



# Histiocitosis de células de Langerhans

María Sáez Garrido  
Servicio de Farmacia (HCUVA)  
Mayo 2020

# HISTIOCITOSIS

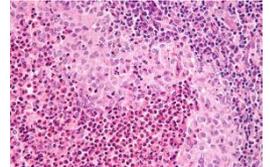
Grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos y células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas.

## CLASIFICACIÓN

1. Tipo I: Histiocitosis de células de Langerhans
2. Tipo II: Histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans
3. Tipo III: Histiocitosis malignas

# HISTIOCIITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

- Histiocitosis X, enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schuller-Christian, Hashimoto-Pritzker.
- Célula de Langerhans:
  - Presentadora de antígenos.
  - Ejerce una función primordial en el inicio y regulación de la respuesta inmune.
  - Representante del sistema de células dendríticas en la epidermis y en otros epitelios estratificados. Allí forma una red que se encarga de atrapar antígenos, procesarlos y transportarlos a los órganos linfoides secundarios, con el fin presentarlos y de estimular a los linfocitos T a proliferar y diferenciarse. Así se inicia la respuesta inmune específica contra el antígeno presentado.



## CLASIFICACIÓN

- Formas localizadas
  - Afectación cutánea exclusiva
  - Lesiones óseas monostóticas, asociadas o no a diabetes insípida, afectación ganglionar regional, o lesiones cutáneas
- Formas diseminadas
  - Afectación visceral en pulmón, hígado o sistema hematopoyético. Puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas. CON O SIN disfunción orgánica.

# INVASIVA

Lactantes o niños menores de 3 años

Afectación general + Infiltración difusa de SMF

Fiebre  
Astenia  
Anorexia  
Pérdida ponderal

Adenopatías  
Hepatoesplenomegalia  
Infiltración de la médula ósea  
(pancitopenia, anemia,  
infecciones, hemorragias)

Frecuente:

- Múltiples lesiones óseas líticas con afectación de partes blandas contiguas.
- Afectación pulmonar.
- Signos de inmunodeficiencia con infecciones de repetición

Lesiones papulares, pseudovesiculares que adquieren aspecto purpúrico.

Predilección a afectar áreas seboreicas (cuero cabelludo, pliegues cutáneos)

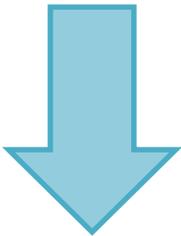


**Diagnóstico:** estudio histopatológico y estudio radiológico

# TRATAMIENTO

## BAJO RIESGO

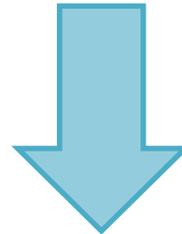
Lesiones en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica.  
Afectación exclusiva de piel.  
Afectación de un solo ganglio linfático.



- No QT
- Corticoides intralesionales

## RIESGO INTERMEDIO

Afectación multifocal ósea.  
Afectación localizada afectado  
“localizaciones especiales”: paranasal, parameningea, periorbitaria, mastoides...  
Afectación ganglionar múltiple.  
Diabetes insípida asociada a lesión ósea.



Protocolo LCH-III

## ALTO RIESGO

Afectación multisistémica:

- Que incluye  $\geq 1$  órganos de riesgo (médula ósea, pulmón, hígado)
- Que no implica órganos de riesgo.

## Caso clínico

- Niña de 12 meses por la que se consulta por dermatosis en espalda, área del pañal y cuero cabelludo desde los 4-5 meses de edad.
- El 27/06/07 se biopsia una lesión cutánea en región perineal por indicación del Servicio de Dermatología concluyendo el diagnóstico de **histiocitosis de células de Langerhans**.
- En exámenes complementarios se identificó afectación hematológica y esplénica.
- Inicia protocolo LCH-III de riesgo alto (vinblastina + prednisona + mercaptopurina), que concluyó con buena respuesta.

# Protocolo LCH-III

## Riesgo intermedio

### *Fase de Inducción:*

- Vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> IV semanal (6 semanas)
- Prednisona 40mg/m<sup>2</sup> VO en 3 dosis x 4 semanas. Disminuir dosis progresivamente.

### *Fase de mantenimiento (6 meses):*

- Vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> IV (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24).
- Prednisona 40mg/m<sup>2</sup> VO en 3 dosis, días 1-5 (semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24).

## Alto riesgo

### *Fase de Inducción:*

- Igual que riesgo intermedio.
- Añadir mercaptopurina oral 50mg/m<sup>2</sup>/día.
- Randomización para metotrexato ev a altas dosis.
- Evaluación
  - Respuesta buena: pasar a fase de mantenimiento.
  - Respuesta intermedia: repetir inducción.
  - Respuesta mala: tratamiento de rescate.

### *Fase de mantenimiento:*

- Igual que riesgo intermedio
- Añadir pulsos de vinblastina y prednisona c/3 semanas, mercaptopurina oral y randomización de metotrexato en pulsos.

