

Histiocitosis de células de Langerhans en el adulto: aporte del PET-CT con ^{18}F -FDG

Constanza Reyes¹, Hugo Lavados M.¹, Matías Sánchez², Horacio Amaral¹.

1 - Servicio de Medicina Nuclear y Centro PET-CT, Fundación Arturo López Pérez. Santiago de Chile..

2 - Servicio de Hematología-Oncología, Clínica Santa María. Santiago de Chile..

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad muy poco frecuente, cuya presentación clínica es extraordinariamente variable y de una evolución impredecible. Una vez establecido el diagnóstico, se requiere evaluar la extensión de la enfermedad con fines terapéuticos y pronósticos. El PET-CT con ^{18}F -FDG puede detectar compromiso multisistémico, demostrando lesiones metabólicamente activas. Se presenta un caso clínico de la utilidad del PET-CT en etapificación y evaluación de respuesta a la terapia.

Palabras clave: Histiocitosis, ^{18}F FDG, PET-CT.

Summary

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease whose clinical presentation is highly variable, and with unpredictable outcome. Once the diagnosis is established, evaluation of the extent of the disease is required for therapeutic purposes and prognosis. PET-CT with ^{18}F -FDG can detect multisystemic involvement, demonstrating metabolically active lesions. We present a case report showing the utility of PET-CT in staging and therapy response evaluation.

Key words: Histiocytosis, ^{18}F FDG, PET CT.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) integra un grupo de enfermedades caracterizadas por proliferación, acumulación e infiltración de células del sistema mononuclear fagocítico⁽¹⁾. Histiocitosis de células de Langerhans es el término actualmente preferido, en lugar de histiocitosis X, granuloma eosinofílico, enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schuller-Christian o reticuloendoteliosis difusa; su etiología es aún desconocida.

La histopatología de la HCL es de una lesión granulomatosa que contiene varios tipos de células incluyendo células de Langerhans inmaduras, junto con otras células inflamatorias normales y ocasionalmente células gigantes multinucleadas. Es una enfermedad muy poco frecuente, cuya presentación clínica es extraordinariamente variable y de un curso impredecible. En EEUU, la incidencia es de 1 a 2 casos por millón de habitantes y es más frecuente en la niñez y adolescencia.

La moderna clasificación de la HCL se divide en alteraciones relacionadas con las células dendríticas, mononucleares-macrófagos y neoplásicas⁽²⁾.

El diagnóstico es clínico e histológico; una vez confirmada la HCL, es necesario evaluar la extensión del compromiso con fines pronósticos y terapéuticos. En base a los resultados, se divide la HCL del adulto en dos grandes grupos: Monosistémica (compromiso de un solo órgano), que a su vez puede ser unifocal o multifocal. Multisistémica (compromiso de dos o más órganos), la cual según los órganos comprometidos, se subdivide a su vez en alto riesgo (pulmón, hígado, bazo o sistema hematopoyético) y bajo riesgo (piel, hueso, diabetes insípida)⁽³⁾.

La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -flúor-deoxi-glucosa (PET con ^{18}F -FDG) puede detectar en forma certera lesiones óseas, así como compromiso de tejidos blandos. Sin embargo, existen muy pocas comunicaciones del uso del PET-CT en este tipo de enfermedad. Presentamos un caso clínico de HCL multisistémica en un adulto, en quien se utilizó el PET-CT con

¹⁸F-FDG, junto con otros exámenes, para evaluar la extensión de la enfermedad y control de terapia.

Caso Clínico

Se trata de una paciente de 45 años, de sexo femenino, con antecedente de hipofisitis y diabetes insípida diagnosticada hace 6 años, con buena respuesta a corticoterapia.

Desde hace 3 meses inicia un cuadro caracterizado por poliartalgias generalizadas, con lesiones en mucosa oral y genital cuya biopsia demostró una HCL S-100 (+) y CD1A (+). Posteriormente se agrega impotencia funcional de un hombro, sospechándose rotura del supraespinoso y tendinitis indicándose analgésicos (AINES). Por incremento de los dolores óseos se decide su hospitalización para manejo analgésico, indicándose ketorolaco, paracetamol y parecoxib.

