

# Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos

## Langerhans Cell Histiocytosis: New Molecular and Clinical Concepts

Edna Morán Villaseñor,<sup>1</sup> Carola Durán McKinster,<sup>2</sup> Luz Orozco Covarrubias,<sup>2</sup> Carolina Palacios López,<sup>2</sup> Marimar Sáez-de-Ocáriz<sup>2</sup> y María Teresa García Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología Pediátrica.

<sup>2</sup> Médico adscrito, Servicio de Dermatología Pediátrica.  
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una neoplasia de origen mielóide caracterizada por la proliferación clonal de células CD1a+/CD207+; esta proliferación y acumulación puede ocurrir en cualquier órgano, por lo que la forma de presentación es muy variada, desde formas localizadas hasta cuadros diseminados potencialmente letales. Dado que las manifestaciones cutáneas con frecuencia representan el único dato inicial, son clave para el diagnóstico de esta enfermedad. La actual clasificación de la histiocitosis de células de Langerhans la divide en tres grupos, dependiendo del número de lesiones y la localización de las mismas (afección multisistémica de alto riesgo, multisistémica de bajo riesgo y afección de un solo órgano o sistema). Esta nueva clasificación orienta sobre el pronóstico de la enfermedad y permite normar la conducta terapéutica a seguir. En este artículo se presenta una revisión acerca de los nuevos conceptos en la etiopatogenia de la enfermedad, se describe la reciente clasificación de los trastornos histiocíticos y se mencionan las diversas manifestaciones cutáneas y extracutáneas de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** *histiocitosis, histiocitosis de células de Langerhans, clasificación.*

### ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a neoplasm of myeloid origin characterized by a clonal proliferation of CD1a+/CD207+ cells. This proliferation and accumulation may present in any organ; therefore, the disease varies in clinical presentation, ranging from localized involvement to a widely-disseminated life-threatening disease. Since cutaneous manifestations often represent the only initial manifestation, they are key to diagnosis. The current classification of Langerhans cell histiocytosis divides it into three groups according to the number and location of organs involved (high-risk multisystemic, low-risk multisystemic and involvement of a single organ or system). This new classification guides on the prognosis of the disease and allows to determine the ideal management of the patient. This article reviews the new concepts in the etiopathogenesis of the disease, describes the recent classification of the histiocytic disorders and remarks the diverse cutaneous and extracutaneous manifestations of the disease.

**KEYWORDS:** *histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, classification.*

### Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno caracterizado por la proliferación clonal de células de Langerhans (CL) patológicas, las cuales expresan en su superficie CD1a+ y CD207+.<sup>1,2</sup> La proliferación y acumulación anormal de CL puede ocurrir en cualquier órgano, por lo que la forma de presentación es muy variada, desde formas localizadas hasta cuadros diseminados potencialmente letales.<sup>3</sup>

Dado que las manifestaciones cutáneas se presentan en más de 30% de los pacientes<sup>2</sup> y con frecuencia representan el único dato inicial,<sup>4</sup> es fundamental que el dermatólogo esté familiarizado con esta enfermedad y con sus diversas manifestaciones cutáneas.

### Epidemiología

La HCL se presenta a cualquier edad, desde la etapa neonatal<sup>4</sup> hasta la adultez,<sup>5</sup> pero es más frecuente en menores

### CORRESPONDENCIA

Dra. María Teresa García Romero ■ teregarro@gmail.com ■ Teléfono: 5510840900, ext. 1338  
Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, C.P. 14530, Ciudad de México

de 18 años (67% de los casos).<sup>6</sup> Existe un ligero predominio por el sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 1.5:1.<sup>7</sup>

La incidencia anual varía de cuatro a nueve casos por cada millón de niños menores de 15 años, con un rango de edad al diagnóstico entre tres y seis años.<sup>7-9</sup> En México se estima una incidencia de 4.3 casos por cada millón de niños menores de 18 años, y se reportan aproximadamente 100 casos nuevos al año.<sup>10</sup>

### Factores de riesgo

- Genéticos: reportes de casos en gemelos monocigotos plantean la posibilidad de una predisposición genética, sin embargo, no se han identificado genes de susceptibilidad específicos.<sup>11</sup>
- Étnicos: hay una mayor incidencia de HCL en pacientes hispanos y menor en pacientes de raza negra.<sup>12</sup>
- Nivel socioeconómico bajo.<sup>12</sup>
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer: principalmente leucemia, cáncer de mama, de colon, de pulmón y cérvico-uterino.<sup>9</sup>
- Infecciones en el primer año de vida, como infecciones de vías urinarias, otitis media y bronquiolitis.<sup>9</sup>
- Ausencia de vacunación en la infancia.<sup>9,13</sup>

### Etiología

La etiología de la enfermedad continúa siendo controversial; mientras que algunos autores apoyan la teoría de una disregulación inmune de las CL, es decir, la consideran un trastorno reactivo, para otros se trata de una verdadera neoplasia.<sup>3</sup>

La teoría de la disregulación inmune se apoya en la morfología benigna de las CL, el infiltrado inflamatorio evidente en la histopatología, la tendencia a la autorresolución en algunos casos,<sup>14</sup> y la expresión incrementada de citocinas inflamatorias como IL-3, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17 y FNTα.<sup>15,16</sup>

