

DESPEJANDO LA X

Claves diagnósticas en la histiocitosis de células de Langerhans

Elena Lozano Álvarez¹, Marta Tovar Pérez, Francisco Javier Bernal Maurandi, Irene Sánchez Serna, George Luis Suárez Pérez, Borja Alonso García, Carmen Ferre Fernández, Anaís Caballero Aroca.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

OBJETIVO DOCENTE

El objetivo principal es reconocer los hallazgos radiológicos que orientan al diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en pacientes pediátricos en las distintas modalidades de estudios de imagen, así como diferenciar sus formas de presentación: localizada y sistémica; y los posibles diagnósticos diferenciales.

REVISIÓN DEL TEMA. INTRODUCCIÓN.

La HCL es un trastorno neoplásico mielóide raro, caracterizado por la proliferación monoclonal e infiltración tisular de células dendríticas patológicas, frecuentemente asociado con la activación anormal de la vía de señalización MAPK y la mutación BRAF V600E [1].

La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, aunque la mediana de edad al diagnóstico es de 1,3 años y es algo más frecuente en varones (1,2:1) [2, 3].

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Las más frecuentes son las **lesiones óseas**, pápulas cutáneas, afectación del sistema nervioso central (SNC), hepato y esplenomegalia, linfadenopatía, poliuria y polidipsia relacionadas con diabetes insípida; y exoftalmos.

INTRODUCCIÓN

Se clasifica en **enfermedad localizada** cuando solo un órgano está afectado, y **multisistémica** cuando dos o más órganos están involucrados. La forma localizada tiene un curso más benigno y se suele manifestar como lesiones óseas líticas bien delimitadas.

Los órganos de riesgo incluyen a la médula ósea, hígado y bazo, cuya afectación se asocia con peor pronóstico.

El diagnóstico se establece mediante la evaluación clínica, radiológica e histopatológica. Dado que los hallazgos radiológicos en la mayoría de ocasiones no son patognomónicos, el diagnóstico definitivo se establece por histología, caracterizada por la infiltración de tejidos por histiocitos CD1a+, CD207+(langerina) y S100 [2].

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN ÓSEA.

El diagnóstico radiológico de la HCL requiere un enfoque multimodal, siendo la imagen esencial para el diagnóstico adecuado, la guía de biopsia y el seguimiento de la respuesta al tratamiento [1].

1. Afectación ósea:

La radiografía simple constituye la evaluación inicial esencial en pacientes pediátricos con sospecha de HCL, ya que las lesiones óseas son la manifestación más común de la enfermedad, afectando aproximadamente al 80% de los pacientes.

Las lesiones óseas líticas pueden ser solitarias (granuloma eosinofílico) o múltiples. Tienen predilección por los huesos planos, siendo el cráneo el más comúnmente afectado, seguido de la mandíbula, las costillas, la pelvis y la columna vertebral (Figura 1).

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN ÓSEA

- Cráneo: las lesiones suelen ser asintomáticas, pero pueden manifestarse por la afectación de partes blandas. Las características radiográficas distintivas incluyen lesiones osteolíticas “en sacabocados”, con un borde biselado característico y sin reacción perióstica [6].
 - Huesos largos (fémur, tibia, húmero): se dan habitualmente en la diáfisis, presentándose como destrucción ósea central con o sin reacción perióstica fusiforme y edema periférico extenso [7] (Figura 2).
 - Mandíbula: se puede observar el signo de "dientes flotantes" [2].
 - Columna vertebral: colapso del cuerpo vertebral, predominantemente en el segmento dorsal, que puede resultar en vértebra plana, un hallazgo altamente característico [2, 7].
-

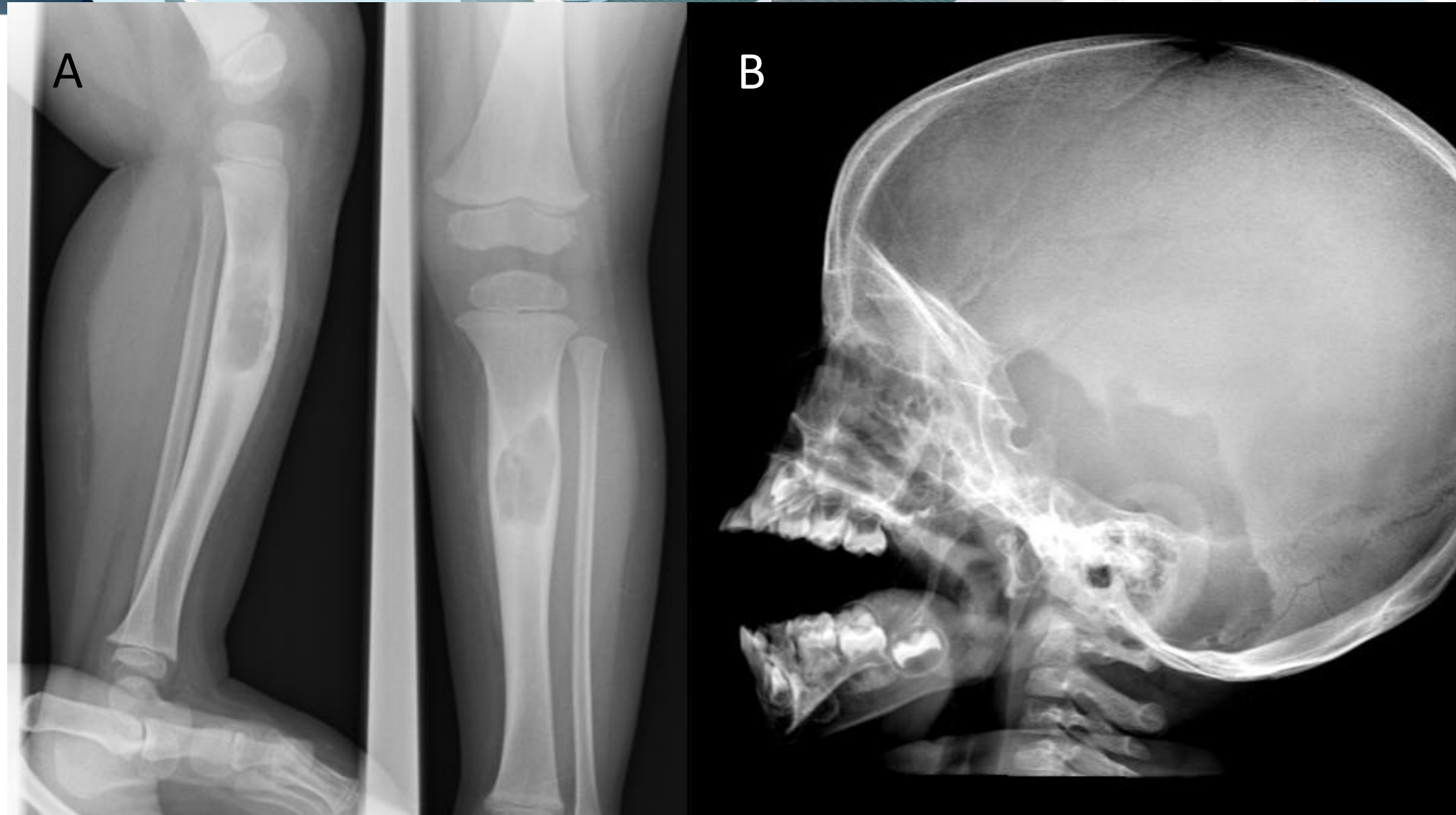


Figura 1. Radiografías en las que se observa una lesión lítica en la diáfisis tibia (A) y en el hueso temporal izquierdo (B).

