



# Histiocitosis en sistema nervioso central: presentación de dos casos tratados con radioterapia en el Hospital General de México

Christian H. Ordoñez-Thevening\*, Ma. Yicel Bautista-Hernández y Karina G. Vázquez-Gómez

Unidad de Radioterapia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

## Resumen

*La histiocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente que se encuentra dentro de las histiocitosis malignas. Estas derivan de células de origen mieloide y se caracterizan por la acumulación de macrófagos, células dendríticas o células derivadas de los monocitos en múltiples sistemas, tejidos y órganos. Actualmente se considera una neoplasia con características inflamatorias. Sus etiologías son múltiples y todos los órganos pueden verse afectados con innumerables manifestaciones y presentaciones clínicas. En esta revisión se presentan dos casos clínicos en pacientes adultos con histiocitosis sistémica de localización en sistema nervioso, la cual es poco frecuente, que fueron tratados con radioterapia.*

**Palabras clave:** Histiocitosis. Radioterapia. Sistema nervioso central.

## *Histiocytosis in the central nervous system: Presentation of two cases treated with radiotherapy in the General Hospital of Mexico*

## Abstract

*Systemic histiocytosis is a rare disease that is found within malignant histiocytoses, these are derived from cells of myeloid origin that are characterized by the accumulation of macrophages, dendritic cells or cells derived from monocytes in multiple systems, tissues and organs. It is currently considered a neoplasm with inflammatory characteristics. Its etiologies are multiple, and all organs can be affected with innumerable clinical manifestations and presentations. In this review we present 2 clinical cases in adult patients with rare systemic histiocytosis located in the nervous system, who were treated with radiotherapy.*

**Key words:** Histiocytosis. Radiotherapy. Central nervous system.

## Introducción

La histiocitosis generalmente se considera una neoplasia mieloide con un componente inflamatorio significativo. Es poco frecuente, derivada de células de origen mieloide que se caracterizan por la acumulación de macrófagos, células dendríticas o células derivadas

de los monocitos en múltiples sistemas, tejidos y órganos, e incluye un gran número de entidades. Sus etiologías son múltiples y todos los órganos pueden verse afectados. Se han descrito más de 100 subtipos histológicos diferentes, con innumerables manifestaciones y presentaciones clínicas<sup>1,2</sup>.

## Correspondencia:

\*Christian H. Ordoñez-Thevening

E-mail: christianhelbert@hotmail.com

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-02-2021

Fecha de aceptación: 13-03-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000029

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):95-100

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

Se reportan 1,200 casos al año en los EE.UU., con la principal edad de presentación en niños < 15 años, siendo rara la presentación en mayores de 15 años. Su incidencia anual es de 5-9 por cada millón de niños < 15 años, 1 por millón en personas ≥ 15 años y adultos con incidencia similar en niños y niñas<sup>3,4</sup>.

Respecto a la localización, el hueso es el órgano más afectado, en el 91% (56% unifocal, 35% multifocal), el cráneo representa un 54%, el fémur un 21%, la vértebra un 16%, la mandíbula un 14% y las costillas un 10%<sup>5</sup>. La localización extraósea más frecuente es en piel, con un 33%, glándula pituitaria en un 25%, hígado en un 15%, bazo en un 15%, sistema hematopoyético en un 15%, pulmones en un 15% (la afectación pulmonar es más común en adultos), ganglios linfáticos en un 5-10% y sistema nervioso central excluyendo pituitaria en un 2-4%<sup>6,7</sup>.

En adultos el órgano afectado con mayor frecuencia es el pulmón<sup>8</sup>, seguido de hueso y piel. Otras diferencias parecen ser la afectación más frecuente de la mucosas genital y oral. Es posible que exista una diferencia en la distribución de las lesiones óseas no bien documentadas<sup>8</sup>.

La histiocitosis de células de Langerhans se asocia con trastornos hematológicos como la enfermedad cutánea de Rosai-Dorfman<sup>9</sup>, la leucemia mieloide<sup>10</sup> y la enfermedad de Hodgkin<sup>11</sup> en algunos reportes de casos.