Sin embargo, se ha demostrado que en la HCL, desde las formas más leves hasta las más severas, existe una proliferación monoclonal de células con el fenotipo de las CL.<sup>17,18</sup> Además, se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en el protooncogen BRAF V600E en más de 50% de las lesiones de HCL.<sup>14</sup> Estos estudios ponen las bases para que actualmente se considere a la HCL una enfermedad neoplásica con un marcado componente inflamatorio, siendo este último el responsable de las manifestaciones clínicas.<sup>11,19,20</sup>

La proteína BRAF forma parte de la vía MAPK (vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos), que se encarga de fosforilar proteínas involucradas en el ciclo

celular y está implicada en procesos de proliferación y diferenciación.<sup>19</sup> Las mutaciones en la vía MAPK (especialmente en BRAF) son frecuentes en HCL y en melanoma, así como en cáncer colorrectal y tiroideo.<sup>21-23</sup>

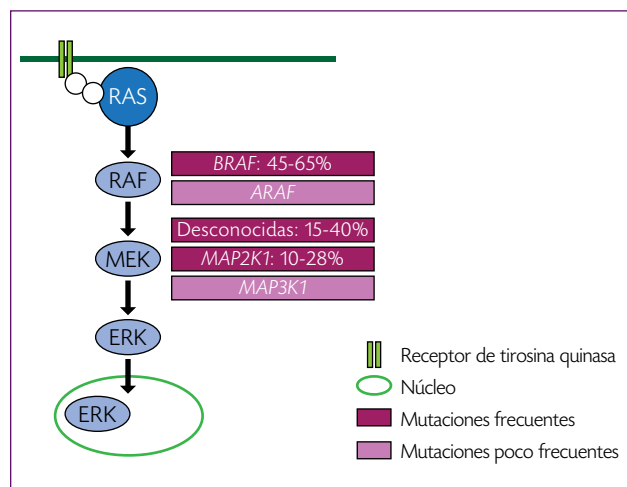
La mutación de BRAF V600E activa de forma patológica la vía MAPK, ocasionando una hiperfosforilación de ERK (quinasa regulada por señal extracelular) y en consecuencia hay un incremento en la transducción de señales en el núcleo de las células. Sin embargo, las mutaciones en BRAF sólo se identifican en entre 45 y 65% de los pacientes con HCL,<sup>14,19,24-27</sup> y la hiperfosforilación de ERK, en todos los casos de HCL (característica universal de las células en la HCL).<sup>19,24</sup> Se han investigado mutaciones en otros puntos de la vía MAPK, responsables de la activación patológica de ERK, y se encontraron mutaciones en *MAP2K1* (gen que codifica para MEK1) en entre 10 y 28% de los pacientes,<sup>6,28-30</sup> y en una menor proporción, mutaciones en el gen *MAP3K1*,<sup>30</sup> en *ARAF*<sup>31</sup> y en el gen *PIK3CA*.<sup>32</sup>

La vía MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) y las principales mutaciones descritas en HCL se muestran en la figura 1.

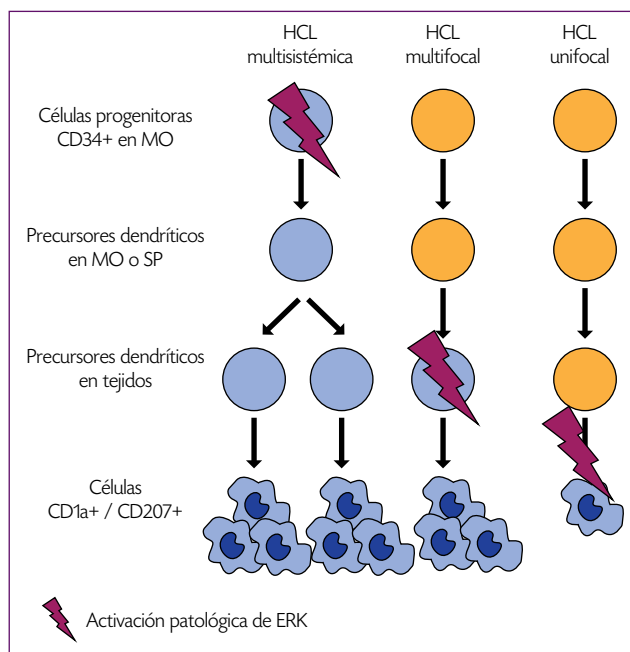
Con respecto al origen de las CL en la HCL, éstas no derivan de CL epidérmicas diferenciadas. Proviene de precursores mieloides los cuales sufren una activación patológica de ERK.<sup>33</sup> Las manifestaciones clínicas dependen de la etapa de la mielopoiesis en la que ocurran las mutaciones somáticas en la vía MAPK y, por lo tanto, la activación patológica de ERK (figura 2).<sup>24,33</sup>

### Clasificación

Tanto la clasificación como la nomenclatura de esta enfermedad se han modificado con el tiempo.



**Figura 1.** Mutaciones en la vía MAPK en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans. Adaptado de D.J. Zinn et al.<sup>3</sup> La mutación en cualquier punto de esta vía condiciona una activación patológica de ERK (característica universal de las células en la HCL).



