

Afectación del sistema nervioso central por enfermedad de Hodgkin en un paciente con histiocitosis de células de Langerhans

O. Escobosa Sánchez, E. Moreno Medinilla, L. García Hidalgo, T. Acha García

Unidad de Oncología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad poco frecuente, que en muy pocos casos se ha descrito asociada a algunas enfermedades malignas, como la enfermedad de Hodgkin (EH). La afectación del sistema nervioso central (SNC) por la EH se presenta con baja frecuencia, generalmente limitada a los casos de enfermedad avanzada y recurrente. Describimos el caso de un niño que desarrolló estas dos raras circunstancias: por un lado, la coexistencia de la EH y la HCL y, por otro, la recaída de la EH en el SNC.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Hodgkin, sistema nervioso central, niños.

Abstract

Title: Central nervous system involvement of Hodgkin's disease in a child with Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease in children and in a few cases has been described associated to some malignancies like Hodgkin's disease (HD). Central nervous system (CNS) involvement in HD has been observed in few cases with systemic and recurrent diseases. We report a case of a child who developed these two rare clinical conditions, the coexistence of HD and LCH and the relapse of HD in CNS.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Hodgkin's disease, central nervous system, children.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una rara enfermedad caracterizada por la proliferación clonal reactiva y la acumulación de células dendríticas con un amplio rango de manifestaciones clínicas¹. El término genérico «histiocito» se refiere a varios tipos de células, incluidas las células de Langerhans, los

Fecha de recepción: 12/11/14. Fecha de aceptación: 7/01/15.

Correspondencia: O. Escobosa Sánchez. Unidad de Oncología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avenida Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. Correo electrónico: olmaes01hotmail.com

Cómo citar este artículo: Escobosa Sánchez O, Moreno Medinilla E, García Hidalgo L, Acha García T. Afectación del sistema nervioso central por enfermedad de Hodgkin en un paciente con histiocitosis de células de Langerhans. Acta PEDIATR Esp. 2015; 73(5): e104-e109.

monocitos/macrófagos y las células dendríticas². La clasificación de Organización Mundial de la Salud de 2008 incluye esta enfermedad en el grupo de trastornos de las células dendríticas³.

Puede aparecer a cualquier edad con dos formas típicas de presentación. La primera, y más frecuente, como enfermedad localizada en un único órgano/sistema, unifocal o multifocal, sin síntomas sistémicos. Puede afectar a la piel, el hueso, el ganglio linfático, el sistema nervioso central (SNC) u otras más raras (tiroides, timo). La segunda presenta una afectación de 2 o más órganos o sistemas, con o sin implicación de los denominados «órganos de riesgo», hecho que empeora el pronóstico (sistema hematopoyético, hígado, bazo, pulmón o áreas de riesgo del SNC)¹.

Su etiología es desconocida, aunque se han sugerido varios factores implicados, como las infecciones virales, una respuesta inmunológica reactiva o los factores genéticos predisponentes¹. Existe controversia acerca de si la HCL aparece como consecuencia de una transformación maligna o si se trata de una disregulación de las células de Langerhans; en cualquier caso, es clara la acción de determinados agentes quimioterápicos sobre el curso de la enfermedad⁴.

La HCL puede preceder a algunas enfermedades malignas, pero también puede aparecer de forma simultánea o incluso después del tratamiento de éstas. Las más frecuentemente asociadas son las leucemias y los linfomas. La coexistencia de enfermedad de Hodgkin (EH) y HCL en el mismo individuo es rara^{5,6}. En los pocos casos descritos, la EH precede o aparece de forma simultánea a la HCL^{7,8}, y es aún menos frecuente el desarrollo de HCL previa a EH.

La afectación del SNC en la EH se ha descrito en menos del 0,5% de los pacientes con una enfermedad sistémica o tras una recaída^{9,10}. Las histologías de celularidad mixta y esclerosis nodular son los subtipos histológicos que con mayor frecuencia presentan los pacientes con una enfermedad intracraneal⁹.

Describimos el caso de un niño de 8 años de edad que presentó estas dos raras patologías, que son la coexistencia de EH y HCL, y en un segundo tiempo la recaída de EH en el SNC, con respuesta satisfactoria al tratamiento.

