en pacientes con HCL de bajo riesgo (13).

Hay casos en los que el riesgo de la biopsia es mayor que la necesidad de un diagnóstico, esto es muy poco frecuente y se debe de hacer una valoración riesgo/beneficio. Ejemplos de estos casos son pacientes con una afectación única a nivel del cuerpo vertebral sin componente de tejido blando adyacente, o con afectación aislada de las apófisis odontoides. En caso de posponer la biopsia debemos de descartar otras patologías que puedan explicar un hallazgo radiológico similar.

Por lo tanto, la biopsia es fundamental para el diagnóstico definitivo de la HCL, pero los estudios por imagen son necesarios para clasificar la enfermedad y el nivel de lesión. Tenemos diferentes técnicas de imagen, tradicionalmente se ha utilizado la radiografía simple para las lesiones óseas, el TC para la afectación

pulmonar, la ecografía para lesiones abdominales y la RM para lesiones a nivel del SNC o lesiones óseas craneales.

1. RADIOGRAFÍA SIMPLE

La radiología convencional ha servido como principal técnica de imagen para identificar y hacer un seguimiento de las lesiones en la HCL.

Debemos de tener en cuenta que en las etapas tempranas de la enfermedad las lesiones óseas presentan un patrón osteolítico agresivo, de apariencia permeable y una amplia zona de transición. En etapas posteriores las lesiones evolucionan hacia una apariencia más benigna con márgenes mejor definidos, zona de transición más estrecha y reacción perióstica más madura o, en su defecto, ausente (14).

En los huesos largos la lesión suele estar a nivel de la diáfisis o metáfisis, las lesiones epifisarias son raras. Puede que la reacción perióstica esté ausente o bien que se muestre de manera muy agresiva. Además, pueden tener afectación de tejido blando asociada (10).

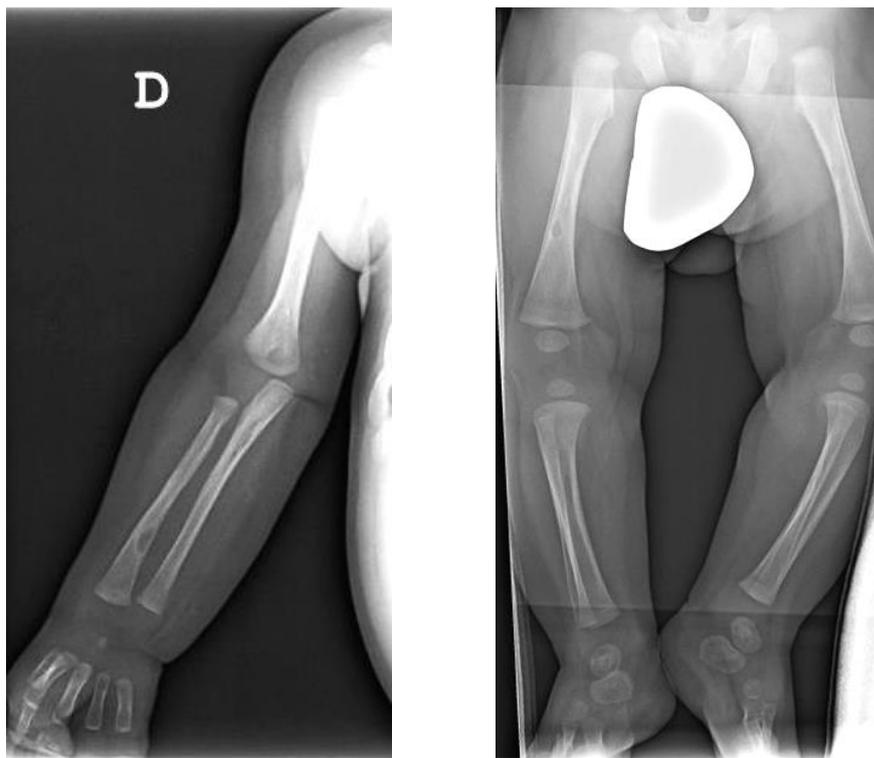


Figura 1. Lesiones osteolíticas en la diáfisis de huesos largos. (izq) lesión lítica en diáfisis distal del radio (dcha) Lesión lítica en diáfisis de fémur derecho.

El cráneo es una de las estructuras óseas más frecuentemente afectadas en la HCL. Las lesiones son osteolíticas y redondeadas con bordes nítidos en su fase aguda que deben de diferenciarse de lesiones metastásicas o quistes leptomeníngeos. Conforme pasa el tiempo la lesión comienza a cicatrizar y forma

unos bordes esclerosos que pueden confundirnos con una displasia fibrosa o una osteomielitis crónica. En proyecciones tangenciales a veces podemos ver una apariencia de “borde biselado” o de doble contorno, debido a los diferentes grados de afectación de la parte externa e interna. A veces puede quedar un segmento óseo residual dentro de la lesión formando una imagen de “botón secuestrado” (14).



Figura 2. Lesiones líticas múltiples en calota craneal

En la columna vertebral la afectación más frecuente es a nivel del cuerpo vertebral, presentándose como vértebra plana. Hasta un 17% de los niños afectados con HCL en la columna presentan compromiso medular (14). El nivel torácico es el más afectado, seguido de columna lumbar y cervical. Se deberá considerar que la lesión de vértebra plana puede producirse por diversas causas como traumatismo, tumor de células gigantes y también tumores malignos como el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y el linfoma, con las que debemos hacer diagnóstico diferencial. Para que puedan detectarse cambios radiográficos deberá existir de presentarse una destrucción de entre el 30 y el 50% de la masa ósea. Existen ciertos criterios diagnósticos, entre ellos los más importantes: colapso de únicamente un cuerpo vertebral, discos intervertebrales adyacentes normales, altura del espacio intervertebral incrementada por lo menos un tercio en relación con uno normal y densidad aumentada de la vértebra colapsada (14).

La pelvis es afectada únicamente entre el 5 y el 17% de los casos reportados y, desde el punto de vista radiológico es difícil distinguirlo del sarcoma de Ewing, del osteosarcoma, de la osteomielitis, lesiones metastásicas y de la displasia fibrosa, especialmente en huesos planos como los que conforman el anillo pélvico (14) .

La afectación mandibular es bastante frecuente, aproximadamente un 30%, y puede conformar una imagen de “dientes flotando” la cual suele ir asociada a un aumento del volumen de las partes blandas (10).

2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

Las imágenes de tomografía son útiles para delinear las lesiones óseas, particularmente en la base del cráneo, la columna vertebral y la pelvis, sitios donde las radiografías convencionales no pueden demostrar adecuadamente las lesiones producidas por la enfermedad (14).

Los estudios de imagen con TC también son de gran utilidad para ver la afectación pulmonar. Se trata de lesiones bronquiocéntricas con una distribución característica de pulmón medio superior y una preservación de las bases pulmonares.

En la enfermedad temprana se muestran nódulos en general de 1 a 10 mm, posiblemente con opacidades circundantes en vidrio esmerilado que consiste en una zona del pulmón que se muestra opaca en la tomografía de tórax, pero que no obscurece por completo el tejido pulmonar que se encuentra por debajo de ella (12).

Los nódulos tienen bordes estrellados o irregulares y en ocasiones pueden ser mayores de 10mm y de apariencia extraña, o presentar cavidades.

En la enfermedad avanzada, predominan los quistes y la formación de enfisemas paracicatriciales. Otros hallazgos son las opacidades reticulares y nodulares de predominio en zona media y superior, así como quistes en zona superior o “panal de abejas” (propio de una patología intersticial del pulmón) (12).



Figura 3. Afectación pulmonar en TC. Patrón nodular difuso con múltiples quistes de diferente tamaño

El diagnóstico diferencial clínico y radiológico de la enfermedad pulmonar quística, basándose en la distribución de las lesiones, se muestra en la siguiente tabla (12).

Pulmón superior	Pulmón inferior	Pulmón entero
Sarcoidosis	Neumonía intersticial	Linfangiomiomatosis
HCL	Síndrome Birt-Hogg-Dubé	Bronquiectasia congénita
Enfisema centrolobulillar	Enfisema panacinar	Infección
		Neumonía intersticial linfoide
		Cáncer

Tabla 2. Diagnóstico diferencial según distribución.

En general, la Tomografía computarizada del tórax es una herramienta de diagnóstico particularmente útil para los pacientes con sospecha de PHCL. La combinación de múltiples quistes y nódulos, con predominio en la zona pulmonar media a superior y engrosamiento intersticial en un contexto de persona joven y fumadora nos da una alta sospecha diagnóstica.

3. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

RM CONVENCIONAL

La RM debido a su capacidad multiplanar y alta resolución espacial y de contraste ha demostrado ser una técnica altamente sensible y específica en el diagnóstico de la patología del SNC y en la afectación ósea y de partes blandas. También ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad hepática y en la valoración de la vía biliar. Todos ellos órganos que pueden verse afectados en la HCL, por lo que la RM se ha erigido en una técnica diagnóstica fundamental para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

a. RM en SNC

La RM es de gran utilidad para el estudio de lesiones HCL a nivel del SNC y lesiones óseas craneales. Los pacientes con afectación de los huesos faciales y de la fosa craneal anterior y media tienen mayor riesgo de lesiones en el SNC.