**Figura 2.** Esquema de la patogénesis en la histiocitosis de células de Langerhans. Adaptado de M. Collin et al.<sup>33</sup> HCL: histiocitosis de células de Langerhans, MO: médula ósea, SP: sangre periférica.

En 1987 la Sociedad del Histiocito clasificó por primera vez los trastornos histiocíticos en tres grupos: el grupo de las HCL, otro grupo para las histiocitosis no Langerhans y un tercero para las histiocitosis malignas.<sup>34</sup> A su vez, las HCL se agrupaban en cuatro entidades de acuerdo con sus manifestaciones clínicas: granuloma eosinofílico, Hashimoto-Pritzker, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe (ver Anexo 1).<sup>11,35</sup>

Los avances en técnicas diagnósticas han permitido una mayor comprensión de estas entidades, por lo que en 2016 un grupo de expertos reclasificó los trastornos histiocíticos en cinco grupos con base en aspectos clínicos, histológicos y moleculares. La clasificación actual de las histiocitosis se presenta en la tabla 1, en esta clasificación la HCL se encuentra dentro del grupo L (grupo Langerhans).<sup>2</sup>

A su vez los términos antiguos (granuloma eosinofílico, Hashimoto-Pritzker, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe) se reemplazan por una clasificación en la que las HCL se dividen en tres grupos dependiendo del número de lesiones y la localización de las mismas: afección multisistémica de alto riesgo, multisistémica de bajo riesgo y afección de un solo órgano o sistema (tabla 2).<sup>1</sup> Esta clasificación orienta sobre el pronóstico de la enfermedad y permite normar la conducta terapéutica a seguir, por lo que actualmente es la que se recomienda utilizar.

### Manifestaciones clínicas

La proliferación y acumulación de CL patológicas puede ocurrir en cualquier órgano, lo que hace que las manifestaciones de la HCL sean muy variadas.<sup>11</sup> Los órganos afectados con mayor frecuencia son hueso (80% de los casos),<sup>6</sup> piel (30-50%) e hipófisis (25%), seguidos de hígado, bazo, pulmón y sistema hematopoyético.<sup>1,2,4</sup> Los riñones y las gónadas generalmente no se ven afectados.<sup>36</sup>

La mayoría de los pacientes (entre 70 y 92%) presentan afección limitada a un solo órgano o sistema, y sólo entre 8 y 30% tienen afección multisistémica, de éstos, 43% tendrán daño en órganos de riesgo.<sup>6-9</sup>

**Tabla 1.** Clasificación actual de las histiocitosis según la Sociedad del Histiocito<sup>2</sup>

Grupo l	Grupo Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histiocitosis de células de Langerhans</li> <li>Histiocitosis de células indeterminadas</li> <li>Enfermedad de Erdheim-Chester</li> <li>Histiocitosis de células de Langerhans y enfermedad de Erdheim-Chester mixtas</li> </ul>
Grupo c	Histiocitosis no Langerhans cutánea y mucocutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cutánea aislada</li> <li>Con componente sistémico</li> </ul>
Grupo m	Histiocitosis maligna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primaria</li> <li>Secundaria</li> </ul>
Grupo r	Enfermedad de Rosai-Dorfman	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familiar</li> <li>Clásica (nodal)</li> <li>Extranodal</li> <li>Asociada a neoplasias</li> <li>Asociada a enfermedades inmunes</li> </ul>
Grupo h	Linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primaria</li> <li>Secundaria</li> <li>De origen desconocido</li> </ul>

Tabla 2. Clasificación actual de la histiocitosis de células de Langerhans<sup>1</sup>

Grupo 1	Afección multisistémica de alto riesgo	Afección de cualquier órgano de riesgo: <sup>a</sup> hígado, bazo y/o médula ósea
Grupo 2	Afección multisistémica de bajo riesgo	Afección de dos o más órganos (sin daño a órganos de riesgo)
Grupo 3	Afección de un solo órgano o sistema	Una o más lesiones en un solo órgano.

<sup>a</sup>Se consideran órganos de riesgo porque al estar afectados, confieren un mayor riesgo de mortalidad asociada a la enfermedad.  
<sup>a</sup> Afección hepática = hepatomegalia >3 cm por debajo del borde costal, hiperbilirrubinemia >3 veces su valor normal, hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, ascitis o edema.  
<sup>b</sup> Afección esplénica = esplenomegalia >3 cm por debajo del borde costal a nivel de la línea media claviclar, corroborado por ultrasonido.  
<sup>c</sup> Afección hematopoyética = trombocitopenia < 100 000/mm<sup>3</sup> y hemoglobina <10 g/dl.