Existen mutaciones somáticas que causan la activación de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) identificadas en aproximadamente el 75% de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), incluidas mutaciones en los siguientes genes: *BRAF* en un estimado 50-65%, *MAP2K1* en un 10-20%, *MAP3K1* en un 10% y *ARAF* y *ERBB3*<sup>12</sup>. La activación patológica de ERK da como resultado la proliferación, supervivencia, diferenciación y activación de precursores de células dendríticas mieloides; la activación de las células madre hematopoyéticas o precursoras de células dendríticas tempranas (indiferenciadas) provoca la proliferación, maduración y migración de células dendríticas patológicas en múltiples tejidos, las células dendríticas patológicas reclutan células inmunitarias (linfocitos, macrófagos, eosinófilos), lo que da como resultado la formación del granuloma inflamatorio característico.

En el año 1997 se propuso una clasificación de la histiocitosis basada en los principios de oncología pediátrica. Se proponen tres clases<sup>13</sup>:

– Clase I. Incluye la histiocitosis X o de células de Langerhans (granuloma eosinofílico, enfermedad de

Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe).

- Clase II. Incluye un gran grupo de histiocitosis no malignas en las cuales hay acumulación de células mononucleares del tipo fagocítico (linfohistiocitosis eritrofagocítica) familiar, la enfermedad de Rosai-Dorfman
- Clase III. Incluye las histiocitosis malignas (linfoma histiocítico, leucemia monocítica aguda y sarcoma histiocítico).

En el 2016, la Society Histiocyte revisó la clasificación de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas de macrófagos, clasificando los trastornos histiocíticos en cinco grupos:

- Grupo L (Langerhans). El grupo Langerhans incluye cinco subtipos, HCL con participación de un solo sistema, HCL con afectación pulmonar, HCL multisistémica con afectación de órganos de riesgo (hígado, bazo o médula ósea) y HCL multisistémica sin afectación de órganos de riesgo asociado con otro trastorno mieloproliferativo/mielodisplásico
- Grupo C. Histiocitosis cutánea y mucocutánea (histiocitosis de piel y mucosa que no son células de Langerhans).
- Grupo M. Histiocitosis maligna, dentro de la que se encuentran los casos clínicos aquí descritos.
- Grupo R. Enfermedad de Rosai-Dorfman y diversas histiocitosis no cutáneas de células no de Langerhans
- Grupo H. Síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica y activación de macrófagos.

El tratamiento de los pacientes con histiocitosis multisistémica debe tratarse inicialmente con una combinación de prednisona y vinblastina durante seis semanas con la valoración de después de la quimioterapia para alguna indicación del tratamiento con radioterapia.

El tratamiento con radioterapia en la histiocitosis multisistémica se usa desde hace varias décadas de manera efectiva incluso a dosis bajas. El primer tratamiento exitoso fue descrito en 1930 por Sosman.

Se deben distinguir dos indicaciones de radioterapia: el tratamiento de lesiones óseas únicas o multifocales dolorosas o inestables y el tratamiento del compromiso de tejidos blandos u órganos extraóseos, cuando la extensión es una amenaza para la función del organismo y altera su calidad de vida<sup>14</sup>. Dentro del campo de tratamiento con radioterapia se debe incluir un margen de 1-2 cm de la lesión; la dosis es controvertida, se recomienda una dosis de 6-10 Gy en niños y 15-20 Gy en adultos, en general estas dosis se administran en fracciones de 1-2 Gy al día.

El sitio más frecuentemente radiado por histiocitosis que no compromete el sistema óseo es el área de la pituitaria e hipotálamo, algunas veces la radiación con 6 Gy en niños y 18 Gy en adultos en el área pituitaria; la histiocitosis en cerebro generalmente es tratada por una combinación de cirugía e irradiación postoperatoria, llevando a remisiones completas<sup>15</sup>.

En la serie de Wester, et al. la dosis total de radioterapia fue de un rango de 14 a 45 Gy<sup>16</sup>; se obtuvo un control local del 75 al 100% y una remisión completa del 0-85%.

