

Histiocitosis de células de Langerhans con afectación hipofisaria, seguimiento endocrinológico en paciente adulto: A propósito de un caso

Bryan Acosta^{1*}, Florencia Dorfman¹, María. M. Piñeyro¹.

Langerhans Cell Histiocytosis with Pituitary Involvement, Endocrinological Follow-up in an Adult Patient: A Case Report

Resumen: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una rara afección histiocítica que se distingue por el crecimiento excesivo de células del sistema fagocítico mononuclear (macrófagos, células dendríticas, monocitos) en diversos órganos y sistemas. La afectación de la glándula hipofisiaria se reporta en 5-50% de los pacientes con HCL, lo más frecuente la deficiencia de arginina vasopresina en 50% de los casos. Una minoría también presenta disfunción de hormonas de la adenohipofisis. Presentamos el caso de un paciente masculino de 33 años, diagnosticado de HCL en contexto de infecciones óticas a repetición, con tratamiento quimioterápico hasta en 3 ocasiones por recidiva tumoral. En el seguimiento se evidencia deficiencia de arginina-vasopresina. Asimismo, se diagnostica panhipopituitarismo. Nos enfocaremos en la definición, fisiopatología, epidemiología, y cómo realizar el seguimiento endocrinológico en pacientes adultos con HCL. La afectación de la hipofisis puede resultar un desafío diagnóstico. Es fundamental reconocer esta manifestación clínica para un diagnóstico y tratamiento adecuado, ya que sin tratamiento el paciente puede enfrentar un riesgo vital.

Palabras clave: Deficiencia arginina-vasopresina; Histiocitosis de células de Langerhans; Histiocitosis X; Panhipopituitarismo.

Abstract: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare histiocytic disorder characterized by the excessive proliferation of cells from the mononuclear phagocyte system (macrophages, dendritic cells, monocytes) in various organs and systems. Pituitary gland involvement is reported in 5-50% of patients with LCH, with the most common issue being arginine vasopressin deficiency in 50% of cases. A minority also present with adenohipophysis hormone dysfunction. We present the case of a 33-year-old male patient diagnosed with Langerhans cell histiocytosis (LCH) in the context of recurrent ear infections, with chemotherapy treatment administered up to three times due to tumor relapse. Follow-up reveals arginine-vasopressin deficiency. Additionally, the patient is diagnosed with panhypopituitarism.

We will focus on the definition, pathophysiology, epidemiology, and how to conduct endocrinological follow-up in adult patients with LCH. Pituitary gland involvement can pose a diagnostic challenge. Recognizing this clinical manifestation is crucial for accurate diagnosis and appropriate treatment, as

1. Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia: Bryan Acosta / abaaz_8j@hotmail.com

Recibido: 02-08-2024
Aceptado: 10-09-2024

ARTÍCULO ORIGINAL

untreated patients may face life-threatening risks.

Keywords: *Arginine-vasopressin deficiency; Histiocytosis X; Langerhans cell histiocytosis; Panhypopituitarism.*

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), así llamada por la infiltración tisular de células con estructura y marcadores específicos de las células de Langerhans (CD1a+/CD207+), presentes en las lesiones entre un 1% a > 70% (promedio de 8%)¹. En 1953, fue agrupada bajo el término histiocitosis X debido al origen incierto de las células. En los años 80, gracias a la microscopía electrónica, se pudo diferenciar los tipos de histiocitosis, lo que llevó a la definición de HCL por parte de la sociedad de histiocitosis².

Se caracteriza por activación constitutiva de la vía MAPK, lo que produce una multiplicación clonal de precursores mieloides que se diferencian en CD1a+/CD207+ en los tejidos afectados. Estas células tienen una baja tasa de proliferación pero son menos sensibles a la apoptosis, lo que resulta en lesiones persistentes. Ocurre de manera esporádica³.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) puede presentarse de varias maneras: unifocalmente, con una lesión única en un solo órgano; multifocalmente en un solo sistema, con dos o más lesiones que afectan un solo órgano; y de forma multisistémica, con dos o más órganos comprometidos⁴. Se estima una prevalencia entre 1 y 1,5 casos por millón de habitantes/año en población pediátrica^{2,5}. La epidemiología es desconocida en adultos.