Caso clínico

Niño de 8 años de edad, con clínica de 2 meses de evolución de fiebre intermitente, astenia y dolor en el tobillo izquierdo, el codo derecho y la mandíbula. Presentaba únicamente una moderada tumefacción mandibular y del codo derecho, sin otros signos inflamatorios; el resto de la exploración resultó normal.

La radiología demostró múltiples lesiones óseas permeativas, con afectación de las partes blandas circundantes, así como un ensanchamiento mediastínico, con adenopatías paratraqueales bilaterales, parahiliares y subcarinales. En el hemograma destacaba una hemoglobina de 8,2 g/dL.

Se realizó al paciente una biopsia ósea de la mandíbula, que permitió establecer el diagnóstico de HCL, con positividad para CD68, S-100 y CD1a. Recibió tratamiento de acuerdo con el protocolo LCH-III de 2001 de la Histiocyte Society como paciente de riesgo multisistémico (grupo 1), debido a la afectación del

sistema hematopoyético (anemia), la afectación ósea múltiple y las adenopatías. Se administraron prednisona, vimblastina y 6-mercaptopurina durante 52 semanas, con buena respuesta al tratamiento, aunque no completa (disminución del tamaño de las adenopatías y mejoría radiológica de las lesiones óseas).

Tres meses después de finalizar la terapia, el paciente permanecía asintomático, pero se constató el recrecimiento de las adenopatías iliacas, con afectación ósea múltiple y en nuevas localizaciones, que se interpretó como una reactivación de la HCL, por lo que recibió terapia de rescate con cladribina, alcanzando la remisión completa tras 6 ciclos.

Tres meses tras la finalización de la terapia de rescate, se observó el crecimiento de múltiples y patológicas adenopatías cervicales, iliacas izquierdas y mediastínicas, sin otros síntomas acompañantes (figura 1). Se realizó una biopsia de una de ellas, que reveló la presencia de una EH subtipo celularidad mixta; además, el paciente presentaba metástasis óseas. Recibió 6 ciclos de quimioterapia (2 OEPA + 4 COPP), seguida de radioterapia estereotáctica. Alcanzó nuevamente la remisión completa y se mantuvo así durante los 2 primeros años de seguimiento, momento en el que experimentó una nueva recaída metastásica de la EH, con afectación linfática cervical, ósea y del troncoencéfalo, que le provocaba una hidrocefalia secundaria (figura 2). Presentó una clínica de hipertensión intracraneal subaguda y precisó la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal.

En este momento se administraron 2 ciclos IEP y 2 ciclos ABVD, junto con radioterapia craneal total con sobreimpresión tumoral, y se consolidó el tratamiento con quimioterapia en altas dosis (carmustina, citarabina, etoposido y melfalan), seguido de un rescate de progenitores hematopoyéticos, con buena tolerancia. El paciente presentó una respuesta completa al tratamiento, y actualmente se encuentra libre de enfermedad y asintomático desde el punto de vista neurológico después de 4 años de seguimiento.

Discusión

La HCL se caracteriza por la proliferación clonal de células patológicas con características de las células de Langerhans, que puede afectar a uno o varios órganos. Esta enfermedad tiene una incidencia anual estimada de 8-9 casos por millón de niños menores de 15 años. La presentación clínica es muy heterogénea: puede variar desde la afectación de un órgano aislado, que generalmente posee un curso benigno, hasta la afectación multisistémica y amenazante para la vida¹.

El tratamiento de la HCL continúa siendo controvertido, y depende de la extensión y la severidad de la enfermedad en el momento de establecer el diagnóstico. La terapia se adapta al riesgo que presente el paciente, y se estratifica, según los criterios del Grupo de Estudio de HCL, en pacientes con afectación unisistémica o multisistémica, con o sin afectación de órganos de riesgo^{1,11}.

Los principales factores que determinan el pronóstico de estos pacientes son la respuesta inicial a la terapia y la afectación de órganos de riesgo. La intensificación de la terapia es esencial para mejorar la supervivencia en los pacientes con una enfermedad multisistémica de alto riesgo. Los pacientes con una enfermedad multisistémica de bajo riesgo requieren terapia para evitar las reactivaciones y las secuelas

permanentes¹¹. Con la prolongación del tratamiento hasta 12 meses en este grupo de pacientes se consigue un menor número de reactivaciones que con la terapia de 6 meses¹.