A continuación, se presentan dos casos de histiocitosis en sistema nervioso central tratados con radioterapia en el Hospital General de México.

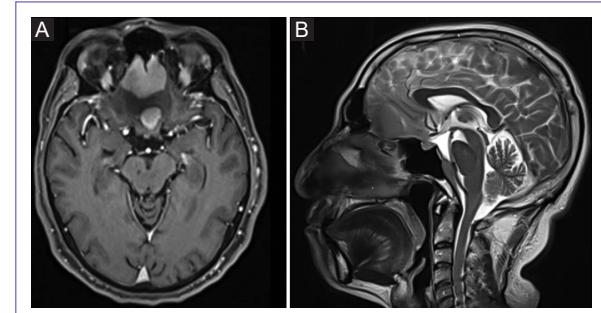
## Caso 1

Hombre de 60 años con antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos y antecedentes personales patológicos sin relevancia para el padecimiento actual.

El padecimiento actual inicia con sintomatología en febrero de 2019 con disminución de la agudeza visual en ambos ojos, disminución de agudeza auditiva en oído izquierdo, anosmia y seis meses después presencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en dos ocasiones, por lo que acude al área de urgencias de la institución, donde se indica levetiracetam cada 12 h y se realiza resonancia magnética (RM) cerebral en julio de 2019, con reporte de tres lesiones extraaxiales isointensas a sustancia gris en T1, T2 y FLAIR, posterior a la administración de gadolinio con realce, la primera adyacente a base de cráneo anterior, rodea a la crista galli, mide 33.5 x 31 x 23.2 mm, con bordes lobulados y definidos, y lesión se localiza adyacente al clivus, en la cisterna prepontina, con dimensiones de 43.4 x 34.6 x 10 mm en contacto con el nervio trigémino derecho con edema en el parénquima de lóbulos frontales adyacentes (Fig. 1).

En julio de 2019 se valora en el servicio de neurocirugía con toma de biopsia de la lesión y reporte de histopatología, en el que se reporta enfermedad linfohistiocítica, con inmunohistoquímica con alta expresión de CD68 y PS100 acompañado de linfocitos B y T. Es referido al servicio de hematología en octubre de 2019, donde se inicia tratamiento a base de quimioterapia (metotrexato 20 mg/m<sup>2</sup>) semanal, 6 mercaptoperina 50 mg cada 24 h y prednisona cada 24 h, durante seis semanas.

Se solicita tomografía de seguimiento de cráneo el 24 de marzo de 2020, en la que se reporta la cisterna pontina ocupada por imagen multilobulada isodensa a la sustancia gris que desplaza al puente del lado derecho,



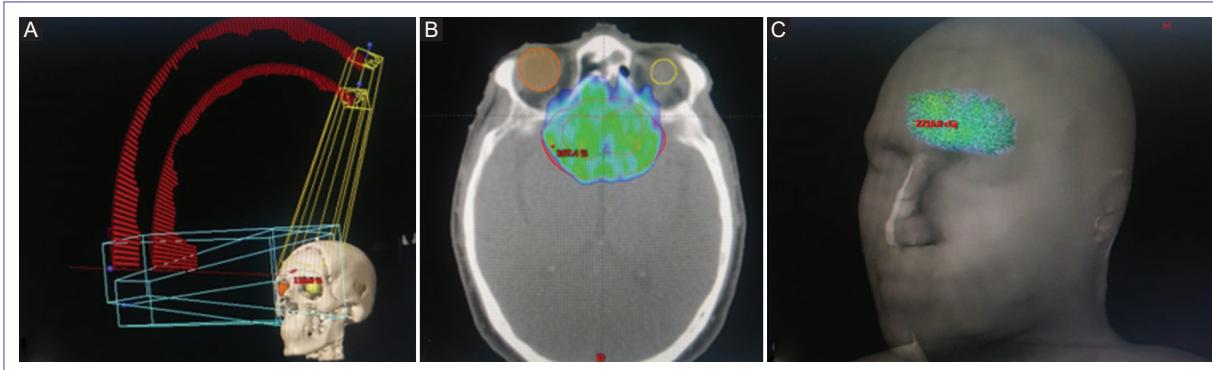
**Figura 1.** Resonancia magnética previa a tratamiento con radioterapia. **A:** imagen de resonancia magnética en T1 corte axial. **B:** imagen de resonancia magnética T2 corte sagital.

ventralmente se extiende al agujero magno y dorsalmente al tentorio del lado derecho; se aprecia imagen de características similares sobre la superficie derecha de la hoz del cerebelo a nivel parietal y posteriormente es enviado a radioterapia por recurrencia de la lesión.

