

# Manifestaciones oculares de la histiocitosis de células de Langerhans: Revisión de 40 casos.

ALEJANDRA C. IURESCIA, JAVIER RENDO,  
FEDERICO LUENGO GIMENO, JULIO MANZITTI

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las manifestaciones oftalmológicas de los niños con histiocitosis de células de Langerhans (HCL), y correlacionarlas con las alteraciones locales y sistémicas, y su evolución.

**MÉTODOS:** Se revisaron las historias clínicas de 51 pacientes ingresados en el servicio de oftalmología de un hospital pediátrico y se seleccionaron 40 casos con diagnóstico de HCL confirmado por biopsia. Todos los pacientes fueron examinados por un equipo constituido por clínica médica, hemato-oncología, neurología y oftalmología.

**RESULTADOS:** La edad promedio fue de 2 años y no hubo diferencias en el sexo. La patología sistémica más frecuente fue diabetes insípida (27,5% y la secuela ocular más evidente fue la atrofia sectorial de papila (25%). Siete pacientes (17,5%) fallecieron durante el tratamiento y seguimiento.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico precoz y la terapéutica adecuada disminuyen los potenciales riesgos de secuelas oculares y sistémicas, las cuales son irreversibles. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 12-15*

**PALABRAS CLAVES:** histiocitosis, células de Langerhans, ocular, órbita, pediatría

## Clinical manifestations of Langerhans cell histiocytosis of the orbit: A review of 40 cases.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe the clinical characteristics of children with Langerhans cell histiocytosis of the orbit, and to evaluate systemic manifestations and the results of management.

**PATIENTS AND METHODS:** Retrospective, consecutive, case series of patients examined from 1990 through 2000 at the service of ophthalmology of a children hospital in Buenos Aires. Forty of 51 patients meet the criteria of biopsy proved histiocytosis including the demonstration of CD1+. All patients were evaluated by a multidisciplinary group including physicians, oncologists, hemathologists, neurologists, and ophthalmologists.

**RESULTS:** The mean of the patients was 2 years (range 5 months – 12 years), with equal distribution among sexes. Four cases were seen in consultation from the hemathology service. The most frequent sign was proptosis, and swelling of the temporal fossa. Five children presented with presumed orbital cellulitis. Diabetes insipidus was present in 27,5% of cases. Sectorial optic atrophy developed in 25%. Seven patients died of the disease.

**CONCLUSIONS:** Early diagnosis and appropriated management may reduce the potential risk of ocular and systemic complications. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 12-15*

**KEY WORDS:** Langerhans cell histiocytosis, ocular, orbit, paediatric ophthalmology

Las histiocitosis están caracterizadas por la proliferación localizada o sistémica de células fagocíticas mononucleares y células dendríticas. En el año 1987, las entidades conocidas como histiocitosis X, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y granuloma eosinófilo fueron agrupadas y reclasificadas como histiocitosis de células de Langerhans (HCL).<sup>1</sup>

Las histiocitosis de células de Langerhans representan 1% al 2% de los tumores orbitarios. La principal característica del compromiso orbitario es una lesión osteolítica del techo orbitario localizada en el cuadrante superotemporal. Ante la sos-

pecha clínica el diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico de tejido obtenido por biopsia de la órbita.<sup>2</sup> Se han observado remisiones después de la biopsia de órbita con o sin curetaje de la masa tumoral con compromiso óseo.<sup>3</sup> El tratamiento es variado. Aunque algunos autores han logrado remisiones utilizando radioterapia externa a bajas dosis, el tratamiento de elección en lesiones localizadas es corticoides intralesionales.<sup>2</sup> Otros autores sugieren el uso de corticoides sistémicos o quimioterapia cuando hay recidivas y en enfermedad diseminada.<sup>3</sup> En estos últimos el pronóstico es malo y la mortalidad de este grupo puede llegar al 10% de los casos.

Recibido 27/03/2007  
Aceptado 29/06/2007  
Servicio de Oftalmología,  
Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan",  
Buenos Aires.  
Autor responsable:  
Dra. Alejandra Iurescia  
Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"  
Pichincha 1890  
(CPA: C 1249 ABP)  
Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires  
República Argentina  
lurescia@ciudad.com.ar



Figura 1. Niño con proptosis del ojo izquierdo y tumefacción de la pared temporal de la órbita.

