

Histiocitosis de Langerhans y panhipopituitarismo en adulto. Reporte de caso

CINDY CARVAJAL MOYA¹, JESÚS DÍAZ ARACENA², ANTONIO ZAPATA PIZARRO³, ELENA LISOTT DE MORO⁴, EDGARDO MANCILLA SIERPE⁵, CECILIA CARRASCO HARTARD⁶

Langerhans histiocytosis and panhypopituitarism in adults. Case report

Langerhans-cells Histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by the clonal proliferation of immature dendritic cells that locally or diffusely infiltrate different systems, mainly affecting children. We present the case of a 38-year-old man with a long-standing history of multiple tooth loss without association with trauma, smoking, or poor dental hygiene. Skull computed tomography (CT) showed multiple lytic jaw lesions. Jaw biopsy and immunohistochemical results were compatible with the finding of LCH. The patient evolved with polyuria, polydipsia, and nocturia, confirming the presence of diabetes insipidus and panhypopituitarism through hormonal studies. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain shows a hypothalamic neoplasm with infundibular involvement and an image suggestive of a pituitary granuloma. The treatment consisted of maxillobuccofacial defocusing, hormonal supplementation, chemotherapy, and radiotherapy with favorable evolution.

(Rev Med Chile 2023; 151: 659-664)

Key words: Histiocytosis, Non-Langerhans-Cell; Hipopituitarismo; Hypothalamic Neoplasms; Tooth Loss.

RESUMEN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una enfermedad poco común caracterizada por la proliferación clonal de células dendríticas inmaduras que infiltran de forma local o difusa a distintos sistemas, y que afecta principalmente a niños. Presentamos el caso de un hombre de 38 años con historia de caída de múltiples piezas dentales de larga data, sin asociación a traumatismo, tabaquismo ni a mala higiene dental. Tomografía Computada (TC) de cráneo que mostró múltiples lesiones líticas mandibulares. El resultado de biopsia mandibular e inmunohistoquímica eran compatibles con el hallazgo de HCL. Durante su evolución, cursa con poliuria, polidipsia y nicturia, confirmando mediante estudio hormonal diabetes insípida y panhipopituitarismo. Resonancia Magnética (RM) cerebral muestra neoplasia hipotalámica con compromiso infundibular e imagen sugerente de granuloma hipofisario. Se decide defocación maxilobucofacial, suplementación hormonal, junto con quimioterapia y radioterapia. El paciente evolucionó favorablemente.

Palabras clave: Histiocitosis de Células de Langerhans; Pérdida de Diente; Hipopituitarismo; Neoplasias Hipotalámicas.

¹Residente Medicina Interna, Universidad de Antofagasta, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

²Interno de Medicina, Universidad de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

³Endocrinólogo, Hospital Regional Leonardo Guzmán, Antofagasta, Profesor Asistente U. de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

⁴Hematóloga, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

⁵Anatomo patólogo, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

⁶Residente imagenología; Universidad de Antofagasta, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

No hubo apoyo financiero de ninguna índole.

Recibido el 30 de noviembre de 2022, aceptado el 17 de julio de 2023.

Correspondencia a:

Dra. Cindy Carvajal
Azapa 5935 Antofagasta, Chile.
cindy.carvajal@live.com

Las histiocitosis de células de Langerhans (HCL) son un grupo de enfermedades heterogéneas que presentan un comportamiento biológico variable y de etiología aún desconocida, su incidencia era alrededor 1 a 2 casos por 1 millón de habitantes, pero que ha ido en aumento en el último tiempo, presentándose con más frecuencia en adultos¹⁻³. Sus manifestaciones clínicas son secundarias a la infiltración celular del sistema mononuclear fagocítico a diferentes órganos, que van desde lesiones indolentes hasta compromiso sistémico; el compromiso óseo es el más frecuente, sin embargo, en 25% presenta alteraciones endocrinas, estas alteraciones pueden aparecer tanto en el comienzo de la enfermedad como en el transcurso de ésta^{4,5}. A continuación, presentamos un caso de un hombre joven que debutó con caída de múltiples piezas dentales como manifestación de HCL, pero que en el transcurso de su enfermedad cursó con panhipopituitarismo.