El diagnóstico se realiza mediante la histopatología del tejido afecto, junto con inmunohistoquímica que evidencie positividad del marcador CD1a². Las pautas actuales proponen que tanto para la estadificación inicial como el seguimiento se realicen con tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa (18-PET- FDG)^{4,5}.

Esta patología puede comprometer diversos sistemas, que incluyen el sistema esquelético, pulmonar, timo, sistema hepatobiliar, sistema digestivo, sistema nervioso central (SNC), los tejidos blandos de la cabeza y el cuello, glándulas salivales y raramente tiroides⁶. Las manifestaciones cutáneas y esqueléticas son las más comunes en pacientes adultos, es especial de cráneo y vertebras.

En lo endocrinológico, la afectación de la glándula hipofisiaria se reporta en 5-50% de los pacientes con HCL,

lo más frecuente la deficiencia de arginina vasopresina en 50% de los casos⁷. Una minoría (5-20%) también presenta disfunción de hormonas de la adenohipofisis^{4,8,9}. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se puede encontrar a nivel de sistema nervioso central las siguientes manifestaciones: pérdida del punto brillante de la glándula pituitaria, engrosamiento del tallo pituitario >3 mm con realce, lesión masiva con isointensidad y realce homogéneo bajo imágenes potenciadas en T1⁶.

Reportamos el caso de un paciente con HCL diagnosticado en la pubertad que en la evolución de la enfermedad agrega múltiples déficits hormonales. Representa un desafío dada la poca frecuencia de la patología.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 33 años. Diagnosticado de HCL a los 13 años de edad, en contexto de infecciones óticas recurrentes y pobre respuesta a los tratamientos tradicionales. Se realiza biopsia del sitio de lesión donde se evidencia HCL. Recibe tratamiento quimioterápico en 3 ocasiones con: Vinblastina + Prednisona / Citarabina + Prednisona / 2-Clorodeoxiadenosina.

Al inicio de su tercera quimioterapia, el paciente presenta polidipsia de predominio nocturno con avidez por agua fría, llega a consumir 15 litros de agua por día, acompañado de poliuria. Se realiza prueba de restricción hídrica que fue positiva, que muestra hipernatremia con osmolaridad urinaria baja (<300 mOSM). Se realiza diagnóstico de deficiencia de arginina-vasopresina central y se inicia desmopresina intranasal a demanda.

Se realiza una RMN con enfoque selar, que reporta una lesión hipofisiaria que compromete glándula y tallo hipofisario (Figura 1).

Se realiza estudio de las hormonas de la adenohipofisis. Se realiza diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico con los siguientes valores: testosterona 1,5 mUI/mL (VR: 2,49-8-26), hormona luteinizante <0,1 mUI/mL (VR: 0,6-12,1), hormona folículo estimulante 0,1 mUI/mL (VR: 1-12). Se inicia sustitución con enantato de

ARTÍCULO ORIGINAL

testosterona 250 mg /cada 28 días, previo hematocrito y enzimas hepáticas, los cuales resultaron normales. Asimismo, se diagnostica hipotiroidismo secundario con los siguientes valores: TSH 0,43 ng/mL (VR: 0,23-4,7), T4L 0,34 ng/mL (VR: 0.93-1.70) por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina 100 ug/día. Además, se evidencia una insuficiencia suprarrenal secundaria con un cortisol AM de 3 ug/dL (VR: 5-25), y se inicia tratamiento con hidrocortisona 10 mg (6 am)/5mg (5 pm). El paciente presenta deficiencia de arginina-vasopresina, inicialmente manejada con desmopresina a demanda. Estuvo hospitalizado en 3 ocasiones por intoxicación hídrica. Actualmente, se encuentra estable con desmopresina reglada 1 puff cada 6 horas.