Manifestaciones cutáneas

Éstas se presentan en entre 30 y 50% de los pacientes, principalmente como parte de un cuadro con afección multisistémica, mientras que sólo en 5% de los casos aparece la afección limitada en piel.<sup>1,4</sup> Sin embargo, en la etapa neonatal y en lactantes la afección cutánea es la forma de presentación más frecuente de HCL, de ahí la importancia del dermatólogo como pieza fundamental en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Las lesiones dermatológicas son muy variadas e incluyen:

- Máculas, pápulas, vesículas y pústulas. Se observan en cualquier parte del cuerpo aunque predominan en la piel cabelluda, tronco e ingles y pueden afectar palmas y plantas. Las pápulas tienden a confluir formando placas cubiertas por costras hemáticas<sup>1,4</sup> (figura 3).
- Placas eritematoescamosas en la piel cabelluda que semejan dermatitis seborreica; pero a diferencia de ésta, la escama es más gruesa y al desprenderla suavemente presenta sangrado (figura 4).<sup>36</sup>
- Petequias (figura 5).<sup>1,4</sup>
- Eritema y exulceraciones en pliegues que pueden semejar un intertrigo, sin embargo no responde al tratamiento habitual (figura 6).<sup>2</sup>
- Pápulas o nódulos solitarios.<sup>37</sup>

Otras formas de presentación poco frecuentes son:

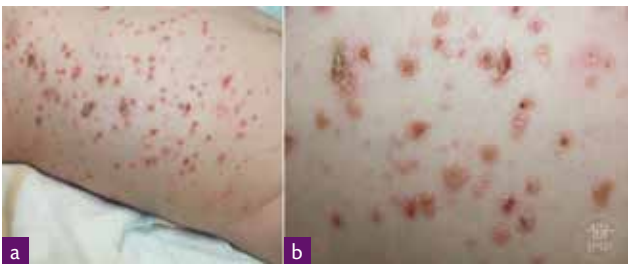


Figura 3. Máculas, pápulas, vesículas y pústulas; algunas con costras hemáticas en la superficie.



Figura 4. Placas eritematoescamosas en la piel cabelluda que sangran al desprenderse.

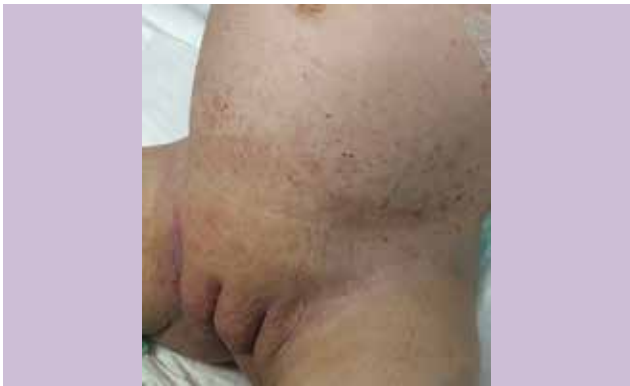
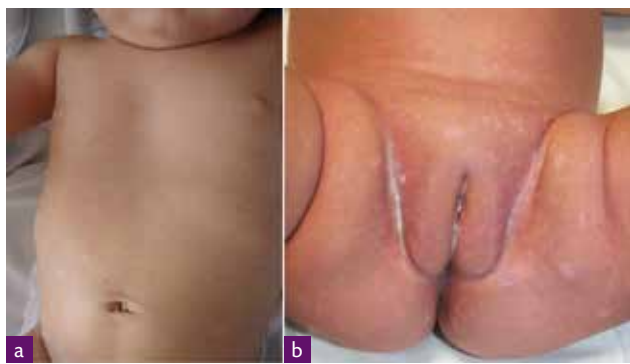


Figura 5. Petequias en el abdomen y la región inguinal.



Figura 6. Eritema y exulceraciones en a) región inguinal y b) axilas, asociado a pápulas eritematosas con costras.

- Lesiones que simulan molusco contagioso: se presentan como neoformaciones de aspecto papular de 1 a 5 mm de diámetro, del color de la piel, umbilicadas. A diferencia del molusco contagioso, se observan en pacientes más pequeños (lactantes en comparación con escolares), hay lesiones en la piel cabelluda y afección concomitante de mucosas.<sup>38-40</sup>
- Neoformaciones de aspecto vascular que semejan hemangiomatosis múltiple: a diferencia de los hemangiomas infantiles, están completamente desarrollados desde los primeros meses de vida.<sup>41-43</sup>
- Síndrome de panquecillo de arándanos azules (*blueberry muffin baby*): es una de las formas de presentación en neonatos con HCL congénita. Desde los primeros días de vida se observan múltiples máculas, pápulas y nódulos milimétricos de coloración eritematoviolácea, que no blanquean durante la digítopresión. Generalmente la afección está limitada a la piel y las lesiones resuelven en entre uno y ocho meses.<sup>44-51</sup> Sin embargo, existen casos con daño multisistémico y desenlace letal.<sup>52</sup>
- Manchas o pápulas hipopigmentadas (figura 7).<sup>37,53-54</sup>
- Úlceras en la región vulvar: úlceras o erosiones en la región vulvar que son resistentes a tratamientos convencionales, pueden ser la única manifestación cutánea. Se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales de úlceras genitales crónicas, aun si no se presentan otras manifestaciones sistémicas.<sup>55-57</sup>



**Figura 7.** Manchas y pápulas tanto eritematosas como hipopigmentadas en el tronco y la región inguinal.

En la tabla 3 se presentan algunas claves para el diagnóstico clínico de la histiocitosis de células de Langerhans.