Descripción del caso

Paciente masculino de 38 años, sin antecedentes mórbidos relevantes, consulta al servicio de urgencia por cuadro de 1 año de evolución caracterizado por historia de caída de múltiples piezas dentales (1°, 2°, 3° molar superior izquierdo, 3° molar superior derecho e inferior bilateral); sin asociación a traumatismo, tabaquismo ni a mala higiene dental. En el último mes presenta recesión gingival y dificultad al masticar. Al examen físico destaca movilidad aumentada en dientes posteriores de maxilar y mandíbula, asociado a gingivitis severa y halitosis. Radiografía panorámica destaca lesiones múltiples en cuerpo mandibular bilateral de tipo sacabocado (Figura 1 A). Estudio complementario con TC de cráneo mostró múltiples lesiones líticas óseas bilaterales en mandíbula, maxilar, hueso temporal izquierdo y región cigomática esfenoidal ipsilateral. En el estudio histopatológico, la biopsia mandibular presentó focos de infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario, micro granulomas en tejido conectivo fibroso y focos hemorrágicos compuestos por células histiocíticas. La inmunohistoquímica presentó marcadores positivos para CD1a, CD68 y S100 (Figura 1 B). Estudio de extensión en cinti-

grama óseo se observó aumento de actividad osteoblástica en esqueleto axial y apendicular, y en el mielograma hiperplasia mieloide con 5% plasmocitos y rouleaux, todos hallazgos compatibles con HCL.

En el transcurso de la evaluación, el paciente cursa con poliuria, polidipsia y nicturia; por lo que se sospechó de afección hipofisaria, y se solicitó estudios de laboratorios generales y hormonales, destacando panhipopituitarismo con diabetes insípida, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundarios (Tabla 1). Junto a ello, se solicitó RM encefálica la que evidenció un nódulo hipotalámico de 12 x 8 x 7,2 mm que compromete la región infundibular, asociado a ausencia de la señal normal de hipersensibilidad neurohipófisis en T1, lesión altamente sugerente de infiltración granulomatosa (Figura 2).

Dado los antecedentes clínicos, hallazgos de laboratorios, imagenológicos y anatomopatológicos, se decide manejo terapéutico como HCL de compromiso multisistémico, con afectación del sistema nervioso central. Se realizó defocación bucomaxilofacial de lesión primaria mandibular, suplementación hormonal de los ejes afectados y se inició esquema de quimioterapia inicialmente esquema de inducción vinblastina/prednisona/6-mercaptopurina, sin embargo, al demostrarse compromiso hipofisario, y tomando en cuenta las guías del Ministerio de Salud de Chile y de la Sociedad Chilena de Hematología, se cambia a esquema con cladribine (2-CdA) más citarabina por 5 ciclos, alcanzando primera remisión completa (RC1) con disminución del nódulo hipófisis en 50% (Figura 2), se indicó radioterapia a bajas dosis primera vertebra lumbar (L1) con mejoría del dolor. No se indicó bifosfonatos por considerarlo de alto riesgo debido a compromiso maxilar. Actualmente se encuentra en RC1 en seguimiento, integrado completamente a sus actividades laborales y manteniendo suplementación hormonal sin inconvenientes. Se solicitó consentimiento informado al paciente para divulgación de sus antecedentes clínicos.