Las descripciones de HCL con compromiso orbitario han sido usualmente en formato de reportes de casos aislados y series con un número reducido de pacientes.<sup>4-9</sup> El propósito de este trabajo fue analizar las manifestaciones clínicas oftalmológicas de niños con HCL examinados y tratados en un hospital pediátrico.

### Pacientes y Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre los años 1990 y 2000. Todos los pacientes fueron examinados por un equipo multidisciplinario que incluyó los servicios de clínica médica, hemato-oncología, neurología y oftalmología. En el período de tiempo evaluado ingresaron en el servicio de oftalmología 51 niños con diagnóstico presuntivo de HCL. En 40 de ellos, el diagnóstico se confirmó por biopsia y su estudio histopatológico correspondiente incluyendo inmunohistoquímica para identificación fenotípica de células de Langerhans (anticuerpo CD1a positivo), y constituye la población analizada. Se analizaron las características clínicas de presentación, los resultados de los estudios por imágenes, tratamientos realizados y estado de la enfermedad durante el seguimiento.

### Resultados

La edad media fue de 2 años con un rango entre 5 meses y 12 años. No hubo predominancia de género (femenino 19 (47,5%) y masculino 21 (52,5%). Todos los pacientes fueron ingresados inicialmente en el servicio de oftalmología excepto 4 niños que fueron examinados en interconsulta referidos por el servicio de hemato-oncología. El tiempo medio de evolución previo a la consulta fue de un mes (rango 15 días a



Figura 2. TC imagen axial, mostrando marcada osteólisis de la pared ósea de órbita con masa orbitario que también se extiende a la cavidad intracranial anterior y a la fosa temporal.

2 meses). El motivo de consulta más frecuente fue proptosis o hinchazón temporal/palpebral en 36 casos (90%) (Figs 1 y 3). En 5 pacientes (13,9%) se consideró inicialmente el diagnóstico presuntivo de celulitis orbitaria. En los estudios por imágenes se observaron los hallazgos característicos de imágenes osteolíticas, combinadas o no con focos osteoblásticos, cuya localización preferencial fueron en el techo y la pared lateral de la orbita (Figs 2 y 4).

Las manifestaciones sistémicas o extraoculares encontradas fueron diabetes insípida en 11 niños (27,5%), retraso madurativo en 2 niños (5%), hipotiroidismo en 2 niños (5%) e hipoacusia secundaria a otitis media en 2 niños (5%).

Todos los pacientes con lesión unifocal o multifocal monosistémica fueron tratados con corticoides, y quimioterapia en casos multifocales y multisistémicos. La secuela ocular más frecuente fue ambliopía en 12 pacientes (30%), atrofia sectorial de papila en 10 pacientes (25%), y ptosis en 2 infantes (5%). Siete pacientes fallecieron durante el transcurso del tratamiento. Las causas de muerte fueron disfunción pulmonar y hepática (4 pacientes), falla multiorgánica (2 pacientes) y colangitis esclerosante (1 paciente). Un paciente abandonó el tratamiento y falleció 9 meses después de la consulta inicial.

### Discusión

La Sociedad de Histiocitosis redefinió la clasificación de histiocitosis en niños. La Clase I incluye a las histiocitosis de Langerhans, Clase II las histiocitosis de fagocitos mononucleares excluyendo a las células de Langerhans y Clase III a las histiocitosis malignas. Recientemente se propuso una revisión de esta clasificación denominando a estas enfermedades desórdenes relacionados con células dendríticas cuyos grupos más frecuente son las histiocitosis de células de Langerhans, los desórdenes relacionados con macrófagos eritrofagocíticos y las histiocitosis maligna (Tabla).<sup>10</sup> La divi-



Figura 3. Niña con proptosis del ojo derecho.