La presencia de EH y HCL de forma metacrónica o sincrónica es poco frecuente, y existen pocos casos descritos en la literatura al respecto¹²⁻¹⁸. Se han postulado diversas posibles relaciones entre estas 2 patologías: a) que la EH pueda inducir la HCL; b) que la quimioterapia y/o radioterapia empleadas en el tratamiento de la EH desencadenen el desarrollo de la HCL; c) que la HCL represente una respuesta inmune celular específica a la EH, o d) que un agente etiológico común induzca el desarrollo de ambas enfermedades⁸. La proliferación de las células de Langerhans en asociación con la EH no parece empeorar el pronóstico; incluso se han descrito casos en que el resultado es favorable sin emplear ningún tratamiento adicional al régimen específico para la EH¹⁷.

En este paciente no se realizó una biopsia de las adenopatías mediastínicas presentes al inicio del cuadro, ya que eran menos accesibles que las lesiones óseas, por lo que no se puede descartar completamente que pudieran haber coexistido desde el inicio las dos enfermedades (EH ganglionar y HCL ósea multifocal), lo que explicaría la respuesta inicial incompleta al tratamiento de la HCL ganglionar.

La afectación de SNC en la EH se ha descrito con escasa frecuencia (un 0,2-0,5% de los pacientes con EH sistémica o recurrente). Esta frecuencia es inferior a la que presentan los pacientes con una recurrencia del linfoma no hodgkiniano (5%)^{9,10}.

No se ha descrito ningún factor de riesgo para el desarrollo de la diseminación al SNC en la EH, aunque se ha sugerido el posible papel de la inmunosupresión y la infección por el virus de Epstein-Barr¹⁰. La afectación del SNC es más común en las recaídas amplias de la enfermedad o en los pacientes inmunodeprimidos⁹.

Las formas de presentación de la afectación intracraneal de la EH son las parálisis craneales, el dolor y los síntomas sensitivos, los déficit motores, la alteración del nivel de conciencia, las crisis convulsivas y otros signos de hipertensión intracraneal⁹, como presentó este paciente.

El tratamiento de las metástasis cerebrales incluye la radioterapia total cerebral y la quimioterapia sistémica. Los pacientes que experimentan una recaída exclusivamente en el SNC pueden presentar un mejor pronóstico¹⁰.

Bibliografía

1. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013; 121(25): 5.006-5.014.
2. Jaffe R. The diagnostic histopathology of Langerhans cell histiocytosis. En: Weitzman S, Egeler RM, eds. *Histiocytic disorders of children and adults. Basic science, clinical features, and therapy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005; 14.

3. Jaffe R, Weiss LM, Facchetti F. Tumours derived from Langerhans cells. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008; 358.
4. McClain K, Allen C, Hicks J. Histiocytic disease. En: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and practice of pediatric oncology. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 703-716.
5. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer*. 1993; 71(3): 865-873.
6. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME, et al. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2): 369-378.
7. Ibarrola de Andrés C, Toscano R, Lahuerta JJ, Martínez-González MA. Simultaneous occurrence of Hodgkin's disease, nodal Langerhans' cell histiocytosis and multiple myeloma IgA(K). *Virchows Arch*. 1999; 434: 259-262.
8. Sarmadi S, Heidari A, Sina A Ehsani M. Synchronously diagnosed eosinophilic granuloma and Hodgkin's disease in a 12-year-old boy: a case report. *J Med Case Reports*. 2009; 3: 35.
9. Comert M, Bassullu N, Kaya E, Kocak A. Intracranial involvement in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Singapore Med J*. 2011; 52(9): e180.
10. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJ, Lister A, Montoto S, et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008; 112: 1.658-1.661.
11. Abla O, Egeler M, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36: 354-359.
12. Ferrari A, Fabietti P, Vessecchia G, Laffranchi A, Lombardi L, Massimino M, et al. Langerhans cell histiocytosis arising after Hodgkin's disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997; 14: 585-588.
13. Shin MS, Buchalter SE, Ho KJ. Langerhans' cell histiocytosis associated with Hodgkin's disease: a case report. *J Natl Med Assoc*. 1994; 86: 65-69.
14. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Fischer R, Kittner T, Bredow J, Kropp J, et al. Simultaneous occurrence of Hodgkin's lymphoma and eosinophilic granuloma: a potential pitfall in positron emission tomography imaging. *Clin Lymphoma*. 2002; 3: 121-124.
15. Kjeldsberg CR, Kim H. Eosinophilic granuloma as an incidental finding in malignant lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 137-140.
16. Michetti G, Cottini M, Scelsi L, Pugliese C, Minio A, Arnone P, et al. Langerhans' cell granulomatosis and Hodgkin's lymphoma. Report of a case. *Minerva Med*. 1996; 87: 243-247.
17. Karadeniz C, Sarialioğlu F, Göğüş S, Akyüz C, Küçükali T, Kutluk T, et al. Multiple primary malignancy: a report on Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's disease. *Turk J Pediatr*. 1991; 33: 185-190.
18. L'Hoste RJ Jr, Arrowsmith WR, Leonard GL, McGaw H. Eosinophilic granuloma occurring in a patient with Hodgkin disease. *Hum Pathol*. 1982; 13: 592-595.