Se plantea afectación del tallo hipofisario y de la glándula hipófisis por la HCL, basado en el diagnóstico de HCL obtenido mediante biopsia de lesión en la mastoides. No se consideró necesario realizar biopsia de la lesión hipofisaria. El paciente continúa con la quimioterapia, que recibe 6 ciclos, cada 3 semanas.

En la evolución se realiza RNM de control 2 años posteriores a primera RMN, que evidencia disminución

del tamaño de la lesión tanto en el tallo hipofisario como de la hipófisis (Figura 2).

Actualmente, el paciente se encuentra con sustitución en los 3 ejes hormonales (gonadal, tiroideo, corticosuprarrenal), con dosificaciones hormonales dentro de rango de normalidad para los ejes gonadal y tiroideo. Eje corticoideo se encuentra controlado sin elementos de síndrome de Cushing, con presión arterial normal y sin hipotensión ortostática. Asimismo, está educado para el incremento de dosis ante situaciones de estrés y lleva chapa identificatoria. Está en tratamiento para deficiencia de arginina-vasopresina, sin presentar poliurodipsia y con electrolitos séricos normales. Además, presenta un campo visual por confrontación normal.

En el seguimiento, se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET-CT) en búsqueda de lesiones en otras regiones corporales. Se evidenció un aumento de captación en sector lateral izquierdo en región selar sin correlato morfológico, lo que es inespecífico. No se evidencian lesiones en pulmones ni en estructuras óseas (Figura 3). Se plantea que el paciente está en remisión, y se continuará su seguimiento.

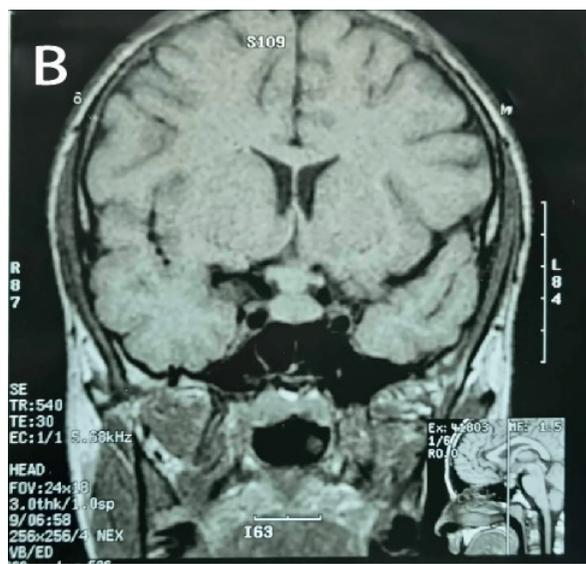


Figura 1: Lesión hipofisaria en RMN de paciente con HCL. (A) Corte sagital T1 sin contraste: se evidencia una lesión isointensa en tallo hipofisario que desplaza hacia abajo glándula hipófisis. No se evidencia el punto brillante de la neurohipófisis. (B) Corte coronal en T1 sin contraste: se evidencia lesión isointensa en el tallo hipofisario que contacta quiasma óptico. La glándula hipofisaria está aumentada de tamaño con aumento de la concavidad.