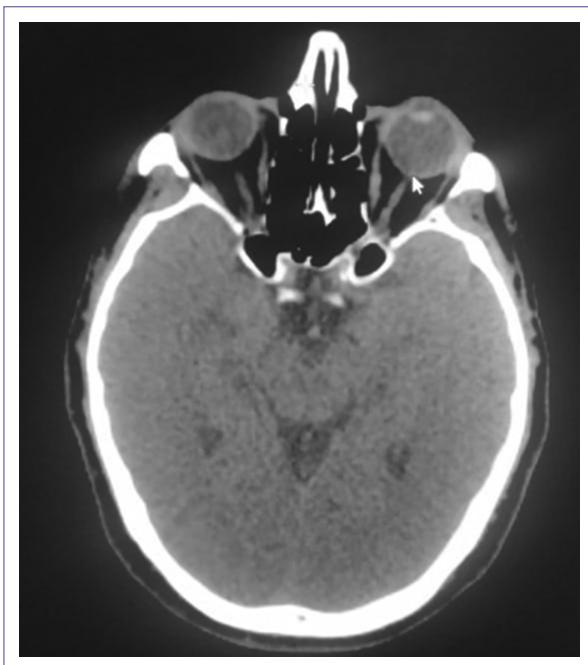
Acude a valoración de primera vez en radioterapia el 2 de mayo de 2020, donde se encuentra al paciente consciente, orientado en las tres esferas, con pérdida de la audición total de oído izquierdo y de manera parcial del derecho, pérdida total del olfato, fuerza muscular y reflejos sin alteraciones, resto de la exploración sin alteraciones. Se considera candidato a tratamiento con radioterapia externa a dosis de 20 Gy/10 fracciones en fraccionamiento convencional. Se realiza simulación virtual con fusión de imagen de RM en T2, se delimitan órganos de riesgo, así como GTV (gross tumor volume) en fusión con RM T2 más margen de 2 cm; se realiza planeación con técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) (Fig. 2), con órganos de riesgo dentro de tolerancia según QUANTEC (*quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic*), con inicio de tratamiento el 15 de junio de 2020. Sin eventualidades durante el tratamiento o datos de toxicidad con citas de seguimiento. El 21 de agosto de 2020 se realiza tomografía de control, con cambios tras la radioterapia en parénquima de lóbulo frontal, sin remanente de enfermedad (Fig. 3). Paciente que ha evolucionado de manera favorable, con adecuada respuesta al tratamiento.

## Caso 2

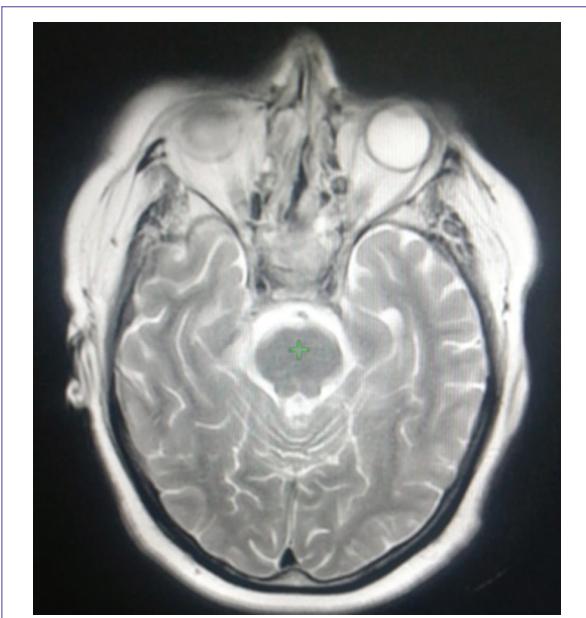
Hombre de 44 años con antecedentes heredofamiliares y personales no patológicos y personales patológicos sin relevancia para el padecimiento actual.