# Caso clínico

Con 5 años y 4 meses remitida desde Oncología Infantil a Neurocirugía Infantil por hallazgo en RM cerebral de lesiones crónicas cerebelosas probablemente residuales a su histiocitosis tratada.

Desde el año y medio de edad:

- Temblor en ambas manos al manipular objetos (no lo presenta en reposo)
- Algún episodio de cefalea holocraneal opresiva que no le impide realizar sus actividades habituales.
- No alteraciones de la marcha ni caídas frecuentes ni otros síntomas acompañantes.
- Disfunción neuropsicológica, alteraciones EEG y disfunción retrococlear en potenciales auditivos.

## **Diagnóstico**

Síndrome cerebeloso y temblor intencional  
asociado a Histiocitosis de células de Langerhans

Durante doce meses (enero a diciembre de 2014) recibió 13 dosis de GGEV.

# SINDROME DE DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Alteración en los reflejos y la marcha.
- Ataxia.
- Disartria, disdiadococinesia.

Se origina por lesiones en los ganglios basales y núcleo dentado del cerebelo.

Progresivo y no existe aún un tratamiento eficaz.

Las masas en el parenquima cerebral, meninges o plexos coroideos se pueden observar en el 1% de los pacientes.

# TRATAMIENTO SI AFECTACIÓN DEL SNC

## Terapia dirigida:

- QT que atraviesa la BHE
- Resección
- RT
- Combinación de éstas



La citarabina y las inmunoglobulinas pueden revertir los síntomas y signos del síndrome neurodegenerativo

# Caso clínico

## Persistencia del cuadro neurodegenerativo



ARA-C 150mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días c/4 semanas x 12 meses



## ESTABILIDAD CLÍNICA

Con 12 años se aprecia deterioro clínico.  
Evaluación neuropsicológica (diciembre de 2018): pérdida de 20 puntos en la escala de inteligencia de Weschler respecto a la evaluación previa en 2015 (puntuación total de 64 indicativa de discapacidad cognitiva leve).  
Muestra dificultades en todas las funciones ejecutivas.

# Caso clínico

24 Abril 2019 – Se solicita tratamiento con dabrafenib, al disponer de estudio mutacional de BRAF con resultado positivo.



10 Mayo 2019 – Inicio tratamiento con dabrafenib 50mg c/12h (3 mg/kg/12h)



11 Mayo 2019 - Dermatitis en cara y piernas posiblemente relacionado con dabrafenib



Semana 8 del inicio

Mejoría de la inestabilidad de la marcha



# Caso clínico

Previsión aumento dosis a 75 mg /12h



Semana 12 del inicio

Toxicidad cutánea en forma de verrugas axilares de reciente aparición, estreñimiento y caída del cabello →

se mantiene la misma dosis que llevaba (50 mg c/12h)



Semana 16 del inicio

Mejoría de la ingesta y ganancia ponderal desde el inicio de dabrafenib y mejoría en la disimetría en la prueba dedo-nariz.



Semana 21 del inicio

Mejoría neurológica y nivel 5 en la escala semicuantitativa para ataxia SARA (previo 11), con desaparición de signos de toxicidad cutánea

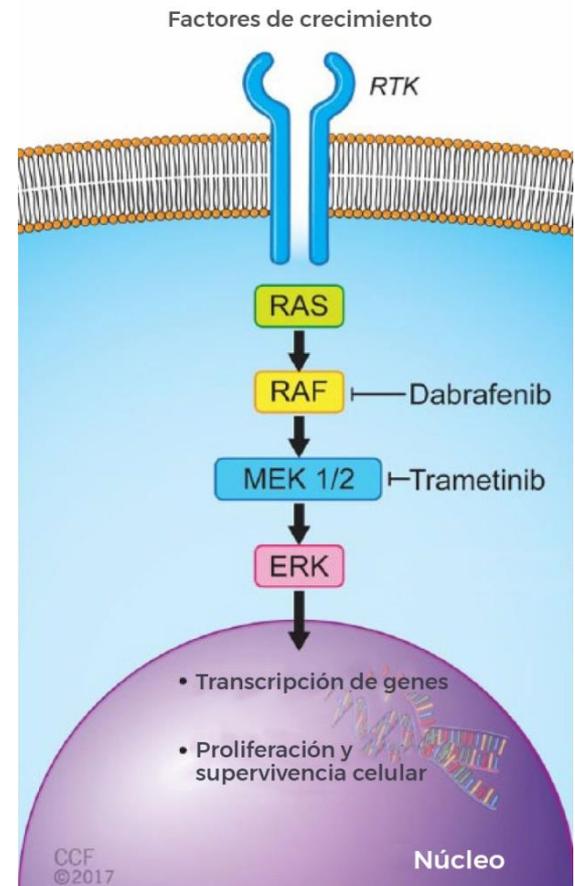


Semana 36 del inicio

Incremento la dosis de dabrafenib a 75 mg cada 12 horas acompañado de mejoría en el rendimiento escolar respecto a la evaluación académica previa

# Dabrafenib (Tafinlar®)

- Inhibidor de quinasas RAF.
- Gen B-RAF elabora la proteína B-RAF, que participa en el envío de señales en las células y en el crecimiento de éstas.
- El gen mutado puede provocar un cambio en la proteína B-RAF: aumentar el crecimiento y diseminación de las células cancerosas.