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN ÓSEA

La TC es superior a la radiografía simple para evaluar la extensión de lesiones en huesos complejos como la columna vertebral, pelvis y base del cráneo [8] (Figura 3). En RM se observan lesiones intramedulares con componente de partes blandas hiperintenso en T2 y STIR e isointenso en T1, con realce difuso después de la administración de contraste (Figuras 4 y 5).

Cuando se afecta el hueso temporal, comúnmente la apófisis mastoides, los pacientes presentan aumento del componente de partes blandas, mareos, vértigo y otorrea, simulando otomastoiditis. Las lesiones en el macizo facial y base craneal implican mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central (SNC) [8] (Figura 6).

El diagnóstico diferencial para las lesiones de la calota incluye quistes epidermoides y dermoides

A medida que las lesiones se vuelven crónicas, pueden resolverse o parecer escleróticas.

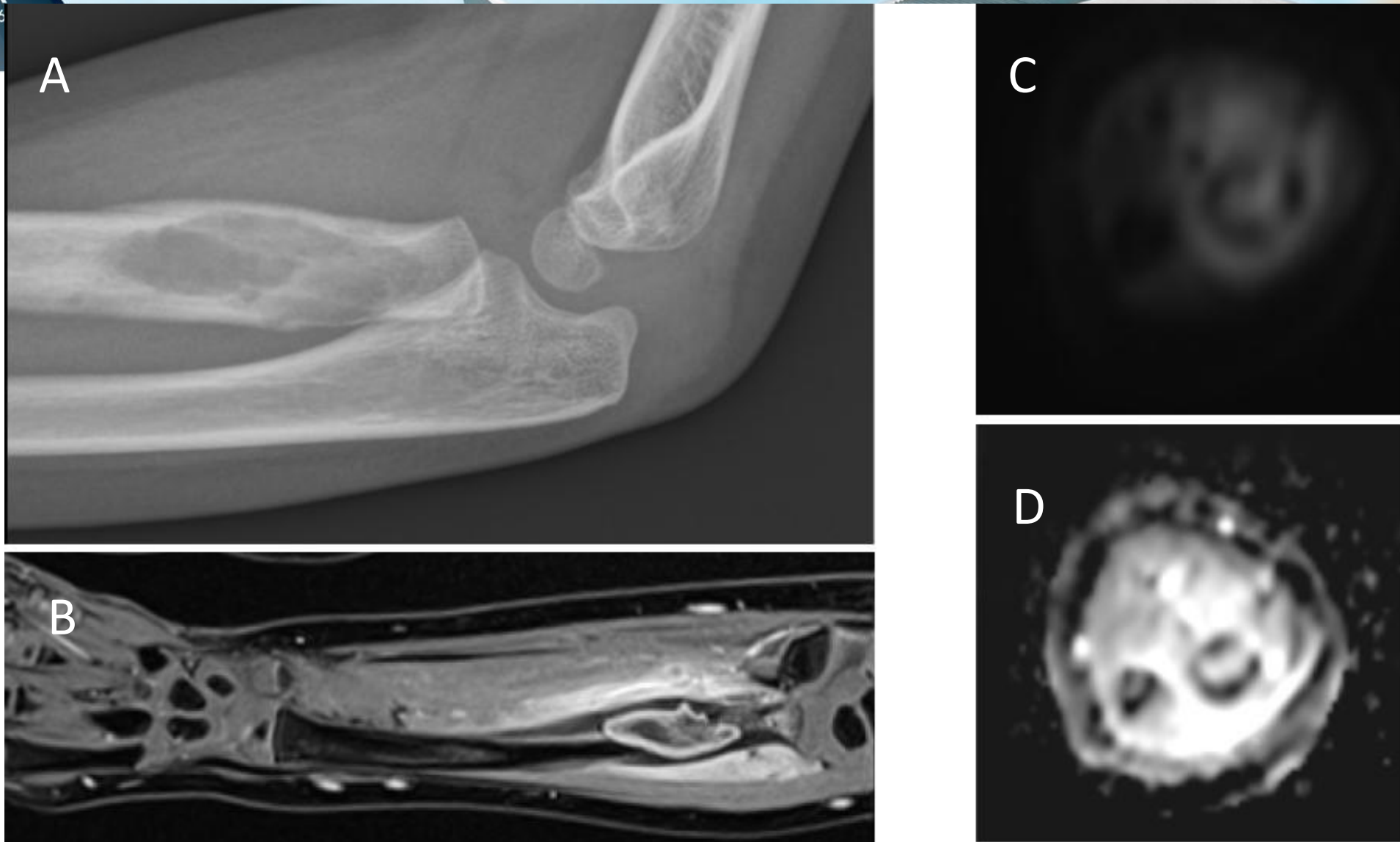


Figura 2. A) Radiografía de codo en la se observa una lesión lítica de la cabeza del radio. B) RM con contraste en la que la lesión presenta una captación periférica. C) y D) RM en la que se observa restricción en la difusión. Ante estos hallazgos se plantea diagnóstico diferencia con Sarcoma de Ewing.

