

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2649>

## Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México

### Langerhans histiocytosis. Experience in pediatric age of 7 years in a concentration hospital in Mexico.

Arturo García Galicia,<sup>1</sup> Esmeralda Gracián Castro,<sup>2</sup> María Guadalupe Pérez Dorantes,<sup>3</sup> Vanessa Terán Cerqueda,<sup>4</sup> Álvaro José Montiel Jarquín,<sup>5</sup> Nancy Rosalía Bertado Ramírez<sup>6</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que afecta múltiples órganos y/o sistemas. No se encuentran descripciones de la experiencia en los hospitales mexicanos de concentración.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes con HCL en un hospital de concentración en Puebla, México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en un hospital de 3er nivel de atención médica durante 2014 a 2021. Se revisaron expedientes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico histopatológico de HCL. Se utilizó estadística descriptiva.

**RESULTADOS:** Se evaluaron expedientes de 13 pacientes, 61.5% mujeres, edad media de 41.23 meses (DE 48.29), y 12(92.3%) con enfermedad multisistémica. Del total, 8(61.5%) requirieron tratamiento de segunda línea o más. Se observaron 2(14.2%) defunciones por progresión de la enfermedad y 1(7.14%) por complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**CONCLUSIONES:** Se registraron 13 casos de HCL en niños en 7 años, es una enfermedad de mayor frecuencia en niños. La edad media de presentación fue 41.23 meses; predomina en género femenino. La mortalidad global fue de 23% con seguimiento medio de 34.15 meses. La enfermedad multisistémica de alto riesgo fue la más frecuente con 61.5%, mortalidad de 37.5% y seguimiento medio de 32 meses.

**PALABRAS CLAVE:** Histiocitosis de Células de Langerhans, Resultado del Tratamiento, Características de la Población.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that affects multiple organs and/or systems. There are no descriptions of the experience in Mexican referral hospital

**OBJECTIVE:** To describe the clinical characteristics and response to treatment of patients with LCH.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive, retrospective and longitudinal study was conducted in a tertiary health care center during 2014 to 2021. Files of pediatric patients with histopathological diagnosis of LCH were reviewed. Descriptive statistics were used.

**RESULTS:** Records of 13 patients were evaluated, 61.5% women, mean age 41.23 months (SD 48.29), and 12(92.3%) with multisystem disease. Of the total, 8(61.5%) required second-line treatment or more. There were 2(14.2%) deaths due to disease progression and 1(7.14%) due to complications of hematopoietic progenitor cell transplantation.

<sup>1</sup> Médico Pediatra. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

<sup>2</sup> Médico Pasante del Servicio Social.

<sup>3</sup> Médico Hematólogo.

<sup>4</sup> Médico Hematólogo Pediatra.

<sup>5</sup> Médico Cirujano General. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

<sup>6</sup> Médico Neuróloga.

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho". Puebla, México.

**Recibido:** 11 de enero 2024

**Aceptado:** 27 de mayo 2024

#### Correspondencia

Álvaro José Montiel Jarquín  
dralmoja@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

García-Galicia A, Gracián-Castro E, Pérez-Dorantes MG, Terán-Cerqueda V, Montiel-Jarquín AJ, Bertado-Ramírez NR. Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 570-576.

**CONCLUSIONS:** There were 13 cases of LCH in children in 7 years, it is a more frequent disease in children. The mean age of presentation was 41.23 months; predominantly female. Global mortality was 23%, mean follow-up of 34.15 months. High-risk multisystemic disease was the most frequent with 61.5%, mortality of 37.5% and mean follow-up of 32 months.

**KEYWORDS:** Histiocytosis, Langerhans-Cell, Treatment Result, Population Characteristics.

## ANTECEDENTES

La histiocitosis de las células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que afecta múltiples órganos y/o sistema en niños y adultos. Se caracteriza por el acúmulo de células dendríticas inmaduras en los sitios de lesión. En los niños, la afección es frecuente y predomina en el género masculino con respecto al femenino con una relación 2:1.<sup>1,2</sup>

Dentro de los factores de riesgo se describen las infecciones urinarias durante el embarazo, transfusiones sanguíneas durante la infancia, antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, fertilización *in vitro*, entre otros. La suplementación con vitaminas, vacunación completa y la raza negra son factores protectores para la aparición de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

