

Histiocitosis de células de Langerhans y Talidomida: ¿Opción eficaz? Primer reporte de caso en Cuba

HOSPITAL PROVINCIAL UNIVERSITARIO PEDIÁTRICO "EIISEO NOEL CAAMAÑO"

Revista Médica Electrónica 2008;30(2)

Histiocitosis de células de Langerhans y Talidomida: ¿Opción eficaz? Primer reporte de caso en Cuba. **Langerhans-cell Histiocytosis and Thalidomide: An efficacious option? First case report in Cuba.**

AUTORES

Dra. Adys Idalia Gutiérrez Díaz(1)
Dr. Aramis Núñez Quintana(2)
Dra. Ileana Nordet Carrera(3)
Dr. Alejandro González Otero(4)
Dr. Luis Ramón Rodríguez(5)
Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo(6)

1)Especialista en I Grado Hematología. Profesora Instructora. Hospital Provincial Universitario Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño".Matanzas.

2)Especialista en II Grado en Hematología. Profesor Instructor. Instituto de Hematología. La Habana.

3)Especialista en I Grado Hematología. Profesora Instructora. Instituto de Hematología. La Habana

4)Especialista en II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Instituto de Hematología.La Habana

5) Especialista en I Grado Hematología. Instituto de Hematología. La Habana

6) Especialista en II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Instituto de Hematología. La Habana

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara caracterizada por una proliferación monoclonal de células de Langerhans. Constituye una entidad con un espectro clínico muy amplio. Las opciones terapéuticas han transitado desde el uso de citostáticos convencionales hasta el empleo de agentes inmunomoduladores como la talidomida, aunque la experiencia con este medicamento para dicha enfermedad en niños que la padecen es muy limitada. En este trabajo presentamos a un paciente de 3 años con el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans multisistémica de riesgo con una segunda progresión, rescatado con globulina antitumoral y dexamentasona. Se utilizó la talidomida como mantenimiento y se suspendió transitoriamente. En este breve período la enfermedad se activó nuevamente y fue controlada con su reintroducción. La evolución durante 8 meses ha sido satisfactoria, con una buena tolerancia y sin síntomas ni signos de la enfermedad.

DeCS:

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS /diagnóstico

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS/quimioterapia

TALIDOMIDA/uso terapéutico
GLOBULINA INMUNE RHO(D)/uso terapéutico
DEXAMETASONA/uso terapéutico
HUMANOS
NIÑO

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara caracterizada por una proliferación monoclonal de células de Langerhans (1). Estas células dendríticas junto a linfocitos, eosinófilos e histiocitos normales, forman un infiltrado típico de la enfermedad que puede encontrarse en varios órganos y con una extensión diferente (2). Constituye una entidad con un espectro clínico muy amplio que puede ir desde una lesión osteolítica que cura espontáneamente, hasta una enfermedad diseminada y letal. Su evolución es variable. En ocasiones resulta indolente durante un período prolongado, puede remitir sin tratamiento, puede progresar rápidamente y llevar a la muerte, o tener un curso recurrente con el riesgo de secuelas permanentes . (3,4)

La incidencia de la HCL es de 0,54 / 100 000 niños de 0 a 15 años y de 1,64 / 100 000 en niños entre 0 y 2 años de edad (3). Se distinguen dos grupos de riesgo, los pacientes con afectación de hueso, piel, ganglios o glándula pituitaria conforman el grupo de bajo riesgo. Se consideran de riesgo aquellos casos en que existe infiltración de hígado, bazo, pulmón o médula ósea . (5)

La primera línea de tratamiento de esta enfermedad son los esteroides y otros agentes quimioterapéuticos como la vinblastina, la mercaptopurina y el metotrexate. Estas drogas forman parte del protocolo actual recomendado por la Sociedad Internacional del Histiocito (LCH III). En ocasiones el paciente se presenta con múltiples recurrencias y las opciones terapéuticas a elegir son escasas. La talidomida disminuye la producción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), esta citoquina se considera una de las más importantes en la estimulación de la producción y proliferación de las Células de Langerhaus (CL), por lo que es un candidato lógico para la terapia de la HCL (6,7). Es un compuesto con un efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, antitumoral y antiangiogénico. En los últimos 10 años ha sido eficaz en el tratamiento de desórdenes inflamatorios, así como neoplasias que incluyen principalmente al mieloma múltiple, la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) y la HCL muco-cutánea, entre otras. (8) La experiencia en el uso de la talidomida en la HCL es limitada. En los primeros adultos tratados fue eficaz en la disminución de las lesiones orales y cutáneas (9-12). En años más recientes, Mauro y colaboradores trataron a un paciente de riesgo con resolución de las lesiones cutáneas y pulmonares (13). Basados en estos resultados obtenidos en adultos, aunque no existían reportes del uso de esta droga en niños con esta enfermedad hasta ese momento, decidimos ensayar el uso de la talidomida como tratamiento de mantenimiento en un paciente pediátrico, con el diagnóstico de una HCL multisistémica en segunda progresión de la enfermedad, que se controló con un esquema de rescate que incluyó Globulina Antitumoral (GAT) y dexametasona.