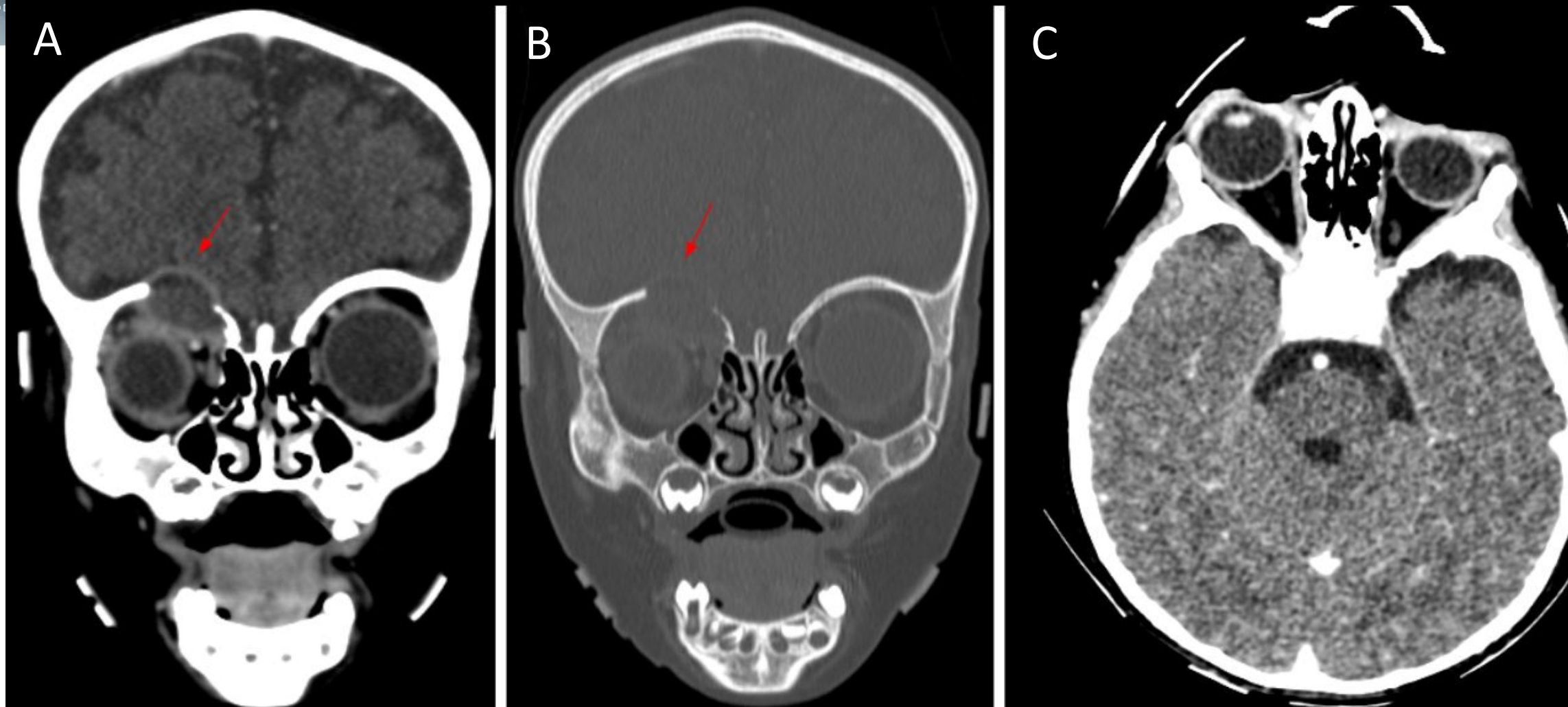


Figura 3. A) y B) TC craneo-facial con contraste iv, que muestra una lesión lítica en el techo de la órbita derecha/fosa craneal anterior (flechas), que ejerce efecto de masa sobre el globo ocular, causando proptosis derecha (visible en C).

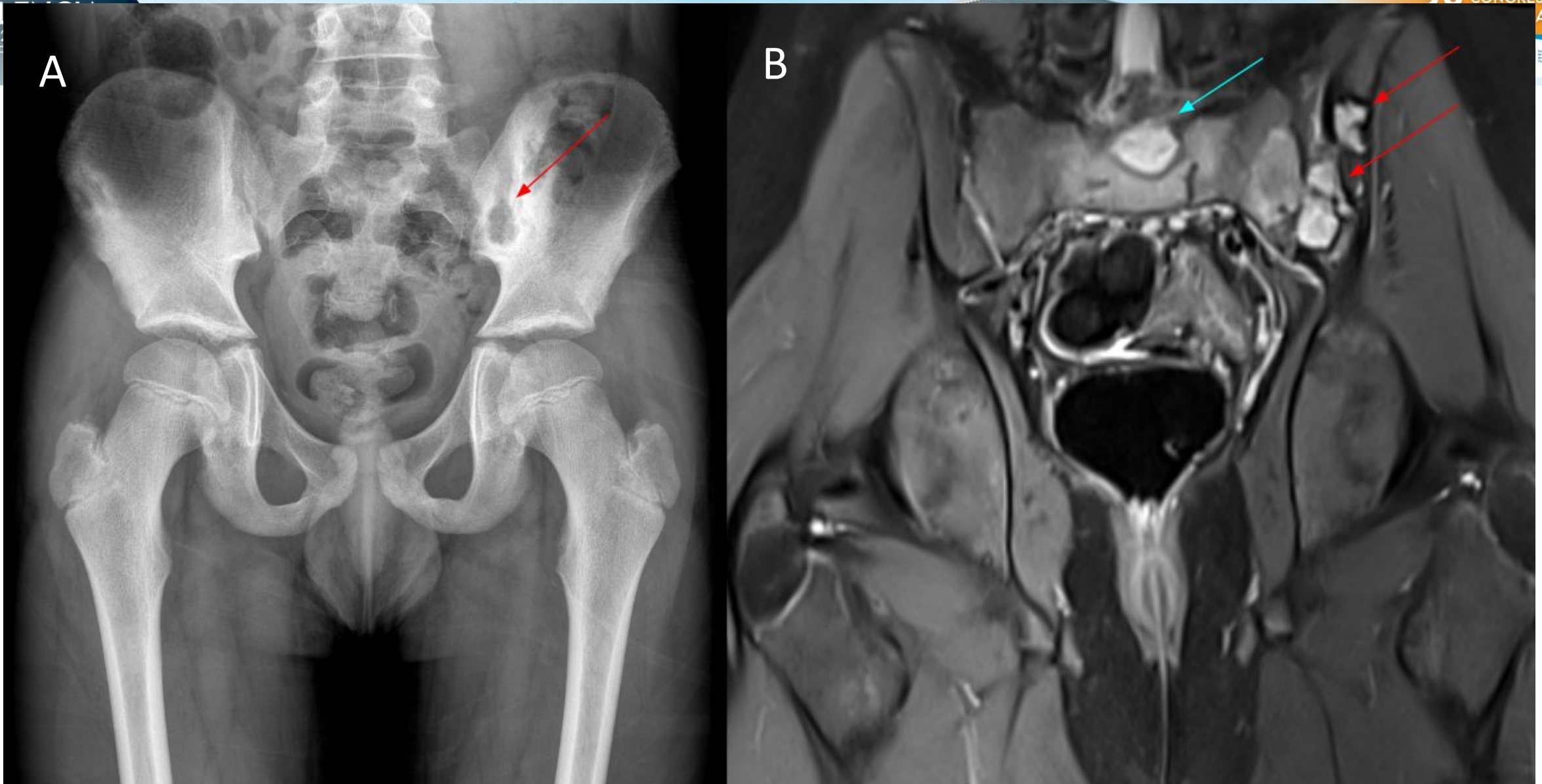


Figura 4. A) Radiografía simple de cadera en la que se observa una lesión lítica en el ala sacra izquierda (flecha). B) RM de cadera secuencia STIR del mismo paciente con lesiones hiperintensas en cuerpo de S1, ala sacra, articulación sacroilíaca e ilíaco izquierdos.