La HCL se clasifica en enfermedad unisistémica y multisistémica, esta última puede ser de riesgo bajo y alto. La enfermedad multisistémica de riesgo alto afecta hígado, bazo y/o médula ósea.<sup>5,6</sup>

El diagnóstico es clínico, radiológico y se confirma con desde la perspectiva histopatológica. El tratamiento médico es con esteroides tópicos, radio y/o quimioterapia, y el quirúrgico depende del estadio de la enfermedad.<sup>5,7</sup>

El pronóstico depende también del estadio de la enfermedad, la supervivencia es del 100% en la enfermedad unisistémica; en la multisistémica la recurrencia es del 20%, la mortalidad menor al 50% a 5 años.<sup>2,8</sup>

En México existen datos epidemiológicos escasos de los pacientes con este tipo de trastorno histiocítico, es necesario conocer características clínicas, tratamientos empleados y respuesta al mismo, con el fin de ampliar los conocimientos sobre esta patología para poder dar un diagnóstico y tratamiento oportunos y poder prevenir algunas complicaciones reversibles.

## OBJETIVO

Describir las características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans en un hospital de tercer nivel de atención médica durante los años 2014 a 2021.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, en pacientes atendidos en un hospital de 3er nivel de atención médica durante el período 2014 a 2021. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de HCL de cualquier edad, ambos sexos, con expedientes clínicos completos.

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos, las variables utilizadas fueron: edad, sexo, estratificación del riesgo, órgano de riesgo y tratamiento empleado.

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, medias, desviación estándar para las cuantitativas continuas. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador Kaplan-Meier. El análisis estadístico fue realizado en el programa estadístico SPSS, v. 25 para Windows. Los datos obtenidos fueron utilizados únicamente con fines científicos y en todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes. Este protocolo fue debidamente autorizado por el comité de ética e investigación de la unidad médica participante.

## RESULTADOS

Se evaluaron expedientes de 14 pacientes. Se excluyó un paciente femenino por exceder la edad (360 meses, 30 años); su diagnóstico fue a los 24 años.

De los 13 pacientes incluidos en el estudio, fueron 8(61.5%) mujeres y 5(38.5%) hombres. La edad media de presentación fue de 41.23 (DE  $\pm$  48.29) meses.

El lugar de origen de los pacientes fue: 10(76.9%) pacientes del Estado de Puebla, 2(15.3%) pacientes de Tlaxcala y 1(7.6%) paciente de Oaxaca.

Se detectó 1(7.7%) paciente con enfermedad unisistémica, 4(30.8%) con enfermedad multisistémica de bajo riesgo y 8(61.5%) con enfermedad multisistémica de alto riesgo. Los detalles se muestran en el **Cuadro 1**.

Respecto al tratamiento de primera línea: 11(84.6%) pacientes recibieron vinblastina y prednisona. Se valoró el tipo de respuesta, de

los cuales 6(46.2%) respondieron de forma regresiva al tratamiento. Los detalles se explican en el **Cuadro 2**.

Respecto al tratamiento de segunda línea, 10(76.9%) recibieron tratamiento, 7(53.8%) recibieron vinblastina/prednisona/metotrexato (Protocolo A) y 2(15.4%) recibieron epirubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona (Protocolo B). Sólo 1(7.7%) paciente recibió subsecuentemente durante los 6 años de seguimiento: etopósido/dexametasona, protocolo A, protocolo B y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; falleció por complicaciones de este trasplante a los 7 años. Los detalles con respecto a la estratificación, respuesta al tratamiento y reactivación de la enfermedad se muestran en el **Cuadro 2**.

El tiempo medio de seguimiento en los pacientes fue de 34.15 (DE  $\pm$  21.61) meses. El paciente de más reciente diagnóstico fue con dos meses de seguimiento, y el de mayor tiempo fue de 6.5 años.

Se registraron 2(14.2%) defunciones por progresión de la enfermedad (2 y 16 meses de seguimiento) y 1(7.14%) por complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; 4(30.8%) están en fase de mantenimiento y 6(46.2%) en vigilancia.

La supervivencia global en meses y los detalles se muestran en la **Figura 1**.

Así también, los detalles en cuanto a supervivencia por estratificación y tratamiento de los pacientes se muestran en las **Figuras 2 y 3**.