**Figura 2.** **A:** técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT). **B** y **C:** distribución de dosis 20 Gy en 10 fracciones.



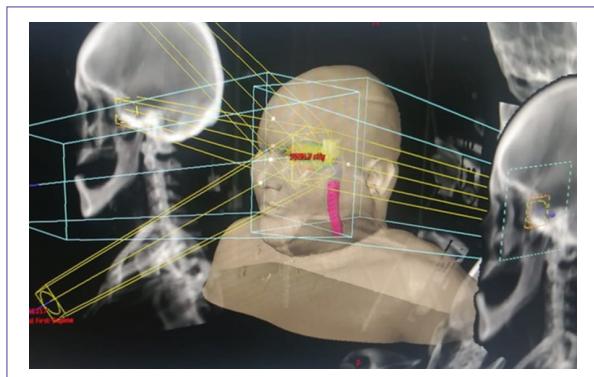
**Figura 3.** Tomografía axial simple de control posterior a tratamiento con radioterapia.



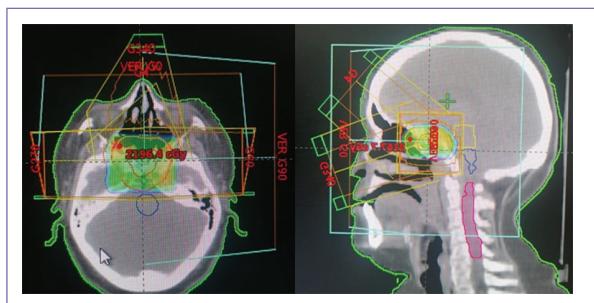
**Figura 4.** Resonancia magnética T2 corte axial previa a tratamiento con radioterapia.

El padecimiento actual inicia hace cinco años con la presencia de sintomatología con la presencia de mareos paroxísticos, astenia, descontrol de la presión arterial con tendencia a la hipertensión, presencia de polidipsia a lo largo del día (llegando hasta 12 litros) acompañada de poliuria, por lo que se realiza el diagnóstico con diabetes insípida central en el 2015, tratada por endocrinología con sustituto con desmopresina 2 disparos de 10 mcg por dosis cada 12 horas, levotiroxina 100 mcg cada 24 horas, prednisona 5 mg y

2.5 mg por la mañana y tarde, respectivamente, con buen control médico hasta que en el mes de mayo del 2020 se agrega disartria. Por esta razón acude a valoración médica, donde se solicita RM contrastada externa el 6 de mayo de 2019, en la que se reporta lesión supraselar que involucra ambos cuerpos mamilares bilaterales que en conjunto mide 17 x 12 mm en sus ejes mayores, la cual es isointensa en secuencias T1 y T2, mostrando importante realce durante la administración de contraste con gadolinio endovenoso. Aspecto hiperintenso en secuencias FLAIR y realce anormal en la región del quiasma óptico, ambos, tálamo e hipotálamo



**Figura 5.** Campos de tratamiento con radioterapia técnica conformal 3D.



**Figura 6.** Distribución de dosis de radioterapia con técnica conformal 3D 20 Gy en 10 fracciones.

(Fig. 4). Por lo que se realiza abordaje endoscópico endonasal para toma de biopsia en región supraselar el 10 de noviembre de 2019 por parte del servicio de neurocirugía, donde se reporta por parte del servicio de histopatología la presencia de grupos de histiocitos con citoplasma eosinófilo en la visión microscópica, junto con abundancia de núcleos pequeños, así como algunas células gigantes multinucleadas tipo Touton acompañados de abundantes linfocitos maduros, sobre una malla fibrilar. Se realizaron tinciones de histoquímica con CD68+++, S100-, CD1a-, GFAP-, compatible con histiocitosis Erdheim Chester. Es enviado a valoración al servicio de radioterapia el 13 de marzo de 2020, donde se encuentra al paciente orientado en las tres esferas, sin alteraciones en la marcha, neurológicamente íntegro, reflejos oculares presentes, sin datos de focalización, fuerza muscular y reflejos sin alteraciones, resto de la exploración sin alteraciones. Se determina candidato para tratamiento con EBRT (*external beam radiation therapy*) a dosis 20 Gy/10 fracciones en fraccionamiento convencional. Se realiza