En la actualidad, se diferencian 2 tipos de lesiones del SNC: las lesiones pseudotumorales, con infiltración por las células de Langerhans, cuya manifestación más frecuente es la infiltración hipofisaria, y otras, de más reciente descripción, las lesiones neurodegenerativas del SNC, asociadas a deterioro neurológico (15). Aproximadamente el 1% de los pacientes con HCL desarrollan

lesiones masivas o granulomas en el parénquima cerebral o el plexo coroideo, lo que lleva a un bloqueo del flujo del líquido cefalorraquídeo (2).

Por lo general, la afectación del SNC forma parte de una enfermedad multisistémica, pero en ocasiones puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.

La Histiocyte Society recomienda la clasificación basada en la neuroimagen para las lesiones que afectan al SNC (15). Esta excluye la afectación ósea y divide las manifestaciones en el SNC en 2 grupos:

1. Lesiones intracraneales/ extraaxiales: Son lesiones producidas por la infiltración histiocitaria del eje hipotálamo-hipofisario y, con mucha menor frecuencia, de meninges, plexos coroideos y la glándula pineal.
- Eje hipotálamo-hipofisario: La infiltración de la neurohipófisis es la forma de afectación más común del SNC y se manifiesta clínicamente con DI por déficit de hormona antidiurética. El signo más característico en la RM es la ausencia de la hiperintensidad normal de la neurohipófisis en las secuencias potenciadas en T1 y se suele asociar a realce y engrosamiento del tallo hipofisario.

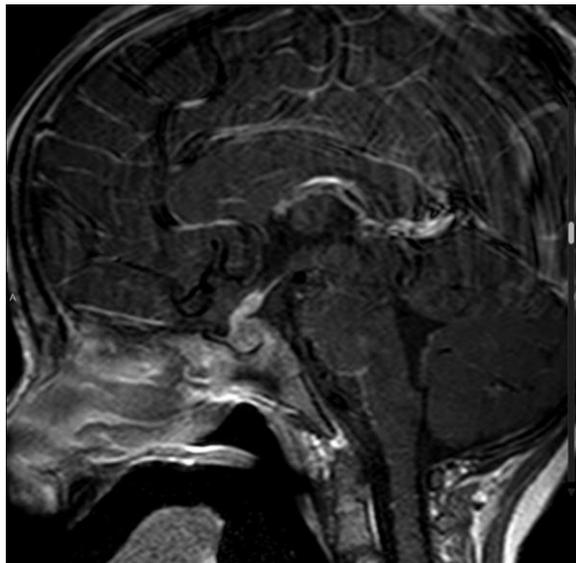


Figura 4. Afectación del eje hipotálamo-hipofisario. RM corte sagital T1 tras administración de contraste que muestra engrosamiento y realce difuso en área hipotálamo-hipofisaria.

- Otras localizaciones menos frecuentes son las meninges, los plexos coroideos y la glándula pineal, donde pueden observarse lesiones únicas o múltiples. La afectación meníngea se manifiesta como lesiones ocupantes de espacio que en la RM se muestran como iso-hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con realce variable de contraste. Con mayor frecuencia, la infiltración meníngea se debe a la extensión intracraneal de lesiones óseas, por contigüidad, y no a una lesión primaria del SNC. Las lesiones de los plexos coroideos pueden producir obstrucción e

hidrocefalia, cuando son grandes, y simular papilomas del plexo. Y por último la glándula pineal aumenta de tamaño y los quistes son frecuentes (15).

2. Lesiones intracraneales/ intraaxiales: Se distinguen básicamente 3 tipos: las lesiones seudotumorales ocupantes de espacio, la enfermedad neurodegenerativa por afectación del núcleo dentado y ganglios basales, y otras manifestaciones.
 - Las lesiones intraparenquimatosas suelen ser supratentoriales, pero también en el tronco encefálico o en el cerebelo. Se manifiestan como lesiones nodulares iso-hipointensas con respecto a la sustancia gris en T1 e hiperintensas en T2, que realzan con contraste. Por lo general, presentan edema adyacente y pueden producir efecto de masa. Su distribución puede ser aleatoria o seguir un patrón de distribución vascular.
 - La enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por la afectación preferente del núcleo dentado del cerebelo, la sustancia blanca cerebelosa y los ganglios basales. La mera detección de lesiones en RM no siempre se correlaciona con la aparición ni la gravedad de los síntomas. Es característico que la alteración de señal de los núcleos dentados sea simétrica, y con hiperintensidad en T1 y señal variable en T2. Por otro lado, la afectación de la sustancia blanca del cerebelo se asocia a la alteración de la señal de los núcleos dentados, y se manifiesta como áreas hiperintensas en T2 y FLAIR, simétricas, sin realce de contraste. Como en los núcleos dentados, la afectación de los ganglios basales consiste en áreas de hiperintensidad en T1 e intensidad variable en T2. No produce efecto masa ni realza con contraste (15).

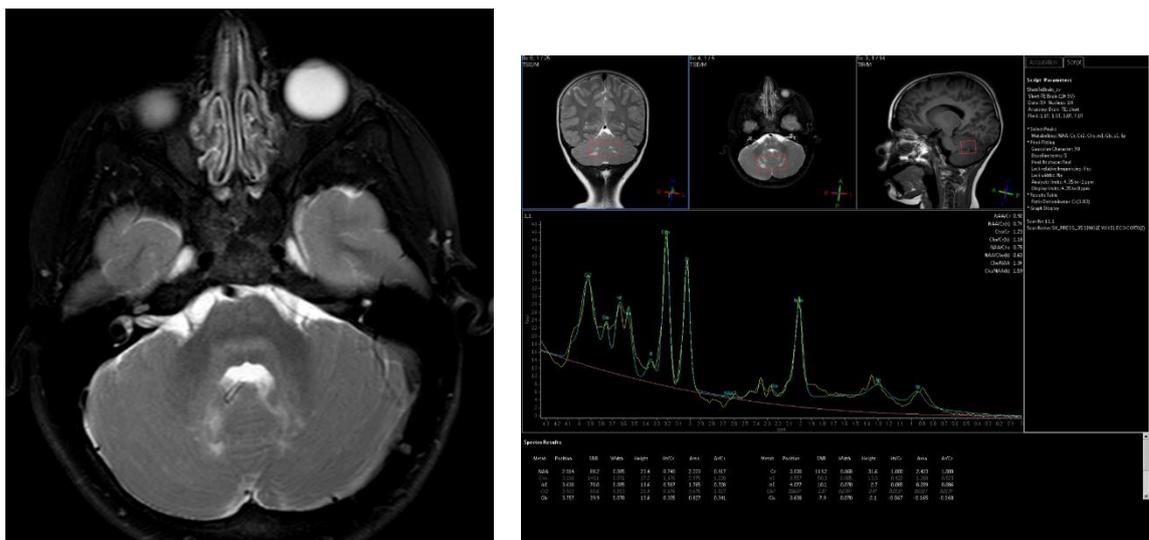


Figura 5. Afectación neurodegenerativa del SNC, (a) Corte axial T2: Múltiples áreas de Hiperseñal en protuberancia y sustancia blanca cerebelosa. (b) Espectroscopía por RM: Alteración metabólica en las áreas afectas con descenso del pico de NAA y ascenso de Colina.

En lo que respecta a la afectación ósea, se caracteriza por lesiones en RM hipointensas / isointensas en T1, hiperintensas / isointensas en T2/ STIR, rodeadas de médula hiperintensa mal definida acompañada a veces de edema en los tejidos blandos. También pueden mostrar una señal hiperintensa en profundidad o sobre el periostio. Las lesiones pueden ser puramente medulares o con destrucción cortical y masa de partes blandas (16)

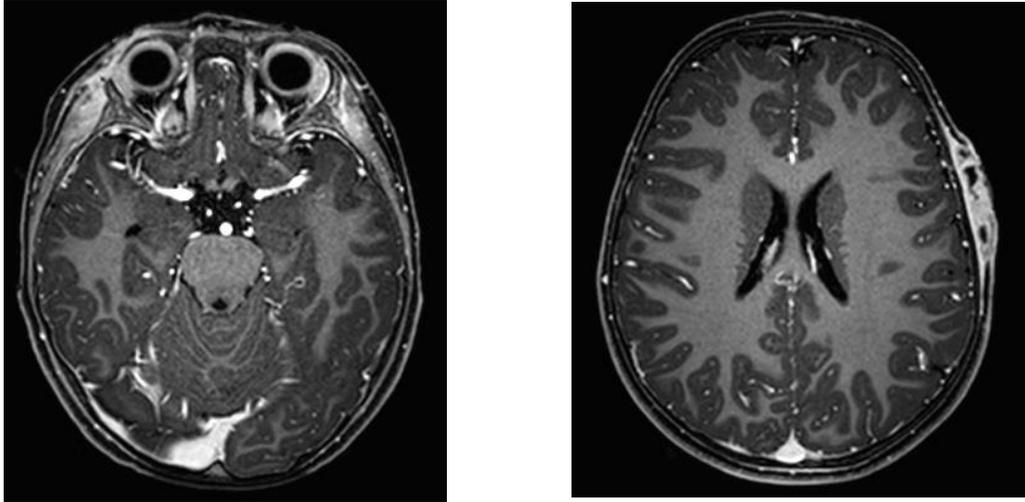


Figura 6 Afectación ósea craneal. Cortes axiales de RM potenciados en T1 tras Administración de contraste (a) Afectación de pared lateral de ambas órbitas (lesión de riesgo de SNC) (b) Lesión en calota craneal derecha sin extensión intracraneal.