## DISCUSIÓN

Las lesiones de la HCL pueden ser únicas o múltiples, y pueden poner en riesgo la vida de los pacientes<sup>9,10</sup>. Por ello deben conocerse las manifestaciones clínicas, que pueden ser

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes con HCL incluidos en el estudio

Caso	Sexo	Edad (meses)	Órgano afectado	Estratificación	Riesgo a SNC
1	M	168	Ganglios	Unisistémica	-
2	F	9	No	Multisistémica de bajo grado	+
3	F	60	No	Multisistémica de bajo grado	-
4	M	24	No	Multisistémica de bajo grado	-
5	M	24	No	Multisistémica de bajo grado	-
6	F	48	Hígado	Multisistémica de alto grado	-
7	F	3	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
8	F	4	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
9	F	12	Hígado y bazo	Multisistémica de alto grado	-
10	F	24	Hígado	Multisistémica de alto grado	-
11	M	4	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
12	F	108	Hígado	Multisistémica de alto grado	+
13	M	48	Hígado	Multisistémica de alto grado	+

M: masculino, F: femenino, MO: médula ósea, SNC: sistema nervioso central, -: negativo, +: positivo.

lesiones cutáneas, pulmonares, endócrinas y hematológicas principalmente<sup>11-12</sup>, y la respuesta al tratamiento, que depende de la extensión y severidad en que se presente la enfermedad.<sup>13</sup>

En este estudio se observó un predominio en el género femenino con respecto al masculino, a razón de 1.6:1. Algunos autores reportan un rango de presentación mayor en hombres con respecto a las mujeres, a razón de 2:1.<sup>14,15</sup> Esta diferencia radica probablemente en el número reducido de pacientes estudiados.

Puede afectar a cualquier edad, sin embargo, es más frecuente en menores de 18 años. La edad media reportada en la bibliografía es de 37 meses en niños<sup>15,16</sup>, mientras que en esta población fue de 41.23 meses. Son necesarios más estudios para verificar si esta variación en la edad del diagnóstico no corresponde a un retraso en el diagnóstico respecto con el inicio de los síntomas.

En cuanto a la afectación de número y tipo de órganos, la mortalidad se incrementa en el caso de órganos de grado alto como puede ser

hígado, bazo y/o médula ósea.<sup>17</sup> En este estudio se encontró que 8(61.5%) pacientes tenían enfermedad multisistémica de alto grado, lo que ocasionó el 37.5% de las defunciones.

Los pacientes con HCL reciben como tratamiento de primera línea prednisona y vinblastina, o vincristina, prednisona y metotrexato. Algunos estudios reportan una reactivación del 25 al 29% y una supervivencia del 88%.<sup>18-19</sup> De los pacientes de primera línea que recibieron vinblastina y prednisona, 1(9.1%) paciente se mantuvo estable mientras que 6(54.5%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad

Como tratamiento de segunda línea, los pacientes reciben doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona reportando una supervivencia del 94.4%.<sup>3</sup> En la respuesta al tratamiento de segunda línea, 8(61.5%) pacientes tuvieron regresión de la enfermedad y 1(7.7%) paciente se mantuvo estable.

La literatura reporta la reactivación global de la enfermedad en 29.7% al 45% de los

**Cuadro 2.** Respuesta al tratamiento de primera y segunda línea

Estratificación	Edad (meses)	Sexo	Tratamiento	Respuesta al tratamiento
Unisistémica	168	M	1ra línea: PDN + TDM	Regresión
			2da línea: VBL + PDN	Estable
Multisistémica de bajo riesgo	9	F	1ª línea: VBL + PDN	Regresión
			2ª línea: Protocolo B	Regresión
	60	F	1ª línea: VBL + PDN	Progresión
			2ª línea: Protocolo A	Regresión
	24	M	VBL + PDN	Progresión
			1ª línea: VBL + PDN	Regresión
	24	M	2ª línea: Protocolo A	Regresión
			1ª línea: VBL + PDN	Progresión
	48	F	2ª línea: Protocolo A	Regresión
			VBL + PDN	Progresión
Multisistémica de alto riesgo	4	F	1ª línea: VBL + PDN	Progresión
			2ª línea: Protocolo A + B	Regresión
	12	F	1ª línea: VBL + PDN + MTX	Regresión
			2ª línea: Otro	Regresión
	24	F	VBL + PDN	Regresión
			4	M
	108	F	1ª línea: VBL + PDN	Regresión
			2ª línea: Protocolo A	Regresión
48	M	1ª línea: VBL + PDN	Regresión	
		2ª línea: Protocolo A	Regresión	