En pacientes mayores de 18 meses la presencia de lesiones cutáneas generalmente se asocia con afección multisistémica;<sup>54</sup> y dado que el tipo de lesión en la piel no permite distinguir si hay daño limitado a la piel o multi-

**Tabla 3.** Claves para el diagnóstico clínico de histiocitosis de células de Langerhans

Niños con cuadros que semejen dermatitis seborreica, pero al desprender la escama se presenta sangrado
Lactantes con dermatitis en el área del pañal que no respondan adecuadamente al tratamiento habitual
Pacientes con erosiones y exulceraciones crónicas en zonas intertriginosas, principalmente si afecta la región perianal, las ingles y las axilas
Pacientes con otitis crónica recalcitrante a tratamiento

sistémica, a todo paciente con manifestaciones cutáneas, independientemente de la edad o el tipo de lesión cutánea, se le debe realizar un manejo en busca de afección multisistémica.

#### Manifestaciones extracutáneas

Las principales manifestaciones extracutáneas de la HCL se muestran en la tabla 4.<sup>11,36,58-60</sup>

#### Diagnóstico

El diagnóstico se corrobora con el estudio histopatológico de la piel o del órgano afectado, en donde se observa una infiltración del tejido por histiocitos con características estructurales e inmunofenotípicas de CL.<sup>2</sup>

#### Biopsia de piel

Se evidencia un infiltrado de células mononucleares, de 12 a 15 mm de diámetro, con núcleo prominente y reniforme, y citoplasma abundante y eosinofílico en la dermis y/o en la epidermis (figura 8a). El inmunofenotipo característico incluye la expresión de CD1a (figura 8b), proteína S100 y CD207 (langerina). Mediante microscopía electrónica se identifican los gránulos de Birbeck, los cuales son estructuras citoplasmáticas alargadas con forma de bastón;<sup>61</sup> sin embargo la identificación de estos gránulos se ha remplazado por la detección de CD207, dado que la expresión de langerina se correlaciona con la presencia de gránulos de Birbeck en 100% de los casos.<sup>1,62</sup> Además se observa un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células gigantes multinucleadas.<sup>36</sup>

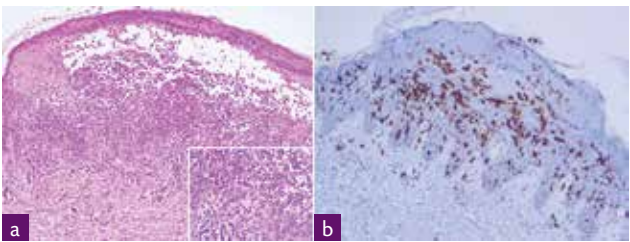
#### Estudios de extensión

En todos los pacientes con HCL corroborada es indispensable el manejo interdisciplinario, así como la realización de estudios complementarios para valorar la extensión de la enfermedad y la afección de otros órganos, incluyendo biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, tiempos de coagulación, radiografía de



**Tabla 4.** Principales manifestaciones extracutáneas en la histiocitosis de células de Langerhans.<sup>11,36,58-60</sup>

ÓRGANO/SISTEMA	MANIFESTACIONES
Hueso	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sitio más frecuentemente afectado (80% de los casos)</li><li>• Presentan lesiones líticas “en sacabocado”, sin esclerosis ni reacción perióstica, que se localizan principalmente en cráneo (27%), fémur (13%), mandíbula (11%) y pelvis (10%). En general son asintomáticas, aunque pueden presentar dolor o fracturas patológicas</li><li>• Las lesiones en mastoides ocasionan otitis media o externa crónica, resistente a tratamiento antibiótico<sup>11,59</sup></li></ul>
Sistema nervioso central y neuroendocrino	<ul style="list-style-type: none"><li>• La infiltración de la hipófisis por CL patológicas ocasiona diabetes insípida en 25% de los pacientes. Otras manifestaciones incluyen deficiencia de la hormona del crecimiento, pubertad precoz o retardada, amenorrea, hiperprolactinemia, obesidad mórbida, trastornos del sueño y de la termorregulación<sup>11,36</sup></li></ul>
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"><li>• La afección pulmonar se manifiesta con tos, taquipnea y disnea; en la radiografía de tórax se observa un patrón reticulonodular y formación de bulas</li><li>• Ocurre principalmente en pacientes con afección multisistémica.<sup>11</sup> La afección aislada de pulmón es rara y se presenta sobre todo en adultos con tabaquismo positivo<sup>60</sup></li></ul>
Sistema hematopoyético	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se manifiesta con citopenias tanto por infiltración de médula ósea como por destrucción periférica secundaria a hiperesplenismo<sup>61</sup></li></ul>
Aparato gastrointestinal y hepatobiliar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puede existir hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, elevación de enzimas hepáticas, edema y hepatoesplenomegalia. Las formas severas desarrollan colangitis esclerosante, fibrosis hepática y falla hepática<sup>11</sup></li></ul>



**Figura 8.** a) Infiltrado de células mononucleares con núcleo reniforme y citoplasma abundante y eosinofílico (tinción hematoxilina y eosina). b) Inmunohistoquímica positiva para CD1a.

cráneo, de tórax y de huesos largos, así como ultrasonido abdominal.<sup>1,2</sup>