Al examen físico se destaca obesidad, lesiones ulceradas en piel de la axila izquierda y en mucosa de labios mayores de la vulva e intenso dolor a la movilización del hombro derecho.

La Tabla 1 muestra los resultados de los exámenes de laboratorio en sangre. Una resonancia magnética (RM) de cerebro mostró un proceso expansivo hipotalámico con compromiso retroquiasmático y de cintillas ópticas. Se efectuó gammagrafía ósea que permitió observar intenso aumento de la actividad osteoblástica en cabeza humeral derecha y focos de leve intensidad en calota craneana, en varios cuerpos vertebrales y fémur.

Tabla 1. Resultado de exámenes de laboratorio.

Hematocrito	10,9 gr/dL
Leucocitos	6200/mm ³
- Linfocitos	20%
- Segmentados	64%
- Monocitos	7%
- Eosinófilos	4%
Plaquetas	Normales
VSG	79 mm/h
Proteína C reactiva	79,66 mg/mL
17 Beta-estradiol	33,2 pg/ml
IGF1	< 25 ng/mL
LH	< 0,10 mUI/mL
TSH	0,116 (con Eutirox)
T3 y T4	Normales
Prolactina	71,4 ng/mL
Cortisol	1,68 ug/dL
Ca 19-9 y Ca 125	Normales

Una RM de columna evidenció lesiones osteolíticas en múltiples cuerpos vertebrales, algunas de ellos con componente de tejido blando intraraquídeo y extratecal, con masa de hasta 35 mm con compromiso de neuroforámenes izquierdos de columna dorso-lumbar.

Una RM de hombro derecho demostró una lesión osteolítica de patrón geográfico con destrucción cortical en la cabeza humeral, asociado a componente de partes blandas. La RM de abdomen y pelvis no presentó alteraciones.

Se obtuvo un estudio PET-CT de cuerpo entero 50 minutos después de la administración IV de 7,8 mCi de ¹⁸F-FDG; el componente CT se realizó con medio de contraste yodado (equipo Siemens mCT). El estudio demostró lesiones osteolíticas hipermetabólicas en la cabeza humeral derecha, cavidad glenoidea y partes blandas adyacentes con valor de captación estandarizado (SUVmax) = 9,2. También mostró múltiples lesiones osteolíticas e hipermetabólicas vertebrales y costales con masa de partes blandas hipermetabólica que infiltra la musculatura dorso-lumbar y femoral. Se observó aumento del metabolismo en el plano cutáneo de axila izquierda y vulva, en correspondencia con lesiones ulceradas, así como también un nódulo hipofisario de 14 mm, hipermetabólico, con SUVmax = 22,5 (figs. 1,2 y 3 A). Los pulmones, mediastino, hígado, bazo, glándulas suprarrenales y páncreas no presentaron alteraciones del metabolismo ni tampoco se identificaron adenopatías hipercaptantes.

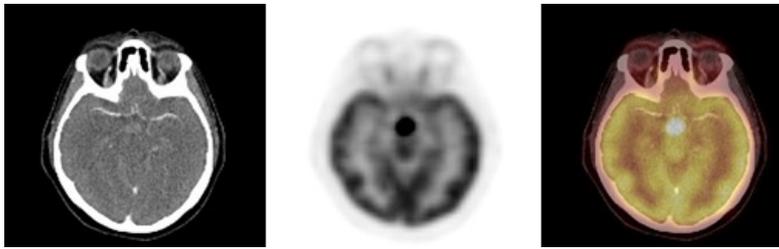


Figura 1A. PET-CT basal: Intenso aumento del metabolismo en hipófisis, que mide 14 mm en TAC. SUVmax = 22,5; volumen metabólico = 2,25 cm³.