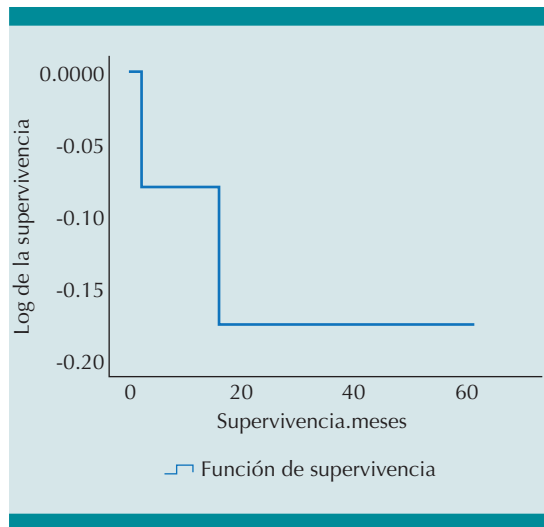
M: masculino, F: femenino, PDN: prednisona, TDM: Talidomida, VBL: vinblastina, MTX: metotrexato.

pacientes.<sup>3,20</sup> En este estudio se encontró una reactivación mayor (53.8%).

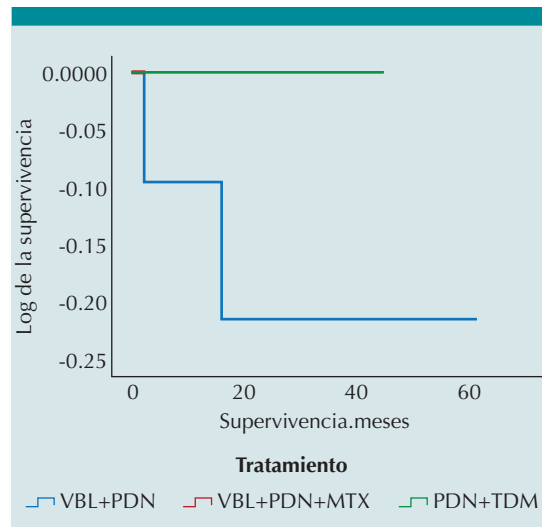
La mortalidad registrada en algunos estudios es de 55% con trasplante de células hematopoyéticas<sup>3</sup>, sin embargo, otros estudios reportan una supervivencia de 97% y los pacientes que tienen afectación a hígado y bazo incrementan significativamente la mortalidad.<sup>20</sup> En este estudio fallecieron 3 pacientes, el 66.6% por la enfermedad multisistémica de alto grado con

daño a 3 órganos de alto riesgo y el 33.3% por complicaciones derivadas del trasplante.

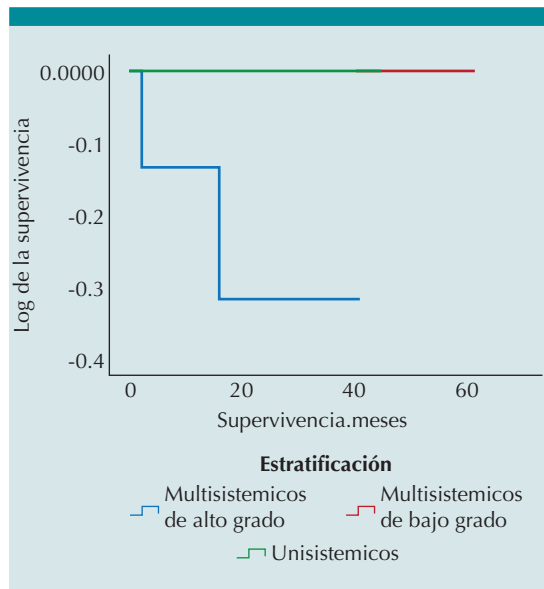
Hay varias limitaciones a considerar en este estudio, es importante mencionar que se requiere de un seguimiento mayor de los pacientes. Otra limitación es el número pequeño de la muestra, sin embargo, esta es una patología muy rara y la población reclutada fue la atendida durante los últimos 7 años en un hospital de concentración de la región centro sur del país. Al revisar la