Figura 4. TC imagen axial; se observa un tumor con osteólisis de los huesos de la órbita con extensión de la masa en la fosa cerebral anterior y en la región nasal.

sión entre granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe para describir cuadros con compromiso local o sistémico de pronósticos diferentes se ha dejado de utilizar. Actualmente las HCL se dividen en restrictas y extensas.<sup>11</sup> Las primeras incluyen a localizaciones monosistémicas: 1) lesiones cutáneas solamente, 2) lesiones unifocales, con o sin diabetes insípida y con o sin ganglios regionales, 3) lesiones multifocales con o sin diabetes insípida y con o sin ganglios regionales. El compromiso extenso multifocal y multisistémico, esta dado por la presencia de lesiones viscerales con o sin compromiso óseo, cutáneo o ganglionar.

Las lesiones osteolíticas de la HCL son manifiestas en el 78% de los pacientes con HCL. Estas lesiones tienen una predilección por los huesos planos, particularmente de la cabeza. La localización orbitaria ocurre en el 11% de los casos y constituye frecuentemente una lesión monostótica con compromiso del hueso frontal. La osteólisis que caracteriza a esta patología se produce ya que las células de Langerhans patológicas generan un aumento de la producción de citoquinas, particularmente interleukina 1 y prostaglandinas E2 que son las responsables de la lisis ósea.<sup>12</sup> Junto con la lesión ósea se puede observar también infiltración de los tejidos blandos de la órbita. Con los estudios por imágenes es posible visualizar en forma conjunta focos osteolíticos y osteoblásticos en la misma lesión. Las lesiones osteolíticas, cuya localización preferencial es el techo y la pared lateral orbitaria, deben diferenciarse de las metástasis orbitarias a partir de neoplasias observadas en la edad pediátrica.

Tanto las complicaciones como las secuelas dependen no solo de la extensión de la enfermedad orbitaria, sino también de la extensión sistémica y la terapéutica en tiempo y forma adecuada. Para evitarlas se debe realizar la biopsia ante un infante con proptosis considerando que el primer diagnóstico diferencial a tener en cuenta es el de rhabdomyosarcoma. La confirmación anatomopatológica se realiza con inmuno-his-

toquímica con tinción positiva para anticuerpo CD1a, o la demostración de estructuras intracelulares típicas denominadas cuerpos o gránulos de Birbeck.<sup>13</sup>

Las alteraciones neurooftalmológicas más frecuentes en pacientes con HCL incluyen entre otras: ptosis, edema de papila seguida de atrofia y parálisis del VI nervio.<sup>14-15</sup> En nuestra estadística la secuela más frecuente fue la atrofia sectorial de papila en el 25% de los infantes. Consideramos que esta secuela es consecuencia de la patología de base, ya que la localización en el techo orbitario hace más vulnerable esta zona papilar.

#### Tabla. Clasificación de las Histiocitosis en Niños.<sup>1</sup>

Clase	Enfermedad
I	Histiocitosis de células de Langerhans
II	Histiocitosis de fagocitos mononucleares no cél. de langerhans <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xantogranuloma juvenil</li> <li>- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai y Dorfmann)</li> <li>- Reticulohistiocitoma</li> <li>- Linfocitosis hemofagocítica (formas familiares y reactivas)</li> </ul>
III	Desórdenes histiocíticos malignos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histiocitosis maligna</li> <li>- Leucemia monolítica aguda</li> <li>- Linfoma histiocítico (verdadero)</li> </ul>

La terapéutica con esteroides inhibe los mediadores estimulados por las células de Langerhans. Los corticoides pueden asociarse con quimioterapia usando vinblastina, y en algunos centros ciclofosfamida o busulfan. La recomendación de pacientes con enfermedad unifocal orbitaria es realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar curetaje de la lesión con o sin corticoides intralesionales. Los pacientes con lesiones más extensas e infiltrativas y las recidivas pueden beneficiarse de quimioterapia y corticoides sistémicos. Los

pacientes que responden mejor al tratamiento durante los primeros 6 meses presentan una mayor supervivencia y menor progresión de la enfermedad. Un trabajo realizado en Argentina destaca que el sitio más común de reactivación y secuelas es el tejido óseo y el hipotálamo.<sup>16</sup>

Un estudio de 263 pacientes con HCL realizado en la Clínica Mayo (Minnesota) reveló que la población pediátrica representaba el 65% de los pacientes (rango 2 meses a 71 años).<sup>17</sup> Se asoció a diabetes insípida en el 15,2% de los casos, siendo más bajo que en nuestra casuística (27%). Estas diferencias podrían deberse a que nuestros pacientes son pediátricos y que la diabetes insípida se asocia particularmente con este grupo etario. Esta patología requiere reemplazar a largo plazo la deficiencia hormonal con acetato de desmopresina.