Presentación del Caso

Paciente de 3 años, blanco, masculino, de procedencia rural, con antecedentes de bajo peso al nacer. A los 3 meses de edad presentó un cuadro clínico caracterizado por adenopatías generalizadas, lesiones en piel y fiebre. Se realizó el diagnóstico de una infección por citomegalovirus que se trató con ganciclovir sin resolución del cuadro. A los 6 meses de edad ingresó en nuestro centro por fiebre, adenopatías

bilaterales cervicales, submaxilares, supraclaviculares, axilares e inguinales que formaban paquetes de gran tamaño y de una consistencia aumentada, adheridas a planos profundos, hepatomegalia de 3 cm, lesiones exantemáticas en la piel del tronco y los miembros, y lesiones en el cuero cabelludo similares a la dermatitis seborreica.

En el hemograma se detectó anemia con una cifra de Heberbiovar (Hb) de 7,8 g/dl y el resto de los parámetros fueron normales. La eritrosedimentación estaba en 60 mm/h, la bilirrubina total en 25,6 mmol/l, la FAS en 728,7 U/L y la albúmina sérica en 30 g/l. El hierro sérico se encontraba en 7,8 mmol/l, la capacidad total en 31 mmol/l y el índice de saturación en 0,25. Se practicó biopsia de piel y de una adenopatía axilar izquierda, donde se demostró una infiltración por CL con un inmunofenotipo CD1a y S100 positivos. El aspirado medular y la biopsia de médula ósea no aportaron datos positivos al igual que el resto de las investigaciones. Con estos resultados se diagnosticó una HCL multisistémica con afectación ganglionar, hepática y cutánea. Según los criterios del protocolo LCH III se consideró de riesgo por la hepatomegalia, que se acompañó de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina sérica que denotaron una disfunción hepática.

En marzo de 2004 y según el protocolo LCH III, se inició el tratamiento correspondiente al grupo 1, multisistémico de riesgo, rama B. Al finalizar el curso 2 del tratamiento se encontraba en regresión. Posteriormente llevó el tratamiento de manera irregular por infecciones respiratorias a repetición. En diciembre de 2004, aún sin finalizar el tratamiento, ingresó con enfermedad activa en progresión con un cuadro de adenopatías, fiebre prolongada y lesiones cutáneas. Se reinició el mismo esquema que finalizó sin complicaciones en diciembre de 2005. En la reevaluación correspondiente, la enfermedad no estaba activa con resolución de todos los síntomas y signos. En junio de 2006 el paciente reingresó con una segunda progresión luego de 6 meses de suspendido el tratamiento, con adenopatías generalizadas y hepatomegalia de 2 cm. Se le practicó una Biopsia Aspirativa por Agujaja Fina (BAAF) de ganglio donde se comprobó una infiltración por CL. Además, se detectó una hiperfibrinogenemia e incremento de la FAS, con el resto de los complementarios dentro de la normalidad.

Recibió terapia de salvamento con GAT y dexamentasona a altas dosis y posteriormente ciclosporina oral durante 2 meses. Una vez lograda la regresión de la enfermedad, se inició tratamiento de mantenimiento con talidomida a la dosis de 10mg/Kg/día por vía oral (100mg diarios). Al mes fue necesario suspenderla durante 15 días para el estudio de histocompatibilidad, con vistas a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Durante este breve período comenzó con un incremento marcado de las adenopatías en la región cervical. Esta progresión fue revertida con la reintroducción de la talidomida. En la actualidad, y luego de permanecer sin actividad de la enfermedad por 8 meses, se mantiene con la misma terapia sin reacciones adversas de importancia.