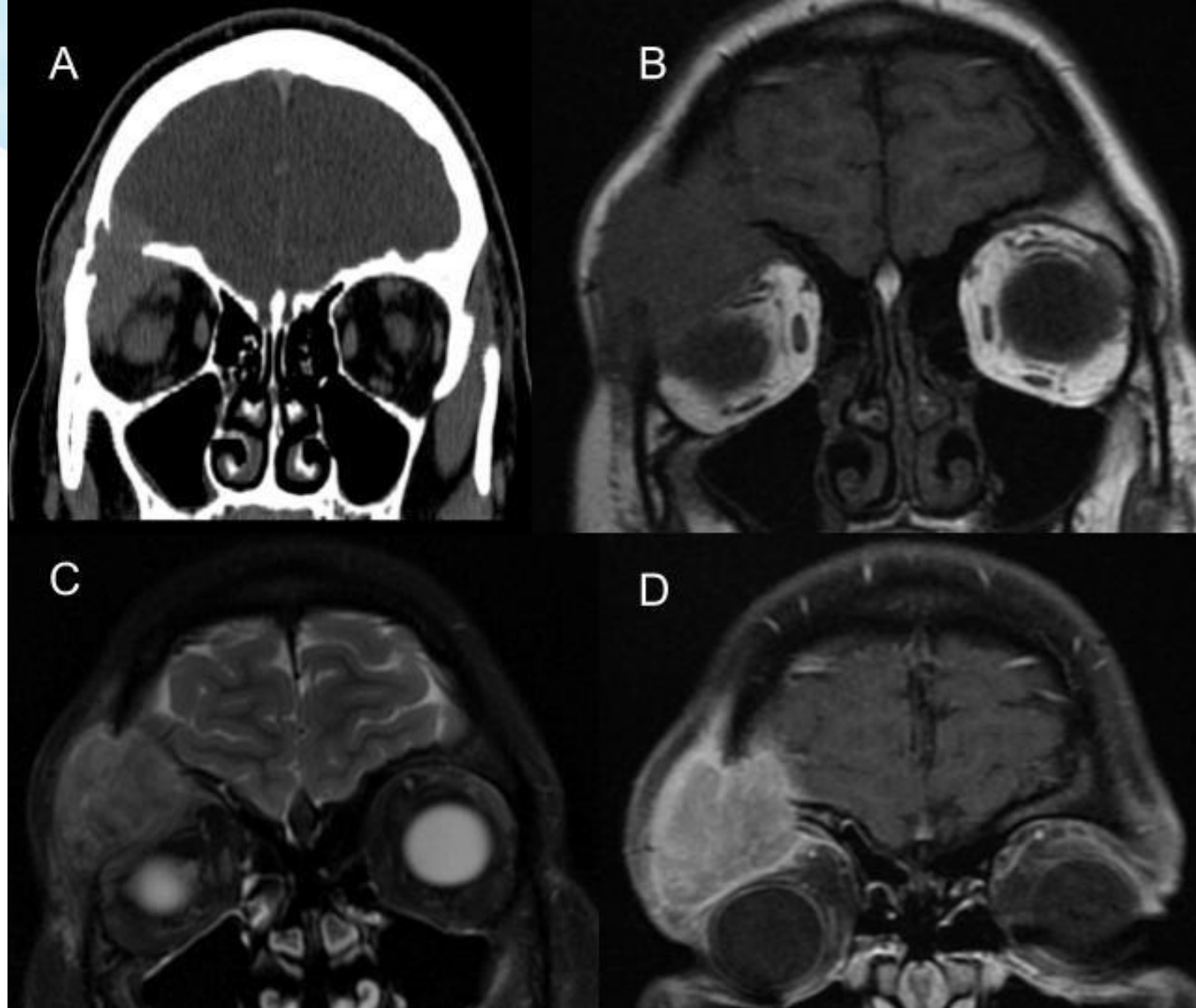


Figura 5. A) TC de cráneo en el que se observa una masa de partes blandas en el margen anterosuperior de la órbita derecha con destrucción ósea asociada. B y C) RM potenciada en T1 y T2 en las que la lesión se visualiza hipo e hiperintensa respectivamente. C) RM tras contraste iv con realce difuso de la lesión. La biopsia confirmó HCL.