Macheron y col.,<sup>18</sup> realizaron un estudio retrospectivo de 30 pacientes reunidos entre los años 1975 y 2005 en 6 hospitales de Australia. La mayoría de los pacientes eran varones (80%) y de mayor edad (media 9,5 años). Coincidiendo con nuestra serie el 80% tenían enfermedad unifocal y monosistémica. En este grupo resección y curetaje tuvieron un alto índice de pacientes libres de enfermedad. En un trabajo publicado recientemente realizado en el Hospital de Clínicas de Minas Gerais, los resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro trabajo.<sup>19</sup> La edad media fue 2,5 años, con la osteólisis como hallazgo clínicamente más frecuente y la diabetes insípida como secuela más común.<sup>19</sup>

La muerte se produce por causas directas a la HCL o indirectas, y como factores predictivos figuran la presencia de hepatoesplenomegalia, la trombocitopenia y el número de huesos afectados ya que el 50% de los niños que fallecieron tenían 3 o más huesos involucrados. La mortalidad es 4 veces más frecuente en niños que en adultos,<sup>20-21</sup> y se encuentra íntimamente relacionada al inicio de la enfermedad a edad más temprana y el compromiso óseo múltiple.

## Bibliografía

1. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
2. Harris GJ, Woo KI. Eosinophilic granuloma of the orbit: A paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Trnas Am Ophthalmol Soc* 2003;101:93-106.
3. Song A, Johnson TE, Dubosy SR y col. Treatment of recurrent eosinophilic granuloma with systemic therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003;18:140-4.
4. Jakobiec FA, Trokel SL, Aron-Rosa D, y col. Localized eosinophilic granuloma (Langerhans' cell histiocytosis) of the orbital frontal bone. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1814-20.
5. Moore AT, Pritchard J, Taylor DS. Histiocytosis X: an ophthalmological review. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:7-14.
6. Wirtschafter JD, Nesbit M, Anderson P, McClain K. Intralesional methylprednisolone for Langerhans' cell histiocytosis of the orbit and cranium. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987;24:194-7.
7. Kramer TR, Noecker RJ, Miller JM, Clark LC. Langerhans cell histiocytosis with orbital involvement. *Am J Ophthalmol* 1997;124:814-24.
8. Smith JH, Fulton L, O'Brien JM. Spontaneous regression of orbital Langerhans cell granulomatosis in a three-year-old girl. *Am J Ophthalmol* 1999;128:119-21.
9. Demirci, Hakan.; Shields, Carol L.; Shields, Jerry A.; Eagle, Ralph C., Jr. Bilateral sequential orbital involvement by eosinophilic granuloma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:978-9.
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, y col. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
11. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis *J Pediatr* 1995;127:1-11.
12. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:385-406.
13. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Washington DC, American Registry of Pathology, 2006, págs. 298-301.
14. Gangwani V, Walker M, El-Defrawy H, y col. Langerhans cell histiocytosis of the optic chiasm. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:66-8.
15. Willis B, Ablin A, Weinberg V, y col. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* 1996;14:2073-82.
16. Pollono D, Rey G, Latella A, Rosso D, y col. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:696-9.
17. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84.
18. Maccheron LJ, McNab AA, Elder J, y col. Ocular adnexal Langerhans cell histiocytosis clinical features and management. *Orbit* 2006;25:169-77. Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatric (Rio J)* 2007;83:79-86.
20. Nguyen K, Tazi A. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Rev Prat* 2006;56:1863-71.
21. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. *Acta Paediatr* 2005;94:1073-84.