**Figura 1.** Supervivencia global de los pacientes con HCL.



**Figura 3.** Supervivencia de los pacientes con HCL de acuerdo con el tratamiento de la enfermedad.



**Figura 2.** Supervivencia de los pacientes con HCL de acuerdo con la estratificación de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La HCL es una enfermedad de mayor frecuencia en edad pediátrica. La edad media de presentación fue 41.23 meses; predomina en género femenino. La mortalidad global fue de 23% consiguiendo medio de 34.15 meses. La enfermedad multisistémica de alto riesgo fue la más frecuente con 61.5%, mortalidad de 37.5% y seguimiento medio de 32 meses.

## REFERENCIAS

- Emile JF, Ablá O, Fraitag S, Home A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasm of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672-81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(6): 1035-1044. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.059
- Astigarraga I, García a-Obregón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, et al. Histiocitosis de células de Langerhans. Avances en la patogenia y práctica clínica. *An Pediatr*. 2022; 97(2): 130.e1-130.e7. doi: 10.1016/j.anpedi.2022.05.002.
- Bello-Lopez LJ, Moraleda-Jiménez JM. Pregrado de Hematología. En: Sociedad Española de Hematología y Hema-

literatura mexicana no se encontraron estudios similares para comparar los resultados de este estudio, por lo que únicamente se compara con literatura internacional.

- toterapia. *Patología del Sistema Mononuclear Fagocítico*. 4th ed. España: Luzán; 2017. p. 468-70
5. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2): 379-84. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70517-7.
  6. McClain K. Histiocytic disorders: insights into novel biology and implications for therapy of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1): 395-399. doi: 10.1182/hematology.2020000159
  7. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018; 109(12): 3707-3713. doi: 10.1111/cas.13817.
  8. Hermiston ML. Double trouble for Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2021; 137(13): 1705-1706. doi: 10.1182/blood.2020009251.
  9. Jayachandran S, Balaji N. Langerhans Cell Histiocytosis. *WJOUR*. 2011; 2(1): 57-62. doi: 10.5005/jp-journals-10015-1055.
  10. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015; 29(5): 853-73. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.005.
  11. Dávalos M, Venegas A, Velasco L, Ramírez AG, Durán C. Dermatitis en el área del pañal sin respuesta a tratamiento convencional. ¿Sospecha de abuso sexual? *Acta pediátr Méx*. 2023;44(1):23-8. doi: <http://dx.doi.org/10.18233/apm44no1pp23-282504>
  12. Corcuera CT, Garza R, González L, Velasco L. Histiocitosis de células de Langerhans senescentes. Informe de caso. *Acta pediátr Méx*. 2016;37(2):94. doi: <http://dx.doi.org/10.18233/apm37no2pp94-101>
  13. Morán E, Durán C, Orozco L, Palacios C, Sáez M, García MT. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. *DQMQ*. 2017; 16(1): 36-42.
  14. Lian C, Lu Y, Shen S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget*. 2016; 7(14): 18678-83. doi: 10.18632/oncotarget.7892.
  15. Hashimoto K, Nishimura S, Sakata N, Inoue M, Sawada A, Akagi M. Treatment Outcomes of Langerhans Cell Histiocytosis: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(4): 356. doi: 10.3390/medicina57040356
  16. Widodo I, Sahara N, Dwianingsih EK, Ferronika P. Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum. *Dermatol Reports*. 2020; 12(2): 8777. doi: 10.4081/dr.2020.8777.
  17. Ong AA, Rosi-Schumacher M, Pizzuto M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Skull. *Ear Nose Throat J*. 2021; 100(4): 219-221. doi: 10.1177/0145561319869605.
  18. Barrios K, Patiño O, Muñoz N, Moneriz C. Congenital Langerhans cell histiocytosis. *Biomedica*. 2020; 40(3): 464-471. doi: 10.7705/biomedica.5150.
  19. McClain KL, Allen CE. *Williams Hematology*. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M, editor. *Inflammatory and Malignant Histiocytosis*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1-40.
  20. Abla O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 565-70. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.565