En casos específicos, dependiendo de la sintomatología y la exploración clínica del paciente, será necesario realizar además: aspirado de médula ósea, resonancia magnética, tomografía pulmonar o biopsia hepática.<sup>1</sup>

Análisis genético

La búsqueda intencionada de mutaciones en la vía MAPK, especialmente en BRAF V600E y MAP2K1, no se realiza de rutina, sin embargo, algunos autores lo consideran de utilidad en pacientes en quienes sea inconcluso el diagnóstico o en aquellos que no respondan adecuadamente a los tratamientos de primera línea.<sup>2</sup>

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas incluye: dermatitis seborreica, dermatitis del área del pañal,

intertrigo, histiocitosis de células no Langerhans, varicela, escabiosis y otras causas de síndrome de panquecillo de arándanos azules (*blueberry muffin baby*) como infecciones por el complejo TORCH.<sup>1</sup>

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión y la severidad de la enfermedad.<sup>1</sup> Es importante clasificar adecuadamente al paciente, lo que evita el tratamiento excesivo de las formas que se asocian con un buen pronóstico, como el caso de la afección limitada a hueso o a piel.

Manifestaciones cutáneas

El tratamiento varía si las lesiones están limitadas a la piel o se presentan en un paciente con afección multisistémica.

- *Afección limitada a la piel.* Estos pacientes se pueden manejar de forma conservadora, vigilando estrechamente la aparición de manifestaciones extracutáneas.<sup>45</sup> Si las lesiones son únicas y pequeñas se pueden tratar de forma quirúrgica; y en el caso de lesiones múltiples, se ha reportado respuesta favorable a esteroides tópicos,<sup>38</sup> sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren su eficacia.<sup>1</sup>

Si las manifestaciones cutáneas se presentan en el contexto de un paciente con afección multisistémica, el tratamiento sistémico mejorará las manifestaciones cutáneas.<sup>1</sup>

- *Afección multisistémica.* El tratamiento de primera línea incluye el uso de esteroides sistémicos (prednisona

40 mg/m<sup>2</sup>/día) y vinblastina semanal (6 mg/m<sup>2</sup>/dosis).<sup>1</sup> En los casos refractarios, las opciones terapéuticas incluyen quimioterapia con citarabina (Ara-C) y cladribina<sup>63,64</sup> o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>65,66</sup> Recientemente se han utilizado inhibidores de BRAF (vemurafenib) con respuesta favorable al tratamiento, sin embargo, los efectos a largo plazo y las recaídas con estos tratamientos aún deben ser valorados.<sup>67-70</sup>

### Pronóstico

El pronóstico dependerá de la extensión de la enfermedad, cuando la afección está limitada a la piel el pronóstico es bueno, con tasas de supervivencia de 100%.<sup>71</sup> Sin embargo, todos los pacientes (especialmente los menores de un año) requieren monitoreo continuo dado que cerca de 40% puede evolucionar a una forma multisistémica en el transcurso de la enfermedad,<sup>4</sup> lo que disminuye su porcentaje de supervivencia a un 80 por ciento.

El hígado, el bazo y la médula ósea son órganos de riesgo y su afección se considera un factor de mal pronóstico.<sup>11,61</sup>

### Conclusiones

La HCL es un grupo de enfermedades heterogéneas clínicamente, cuyas manifestaciones cutáneas con frecuencia son las iniciales y, por lo tanto, son clave para el diagnóstico oportuno. Por esta razón es esencial que el dermatólogo esté familiarizado con las manifestaciones clínicas de la HCL. La nueva clasificación de las histiocitosis toma en cuenta conceptos moleculares y genéticos, y categoriza las HCL en tres grupos dependiendo del número y tipo de órganos afectados, lo cual orienta sobre el pronóstico de la enfermedad y el manejo terapéutico de elección. Finalmente, hacemos énfasis en la importancia de realizar un enfoque completo en todo paciente con HCL en busca de afección sistémica; así como referir de forma oportuna al enfermo con el fin de que tenga acceso a un manejo multidisciplinario con el seguimiento y tratamiento adecuados.

### Anexo 1. Clasificación antigua de las histiocitosis de células de Langerhans y sus características clínicas<sup>11,35</sup>

ENTIDAD	CARACTERÍSTICAS
Granuloma eosinofílico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma más frecuente (60 a 80% de los casos)</li> <li>• Se observa en pacientes de entre cinco y diez años</li> <li>• Lesión ósea única o múltiple, con buen pronóstico</li> </ul>
Hashimoto-Pritzker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestaciones cutáneas desde el nacimiento o en las primeras semanas de vida</li> <li>• Caracterizada por pápulas, vesículas y nódulos eritematovioláceos en la piel</li> <li>• Sin afección de otros órganos</li> <li>• Con tendencia a la autorresolución y de buen pronóstico</li> </ul>
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 15 a 40% de los casos</li> <li>• Principalmente en pacientes de cuatro a siete años de edad</li> <li>• Enfermedad crónico-progresiva con la tríada característica de exoftalmos, lesiones líticas en huesos y diabetes insípida</li> </ul>
Enfermedad de Letterer-Siwe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad aguda y progresiva</li> <li>• Más frecuente en pacientes menores de dos años de edad</li> <li>• Forma más severa con manifestaciones cutáneas, hepatoesplenomegalia, adenopatías y citopenias</li> </ul>