b. RM en Hueso

Las lesiones óseas de la HCL aparecen en los estudios RM como lesiones hipointensas/isointensas en secuencias potenciadas en T1 (reemplazando la señal de la médula ósea grasa), heterogéneamente hiperintensas en T2/STIR, rodeadas de médula ósea hiperintensa mal definida, acompañada a veces de edema en los tejidos blandos. También pueden mostrar una señal hiperintensa en profundidad o sobre el periostio. Las lesiones pueden ser puramente medulares o con destrucción cortical y masa de partes blandas. Tras la administración de contraste muestran un intenso realce medular y de partes blandas que en ocasiones puede ser heterogéneo.

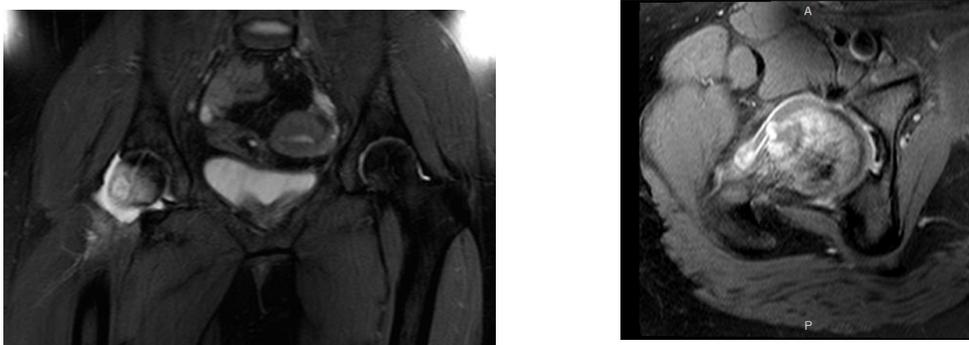


Figura 7. Afectación ósea en cuello femoral derecho. (izq) Corte coronal T2 con supresión Grasa: lesión focal rodeada de edema en médula adyacente y derrame articular (dcha) Corte axial T1 con contraste: Se observa rotura de la cortical anterior y extensión en partes blandas.

RM DE CUERPO ENTERO

La resonancia magnética de cuerpo entero es muy útil en el diagnóstico de HCL en niños ya que es una técnica que no utiliza radiaciones ionizantes y que puede evaluar todos los órganos en un solo estudio, además proporciona buena información de las lesiones y ayuda mucho en el diagnóstico diferencial con otras patologías. La HCL afecta más frecuentemente a niños, y el esqueleto es el sitio más común de participación. Ante un niño con lesiones multifocales debemos plantear varias sospechas diagnósticas, que incluyen enfermedad metastásica, neoplasia maligna hematológica, osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de Ewing y osteosarcoma (17).

Otra de las grandes ventajas, es que la RM puede mostrar anomalías asintomáticas de la médula ósea al inicio de la enfermedad, además identifica más lesiones esqueléticas que la radiografía simple y la gammagrafía ósea, y también detecta lesiones de histiocitosis de células de Langerhans extraesqueléticas (17).

TÉCNICA DE DIFUSIÓN

La Técnica de Difusión (Diffusion-weighted Imaging) (DWI) proporciona información funcional a nivel microscópico del movimiento del agua.

La difusión por RM se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. En un recipiente con agua, a consecuencia de la agitación térmica, las moléculas tendrán un movimiento browniano (“al azar”), sin embargo, las moléculas de agua en el organismo tienen una difusión restringida, dada la presencia de macromoléculas y membranas celulares. La señal de difusión obtenida en tejidos se obtiene a partir del movimiento molecular en 3 compartimentos: extracelular, intracelular e intravascular.

El grado de restricción de la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. Así, los tejidos (especialmente tumorales) tienen restricción si es que son celularmente densos.

La sensibilidad de la secuencia de difusión al movimiento molecular se puede variar modificando la amplitud de los gradientes bipolares, el parámetro que se usa para variar dicha amplitud y la duración se denomina valor b. En general a mayor valor de b, mayor atenuación de las moléculas de agua. Por ejemplo, un

tumor con necrosis central mostrará alta señal en su componente celular con valores b altos, indicando restricción a la difusión, mientras que su parte necrótica mostrará atenuación de la señal debido a la difusión facilitada o menos restringida.

Usando estos principios, DWI puede ser usado para la detección y caracterización adicional de procesos patológicos, incluidos los tumores malignos y la respuesta al tratamiento (18).

En la HCL la RM Difusión puede utilizarse como una herramienta adicional que contribuye a incrementar la sensibilidad y especificidad de la RM en detección de enfermedad, diferenciando lesiones activas de inactivas. La lesión activa mostrará restricción de la difusión (apareciendo hiperintensa en las imágenes con valor b alto), mientras que la lesión inactiva no mostrará restricción de la difusión.

4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

El PET ha demostrado ser el test funcional más sensible en la identificación de lesiones de HCL y en la evaluación de respuesta al tratamiento.

Se han descrito alteraciones mediante PET con flúor F 18-fludesoxiglucosa (18F-FDG) en el encéfalo de pacientes con HCL, pudiendo detectar anomalías en pacientes con riesgo alto de HCL neurodegenerativa antes que con la RM (19).

Además, el PET puede mostrar lesiones que no se descubren con otras modalidades y que disminuyen la actividad tras 6 semanas de tratamiento, esto permite una evaluación de la respuesta al tratamiento más óptima que las gammagrafías óseas o las radiografías simples (19).

Sin embargo, es una técnica cara, no ampliamente disponible y que expone al paciente a una significativa dosis de radiación (20). En las últimas guías sobre diagnóstico, seguimiento y tratamiento de HCL en pacientes menores de 18 años no se incluye el PET en la evaluación de extensión de enfermedad ni toma de decisiones (1).

3.7 CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Actualmente la Histiocitosis de Langerhans se clasifica en función de su extensión, tenemos HCL de un solo sistema en la que solo está involucrado un

órgano, como el hueso (ya sea un solo hueso o varios huesos), piel, ganglio linfático (no sería válido el ganglio linfático de drenaje de otra lesión de HCL), pulmones, hipotálamo-hipófisis / sistema nervioso central, u otros más raros como tiroides o timo. Por otro lado, si hay una afectación de dos o más órganos ya se habla de HCL multisistémica.

El tratamiento va a estar guiado por esta clasificación, HCL de sistema único (HCL-SS, del inglés Single System) se debe remitir inicialmente al especialista médico en función de la localización y presentación de las lesiones (1).

1. HCL ósea unifocal

Las lesiones óseas aisladas son las lesiones predominantes en HCL y puede producirse una regresión espontánea de las mismas. La toma de decisiones sobre el enfoque más adecuado para el tratamiento debe basarse en los síntomas clínicos, el tamaño y la localización. En muchas ocasiones, la extirpación completa de la lesión ósea para la toma de una biopsia diagnóstica puede dar lugar a la propia curación de la lesión sin necesidad de intervenciones posteriores. Indicaciones para tratamiento adicional incluyen la participación de huesos que soporten peso, compresión de médula espinal, deformidad, dolor intenso y la discapacidad funcional (1).

La extirpación completa de lesiones óseas está indicada en lesiones pequeñas (< 2cm) que se combine con la confirmación diagnóstica. Lesiones mayores de 5cm no está indicado puesto que aumenta el tamaño del defecto óseo, puede prolongar el tiempo de cicatrización y ocasionar defectos esqueléticos permanentes. En lesiones entre 2 y 5cm puede considerarse la biopsia y extirpación parcial como tratamiento (1).

En algunas ocasiones se utiliza una inyección intralesional de metilprednisolona para promover la curación. La inmovilización de la extremidad también puede ser considerada en algunos casos raros, junto con la fisioterapia (1).

Hay sitios anatómicos que son funcionalmente críticos y en los cuales se debe considerar terapia sistémica. La terapia está indicada en pacientes con lesiones que afecten a la base del cráneo, el hueso temporal, las órbitas y la columna vertebral, donde también hay afectación de los tejidos blandos adyacentes (1).

2. HCL ósea multifocal

Se presenta como múltiples lesiones óseas en el momento del diagnóstico, que rara vez se extiende a otros órganos. Sin embargo, la incidencia de reactivaciones es mucho mayor que en la enfermedad ósea unifocal (1).