# Dabrafenib (Tafinlar®)



## Indicaciones aprobadas:

- En monoterapia o en combinación con trametinib en pacientes adultos con **melanoma no resecable o metastásico** con mutación BRAF V600.
- En combinación con trametinib como tratamiento **adyuvante** en adultos con **melanoma** con mutación BRAF V600 en estadio III, tras una resección completa.
- En combinación con trametinib en adultos con **cáncer de pulmón no microcítico avanzado** con mutación BRAF v600.

# Dabrafenib (Tafinlar®)

## Reacciones adversas más frecuentes:

- Hiperqueratosis
- Cefalea
- Pirexia
- Artralgia
- Fatiga
- Náusea
- Papiloma
- Alopecia
- Erupción cutánea
- Vómitos



# Dabrafenib (Tafinlar®)



**HHS Public Access**

Author manuscript

*Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2018 December 11.

Published in final edited form as:

*Cancer*. 2018 June 15; 124(12): 2607–2620. doi:10.1002/cncr.31348.

**CNS Langerhans Cell Histiocytosis: Common Hematopoietic Origin for LCH-Associated Neurodegeneration and Mass Lesions**

Kenneth L. McClain, MD, PhD<sup>1</sup>, Jennifer Picarsic, MD<sup>2</sup>, Rikhia Chakraborty, PhD<sup>1</sup>, Daniel

- Revisión retrospectiva.
- 20 pacientes con enfermedad neurodegenerativa asociada a histiocitosis de células de Langerhans.
- Análisis de la presencia de BRAFV600E en células de sangre mononuclear periférica y en las biopsias cerebrales.
- 4 pacientes fueron tratados con inhibidores de BRAF.
  - 1 paciente de inicio temprano .
  - 2 pacientes con síntomas > 2 años.
- En 3 pacientes los cambios en la RM y el estado clínico (medido por la puntuación de ataxia) mejoraron con la inhibición de BRAFV600E.
  - 1º paciente: respuesta clínica completa después de 16 meses.
  - 2º paciente: mejoría continua (respuesta clínica parcial) después de 21 meses de tratamiento.
  - 3º paciente: mejoría inicial (respuesta clínica parcial) y después episodios de deterioro y mejoría.
  - 4º paciente: recibió vemurafenib (suspendido por erupción y artralgias), dabrafenib (9 meses), dabrafenib/trametinib (4 meses): sigue con déficits neurológicos progresivos con RM cerebral estable.

# Resumen de la contribución del farmacéutico de hospital al caso clínico

- Realizar el informe para la validación de solicitud de utilización de medicamento en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica.
- Dispensación del tratamiento en el área de Pacientes Externos informando a los padres sobre la forma de administración, conservación y dudas respecto al tratamiento.
- Notificación de la reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia.

# Bibliografía

1. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis - UpToDate [Internet]. [citado 28 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocitosis%20de%20celulas%20de%20langerhans&source=search\\_result&selectedTitle=1~145&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocitosis%20de%20celulas%20de%20langerhans&source=search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=default&display_rank=1)
2. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 20 de junio de 2013;121(25):5006-14.
3. Allen CE, Flores R, Rauch R, Dauser R, Murray JC, Puccetti D, et al. Neurodegenerative Central Nervous System Langerhans Cell Histiocytosis and Coincident Hydrocephalus: Treated with Vincristine/Cytosine Arabinoside. *Pediatr Blood Cancer*. marzo de 2010;54(3):416-23.
4. Imashuku S, Okazaki N (Amamoto), Nakayama M, Fujita N, Fukuyama T, Koike K, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):308-11.
5. Treatment of Langerhans cell histiocytosis - UpToDate [Internet]. [citado 28 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocitosis%20de%20c%C3%A9lulas%20de%20langerhans&source=search\\_result&selectedTitle=2~145&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocitosis%20de%20c%C3%A9lulas%20de%20langerhans&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=2)
6. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, Zinn D, Lin H, Abhyankar H, et al. CNS Langerhans Cell Histiocytosis: Common Hematopoietic Origin for LCH-Associated Neurodegeneration and Mass Lesions. *Cancer*. 15 de junio de 2018;124(12):2607-20.
7. Hao X, Feng R, Bi Y, Liu Y, Li C, Lu T, et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr*. 28 de septiembre de 2018;23(1):48-53.
8. FICHA TECNICA TAFINLAR 50mg capsulas duras [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113865001/FT\\_113865001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113865001/FT_113865001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)