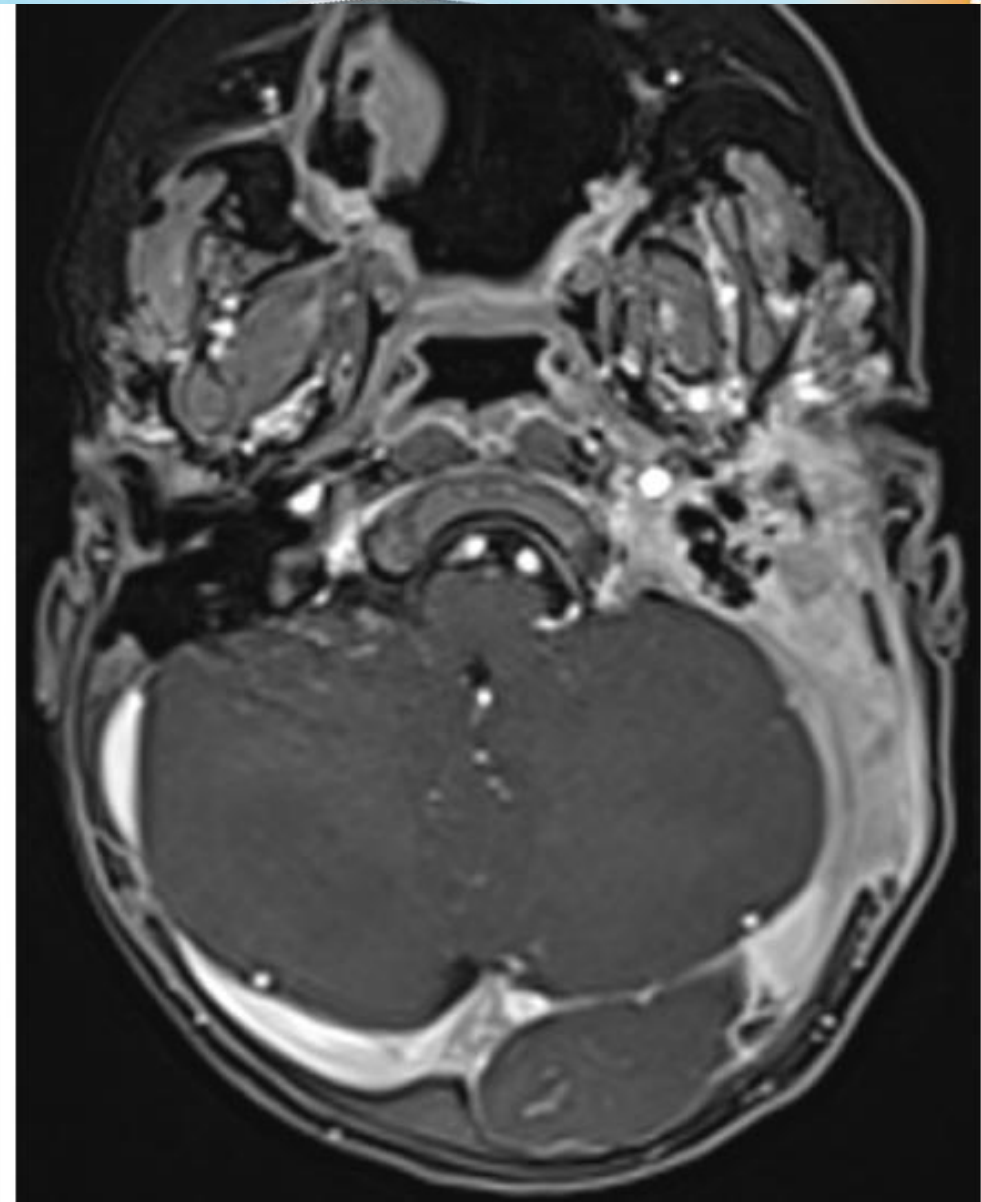
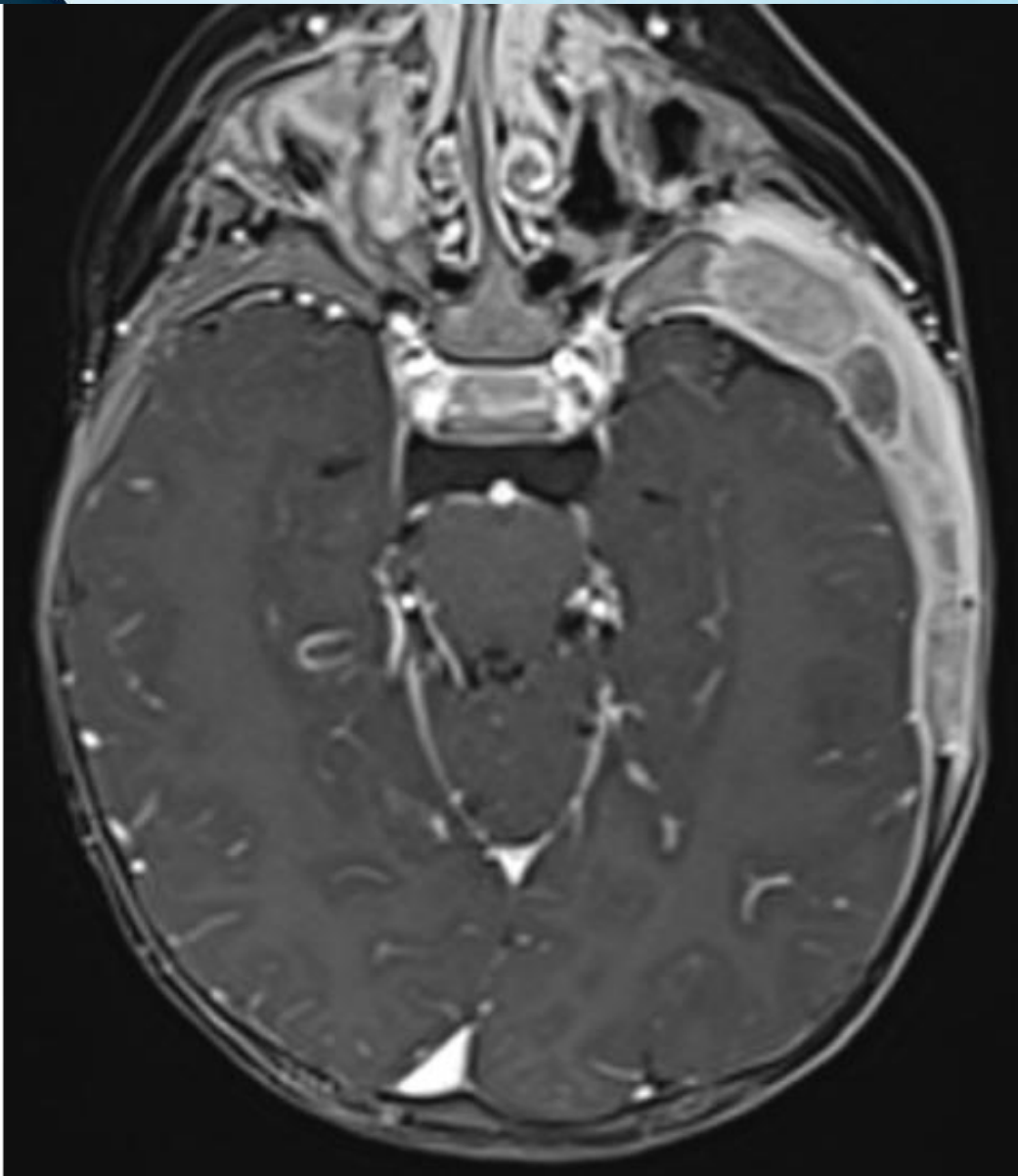


Figura 6. Paciente con clínica de edema en arco cigomático izquierdo y episodios de otomastoiditis de repetición a pesar de tratamiento adecuado. La RM con contraste reveló una extensa lesión ósea con afectación del arco cigomático, peñasco y mastoides izquierdos que asociaba aumento del componente de partes blandas e intenso realce difuso.

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN DEL SNC.

La afectación del sistema nervioso central ocurre en 23-35% de los niños con HCL, más frecuentemente en aquellos con enfermedad multisistémica o con afectación específica de estructuras craneofaciales y fosa craneal anterior o media [9].