Discusión

Las histiocitosis de células de Langerhans

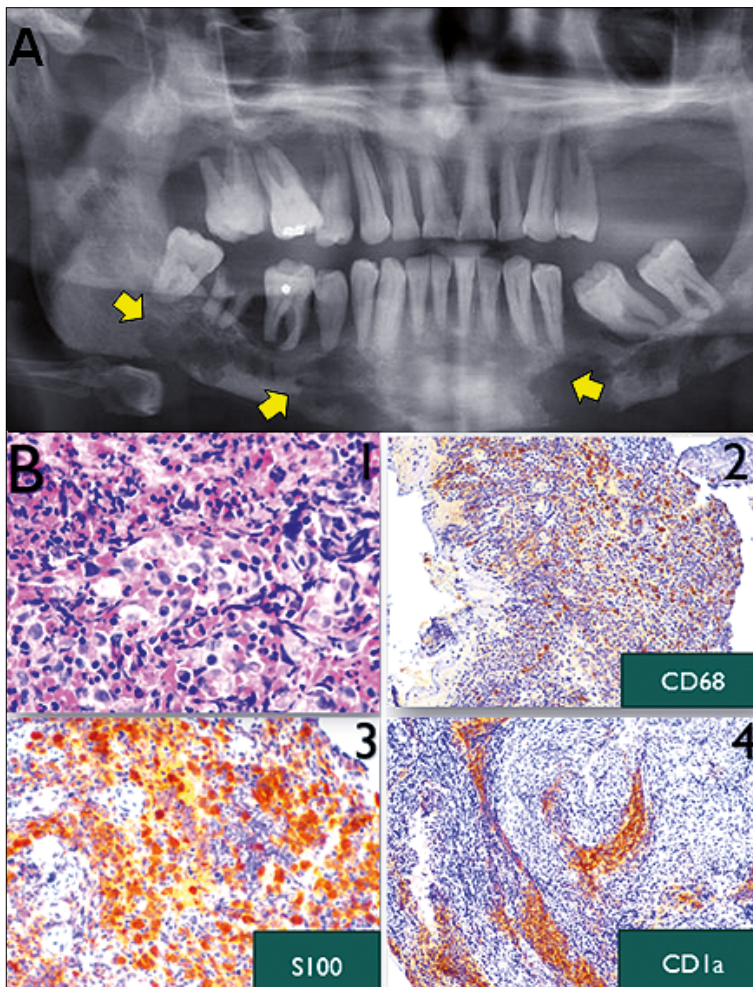


Figura 1. (A) Radiografía panorámica dental: flechas amarillas muestran lesiones óseas en sacabocado; (B) Biopsia de tejido hueso mandibular: B1: infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario; B 2,3 y 4: Inmunohistoquímica positiva para CD68, S100 Y CD1a, ambos hallazgos compatibles con histiocitosis de Langerhans.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio solicitado por endocrinología

Examen	Resultado	Valor normal	Examen	Resultado	Valor normal
Na	150 mEq/L	(135 - 145 meq/L)	PRL	36 ng/dl	(hasta 15 ng/dl)
K	3,8 mEq/L	(3,5 - 5-5 meq/L)	TSH	0,211 uU/ml	(0,270 - 4,200 uU/ml)
CL	111 mEq/L	(98 - 107 meq/L)	T4 Total	6,04 ug/%	(5,1 - 14 ug/%)
Densidad urinaria	1.010	(1.000 - 1.300)	T3	0,69 ng/ml	(0,8 - 2 ng/ml)
Nau	90 mEq/L	< 20 mEq/L	T4L	0,69 ng/dl	(0,9 - 1,7 ng/dl)
K u	9,9 mEq/L	< 20 mEq/L	LH	< 0,1 mIU/mL	(1,7 - 8,6 mIU/mL)
Cl u	101 mEq/L	< 20 mEq/L	FSH	0,58 mIU/mL	(1,5 a 12,4 mIU/mL)
ACTH	39 pg/ml	(7 - 64 pg/ml)	Testosterona	< 2,5 ng/dl	(249-836 ng/dl)
Cortisol AM	2,44 ug/dl	(4,82 - 19,50 ug/dl)			

Na: sodio plasmático; k: potasio plasmático; Cl: cloro plasmático; Nau: sodio urinario; Ku: potasio urinario; Clu: cloro urinario; ACTH: Hormona adrenocorticotropa; PRL: Prolactina; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T3: triyodotironina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