ARTÍCULO ORIGINAL

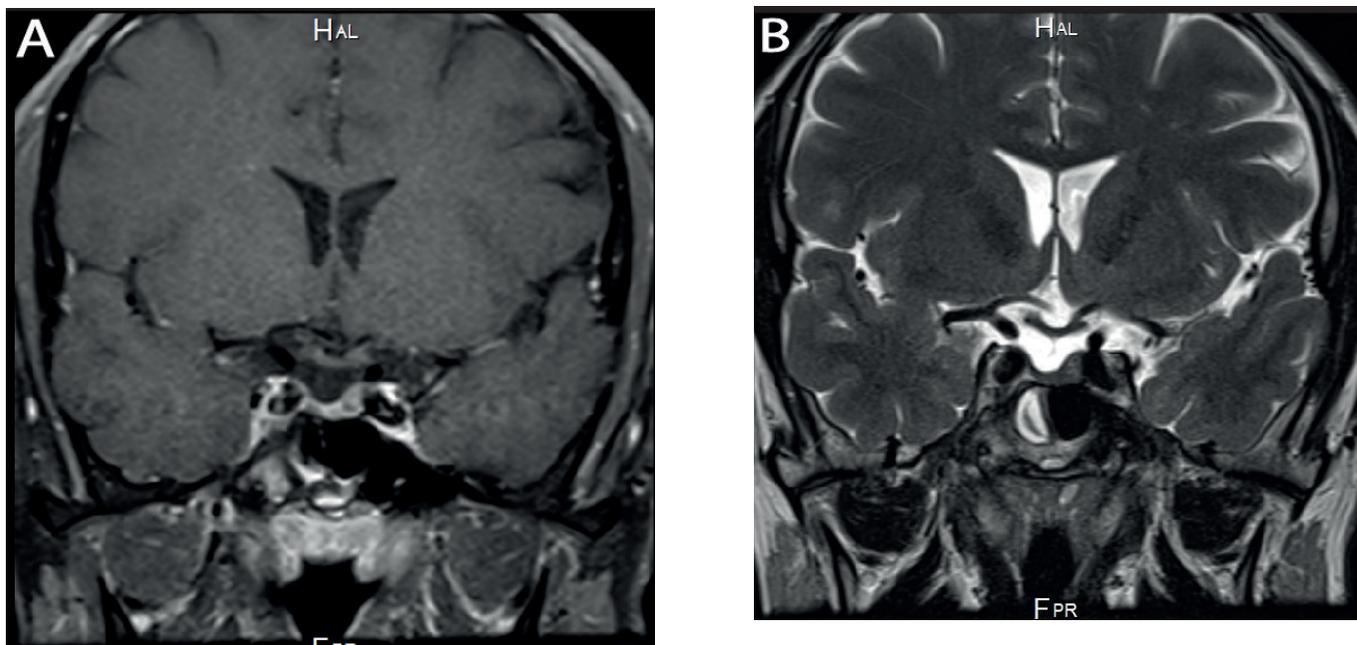


Figura 2: RMN de control en paciente con HCL. (A) Corte coronal en T1 con contraste que evidencia una pequeña lesión lateralizada a derecha de aproximadamente 5 mm en su eje mayor, que realza con el contraste. (B) Corte coronal en T2 que evidencia tallo hipofisario adelgazado, centrado y traccionado en sentido caudal.