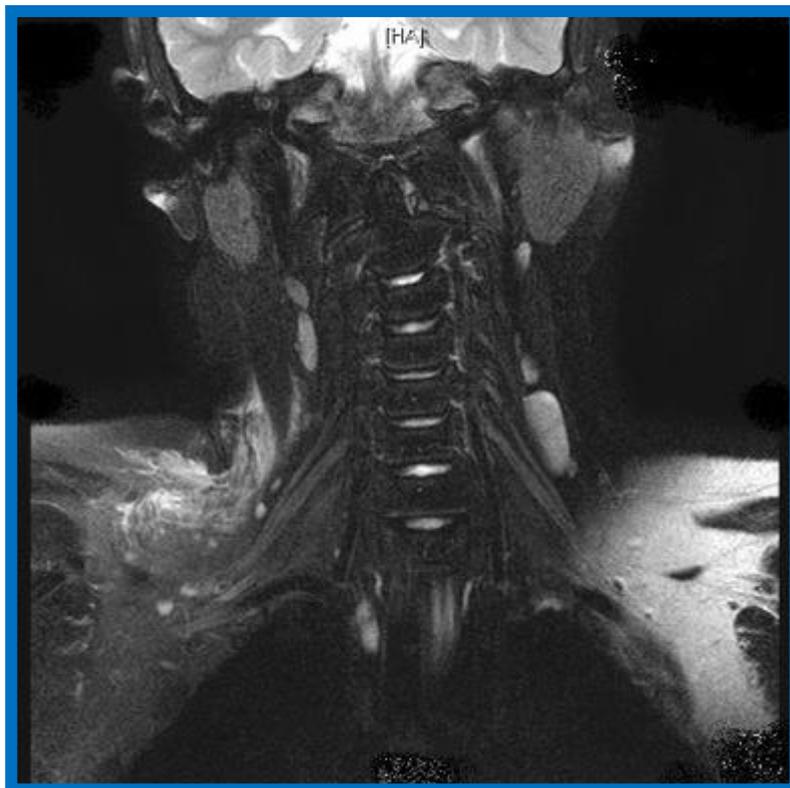


Figura 1. Resonancia magnética cervical en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin, que muestra las múltiples y patológicas adenopatías cervicales

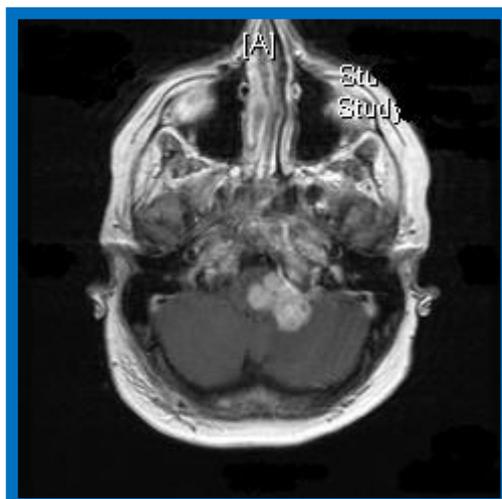


Figura 2. Resonancia magnética craneal de la recaída de la enfermedad de Hodgkin: masa extraaxial en la base de la cisterna del ángulo pontocerebeloso izquierdo, con extensión hacia el agujero magno paratateral izquierdo con diseminación dural