## BIBLIOGRAFÍA

- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I *et al*, Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years, *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(2):175-84.
- Emile JF, Abl O, Fraïtag S *et al*, Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages, *Blood* 2016; 127(22):2672-81.
- Zinn DJ, Chakraborty R y Allen CE, Langerhans cell histiocytosis: emerging insights and clinical implications, *Oncology (Williston Park)* 2016; 30(2):122-32, 139.
- Lau L, Krafchik B, Trebo MM y Weitzman S, Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year, *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(1): 66-71.
- De Brito MD, Martins É, Andrade J *et al*, Langerhans cell histiocytosis: experience of two Portuguese hospitals, *Acta Med Port* 2014; 27(6):726-30.
- Zeng K, Ohshima K, Liu Y *et al*, BRAF V600E and MAP2K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis occur predominantly in children, *Hematol Oncol* 2016; Epub en preparación.
- Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS *et al*, Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland, *Arch Dis Child* 2009; 94(5):376-80.
- Stålemark H, Laurencikas E, Karis J *et al*, Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study, *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(1):76-81.
- Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, Jeng M y Jubran R, An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis, *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(7):1324-6.
- Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R y Aguilar-Ortiz MR, Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program, *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34(1):43-50.
- Monserreenusorn C y Rodríguez-Galindo C, Clinical characteristics and treatment of langerhans cell histiocytosis, *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(5):853-73.
- Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CB, Rollins B y Rodríguez-Galindo C, Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis, *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(6): 982-7.
- Bhatia S, Nesbit ME, Egeler RM *et al*, Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children, *J Pediatr* 1997; 130(5):774-784.
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA *et al*, Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 2010; 116(11):1919-23.
- Coury F, Annels N, Rivollier A *et al*, Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion, *Nat Med* 2008; 14(1):81-7.
- Morimoto A, Oh Y, Nakamura S *et al*, Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis, *Cytokine* 2017; 97:73-9.
- Willman CL, Busque L, Griffith BB *et al*, Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis x): a clonal proliferative disease, *N Engl J Med* 1994; 331(3):154-60.
- Yu RC, Chu C, Buluwela L y Chu AC, Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis, *Lancet* 1994; 343(8900): 767-8.
- Rollins BJ, Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis, *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(5):839-51.
- Abl O y Weitzman S, Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:565-70.
- Davies H, Bignell GR, Cox C *et al*, Mutations of the BRAF gene in human cancer, *Nature* 2002; 417(6892):949-54.
- Garnett MJ y Marais R, Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene, *Cancer Cell* 2004; 6(4):313-9.
- Hall RD y Kudchadkar RR, BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies, *Cancer Control* 2014; 21(3):221-30.
- Berres ML, Lim KP, Peters T *et al*, BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups, *J Exp Med* 2014; 211(4):669-83.
- Méhes G, Irsai G, Bedekovics J *et al*, Activating BRAF V600E mutation in aggressive pediatric Langerhans cell histiocytosis: demonstration by allele-specific PCR/direct sequencing and immunohistochemistry, *Am J Surg Pathol* 2014; 38(12):1644-8.
- Satoh T, Smith A, Sarde A *et al*, B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease, *PLoS One* 2012; 7(4):e33891.
- Varga E, Korom I, Polyánka H *et al*, BRAF V600E mutation in cutaneous lesions of patients with adult Langerhans cell histiocytosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(6):1205-11.
- Chakraborty R, Hampton OA, Shen X *et al*, Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis, *Blood* 2014; 124(19):3007-15.
- Brown NA, Furtado LV, Betz BL *et al*, High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 2014; 124(10):1655-8.
- Nelson DS, Van Halteren A, Quispel WT *et al*, MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis, *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54(6):361-8.
- Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G *et al*, Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 2014; 123(20):3152-5.
- Héritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N *et al*, Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis, *Blood* 2015; 125(15):2448-9.
- Collin M, Bigley V, McClain KL y Allen CE, Cell(s) of origin of Langerhans cell histiocytosis, *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(5): 825-38.
- Writing Group of the Histiocyte Society, Histiocytosis syndromes in children, *Lancet* 1987; 1(8526):208-9.
- Larralde M, Rositto A, Giardelli M, Gatti CF y Santos Muñoz A, Congenital self-healing histiocytosis (Hashimoto-Pritzker), *Int J Dermatol*, 1999; 38(9):693-6.
- Weitzman S y Egeler RM, Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician, *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1):23-9.
- Battistella M, Fraïtag S, Teillac DH *et al*, Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms, *Arch Dermatol* 2010; 146(2):149-56.
- Karpman MS, Aljasser MI y Lam JM, Molluscum contagiosum-like presentation of Langerhans cell histiocytosis: a case and review, *Pediatr Dermatol* 2017; 34(5):e288-9.
- Huang JT, Mantagos J, Kapoor R, Schmidt B y Maguiness S, Langerhans cell histiocytosis mimicking molluscum contagiosum, *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(3):e117-8.
- Edwards AN, Altman D, Altman J y Schapiro B, Mollusculike papules in a 4-month-old boy: quiz case. Langerhans cell histiocytosis (LCH), congenital self-healing reticulohistiocytosis, *Arch Dermatol* 2011; 147(3):345-50.
- Guo MM, Chen CC, Chen FS *et al*, A case of congenital Langerhans cell histiocytosis with disseminated skin and pulmonary involvement masquerading as multiple infantile hemangiomas, *Pediatr Neonatol* 2017; 58(6):552-4.
- Rubio-González B, García-Bracamonte B, Ortiz-Romero PL, Postigo-Llorente C y Vanaclocha-Sebastián F, Multisystemic Langerhans cell histiocytosis mimicking diffuse neonatal hemangiomatosis, *Pediatr Dermatol* 2014; 31(3):e87-9.
- Huang CY, Chao SC, Ho SF y Lee JY, Congenital self-healing reticulo-histiocytosis mimicking diffuse neonatal hemangiomatosis, *Dermatology* 2004; 208(2):138-41.