simulación virtual con fusión de imagen de RM en T2, se delimitan órganos de riesgo, así como GTV en fusión con RM T2 más margen de 2 cm; se realiza planeación con técnica de campos conformales (Figs. 5 y 6). Se determinó órganos de riesgo dentro de tolerancia según QUANTEC, iniciando tratamiento el 6 de enero del 2020, sin eventualidades durante el tratamiento o datos de toxicidad, con citas de seguimiento posteriores.

Con mejoría clínica posterior al tratamiento de radioterapia, en consultas de seguimiento se mantiene con respuesta adecuada. El paciente decide no realizar estudio de imagen de control.

## Conclusión

La histiocitosis un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos, células dendríticas), que afectan a diferentes órganos y sistemas. La radioterapia a dosis de 6-10 Gy en niños y 15-20 Gy en adultos en fracciones de 1-2 Gy al día es una excelente opción de tratamiento para pacientes con lesiones únicas, incluidas las del sistema nervioso central, con adecuado control local, por lo que es un adecuado manejo en este grupo de pacientes.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al; Euro Histiocytosis Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2).
2. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22).
3. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, et al.: Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 28 (1): 9-14, 199.
4. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al; Sociedad de histiocitos. Clasificación revisada de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas de macrófagos. *Sangre*. 2 de junio de 2016; 127 (22).
5. Ji Won Lee 1, Hee Young Shin, Hyoung Jin Kang, Hyery Kim. Clinical characteristics and treatment outcome of Langerhans cell histiocytosis: 22 years' experience of 154 patients at a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr;31(3):293-302.
6. Roden AC, Hu X, Kip S, et al.: Expresión de BRAF V600E en histiocitosis de células de Langerhans: estudio clínico e inmunohistoquímico en 25 casos pulmonares y 54
7. extrap Götz G, Fichter J: Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 9 (11): 510-4, 2004.ulmonares. *Am J Surg Pathol* 38 (4): 548-51, 2014.
8. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al.: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 342 (26): 1969-78, 2000.
9. Eran Cohen-Barak, Dganit Rozenman, Jan Schafer, An unusual co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2014 May;53(5):558-63. doi: 10.1111/ijd.12051. Epub 2013 Aug 22.
10. Gaixiang Xu, Min Yang, Jian Huang, Jie Jin. Successful treatment of a case of acute myeloid leukemia following Langerhans cell histiocytosis in an adolescent: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Med* 2015 Feb 15;8(2):3024-6.
11. S Feuillet, L Louis, A Bergeron, A Berezne, M-L Dubreuil, M Polivka, E Oksenbeldler, A Tazi. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir Rev* 2010 Mar; 19 (115): 86
12. Marie-Luise Berres 1, Miriam Merad, Carl E Allen. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X. *Br J Haematol* 2015 Apr;169(1):3-13. doi: 10.1111/bjh.13247. Epub 2014 Nov 28.
13. Sosman MC. Xanthomatosis (Schüller's Disease; Christian's Syndrome). A Report of 3 cases treated with roentgen rays. *Am J Roentgenol*. 1930;23:581
14. Olschewski T, Seegenschmiedt MH, Micke O. In: Radiotherapy for non-malignant disorders. Series: Medical Radiology: Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW, editor. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. Langerhans' Cell Histiocytosis (LCH) pp. 397–423
15. Seegenschmiedt M.H. Makoski H.-B. Trott K.-R. Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. Springer, Berlin2008
16. Seegenschmiedt MH (1998) Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer Berlin Heidelberg New York.