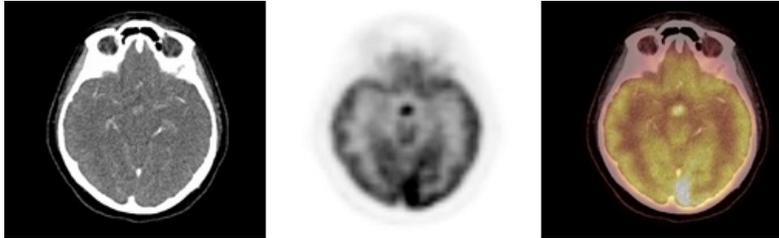


Figura 1B. PET-CT post-terapia: Reducción en la extensión del área hipermetabólica en hipófisis. SUVmax = 21,9; volumen metabólico = 0,48 cm³ (12 mm en TAC).

La biopsia de la lesión cutánea axilar confirmó HCL, concluyéndose que se trataba de una variedad multisistémica con compromiso óseo, cutáneo y del sistema nervioso central, con resultado de diabetes insípida, hiperprolactinemia e hipotiroidismo central.

Se inicia terapia según protocolo LCH III con vinblastina 6 mg/m² semanal por 12 semanas y prednisona 40 mg/m² por 12 semanas (6 primeras semanas en forma diaria y 6 semanas siguientes con periodicidad semanal por tres días) y uso de DDVP nasal y oral para su diabetes insípida. La terapia fue bien tolerada y se evaluó la respuesta a las 12 semanas. La paciente evolucionó con obesidad progresiva y eliminación de calostro por el pezón, con franca disminución del dolor, regresión completa de las lesiones en mucosa oral y significativa mejoría de la úlcera axilar.

Un ¹⁸FDG PET-CT de control post-terapia (figs. 1,2 y3 B) mostró significativa disminución metabólica de la lesión hipofisaria, del componente de partes blandas en hombro derecho y de las lesiones en columna, con persistencia sin cambios de las lesiones osteolíticas en TAC. Dada la respuesta parcial a la terapia, se inicia segundo curso de vinblastina semanal 6 mg/m² por 6 semanas y prednisona 40 mg/m² por 3 días a la semana.



Figura 2A. PET-CT basal: Lesión osteolítica hipermetabólica en cabeza humeral derecha y glenoides. SUVmax = 9,2; volumen metabólico = 125 cm³.



Figura 2B. PET-CT post-terapia: Reducción parcial del hipermetabolismo en cabeza humeral. SUVmax = 7,7; volumen metabólico = 45,5 cm³.

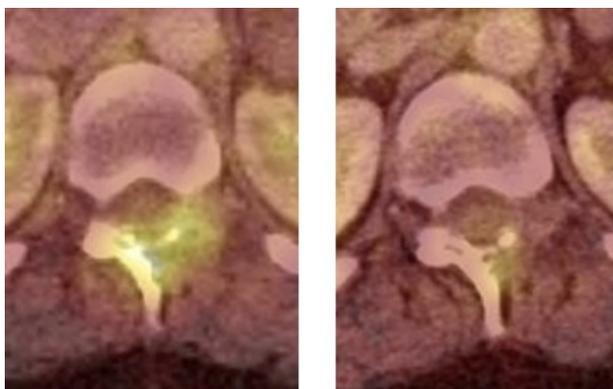


Figura 3A (izquierda). PET-CT basal: Lesión osteolítica en arco posterior vertebral de T12, con masa de partes blandas hipermetabólica. SUVmax = 7,5; vol. metabólico = 30,8 cm³. **Figura 3B (derecha).** PET-CT post-terapia: significativa disminución en la extensión de la zona hipercaptante de 18F-FDG. SUVmax = 5,8; vol. metabólico = 7 cm³.

Discusión

Las manifestaciones de la HCL del adulto son: compromiso pulmonar en el 58,4%, esquelético en el 57,3%, piel y mucosas en el 36,9% y diabetes insípida 29,6%, de acuerdo a lo reportado en el Registro Internacional de la Sociedad del Histiocito en 2003⁽⁴⁾. Los pilares fundamentales para el diagnóstico son la sospecha clínica y la confirmación histológica.

Las lesiones óseas se presentan como lesiones osteolíticas con compromiso de los tejidos blandos contiguos, afectándose con mayor frecuencia la calota y el maxilar inferior con pérdida dentaria. Recientemente se ha demostrado que las células gigantes multinucleadas producen citoquinas causantes de la osteolisis.