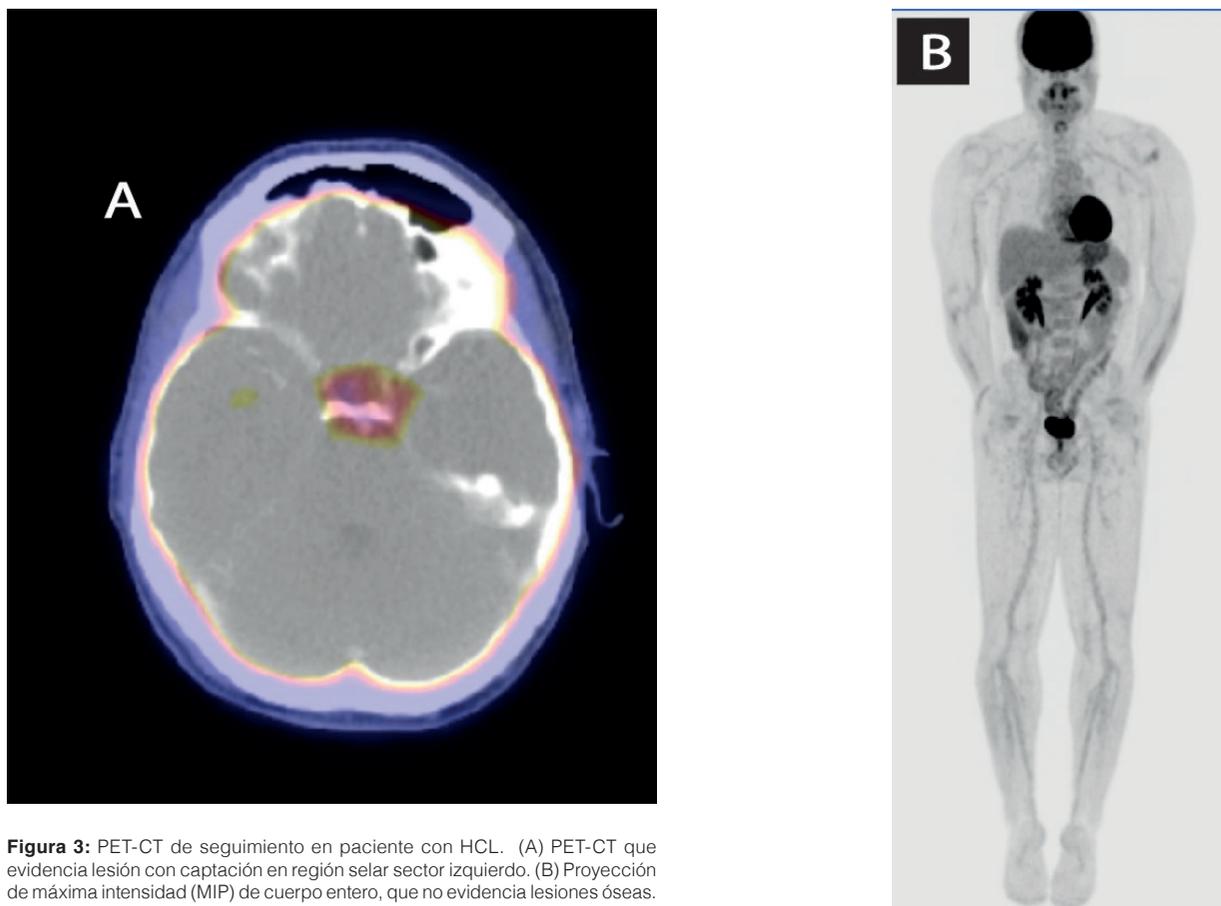


Figura 3: PET-CT de seguimiento en paciente con HCL. (A) PET-CT que evidencia lesión con captación en región selar sector izquierdo. (B) Proyección de máxima intensidad (MIP) de cuerpo entero, que no evidencia lesiones óseas.

Discusión

La HCL es una enfermedad relativamente rara caracterizada por la proliferación clonal anormal y la acumulación de células dendríticas presentadoras de antígenos en múltiples tejidos y órganos, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y presentaciones histológicas. Las células dendríticas que se encuentran en las lesiones de HCL son precursoras que se originan en la médula ósea, migran a los sitios de lesión y se diferencian en células positivas para langerina (CD207). La HCL está asociada con una significativa morbilidad. Puede afectar varios sistemas, incluida la afectación a nivel hipofisario que puede conducir a hipopituitarismo con necesidad de reemplazo hormonal de los ejes hormonales, como en este caso. La deficiencia de arginina-vasopresina es la manifestación endócrina más frecuente. Se puede presentar incluso años antes de presentar el resto de compromiso a diferentes órganos/sistemas¹.

La supervivencia para paciente con afectación unifocal es excelente, mientras que las tasas de mortalidad pueden alcanzar hasta un 20% en aquellos con disfunción multi-sistema⁴.