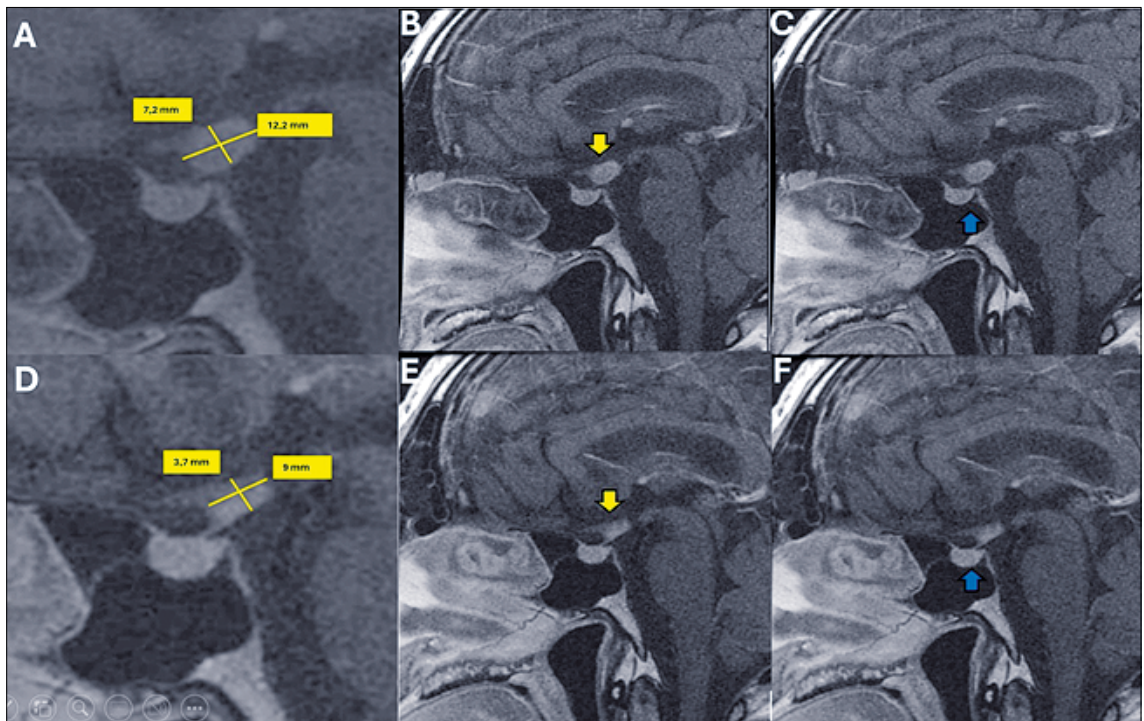


Figura 2. Resonancia magnética cerebral (RM): (A) RM proyección T1 con contraste de ingreso, que evidencia nódulo hipotalámico de 12,2 x 7,2 x 8 mm; (B) proyección T1 con contraste que evidencia nódulo comprometiendo la región infundibular; (C y F): RM T1 sin contraste, evidencia ausencia normal de hiperintensidad neurohipófisis (flecha azul). (D y E) Control RM posterior a término de quimioterapia, con disminución del nódulo hipotalámico en 50%.

(HCL) son un grupo de enfermedades heterogéneas que presentan un comportamiento biológico variable y de etiología aún desconocida. La HCL se caracteriza por la proliferación, acumulación e infiltración de células del sistema mononuclear fagocítico, abarcando desde un solo órgano a un compromiso sistémico¹⁻³. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se le reconoce como una neoplasia hematológica dentro de la categoría de las neoplasias mieloides⁶. La incidencia anual es de 2 a 5 casos por 1 millón de habitantes en población pediátrica, mientras que en adultos es de 1 a 2 casos por 1 millón de habitantes, dato epidemiológico que se repite en la mayoría de los estudios de incidencia². Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados, pudiendo ser cualquier órgano o sistema. Los sitios más comúnmente involucrados son: hueso (80%), piel

(33%) y glándula pituitaria (25%). Otros órganos comprometidos son hígado (15%), bazo (15%), médula ósea (15%), pulmón (15%), linfonodos (5%-10%) y sistema nervioso central (SNC) (2%-4%)⁷.