El compromiso de la piel en la HCL del adulto puede confundirse clínicamente con una dermatitis seborreica del cuero cabelludo o con una enfermedad de Darier. En la cara predominan las lesiones eritematosas, escamosas y papulosas, de aspecto "sucio". Es característico el compromiso de los grandes pliegues (axilas e ingles), como una erupción eritematosa, maculosa y papulosa que puede llevar a ulceraciones persistentes. El compromiso mucoso se expresa en la cavidad oral como hipertrofia gingival, erosiones y ulceraciones en el paladar⁽²⁾. El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas muestra un infiltrado dérmico denso de células de Langerhans. Los marcadores inmunológicos S-100 y CD1a positivos, confirman el diagnóstico.

La diabetes insípida es la manifestación endocrina más característica y se debe a la infiltración de la glándula hipófisis por las células de Langerhans y, en general, se asocia a compromiso óseo⁽⁵⁾.

El PET con ¹⁸F-FDG es una técnica sensible para identificar una HCL metabólicamente activa y ha demostrado su capacidad para detectar más lesiones que los métodos tradicionales, tanto en la fase diagnóstica inicial como durante la reactivación de la enfermedad⁽⁶⁾. Cuando existe compromiso óseo, la evaluación de respuesta al tratamiento es difícil mediante técnicas de imagen estructural o incluso gammagráficas. El grado de captación de glucosa se correlaciona además con la respuesta terapéutica.

Dada la baja frecuencia de esta patología, existen escasas publicaciones sobre el uso de PET con ¹⁸FDG, estando habitualmente referidas a población pediátrica y con limitado número de pacientes. Phillips et al.⁽⁷⁾ demostraron en 44 pacientes una elevada sensibilidad y especificidad del PET en la detección de las lesiones por HCL, superior a la gammagrafía ósea y radiografía convencional y más precoz para evaluar respuesta a la terapia.

Mueller et al.⁽⁸⁾ compararon el rendimiento del PET con la RM, demostrando que ambas técnicas identifican en forma confiable la enfermedad multifocal. La RM se ha incorporado además, en la etapificación inicial; tendría mejor sensibilidad que el PET para detectar pequeñas lesiones óseas vertebrales y compromiso encefálico, aunque su especificidad parece ser menor. En cambio, el PET es más certero y precoz para detectar respuesta a la quimioterapia en comparación con la RM. Estos autores concluyen que la captación de glucosa es un sello de lesiones activas y que ambas técnicas son recomendadas como método de elección para el diagnóstico primario y etapificación, mientras que el PET está indicado para el seguimiento evolutivo.

El pronóstico de la HCL depende del grado de compromiso de los órganos afectados. La tasa anual de mortalidad global es del 1 % y la supervivencia a los cinco años es de aproximadamente 90%. El abordaje clínico de estos pacientes se debe hacer en forma interdisciplinaria y es muy importante el seguimiento a largo plazo para detectar recidivas, progresión de la enfermedad, neoplasias asociadas o efectos adversos de los tratamientos.

En resumen, el ¹⁸FDG PET-CT es útil en la HCL para identificar lesiones activas, etapificar la enfermedad, evaluar respuesta a la terapia y detectar reactivación de la enfermedad⁽⁹⁾.

Referencias

01. Murcia Gándara J, Bárcenas W. Histiocitosis. Sociedad Colombiana de Pediatría – CCAP, Volumen 11 Número 4.
02. National Cancer Institute. Langerhans Cell Histiocytosis. Treatment PDQ. Last modified 05/22/2013 (available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lchistio/HealthProfessional>).
03. Histiocyte Society. Evaluation and treatment guidelines. April 2009. (available at: www.histiocytesociety.org).
04. Aricò M, Girschikofsky M, Génèreau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-8.
05. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al.: Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1370-6.
06. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME, Shulkin BL. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:615-22.
07. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG- PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:97-101.
08. Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, et al. The diagnostic value of 18F-FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:356-63.
09. Lee HJ, Ahn BC, Lee SW, Lee J. The usefulness of F-18 fluoro- deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med* 2012;26:730-7.