Cuando se presente deficiencia de arginina-vasopresina, es crucial realizar RMN con enfoque selar para valorar posibles lesiones hipofisarias. Además, se debe llevar a cabo una evaluación de los ejes hormonales hipofisarios (corticosuprarrenal, tiroideo, gonadal, somático, lactotrofo). En caso de su afectación se debe iniciar la correspondiente terapia de reemplazo hormonal. Es recomendable evaluar los ejes hormonales incluso en ausencia de una imagen clara de lesión hipofisaria, ya que estas disfunciones pueden estar presentes sin lesiones evidentes¹⁰.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar HCL se incluyen ser de origen latino, antecedentes de infección tracto urinario materno durante la gestación, transfusiones sanguíneas en la infancia, hacinamiento, bajo nivel escolar, infecciones neonatales, exposición a solventes, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y fertilización in vitro. Por otro lado, factores protectores incluyen pertenecer a la raza negra, recibir vacunación infantil y tomar suplementos vitamínicos¹¹.

En pacientes adultos, el seguimiento debe ser de por vida dado que los déficits hormonales pueden manifestarse incluso años después del diagnóstico inicial. Entre las hormonas hipofisarias, la hormona del crecimiento es la más afectada. Hasta ahora, no se ha encontrado una forma de prevenir de secuelas a largo plazo hipotalámico-hipofisarias. Se han identificado 3 factores de riesgo para el desarrollo de deficiencia de arginina-vasopresina: enfermedad multisistémica, enfermedad activa o reactivada por tiempos prolongados, y presencia de lesiones óseas en arcos como el hueso frontal, órbitas, oído medio y mastoides, como en nuestro paciente. Además, se han observado 3 características que aumentan la probabilidad de desarrollo de deficiencias hormonales hipofisarias: mayor edad al diagnóstico, afectación multi-sistémica, y pocos episodios de reactivación de la enfermedad^{12,13}. En el caso específico de nuestro paciente, este presentó una edad mayor al promedio de inicio de la enfermedad.

Al realizar el tratamiento quimioterápico en estos pacientes

se debe también iniciar sustitución hormonal, si así lo requirieran, independientemente del tipo de quimioterapia usada¹⁴.

A largo plazo se ha reportado supervivencia en HCL multi-sistema de un 90% en niños, en adultos no contamos con estadística. Cuando presentan recaídas de la enfermedad, estas son menos graves que la enfermedad inicial en extensión, gravedad, y mortalidad¹⁵.

En cuanto a las manifestaciones endocrinológicas, la deficiencia de arginina-vasopresina es la más frecuente. Esta manifestación debe sospecharse ante pacientes con síndrome poliurodipsico, a veces con avidez por agua fría en las noches. El diagnóstico se realiza si existe hipernatremia con hiperosmolaridad sanguínea e hiposmolaridad urinaria. En los casos con mecanismo de la sed intacto, donde no se desarrolla hipernatremia, se puede confirmar con la prueba de restricción hídrica. En la RMN, se puede observar una pérdida de brillo de la neurohipófisis en secuencia T1 y engrosamiento del tallo pituitario².

No existe un marcador pronóstico para la evolución hacia un daño endócrino, ya que las afectaciones de la adenohipófisis pueden presentarse con o sin déficit de arginina-vasopresina. Por lo tanto, en pacientes con HCL sin déficits hormonales, es necesario realizar un seguimiento clínico y paraclínico regular. Se recomienda buscar deficiencia de GH, con la medición de IGF-1 y eventualment test de estímulo en adultos, dado que su reemplazo mejora la sensación de bienestar y el perfil metabólico del paciente. Además, se debe investigar la presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico con medición de LH-FSH y testosterona en hombres, y estradiol en mujeres. Los niveles de prolactina pueden estar elevados por efecto de masa. Se recomienda despistar déficit de ACTH con un cortisol y ACTH hora 8 am, así como hipotiroidismo secundario mediante la valoración de TSH y T4L^{2,4}.