Si bien la afectación ósea es la más frecuente, en 25% presentan alteraciones endocrinas y de estas, la diabetes insípida (DI) es la más común, seguida de la deficiencia de gonadotropina 2,5 presentándose como trastornos menstruales en las mujeres y disminución de la libido en los hombres. Otras son deficiencia de Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Tirotropina (TSH) y Panhipopituitarismo⁸, estas, pueden aparecer en el debut de la enfermedad como en el trascurso de estas, de allí lo importante es la sospecha diagnóstica y el tamizaje oportuno, dado, que pueden ser factor pronóstico de la enfermedad^{2,5}.

En el caso de nuestro paciente, su debut fue con afectación ósea a nivel mandibular, que es lo más frecuente, pero en el transcurso de ésta, presenta manifestaciones endocrinas, cursando con diabetes insípida y panhipopituitarismo, determinado el compromiso sistémico de la enfermedad.

Desde el punto de vista histopatológico se observan infiltrado inflamatorio crónico, como células plasmáticas, linfocitos y células mononucleares. En el análisis inmunohistoquímico, las células de Langerhans expresan proteína S-100, vimentina, E-Caderina y ICAM-1, además de una variedad de antígenos propios de leucocitos y macrófagos como el complejo mayor de histocompatibilidad (CHM) clase I y II, CD1a, CD1b, CD18, CD29, CD45 y CD4, de los cuales se considera al marcador CD1a el más específico, hallazgos concordante con nuestro paciente, que presento en marcadores positivos para CD1a, CD68 y S100, en la inmunohistoquímica³.

El tratamiento de esta patología varía dependiendo del sitio y extensión de la enfermedad, va desde curetaje y escisión de las lesiones, hasta radioterapia o quimioterapia cuando hay compromiso sistémico^{9,10}. En este paciente se realizó defocación bucomaxilofacial de lesión primaria mandibular y quimioterapia, se inició con esquema de inducción con vinblastina/prednisona/6-mercaptopurina, pero dado que durante el transcurso de su enfermedad presento compromiso sistémico con afectación del sistema nervioso central, se cambia esquema de quimioterapia a Cladribine (2-CdA) más citarabina, pues, ambas cruzan la barrera hematoencefálica logrando buena respuesta al tratamiento en patologías que presenten este compromiso. Así se logran realizar 5 ciclos de quimioterapia alcanzando RC1 con disminución de la lesión hipofisaria del 50%, logrando remisión de su enfermedad y recuperación tras el tratamiento.

El pronóstico de la enfermedad es variable, generalmente es bueno cuando sólo se ve afectado el tejido óseo sin compromiso sistémico^{8,11}, pero cuando existe este compromiso, la quimioterapia oportuna juega un rol crucial, en el pronóstico de la enfermedad. Cuando existe afectación a nivel del sistema nervioso central, la quimioterapia con cladribina más citarabina es la de elección, y fue

lo que se utilizó en nuestro paciente. Es importante destacar que la evaluación multidisciplinaria y su rápida derivación permite el diagnóstico oportuno, además del seguimiento activo de las manifestaciones de compromiso a otros órganos. Esto creemos que fue el factor principal del curso favorable y control adecuado de la enfermedad de nuestro paciente.

En suma, la HCL es una enfermedad hematológica poco frecuente, pero con manifestaciones que pueden ser multisistémicas, con riesgo vital, que puede tener un buen pronóstico con un diagnóstico oportuno.

Referencias

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2018; 379, 856-68.
2. Goyal G, et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol* 2018; 182; 579-81.
3. Hazim AZ, et al. Langerhans cell histiocytosis with lung involvement in isolation and multisystem disease: Staging, natural history, and comparative survival. *American Journal of Hematology* 2021; 96; 1604-10.
4. Toro Galván S, et al. Endocrine changes in histiocytosis of the hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 2015; 62; 72-9.
5. Sagna Y, et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181: 275-85.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues - IARC. <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>.
7. Aricò, M, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults-Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *European Journal of Cancer* 2003; 39; 2341-8.
8. Rigaud C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *British Journal of Haematology* 2016; 174; 887-98.
9. Girschikofsky M, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8; 72.

10. Montefusco L, et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 51: 61-7.
11. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodríguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology* 2012; 156: 163-72.