Independientemente del enfoque terapéutico que puede ir desde la observación hasta la quimioterapia, se ha visto que la tasa de supervivencia está cerca del 100% en estos pacientes. Por lo tanto, el beneficio de las terapias debe

evaluarse en función de la localización, duración de enfermedad y riesgo de complicaciones permanentes y alteración de la calidad de vida.

El tratamiento más comúnmente utilizado para la HCL ósea multifocal consiste en una combinación de esteroides y vinblastina (VBL), que suele ser bien tolerada (1).

3. HCL multisistémica (MS-HCL)

Las principales complicaciones en estos pacientes es la afectación de órganos de riesgo que está relacionado con una mayor mortalidad en niños y una mayor incidencia de reactivación que produce morbilidad y complicaciones permanente que pueden darse en cualquier grupo de edad (1).

Los pacientes sin la participación de órganos de riesgo, aunque no tienen riesgo de mortalidad, necesitan terapia sistémica para controlar la actividad de la enfermedad, reducir las reactivaciones y reducir las consecuencias permanentes (1).

Se han diseñado varios protocolos internacionales para el tratamiento de MS-HCL: (i) el tratamiento estándar se basa en esteroides y VBL, (ii) la respuesta clínica después de las primeras 6 semanas de tratamiento es un buen marcador de la evolución de la enfermedad posterior. (iii) El tratamiento prolongado durante al menos 1 año reduce el riesgo de reactivaciones de la enfermedad (1).

- El tratamiento de primera línea se basa en la asociación de VBL 6 mg/m² i.v. bolo semanal durante 6 semanas, junto con prednisona 40 mg/m²/día administrado por vía oral en tres dosis divididas durante 4 semanas y luego disminuyendo durante las siguientes 2 semanas. Tras las primeras 6 semanas de tratamiento, se debe reevaluar el estado de la enfermedad y continuar el tratamiento en consecuencia. La evaluación de la respuesta a la enfermedad generalmente se clasifica como "mejor" en caso de resolución completa o regresión de la enfermedad, "peor" en caso de progresión de la enfermedad e "intermedio" en el caso de respuesta estable o mixta con nuevas lesiones en un sitio y regresión en otro sitio. Si la respuesta es buena, pero con alguna enfermedad activa en otros sitios, debe continuarse el tratamiento otras 6 semanas. En caso de una buena respuesta (especialmente en los órganos de riesgo) pero con alguna enfermedad activa todavía presente en otros sitios, el tratamiento con VBL y los esteroides deben continuarse durante otras 6 semanas con: VBL 6 mg / m² i.v. bolo semanal y prednisona 40 mg / m² / día por vía oral en tres dosis divididas durante 3 días a la semana. Uno o dos cursos intensivos de acuerdo con el programa mencionado anteriormente deben ser seguidos por terapia de mantenimiento por una duración total de hasta 12 meses con VBL 6 mg / m² i.v. bolo cada 3 semanas, y prednisona 40 mg / m² / día por vía oral en tres dosis divididas durante 5 días cada 3 semanas y se agrega 6 MP a una dosis de 50 mg / m² / día si existe afectación de órganos de riesgo (1).

- La segunda línea de tratamiento: en caso de una enfermedad refractaria con afectación hematológica o disfunción hepática es una situación rara pero potencialmente mortal. Se sugiere que dichos pacientes se remitan a un centro especializado. Las opciones terapéuticas incluyen quimioterapia de combinación con cladribina (2-CdA) y citarabina (Ara-C) o trasplante de células madre hematopoyéticas]. Si hay evidencia de progresión de la enfermedad en "órganos sin riesgo", se debe considerar el tratamiento con 2-CdA como monoterapia o incluso con cursos adicionales de una combinación de VBL y esteroides (1).

4. Complicaciones neurodegenerativas

Representan una situación compleja, dichos pacientes tienen que ser gestionados por un equipo multidisciplinar. Se han intentado varias terapias, pero con respuestas ocasionales. Las opciones que se barajan en el tratamiento son: ácido retinoico, tratamiento combinado con vincristina y Ara-C, inmunoglobulina intravenosa y cladribina. Hasta la fecha, las terapias intensivas no han mostrado ningún efecto y, por lo tanto, deben evitarse, especialmente porque pueden aumentar la morbilidad(1).

3.8 SEGUIMIENTO

Todos los pacientes deben ser seguidos durante un período de tiempo suficiente, definido como (i) al menos 5 años después del final de la terapia; o (ii) 5 años después de la última reactivación de la enfermedad, en aquellos que no recibieron terapia sistémica; o (iii) hasta que haya finalizado el crecimiento y el desarrollo puberal (1).

INDICACIÓN	EVALUACIÓN
Todos los pacientes	Evaluación de rutina a intervalos apropiados que incluyen: Historial de sed, poliuria, altura, peso, estado puberal, evaluación neurológica, FBC (CBC), enzimas hepáticas, albúmina
Afectación ósea	Radiografía orientada al área patológica a las 6 semanas, 3 y 6 meses y luego dependiendo de los hallazgos clínicos
- Vértebras	Control de la escoliosis, sobre todo en periodos de crecimiento rápido.

- Mandíbula	Control del desarrollo dental y crecimiento de la mandíbula.
Afectación pulmonar	Espirometría con regularidad (cada 6-12 meses) y si es patológica se realiza rayos X y tomografía computarizada de alta resolución.
Afectación endocrina con disfunción hipotálamo-hipófisis comprobada	RM craneal, repetida después de 1 año y luego a los 2, 4, 7 y 10 años.
Afectación del SNC	
- Con síntomas y signos neurológicos	Test neuropsicológicos, función cerebelosa y RM craneal; repetir dependiendo de los hallazgos clínicos y consejos especializados.
- Lesión identificada	Repetir RM craneal después de 6 semanas (en pacientes sintomáticos y aquellos con lesiones tumorales) y 3 meses.
- Si se han encontrado signos neurodegenerativos en la RM, incluso sin síntomas	La RM se repite después de 1 año y luego a los 2, 4, 7 y 10 años
Afectación hepática	Realizar una ecografía / RM de hígado o colangiografía y repetir según los hallazgos clínicos y los consejos de especialistas
Afectación del hueso /hueso temporal	Audiograma al final del tratamiento y reevaluación al inicio de la escuela y si desarrolla nuevos síntomas

Tabla 3. Protocolo de seguimiento.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos una revisión retrospectiva de la historia clínica de 7 pacientes diagnosticados de HCL en el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” durante el periodo de Enero de 2008 a Septiembre de 2017. La muestra consistió en 5 pacientes masculinos y 2 femeninos, con una media de edad de 5,85 años en el momento del diagnóstico (rango de 0 – 13 años).

Se revisaron las historias clínicas investigándose los siguientes parámetros:

- Órgano afectado en el momento del diagnóstico, diferenciando órgano de riesgo (hígado, bazo, sistema hematológico) o no de riesgo, así como la existencia de lesión de riesgo del SNC
- Afectación mono o multisistémica
- Presencia de afectación ósea diferenciándose afectación aislada (granuloma eosinófilo) o multifocal
- Utilización de RM de cuerpo entero en el momento del diagnóstico
- Utilización de RM de cuerpo entero en el seguimiento
- Evolución

Se revisaron todos los estudios de resonancia magnética realizados a los pacientes, incluyendo los estudios dirigidos a la valoración selectiva del órgano afecto y, de forma especial, los estudios de resonancia magnética de cuerpo entero realizados tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento. Adicionalmente se revisaron las secuencias potenciadas en Difusión (DWI) en busca de signos de actividad.

5. RESULTADOS

En la muestra analizada 3 de los pacientes presentaron afectación ósea aislada (Granuloma eosinófilo) en el momento del diagnóstico, HCL de afectación ósea aislada que involucra órganos de riesgo (OR) en 1 paciente. HCL de afectación ósea multifocal en 1 paciente y HCL multisistémica sin OR en 2 pacientes.

En cuatro de los pacientes se realizó resonancia magnética de cuerpo entero en el momento en el que se diagnosticó la HCL. En un paciente se realizó RM dirigida a la valoración del área afecta en el momento del diagnóstico y RM de cuerpo entero sólo en el seguimiento. En otro paciente, dada su edad (1 año), que hacía necesario realizar el estudio RM con sedación anestésica y el curso benigno de su enfermedad el seguimiento se realizó con ecografía del área afecta. La biopsia ósea como método diagnóstico se utilizó en 5 de los pacientes.

El seguimiento ha sido favorable en cinco de los pacientes, cuya evolución tanto clínica como radiológica ha sido buena, sin enfermedad activa. Por último, únicamente uno de los pacientes no se encuentra en seguimiento.