- Diabetes insípida: es la manifestación clínica más frecuente y aparece de forma secundaria a la infiltración de la neurohipófisis, que produce una disminución de la secreción de la hormona antidiurética. En estos casos está indicada la realización de RM cerebral, en la que se observa la pérdida de hiperintensidad característica de la hipófisis posterior en T1. También puede observarse engrosamiento y realce tras la administración de contraste del tallo hipofisario. Otras enfermedades infiltrativas también pueden engrosar el tallo hipofisario [5, 6] (Figura 7).
-

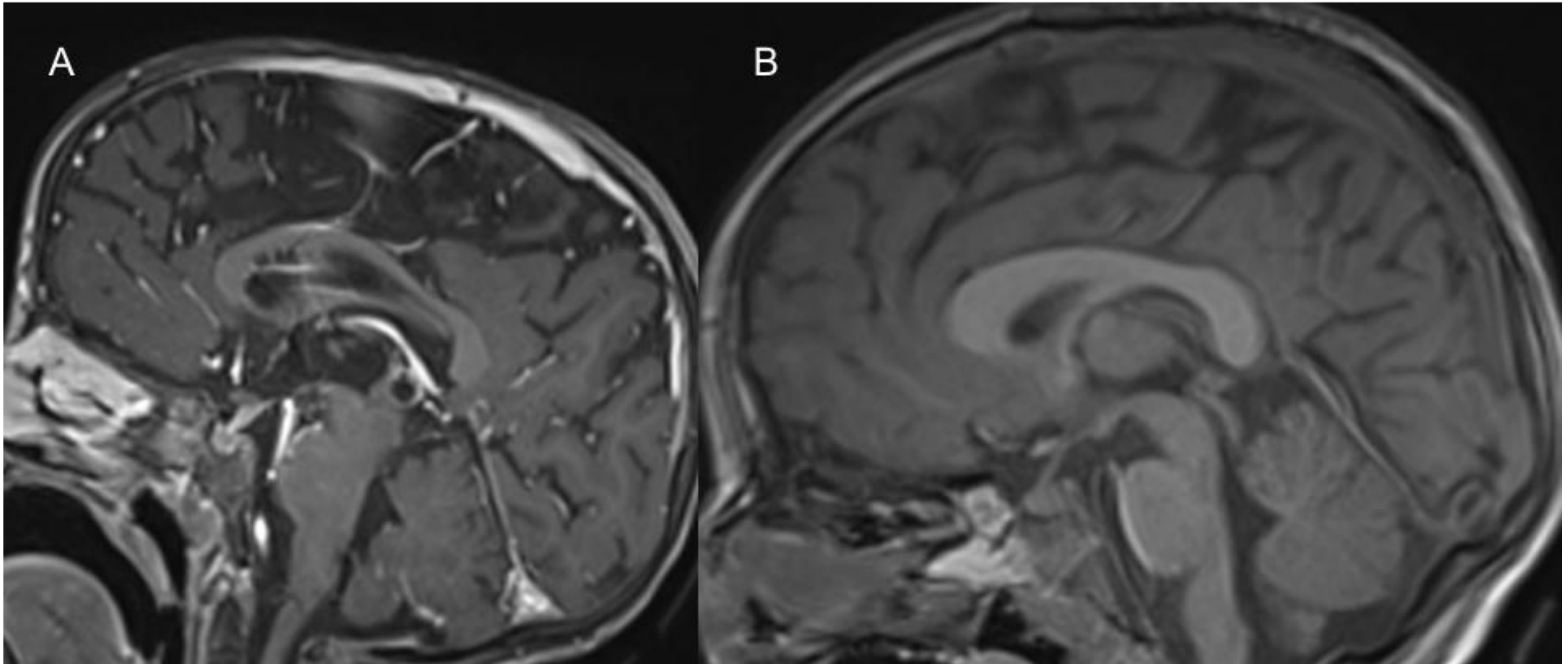


Figura 7. Pacientes con diabetes insípida. RM cerebral en cortes sagitales. A) T1 con contraste iv en la que se observa un engrosamiento y aumento de la captación del infundíbulo. B) T1 en la que se visualiza la pérdida de la hiperintensidad normal de la neurohipófisis.

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN DEL SNC.

- Neurodegeneración: pueden presentarse con ataxia y disfunción cognitiva. En RM se observan como lesiones bilaterales y simétricas, localizadas en el cerebelo (especialmente el núcleo dentado) y en los ganglios de la base, que se visualizan hiperintensas en T1 y T2, con patrón de realce inespecífico [5, 9] (Figura 8).
 - Lesiones con efecto de masa: son la manifestación menos frecuente de la HCL en el SNC. Las masas tienen un aspecto variable en la RM y pueden surgir de las meninges, la glándula pineal, el plexo coroideo, el hipotálamo, el epéndimo. En raras ocasiones son intraparenquimatosas. Estas lesiones, dependiendo de su tamaño y ubicación, pueden causar hidrocefalia obstructiva [9].
-