DISCUSIÓN

El uso de la talidomida en la HCL se basa en la evidencia de que el FNT- a desempeña un rol crucial en su patogénesis. En las formas localizadas de la enfermedad (genital, mucocutánea, glándula parótida) la efectividad de esta droga ha sido demostrada (13). "In vitro" este medicamento posee actividad inmunomoduladora dosis dependiente sobre algunas citoquinas. A altas dosis regula las propiedades funcionales de las células dendríticas derivadas de monocitos, ya que promueve su capacidad estimuladora sobre las células T auxiliaoras tipo 1 (Th1) al incrementar la producción de IL12 p70 y reducir la de IL10, mientras que a bajas dosis inhibe la producción del FNT- a al acelerar la degradación de su Red Neuronal Artificial (RNA) mensajero y aumentar la actividad de la glicoproteína

ácida a 1. El efecto de la talidomida en la secreción de la IL12 p70 y el fortalecimiento de la respuesta Th1 promueven su acción antitumoral. Esta droga además, incrementa las células NK CD56+ e inhibe al Factor de Transcripción Nuclear B (NFkB) a través de la supresión de la quinasa Ikb y la cicloxigenasa 1 y 2, lo que contribuye a esta actividad. El efecto antiangiogénico se debe fundamentalmente a la inhibición del Factor de Crecimiento Fibroblástico (BFGF) y el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). (14,15) Las manifestaciones de la HCL son múltiples y son causadas por una serie de eventos regulatorios muy complejos del sistema inmune. La talidomida suele ser más efectiva en las lesiones de piel o hueso donde existe un exceso en la producción del FNT- α . Sin embargo, en los pacientes con enfermedad avanzada, hay una mayor disfunción de citoquinas. Estudios "in vitro" muestran que la talidomida no inhibe la producción de la IL1 y el Factor Estimulador de Colonia Granulomacrófaga (FEC-GM). Estas citoquinas están presentes en niveles elevados en las lesiones de estos pacientes, lo que pudiera estar relacionado con los resultados poco satisfactorios que se han alcanzado hasta el momento. (7) En pacientes pediátricos la dosis de la talidomida ha sido muy discutida. En la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) se han empleado dosis que oscilan entre 3 y 6 mg/kg/día con ajustes según la respuesta, aunque la dosis máxima utilizada es de 9 mg/kg/día (16). La duración del tratamiento no ha sido precisada, algunos investigadores la han utilizado pocos meses y otros más de un año (7). Teniendo en cuenta la poca experiencia en el uso de esta droga en niños, y que nuestro paciente es de riesgo, se utilizó a la dosis de 10mg/kg/día y ha sido bien tolerada.

Los efectos adversos más frecuentes de la talidomida son la sedación, el letargo, la constipación y la erupción cutánea, que puede evolucionar a la necrosis tóxica epidérmica. Otro efecto a considerar es la neuropatía periférica y, con menos frecuencia, los edemas, la bradicardia, la neutropenia, las irregularidades menstruales, el hipo e hipertiroidismo y la trombosis venosa profunda, evento que aumenta si se combina con la quimioterapia (8). En los pacientes con HCL se han descrito pocos efectos secundarios dentro de los que se destacan la somnolencia y la fatiga que mejoraron con la disminución de la dosis, se han comunicado además casos aislados de neutropenia y neuropatía. La ausencia de náuseas, alopecia, toxicidad hematológica importante, así como la vía de administración oral facilitan su empleo, por lo tanto, constituye un hecho que la talidomida es una alternativa atractiva como agente no citotóxico (7,8). Nuestro paciente presentó somnolencia que mejoró al administrar el medicamento en horario nocturno, constipación que se controló con medidas dietéticas y erupción cutánea ligera en la región posterior del tronco, que desapareció con la aplicación de crema de triamcinolona tópica. Recientemente McClain y colaboradores, en el único ensayo clínico reportado hasta el momento, trataron a un grupo de 16 pacientes adultos y niños en los que la terapia estándar y al menos un protocolo adicional habían fracasado. Los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes de bajo riesgo y los casos de riesgo no respondieron, aunque la muestra fue escasa. Esta investigación constituye la primera comunicación del uso de la talidomida en niños con HCL y al igual que en nuestro trabajo, la elección de la dosis se basó en la experiencia del uso de la talidomida en la EICH (7). En nuestro paciente no se utilizó esta droga como terapia de rescate, sino como mantenimiento. Sin embargo, la enfermedad progresó en el breve período en que se suspendió y al reintroducirla, se obtuvo regresión del cuadro a pesar de tratarse de un paciente de riesgo. Esta respuesta, que se mantiene en la actualidad, pudiera estar en relación con la dosis utilizada. En la HCL, además de la talidomida, se han ensayado exitosamente otros agentes inmunomoduladores como el etanercept (proteína de fusión al fragmento Fc del receptor soluble del FNT- α) (17) y la pentoxifilina, (7) que neutralizan selectivamente la actividad del FNT- α a través de mecanismos diferentes. Por otra parte, los análogos Inmunomoduladores de la talidomida (IMiDs) bloquean con mayor efectividad esta citoquina. La lenalidomida (Revlimid) y el CC 4047 (Actimid)

han sido utilizados en otras enfermedades hematológicas con resultados superiores y sin las reacciones adversas que en numerosas oportunidades limitan la terapia con la talidomida (15). Estas propiedades de los IMiDs los convierten en posibles opciones para futuros ensayos clínicos en la HCL. A pesar de que los resultados obtenidos por McClain y colaboradores en niños con enfermedad de riesgo no son alentadores, la respuesta obtenida por nuestro paciente fue efectiva. Es necesario ampliar los estudios para definir si utilizada como monoterapia, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o inhibidores del FNT- α , y como terapia de rescate o de mantenimiento, la talidomida puede constituir un arma terapéutica eficaz en el tratamiento de esta enfermedad.