	Edad	Sexo	Edad de diagnóstico	Afectación	RM cuerpo entero al diagnóstico	RM cuerpo entero seguimiento
PACIENTE 1	14	H	13	HCL ósea unifocal (GE)	Sí	
PACIENTE 2	8	H	Neonatal	HCL multisistémica sin OR (sí lesión riesgo SNC)	Sí	Sí
PACIENTE 3	16	M	12	HCL ósea multifocal	No	Sí
PACIENTE 4	3	M	2	HCL ósea unifocal (GE)	Sí	
PACIENTE 5	3	H	1	HCL multisistémica sin OR	Sí	No (ecografía)
PACIENTE 6	20	H	10	HCL ósea unifocal (GE)	No	
PACIENTE 7	12	H	3	HCL ósea aislada sin OR (sí lesión riesgo SNC)	No	No (RM cerebral)

Tabla 4. Resumen de los datos analizados.

PACIENTE 1: HCL ósea unifocal

Granuloma eosinófilo localizado a nivel occipital de buena evolución, que termina remitiendo.

El diagnóstico de la lesión se realizó con RM dirigida al bultoma occipital y posteriormente se completó con RM de cuerpo entero para descartar afectación multisistémica, en el momento del diagnóstico (Marzo 2017).

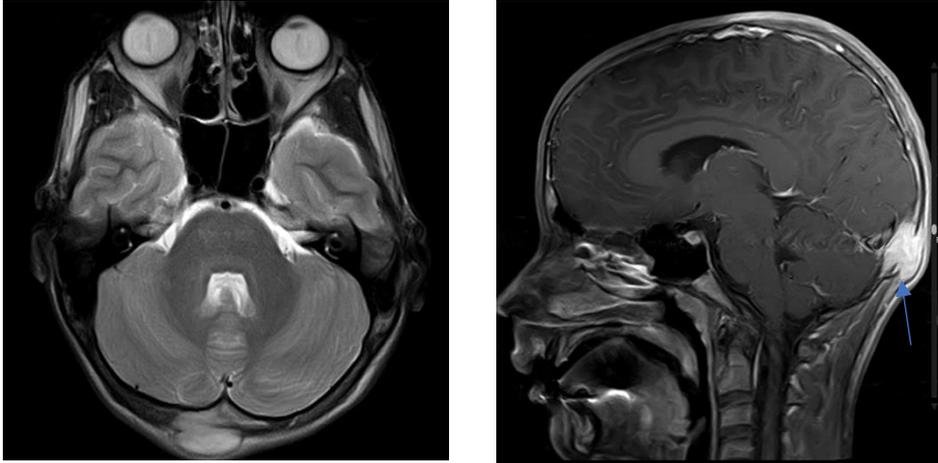


Figura 8: RM de diagnóstico inicial. Lesión ósea focal (Granuloma eosinófilo) en escama occipital, con rotura de la cortical de la tabla externa, sin extensión intracraneal. Corte axial potenciado en T2; (dcha) Corte sagital T1 con contraste (izq).



Figura 9. RM de cuerpo entero realizada en el momento del diagnóstico para excluir multifocalidad. Cortes coronales T1(dcha). Cortes coronales T2 con supresión grasa (izq). Se descarta afectación multifocal.

PACIENTE 2: HCL multisistémica sin OR (sí lesión de riesgo para SNC)

HCL neonatal con múltiples afectaciones óseas a nivel craneal (calota), pulmonar, SNC (hipotálamo, hipófisis).



Figura 10. TC realizada en el periodo neonatal que muestra patrón nodular difuso con múltiples quistes de diferente tamaño.

Se usa RM de cuerpo entero tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, también se emplean técnicas de difusión.

Las lesiones a nivel de hipotálamo e hipófisis remiten, pero tiene numerosas recaídas a nivel periférico (arcos costales, fémur izquierdo, rama ilio isquiática derecha), a nivel de base del cráneo (clivus) y región orbital. Tras un par de años hay remisión completa, pero aparece una nueva recaída en Septiembre del 2017 a nivel del húmero derecho que diagnostican mediante RM de cuerpo entero.



Figura 11. Afectación ósea multifocal. Serie ósea en periodo neonatal. Lesiones líticas múltiples en calota craneal y huesos largos.

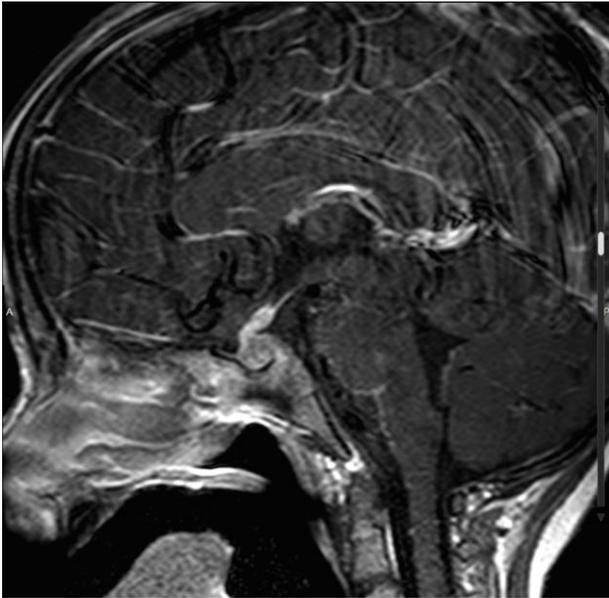


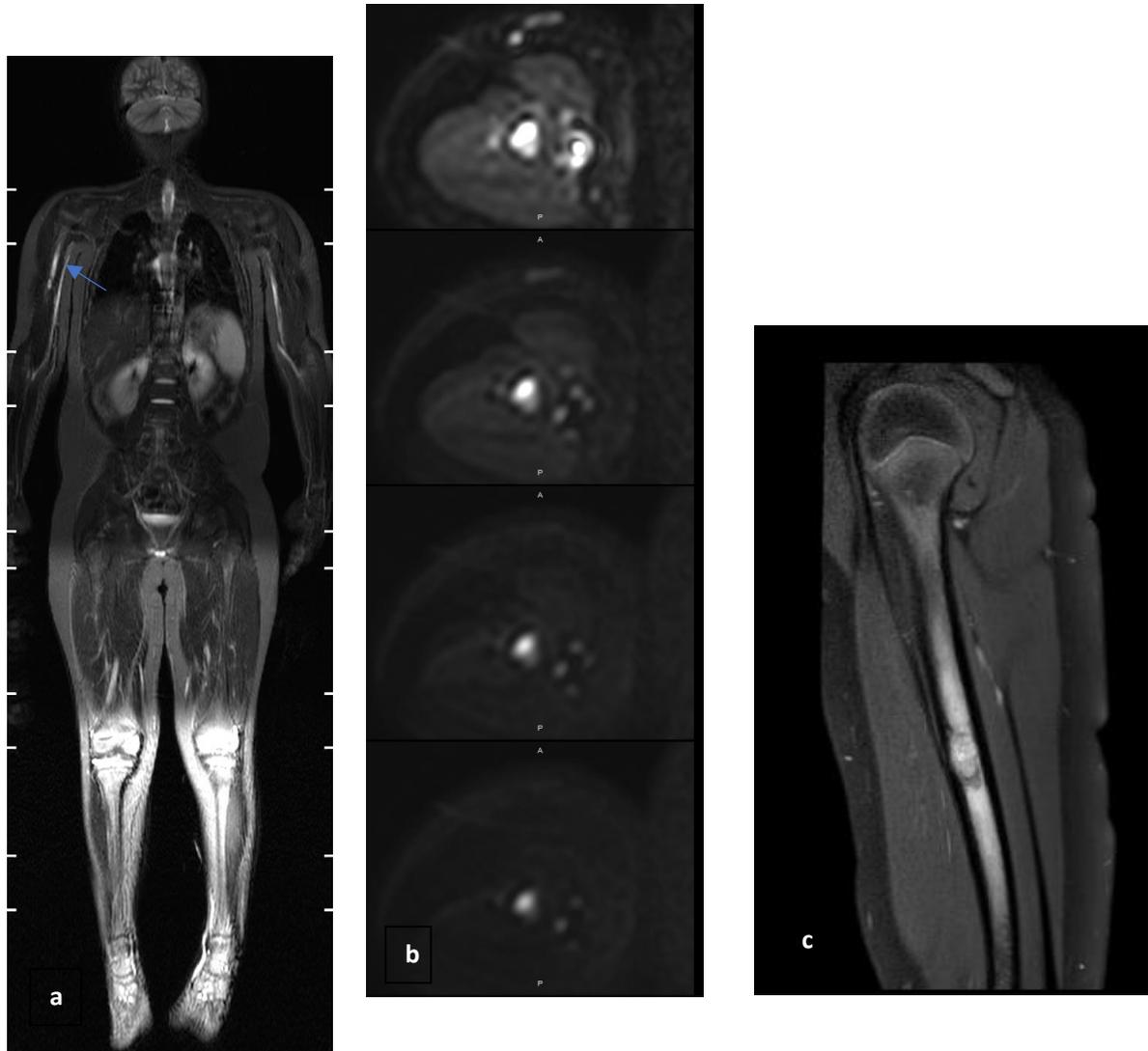
Figura 12. HCL neonatal. A los 4 años Diabetes Insípida. En la RM craneal se observa afectación del eje hipotálamo-hipofisario.