44. Shaffer MP, Walling HW y Stone MS, Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin baby, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2 Suppl 1):S143-6.
45. Schmitt AR, Wetter DA, Camilleri MJ, Khan SP y Tollefson MM, Langerhans cell histiocytosis presenting as a blueberry muffin rash, *Lancet* 2017; 390(10090):155.
46. Lasek-Duriez A, Charkaluk ML, Gosset P y Modiano P, Blueberry muffin baby and Langerhans' congenital cell histiocytosis, *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141(2):130-3.
47. Lau EG, Stepenaskie S, Moran R, Quinn R, Matthew P y Smidt AC, Blueberry muffin rash and large right thigh mass: a unique presentation of Langerhans cell histiocytosis, *Dermatol Online J* 2013; 19(6):18568.
48. Popadic S, Brasanac D, Arsov B y Nikolic M, Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: a case report and literature review, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(3):407.
49. Sankilampi U, Huikko-Tarvainen S, Kärjä V *et al*, Congenital Langerhans cell histiocytosis mimicking a 'blueberry muffin baby', *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(3):245-8.
50. Mehta V, Balachandran C y Lonikar V, Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis, *Dermatol Online J* 2008; 14(2):8.
51. Enjolras O, Leibowitch M, Bonacini F, Vacher-Lavenu MC y Escande JP, Congenital cutaneous Langerhans histiocytosis. Apropos of 7 cases, *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119(2):111-7.
52. Gee SN, Huang JT, Schmidt BA y Gellis SE, Rapidly fatal multior-gan Langerhans cell histiocytosis in a neonate, *Pediatr Dermatol* 2013; 30(5):e85-6.
53. Mehta B y Amladi S, Langerhans cell histiocytosis presenting as hypopigmented papules, *Pediatr Dermatol* 2010; 27(2):215-7.
54. Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H *et al*, Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis, *J Pediatr* 2014; 165(5):990-6.
55. Nic Dhonncha E, Clowry J y Field S, Persistent vulval symptoms in a 16-year-old girl, *Pediatr Dermatol* 2017; 34(4):484-5.
56. Ruiz Beguerie J, Fernández J, Stringa MF y Anaya J, Vulvar Langerhans cell histiocytosis and thalidomide: an effective treatment option, *Int J Dermatol* 2017; 56(3):324-6.
57. Zudaire T, Guarch R, Valcayo A *et al*, Primary Langerhans cell histiocytosis of the vulva: case report and review of the literature, *Int J Gynecol Pathol* 2017; 36(2):111-4.
58. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS *et al*, Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis x) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases, *Cancer* 1995; 76(12):2471-84.
59. Tazi A, Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, *Eur Respir J* 2006; 27(6):1272-85.
60. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD *et al*, Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis, *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13(2):101-6.
61. Harmon CM y Brown N, Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update, *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(10):1211-4.
62. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C *et al*, Langerin, a novel c-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules, *Immunity* 2000; 12(1):71-81.
63. Donadieu J, Bernard F, Van Noesel M *et al*, Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study, *Blood* 2015; 126(12):1415-23.
64. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y *et al*, Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction, *Eur J Cancer* 2005; 41(17):2682-9.
65. Veys PA, Nanduri V, Baker KS *et al*, Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning, *Br J Haematol* 2015; 169(5):711-8.
66. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A *et al*, Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning, *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(3):215-25.
67. Tran G, Huynh TN y Paller AS, Langerhans cell histiocytosis: a neoplastic disorder driven by Ras-ERK pathway mutations, *J Am Acad Dermatol* 2017; Epub en preparación.
68. Váradi Z, Bánusz R, Csomor J *et al*, Effective BRAF inhibitor vemurafenib therapy in a 2-year old patient with sequentially diagnosed Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease, *Oncotargets Ther* 2017; 10:521-6.
69. Gandolfi L, Adamo S, Pileri A *et al*, Multisystemic and multidrug-resistant Langerhans cell histiocytosis: a case treated with BRAF inhibitor, *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(6):715-8.
70. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF *et al*, Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation, *Blood* 2013; 121(9):1495-500.
71. Gardner H, Grois N, Pötschger U *et al*, Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification, *Blood* 2008; 111(5):2556-62.