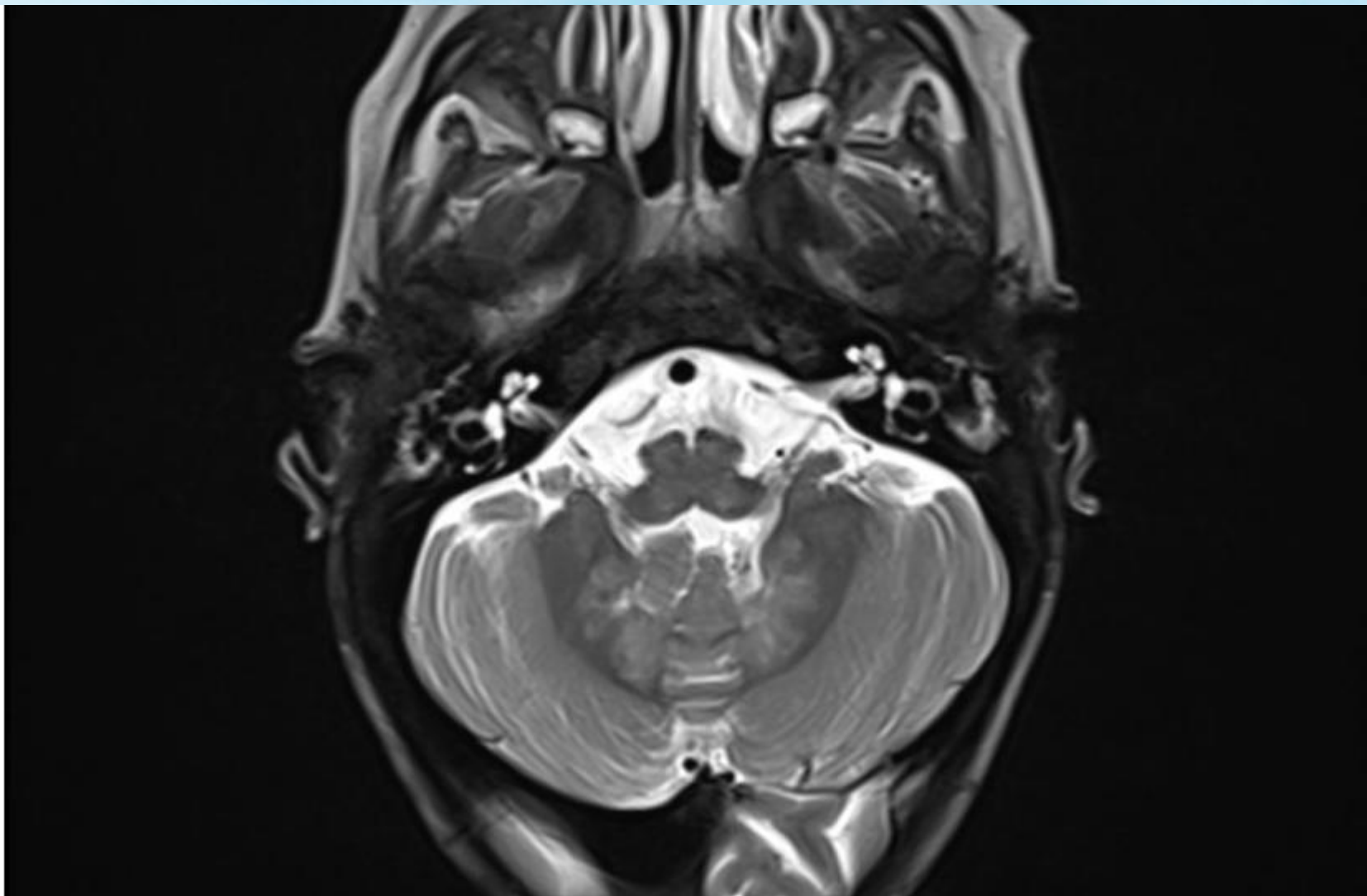


Figura 8. RM cerebral potenciada en T2. Área de hiperintensidad simétrica en ambos núcleos dentados. Se trata de un paciente con HCL con afectación de de la base craneal anterior, lesiones de riesgo para la aparición de neurodegeneración.

MANIFESTACIONES. HÍGADO, BAZO Y GANGLIOS.

La ecografía es muy útil para el estudio de despistaje del compromiso de órganos abdominales de alto riesgo, como son el hígado y el bazo, afectados principalmente en las formas multisistémicas.

También es útil para evaluar el compromiso ganglionar cervical, orientado por la presencia de adenopatías en la exploración física [5].

- Hígado: está afectado en aproximadamente el 15% de los pacientes con HCL. Al considerarse un órgano de riesgo, su afectación indica un peor pronóstico. Los hallazgos en estudios de imagen incluyen hepatomegalia y lesiones focales sólidas o quísticas. Una posible complicación es la colangitis esclerosante, que es progresiva y eventualmente puede requerir trasplante de hígado [6] (Figura 9).

MANIFESTACIONES. HÍGADO, BAZO Y GANGLIOS.

- Bazo: también se considera un órgano de riesgo. La esplenomegalia puede provocar citopenias secundarias a hiperesplenismo [6].
 - Ganglios linfáticos: se ven afectados en aproximadamente el 20% de los casos y se observan con mayor frecuencia en el cuello, aunque pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, manifestándose como adenopatías y linfedema[6].
-

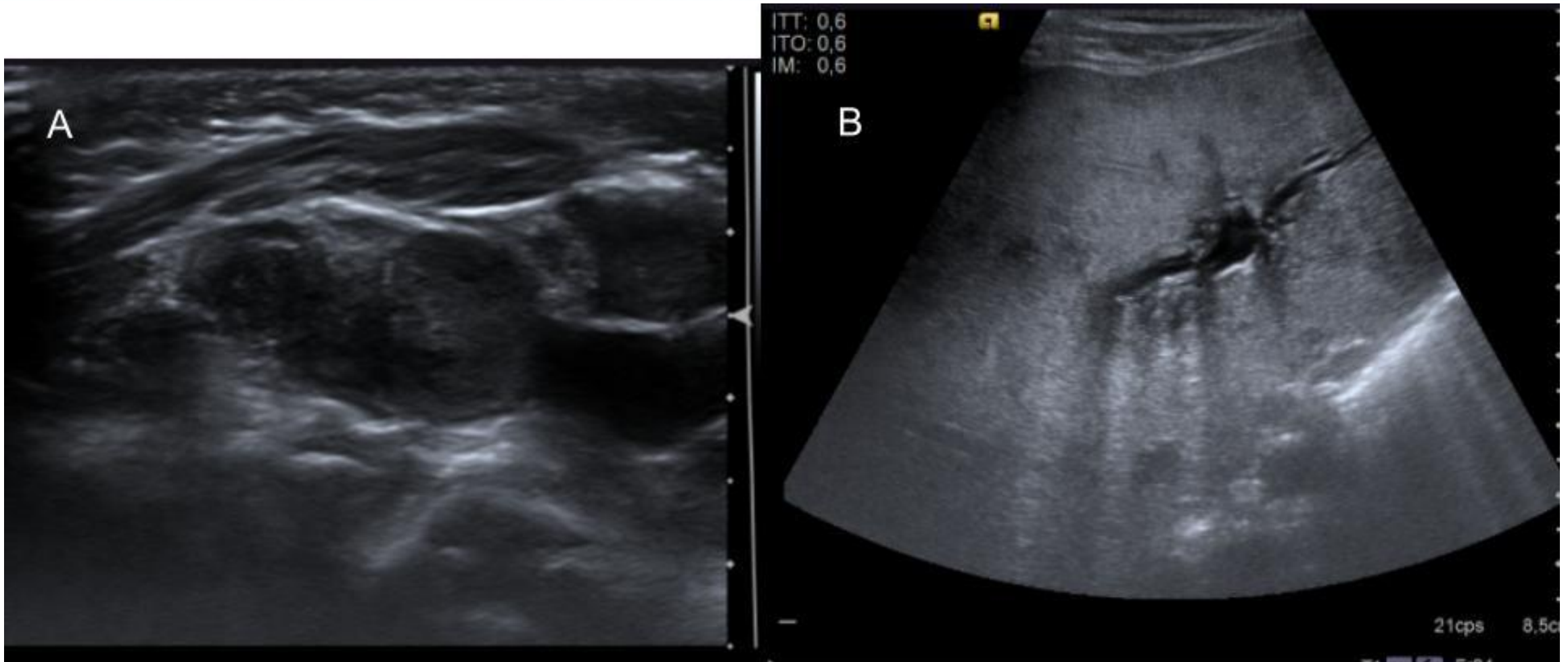


Figura 9. A) Ecografía de cuello con adenopatía de ecogenicidad heterogénea en paciente de 7 mese con lesión necrótica en el paladar duro. B) Ecografía de abdomen en paciente con sospecha de HCL multisistémica en la que se observa hepatomegalia con ecogenicidad heterogénea y leve dilatación de la vía biliar intrahepática.