El tratamiento puede reducir el tamaño de las lesiones, pero en general, los ejes hormonales afectados no se recuperan. Además, puede presentarse sintomatología debido al crecimiento tumoral, como alteraciones visuales; por ello debe realizarse un examen por confrontación y campo visual computarizado². Es importante recordar que existen otras afectaciones cerebrales no endocrinas, como cambios en el comportamiento social, memoria, apetito, saciedad y sueño⁴.

Si la presentación de HCL es únicamente con compromiso hipofisario, se debe hacer reemplazo hormonal correspondiente. En estos casos, el papel de la terapia sistémica no está claro. Sin embargo, la terapia sistémica se recomienda en casos con aparición reciente o lesión radiológica presente. Al inicio se recomienda evaluación de ejes hormonales hipofisarios a los 3 meses del diagnóstico de HCL y de ahí de manera anual⁴.

Se ha reportado que la mayoría de paciente con HCL sufren un retraso en el diagnóstico, debido a los síntomas inespecíficos de la enfermedad, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad, como por ejemplo la falta de sustitución de ejes hormonales vitales¹⁶.

El tratamiento debe basarse a la presentación clínica del paciente, y puede incluir quimioterapia, inmunosupresión, radioterapia y sustitución hormonal. El seguimiento debe de

ARTÍCULO ORIGINAL

ser multidisciplinario. Deben de estar involucrados oncología debido a su mayor prevalencia de ciertos tipos de neoplasias como leucemias, trastornos mieloproliferativos, y linfomas¹⁷ así como dermatología, neumología, hematología¹⁸ y endocrinología dadas las manifestaciones en diferentes sistemas¹⁸.

Conclusiones

El manejo endocrinológico del paciente con HCL adulto plantea desafíos significativos, dado que el compromiso de ejes hipofisarios puede pasar desapercibido, lo que podría tener consecuencias críticas para el paciente con compromiso vital. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es esencial, debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad subyacente y su eventual compromiso multisistémico. Se destaca la importancia del manejo multidisciplinario integral en pacientes portadores de HCL.

Referencias

- Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(9): 856-868.
- de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Presse Med*. 2017; 46(1): 55-69.
- Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16): 1319-1331.
- Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022; 139(17): 2601-2621.
- Gorria F, García V, Hackenbruch E, Hermosilla S, Ipharraguerre M, Romero R. Valor del PET/CT con 18F-FDG en pacientes pediátricos con Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) [Monografía]. [Montevideo]: UDELAR; 2017.
- Cheng YF, Wang CC, Tsai PS, Lin DC, Huang WH. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid mimicking thyroiditis in a boy: A case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2024; 24(1): 66.
- Broadbent V, Dunger DB, Yeomans E, Kendall B. Anterior pituitary function and computed tomography/magnetic resonance imaging in patients with langerhans cell histiocytosis and diabetes insipidus. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21(9): 649-654.
- Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14(7): 2073-2082.
- Doleschal B, Popper U. Sustained remission of adult Langerhans histiocytosis utilizing molecular therapy. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2021; 14(1): 115-118.
- Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 15-23.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(6): 1035-1044.
- Vaiani E, Malossetti C, Vega LM, Zubizarreta P, Braier J, Belgorosky A. Predictor Variables of Developing Anterior Pituitary Deficiencies in a Group of Paediatric Patients with Central Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87(1): 51-57.
- Vaiani E, Felizzia G, Lubieniecki F, Braier J, Belgorosky A. Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr*. 2021; 94(1-2): 9-17.
- DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014; 22(10): 643-652.
- Abla O, Rollins B, Ladisch S. Langerhans cell histiocytosis: Progress and controversies. *Br J Haematol*. 2019; 187(5): 559-562.
- Medina MÁ, Meyer W, Echeverri C, Builes N. Histiocitosis de células de Langerhans: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2021; 41(3): 396-402.
- Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer*. 2022; 172: 138-145.
- Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2021; 10(11): 2892-2902.