SUMMARY

Langerhans-cells Histiocytosis is a rare disease characterised by a monoclonal proliferation of Langerhans-cells. It's an entity with a very wide clinic spectre. The therapeutic options have passed from the usage of conventional antineoplastic agents to the immunomodulatory agents like thalidomide, though the experience of this drug usage against that disease in children is very limited. In this work we present a three-years-old patient diagnosed with risk multisystemic Langerhans-cell histiocytosis in a second progression, rescued with antitimocitic globulin and dexametasone. We used thalidomide as maintenance and it was suspended transitorily. In this short period the disease activated again and was controlled with its reintroduction. The eight-month's evolution has being satisfactory, with a good tolerance and without signs and symptoms of the disease.

MeSH:

HISTIOCYTOSIS, LANGERHANS-CELL /diagnosis
HISTIOCYTOSIS, LANGERHANS-CELL/drug therapy
THALIDOMIDE/therapeutic use
RHO(D) IMMUNE GLOBULIN/therapeutic use
DEXAMETHASONE/therapeutic use
HUMAN
CHILD

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med. 2000; 342:1969-78.
2. Arceci RJ. The histiocytosis: the fall of the tower of Babel. Eur J Cancer. 1999; 35:747-67.
3. Svarch E, Arteaga R, Pavón V, González A. Las Histiocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001; 17 (3):151-63.
4. The French Langerhans cell histiocytosis study group: 348 cases observed between 1983 and 1993. Arch Dis Child. 1996; 75:17-24.
5. Gadner H, Heitger A, Grois N. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. Med Pediatr Oncol. 1994; 23:72-80.
6. Klausner JD, Freedman VH, Kaplan G. Thalidomide as an anti-TNF- α inhibitor: implications for clinical use. Clin Immunol and Immunopath .1996; 81: 219-23.
7. McClain KL , Kozinetz CA . A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(1):44-9.

8. Ramón L, Hernández CR, Buchillón RJ, Plasencia A, Agramontes O, Hernández P. Empleo de la Talidomida en una paciente con mieloma múltiple refractario. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2002; 18(3).
9. Gnassia A, Gnassia R, Bonvalet D. Histiocytose X avec 'granulome éosinophile vulvaire'. Effet spectaculaire de la thalidomide. *Ann Dermatol Venereol.* 1987; 114:1387-9.
10. Meunier L, Marck Y, Ribeyre C, Meynadier J. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol.* 1995; 132:1.
11. Dallafior S, Pugin P, Cerny T. Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell granulomatosis with 2-chlorodeoxyadenosine and thalidomide] *Hautarzt.* 1995; 46:553-60.
12. Santillan A, Montero AJ, Kavanagh JJ. Vulvar Langerhans cell histiocytosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2003; 91:241-6.
13. Mauro E, Fraulini C, Rigolin GM, Galeotti R, Spanedda R, Castoldi G. A case of disseminated Langerhans' cell histiocytosis treated with thalidomide. *Eur J Haematol.* 2005; 74:172-4.
14. Mohty M, Stoppa AM, Blaise D, Isnardon D, Gastaut J A, Olive D, et al. Differential regulation of dendritic cells function by the immunomodulatory drug thalidomide. *J Leukoc Biol.* 2002; 72:939-45.
15. Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 2006; 42:1612-22.
16. Rovelli A, Arrigo C, Nesi F. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation.* 1998; 21: 577-81.
17. Henter JI, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med.* 2001; 345:1577-8.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gutiérrez Díaz AI, Núñez Quintana A, Nordet Carrera J, González Otero A, Rodríguez LR, Jaime Fagundo JC, Serrano Mirabal J, Menéndez Veitía A, Swarch E. Histiocitosis de células de Langerhan y Talidomida: ¿opción eficaz? Primer reporte de caso en Cuba. *Rev méd electrón[Seriada en línea]* 2008; 30(2). Disponible en [URL: http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol2%202008/tema14.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol2%202008/tema14.htm) [consulta: fecha de acceso]