La RM de cuerpo entero muestra recaída ósea múltiple (ambos fémures, Iliaco izquierdo y tibias).



Figura 13. RM Cuerpo de cuerpo entero de seguimiento (6 meses). Recaída en iliaco derecho y fémur izquierdo (izq). La RM de difusión (dcha) Ayuda en la detección y confirma actividad de las lesiones (flechas).

Figura 14. Tras 3 años en remisión en la RM de cuerpo entero de seguimiento aparece lesión ósea en húmero derecho (flecha en a), confirmada con RM dirigida y secuencia DWI que muestra restricción de la difusión (b y c). Se solicita PET que confirma actividad de la lesión (no mostrado).



PACIENTE 3: HCL ósea multifocal

Lesión en clavícula derecha, diagnosticada (diciembre del 2013) por RM de la región, que termina remitiendo.

No se usa RM de cuerpo entero en el momento del diagnóstico, pero sí en el seguimiento.

Presenta múltiples recaídas ósea a nivel de cabeza de fémur derecho, ala iliaca izquierda y región posterior de acetábulo derecho. La evolución es buena, con ultimo control por RM de cuerpo entero en enero del 2018.

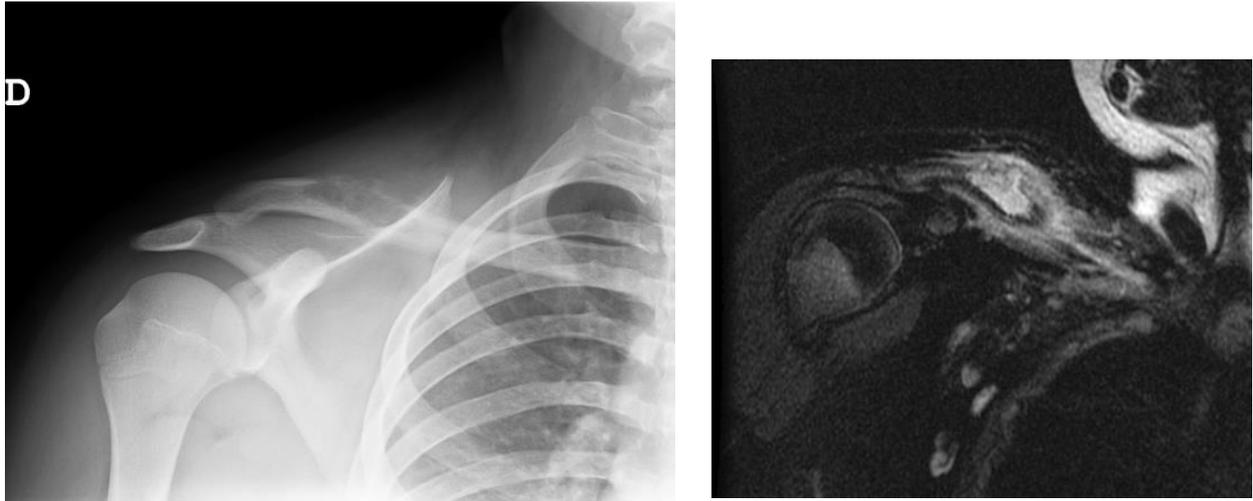


Figura 15. Afectación ósea en clavícula derecha al diagnóstico. Rx simple: lesión lítica insuflante en clavícula (dcha). La RM de la zona muestra lesión hiperintensa con rotura cortical y extensión en partes blandas (izq).

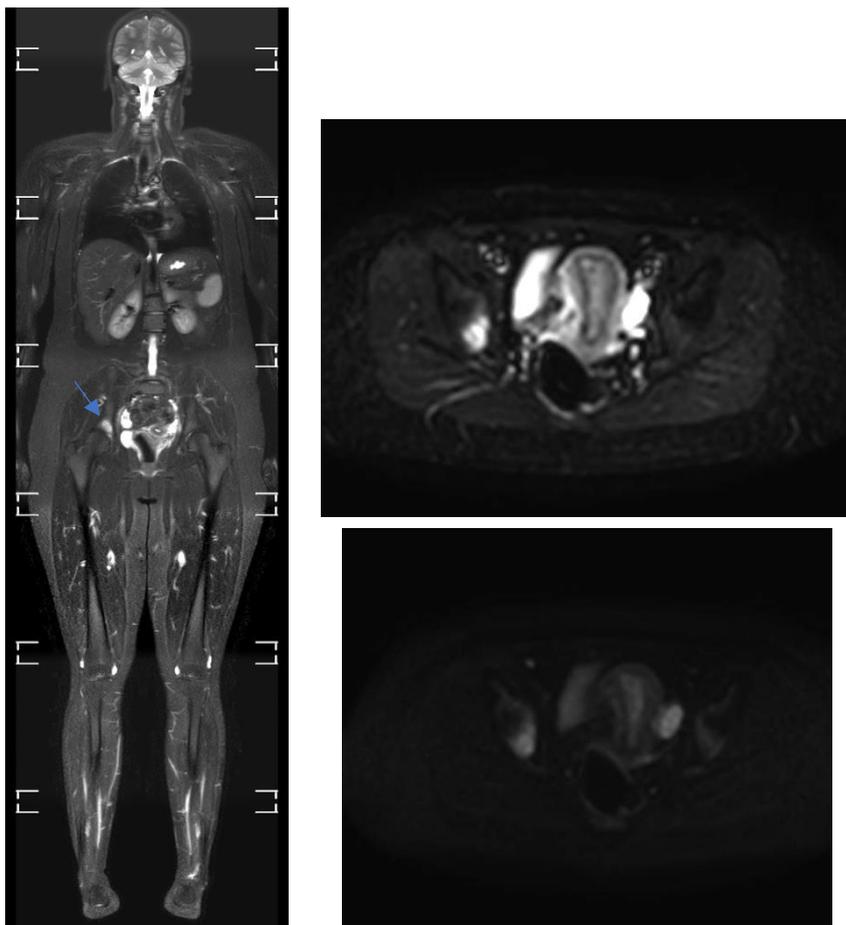


Figura 16. P 3. Recaída ósea en RM de seguimiento. RM de cuerpo entero lesión en acetábulo derecho (flecha en dcha). DWI: valores b 0 y b 800. La secuencia con b alto demuestra restricción de la difusión, confirmando actividad (izq).

PACIENTE 4: HCL ósea unifocal

Diagnosticada en noviembre del 2016 de granuloma eosinófilo en clavícula izquierda.

Se realiza RM de cuerpo entero en el momento del diagnóstico en el que se identifica la lesión de clavícula con signos de actividad en RM de difusión. Tiene buena evolución y se ve una reducción de las lesiones en la última resonancia en febrero de 2017.

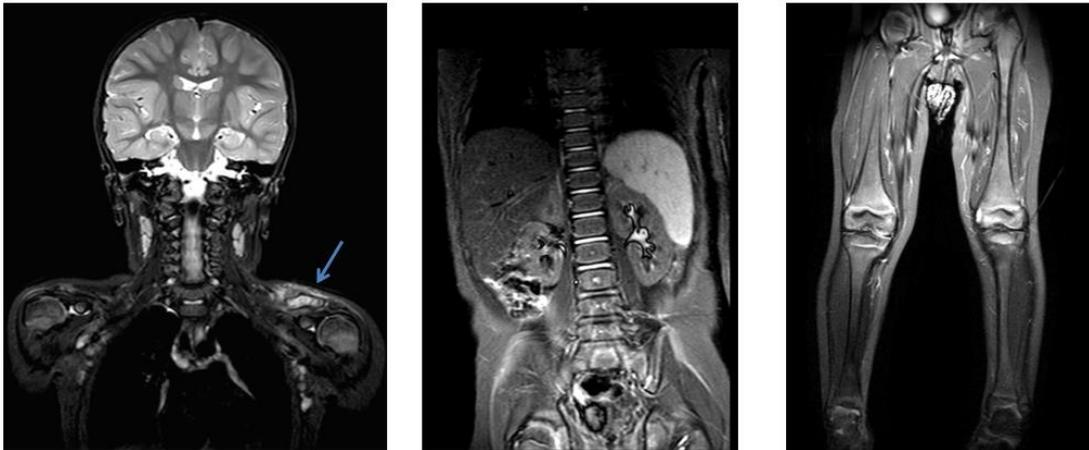


Figura 17. RM de cuerpo entero (se muestran los bloques por separado). Afectación ósea única en clavícula izquierda (flecha).

PACIENTE 5: HCL multisistémico sin OR

Diagnosticado en marzo de 2016 por lesión ósea en hueso temporal izquierdo, acompañado de afectación de partes blandas y piel.

Se hace RM de cuerpo entero en el momento del diagnóstico, y control por ecografía. La evolución es favorable, con un último control ecográfico en mayo del 2017.