MANIFESTACIONES. AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar ocurre en aproximadamente el 10% de los casos de LCH, generalmente en formas multisistémicas, pero es mucho más común en adultos jóvenes y casi siempre se asocia con el tabaquismo. Se caracteriza por nódulos pulmonares centrolobulillares de predominio en lóbulos superiores en etapa temprana y quistes en etapa tardía en la TC de alta resolución [5,6].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales a considerar ante las lesiones por LCH y sus manifestaciones son:

- **Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD):** es una histiocitosis no langerhans, más frecuente en adultos. Las lesiones óseas suelen ser escleróticas y simétricas, especialmente en huesos largos. Es característico el "rind" perirrenal (masa retroperitoneal) y la afectación ósea difusa, a diferencia de la presentación más focal de HCL [2, 3].
 - **Enfermedad de Rosai-Dorfman disease (RDD):** la manifestación más común de la es la linfadenopatía indolora inespecífica (con mayor frecuencia cervical) acompañada de fiebre, velocidad de sedimentación globular elevada y anemia leve. Puede haber lesiones óseas e intracraneales. Las lesiones intracraneales pueden simular meningiomas [2, 3].
-

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Xantogranuloma juvenil (JXG):** trastorno de células dendríticas no Langerhans. Presente en la primera infancia. Lesiones cutáneas predominantes; la afectación ósea es rara. El diagnóstico suele ser clínico y por histopatología, ya que la imagen no es específica [2, 3].
 - **Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH):** no suele causar lesiones óseas focales, las anomalías más comunes son la hepatoesplenomegalia, la pérdida de volumen cerebral y las anomalías de la sustancia blanca periventricular. La presentación sistémica y la afectación multiorgánica ayudan a diferenciarla [2, 3].
-

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Infecciones (osteomielitis):** Lesiones líticas con edema de tejidos blandos y posible absceso. En RM, suelen mostrar hipointensidad en T1, hiperintensidad en T2 y realce periférico tras contraste. La clínica infecciosa y los marcadores inflamatorios orientan el diagnóstico [2, 7].
 - **Tumores óseos primarios (sarcoma de Ewing, osteosarcoma):** Lesiones agresivas, con destrucción cortical y masa de partes blandas. En RM, suelen ser hipointensas en T1, hiperintensas en T2, con realce heterogéneo y edema extenso [3,6,7].
-

OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN

- a) Resonancia magnética de cuerpo completo: ha emergido como una alternativa efectiva y libre de radiación para la estadificación de la HCL. Un estudio prospectivo demostró que tuvo una sensibilidad significativamente mayor comparada con el estudio radiográfico esquelético para lesiones esqueléticas [10].
- b) Medicina Nuclear: El PET-CT con ^{18}F -FDG proporciona información valiosa sobre la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En pediatría puede utilizarse especialmente si existe preocupación por HCL multisistémica con compromiso de órganos de riesgo o si se sospecha reactivación de la enfermedad. Sin embargo, la dosis de radiación inherente del PET-CT no es ideal en niños, lo que ha impulsado el uso de RM de cuerpo completo como alternativa [10].
-

TRATAMIENTO

Para la enfermedad ósea aislada, las opciones incluyen observación si es asintomática, curetaje limitado con infiltración de esteroides intralesionales, bifosfonatos, indometacina, o terapia sistémica para lesiones de riesgo para el SNC.

En casos de afectación multisistémica el régimen preferido es vinblastina/prednisona con o sin 6-mercaptopurina.

En pacientes con compromiso de órganos de riesgo, se recomiendan terapias dirigidas en función de las mutaciones (inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK)[5].

El seguimiento incluye evaluación de respuesta al tratamiento con estudios de imagen de los órganos involucrados después de 2-3 ciclos de terapia sistémica y al completar el tratamiento [5].

CONCLUSIÓN

- La histiocitosis de células de Langerhans está compuesta por un espectro de múltiples manifestaciones clínicas y radiológicas, de las cuales las más frecuentes y características son las lesiones óseas. Sin embargo, los médicos clínicos deben tener en cuenta que existe la afectación multisistémica, en la que se puede ver involucrado cualquier órgano.
 - En función de la presentación clínica del paciente orientaremos la realización de una batería de pruebas diagnósticas entre las que suelen encontrarse la serie ósea, la RM craneal y ósea y la ecografía abdominal.
 - Aunque las pruebas de imagen juegan un papel central para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones, así como para determinar la extensión de la enfermedad, al ser hallazgos no específicos el diagnóstico definitivo será mediante biopsia y estudio inmunohistoquímico.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. De Mori LH, Ribas GA, dos Santos Oliveira L, Maymone WH, Hygino da Cruz Júnior LC, de Andrade Lourenção Freddi T, et al. Langerhans Cell Histiocytosis in the central nervous system, cranial and spinal bones: imaging features. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2025;21(10):1331–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666x.2025.2564827>.
2. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis. Lancet (London, England). 2021;398(10295):157-170. doi:10.1016/S0140-6736(21)00311-1.
3. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: A radiologic review of histiocytic disorders. Radiographics [Internet]. 2014;34(7):2008–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.347130132>.
4. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. Pediatr Radiol [Internet]. 2005;35(2):103–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-004-1262-0>.
5. Zhao M, Tang L, Sun S, Cui J, Chen H. Radiologic findings that aid in the reduction of misdiagnoses of Langerhans cell histiocytosis of the bone: a retrospective study. World J Surg Oncol [Internet]. 2021;19(1):146. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-021-02261-y>
6. Gaillard F, Nicoletti D, Walizai T. Langerhans cell histiocytosis. En: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2008.
7. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. [Histiocytoses: Emerging Neoplasia Behind Inflammation](#). The Lancet. Oncology. 2017;18(2):e113-e125. doi:10.1016/S1470-2045(17)30031-1.
8. Yang T, Yao G, Jiang X, Xu L. Characteristics and radiological features of bone lesions in patients with Langerhans cell histiocytosis: A case series study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2025;104(11):e41833. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000041833>.
9. Singh J, Rajakulasingham R, Saifuddin A. Langerhans cell histiocytosis of the shoulder girdle, pelvis and extremities: a review of radiographic and MRI features in 85 cases. Skeletal Radiol [Internet]. 2020;49(12):1925–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00256-020-03472-2>.
10. Perrone A, Lakatos K, Pegoraro F, Trambusti I, Fotzi I, Selvi V, et al. Whole-body magnetic resonance imaging for staging Langerhans cell histiocytosis in children and young adults. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2023;70(2):e30064. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.30064>