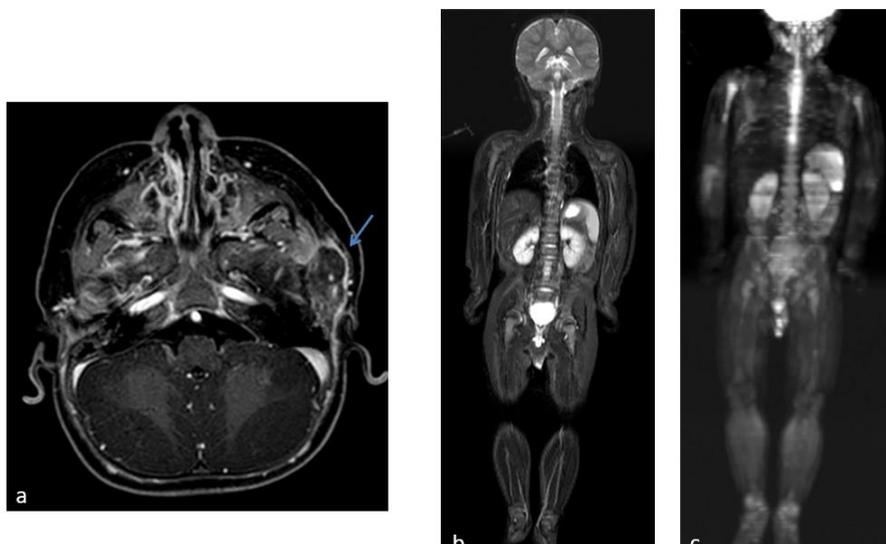


Figura 18. (a) RM del área clínicamente afectada confirma lesión ósea en temporal y arco zigomático izquierdo (flecha) La RM de cuerpo entero tras la biopsia descarta afectación multifocal Coronal STIR (b) DWI (c).

PACIENTE 6: HCL ósea unifocal

Granuloma eosinófilo en clavícula derecha diagnosticado en 2008. No se usa RM de cuerpo entero, uso de RM local al diagnóstico y seguimiento con Radiografías. Observándose resolución completa a los 8 meses. Última imagen en mayo del 2011.

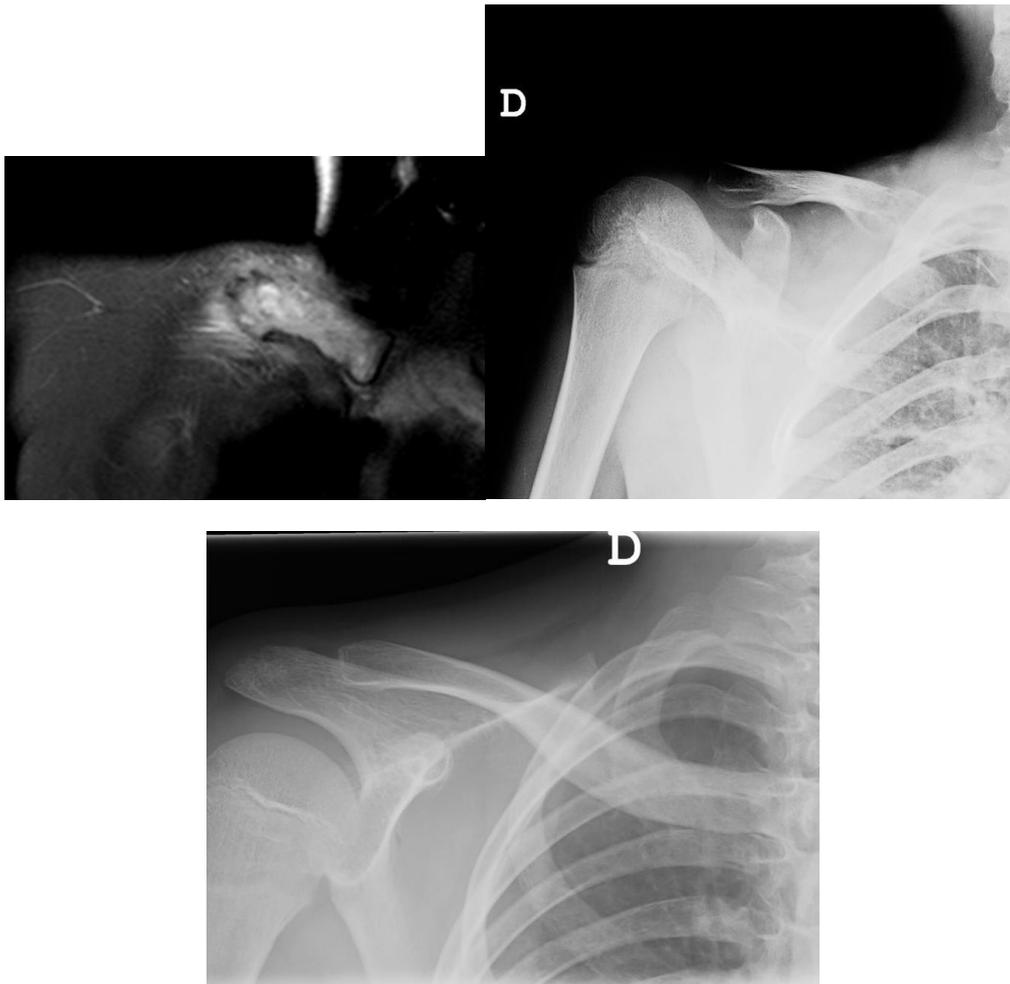


Figura 19. Granuloma eosinófilo clavícula derecha. Corte coronal T2 de RM en el momento del diagnóstico (arriba izq). Rx al diagnóstico (arriba dcha). Rx a los 6 meses. Resolución radiológica (abajo).

PACIENTE 7: HCL ósea unifocal de riesgo para SNC

Diagnosticado en 2008 por afectación ósea a nivel de la órbita izquierda, considerada lesión de riesgo para el SNC. En 2009 se le diagnostica de Diabetes Insípida que le siguen sin tratamiento, finalmente en 2013 se le diagnostica también de afectación del SNC con enfermedad neurodegenerativa.

No se usa RM de cuerpo entero en el momento del diagnóstico. Se usa RM cerebral de seguimiento.

La evolución es buena clínicamente, sin alteraciones en las pruebas de imagen en los últimos años.

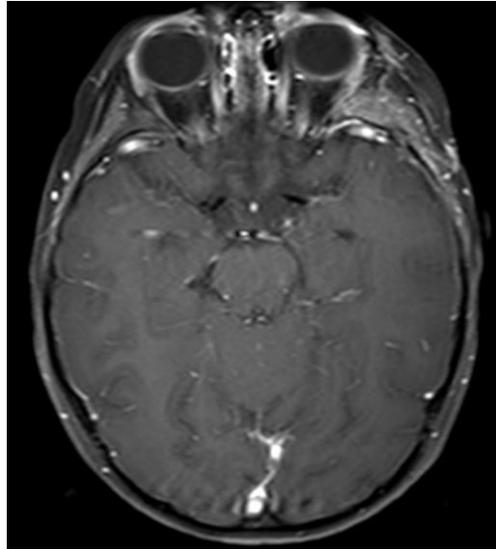


Figura 20. RM Corte axial T1 con contraste: Afectación de órbita izquierda.

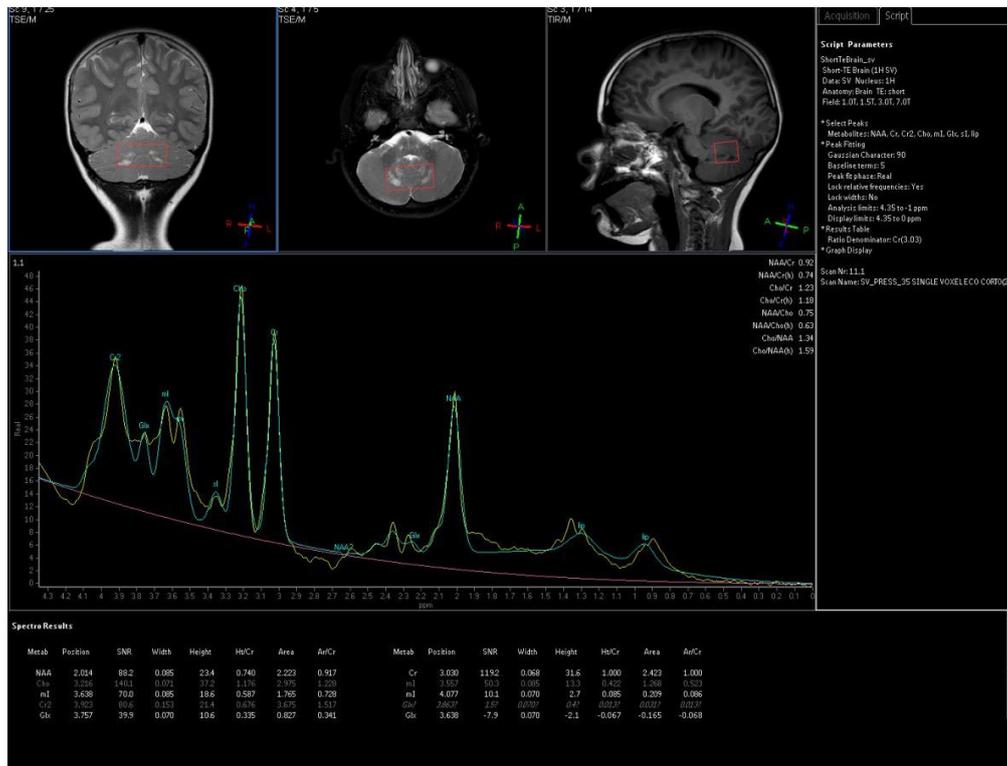


Figura 21. Afectación neurodegenerativa del SNC: Múltiples áreas de hiperseñal en protuberancia y sustancia blanca cerebelosa con espectro metabólico alterado.

6. DISCUSIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno histiocítico poco frecuente en la población general, con una mayor incidencia en niños. Consiste en una proliferación anormal de células de Langerhans que producen lesiones a cualquier nivel. La clínica es muy heterogénea y cualquier órgano se puede ver afectado, el hueso es el más comúnmente lesionado (80%), seguido de la piel, ganglios linfáticos, hígado, bazo, mucosa oral, pulmón y SNC(1). Aunque se ha visto que la edad puede influir en las áreas de afectación.

Los órganos considerados de riesgo incluyen el sistema hematológico, el bazo y el hígado, que denotan un peor pronóstico en el paciente. Los huesos craneales, a excepción de la bóveda craneal, son consideradas lesiones de riesgo para el SNC lo que significa una mayor probabilidad de desarrollo de complicaciones neurodegenerativas.

Según el grado de afectación clasificamos como: HCL de un solo sistema, en el que solo está involucrado un órgano o sistema, o HCL multisistémico en caso de que estén involucrados dos o más órganos o sistemas, con o sin la participación de órganos de riesgo

El diagnóstico se centrará en un contexto clínico y radiológico, seguido de un estudio histológico e inmunofenotípico del tejido lesional, mediante una biopsia, para confirmar la enfermedad.

Las lesiones óseas son la afectación más prevalente en la HCL y su diagnóstico se ha basado clásicamente en la radiografía simple, incluyendo la serie ósea para la valoración de extensión y seguimiento de enfermedad. Ante las múltiples lesiones que padecen este tipo de pacientes y la gran variedad de órganos afectados, el uso de RM de cuerpo entero supone un gran avance en su diagnóstico y seguimiento, con numerosas ventajas frente a otras técnicas diagnósticas convencionales.

La RM de cuerpo entero ofrece una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico inicial de HCL, ya que permite valorar en un solo estudio la afectación ósea multifocal, así como la posible afectación de otros órganos o sistemas. De esta manera, se reduce el tiempo de espera para el diagnóstico, el gasto en realizar múltiples exploraciones complementarias y fundamentalmente la reducción de la dosis de radiación recibida por este grupo de pacientes, que en su mayoría son menores de 18 años.

Las últimas guías publicadas sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la HCL todavía no incluyen la RM de cuerpo entero en su algoritmo diagnóstico, reservando la RM para el diagnóstico de la enfermedad neurodegenerativa, lesiones de riesgo del SNC o la valoración de la afectación hepática(1). El papel de la RM en la valoración ósea multifocal requiere de estudios más amplios, no habiéndose aceptado, todavía, como sustituto de la serie ósea radiológica dado su mayor coste, menor disponibilidad y necesidad de sedación en niños menores. Las recomendaciones de uso de las técnicas que utilizan radiaciones ionizantes se basan en el principio ALARA (“As Low As Reasonably Achievable”) es decir “tan bajo como sea razonablemente alcanzable”. En el seguimiento de

la HCL con afectación ósea se recomienda limitar la evaluación a la región anatómica inicialmente involucrada.

En nuestra serie, algunas de las recaídas de enfermedad fueron únicamente detectadas en la RM de cuerpo entero realizada durante el seguimiento, no habiendo sido sospechadas clínica ni radiológicamente. En dos de los pacientes las lesiones óseas recurrentes encontradas en la RM de cuerpo entero no eran identificables en la Rx simple, en uno de los casos se realizó estudio PET para su confirmación. En ambos casos, la detección de las lesiones en el estudio RM de cuerpo entero tuvo implicaciones en el tratamiento.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, que no permite obtener conclusiones definitivas sobre la utilidad de la RM de cuerpo entero en el manejo y seguimiento de la HCL. Por otro lado dada la corta edad de algunos de los pacientes, el seguimiento se realizó con otras técnicas de imagen, fundamentalmente ecografía, con el fin de evitar la sedación necesaria para realizar el estudio RM.

No obstante, la RM de cuerpo entero, incluyendo técnicas de difusión, se muestra como una técnica muy prometedora en el manejo de pacientes con HCL, ofreciendo en un solo paso el diagnóstico de la afectación ósea inicial, extensión en partes blandas, afectación ósea multifocal y posible afectación multisitémica. Se requieren series más amplias y seguimiento a largo plazo para poder obtener resultados definitivos.

7. CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de afectación ósea en la HCL se ha basado tradicionalmente en la radiografía simple, sin embargo, la RM parece jugar un papel importante dada su alta sensibilidad y especificidad.
2. La RM de cuerpo entero permite evaluar en un solo estudio la afectación multisistémica, lo que reduce el tiempo de espera hasta el diagnóstico, el gasto de realizar múltiples exámenes complementarios y disminuye la radiación recibida por el paciente.
3. En nuestra experiencia, la RM tiene un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de la HCL, ya que detecta la afectación ósea con una alta sensibilidad, y también proporciona buena información sobre la extensión extraósea.
4. Las imágenes ponderadas en difusión (DWI) constituyen una herramienta diagnóstica adicional, permitiendo además diferenciar las lesiones óseas activas de las inactivas.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riccardo Haupt, Milen Minkov, Itziar Astigarraga, Eva Schafer VN, Rima Jubran, R. Maarten Egeler, Gritta Janka, Dragan Micic, Carlos Rodriguez-Galindo, Stefaan Van Gool, Johannes Visser, Sheila Weitzman, Jean Donadieu and for the EHN. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:175–84.
2. McClain KL. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. 2018;1–32. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January, 2018.)
3. C. Gómez-Ruiz IB-M y GH-B. Granuloma eosinófilo óseo. Elsevier España, SL Semer. 2011;37(10):573–5. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January, 2018.)
4. Ablá O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-caballero L, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–82.
5. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent Consequences in Langerhans Cell Histiocytosis Patients: A Pilot Study from the Histiocyte Society - Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(5):438–44.
6. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E. Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* [Internet]. 1999;94(12):4195–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590064>
7. Gorman MF, Hermiston M, Matthay KK. Langerhans Cell Histiocytosis. *Clin Endocr Oncol Second Ed* [Internet]. 2008;325–30. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html
8. Badalian-Very G, Vergilio JJA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* [Internet]. 2010;116(11):6–8. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/11/1919.short>
9. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:228–33.
10. McClain KL. Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of bone in children and adolescents. 2018;1–10. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January, 2018.)

11. Álvarez López MÁ, Garnacho Saucedo G, Salido Vallejo R, Rangel Mendoza Y, Moreno Giménez JC, Vélez García Nieto AJ. Histiocitosis congénita autolimitada (Hashimoto-Pritzker) de presentación solitaria. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2011;39(4):187–9.
12. Roden AC, Yi ES. Pulmonary langerhans cell histiocytosis: An update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:230–40. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January, 2018.)
13. Berres M-L, Lim KPH, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. *BRAF-V600E* expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med* [Internet]. 2014;211(4):669–83. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20130977>
14. Sánchez-Torres LJ, Bueno-Quiñones BO, Castellanos- Cervantes A, Santos-Hernández M, Azpilcueta-García J E-VA. Caracterización radiológica del granuloma eosinofílico. *An Radiol México*. 2014;13:267–76.
15. De La Hoz Polo M, Rebollo Polo M, Fons Estupiña C, Muchart López J, Cruz Martínez O. Neuroimagen de la histiocitosis de células de Langerhans en el sistema nervioso central pediátrico. *Radiología*. 2014;57(2):123–30.
16. F. Pozo Piñon, R. Garcia Barredo, V. Fernández Lobo, E. herrera romero, A. B. Barba Arce, H. Vidal Trueba, A. Garcia- Bolado AC. MRI IN LANGERHANS CELL HYSTIOCYTOSIS : Is it useful ? And why ? *Electron Present Online Syst Eur Soc Radiol*. 2018;1–24.
17. Raissaki M, Demetriou S, Spanakis K, Skiadas C, Katzilakis N, Velivassakis EG, et al. Multifocal bone and bone marrow lesions in children — MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2017;47(3):342–60.
18. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(5):342–52.
19. Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C, Remy P, Martin-Duverneuil N, Samson Y, et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: Results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol*. 2008;255(4):575–80.
20. Michelle Phillips, Carl Allen, Paul Gerson and KM. Comparison of FDG-PET Scans to Conventional Radiography and Bone Scans in Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:97–101.