

Histiocitosis de células de Langerhans, una afección pulmonar infradiagnosticada en fumadores: reporte de caso y revisión de la literatura

Langerhans cell histiocytosis, an underdiagnosed lung condition in smokers: case report and literature review

Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹, Gustavo Adolfo Gómez-Correa²,
Gabriel Jaime Varela-Aguirre³ 

Resumen. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad que puede afectar a pacientes de cualquier edad, siendo en adultos un trastorno poco común de etiología desconocida, que ocurre predominantemente en fumadores jóvenes, sin diferencias en género. Aunque ciertas particularidades de la enfermedad pueden compartirse con las manifestaciones presentes en la población pediátrica, la proporción de casos con afectación pulmonar es mucho mayor en adultos. A menudo evoluciona a través de brotes sucesivos y su gravedad varía desde formas benignas hasta potencialmente mortales. Algunos pacientes desarrollan un importante deterioro funcional con repercusión psicosocial, que impacta en la calidad de vida y se asocia a discapacidad prolongada. La clave diagnóstica estará determinada por el antecedente de tabaquismo, la presencia de nódulos, nódulos cavitados y quistes de paredes gruesas y delgadas en la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR). Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere la identificación de granulomas de células de Langerhans, que generalmente se logra mediante la realización de una biopsia pulmonar y su estudio histopatológico e inmunohistoquímico. En la actualidad, podríamos considerar a esta entidad como una enfermedad huérfana, de la cual aún no se tiene claridad del mecanismo patogénico, y que, por ende, aún no dispone de estrategias terapéuticas específicas. El objetivo de esta revisión está centrado en la aproximación diagnóstica y terapéutica de la histiocitosis de células de Langerhans en adultos,

¹ Médica, Residente de Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: diana.l.cabrera@udea.edu.co.

² Médico, Especialista en Medicina Interna y Neumología, Clínica CES, Instituto del Tórax, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Sección de Neumología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Especialista en Patología Oncológica y Dermopatología, Laboratorio de Patología Oncológica, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Aurora Centro Especializado en Cáncer de Piel, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:721-734. <https://doi.org/10.36384/01232576.526>.

Recibido el 21 de abril de 2021; aceptado el 19 de junio de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.

que permita facilitar su reconocimiento en etapas tempranas y mejorar el pronóstico en las personas que la padecen.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, nódulos, pulmón, quistes, tabaquismo, histopatología, inmunohistoquímica.

Abstract. Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease that can affect patients of any age, but in adults it is a rare disorder of unknown etiology that occurs predominantly in young smokers, without differences in gender. Although certain peculiarities of the disease can be the same than in the pediatric population, the proportion of cases with pulmonary involvement is much higher in adults. It often evolves through successive flare-ups and its severity ranges from benign to life-threatening. Some patients develop significant functional impairment with psychosocial repercussions, that impact the quality of life and are associated with prolonged disability. The diagnostic key will be determined by the history of smoking, and the presence of nodules, cavitated nodules, and thick and thin-walled cysts on high-resolution chest computed tomography (HRCT). However, the definitive diagnosis requires the identification of Langerhans cell granulomas, which is generally achieved by performing a lung biopsy and its histopathological and immunohistochemical study. Today, we could consider this a rare entity, of which there is no clear pathogenic mechanism, and therefore, does not have yet specific therapeutic strategies. The purpose of this review is centered on the diagnostic and therapeutic approach of Langerhans cell histiocytosis in adults, which allows its recognition in early stages and improve the prognosis in people who suffer from it.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, nodules, lung, cysts, smoking, histopathology, immunohistochemistry.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, caracterizada por la infiltración de los pulmones y otros órganos por células de Langerhans (CL) derivadas de la médula ósea, que infiltran y destruyen las vías respiratorias distales, y portan mutaciones del gen *BRAF* y/o genes *NRAS*, *KRAS* y *MAP2K1* [1,2]. El término histiocitosis X se instauró a finales de 1950, por Lichtenstein, quien lo utilizó para describir un grupo de síndromes con características clínicas aparentemente no relacionadas, cuyos hallazgos patológicos se caracterizaban por la infiltración de tejidos afectados con

gran cantidad de histiocitos inusuales, a menudo organizados como granulomas [3]. Tiempo después, se descubrió que estos histiocitos eran similares a las células normalmente presentes en la piel y otros epitelios, un hallazgo que llevó a la designación actual de histiocitosis de células de Langerhans [4].

La HCL es una enfermedad que puede afectar a pacientes de todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos, y aunque las diferentes formas de HCL están unidas por un hallazgo histopatológico común, el granuloma de CL tiene un espectro clínico extremadamente amplio, y se extiende desde una forma diseminada aguda que generalmente

ocurre en recién nacidos y conlleva un mal pronóstico, hasta la presencia de lesiones localizadas en un solo tejido que sigue un curso clínico más benigno [5].

Con frecuencia la HCL localizada se caracteriza por un buen pronóstico, con resolución ocasional espontánea [6]. Dentro de este espectro, la HCL pulmonar (PLCH, del inglés, *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis*) pertenece a un grupo de enfermedades pulmonares raras de etiología desconocida, que ocurre predominantemente en fumadores jóvenes, entre los 20 y 40 años [1,7,8]. Actualmente, se desconoce la prevalencia de PLCH, pero se estima que se encuentra en alrededor del 3% al 5% de todas las enfermedades pulmonares difusas en adultos [9]. La prevalencia real puede estar subestimada, principalmente por ser una patología que a menudo es asintomática, difícil de identificar en formas muy avanzadas y en ocasiones de remisión espontánea [9]. Se considera que las personas con PLCH constituyen aproximadamente el 5% de los pacientes sometidos a biopsias de pulmón abierto [2]. En este artículo presentamos el caso de una paciente con antecedente de tabaquismo pesado y hallazgos imagenológicos e histológicos compatibles con PLCH. La importancia de esta revisión a partir del desarrollo de un caso clínico, radica en el reconocimiento temprano de la enfermedad, que permita instaurar el tratamiento adaptado a la gravedad de la PLCH, que va desde la observación conservadora y la suspensión del tabaquismo como piedra angular, hasta la quimioterapia sistémica.

Caso clínico

Paciente femenina de 55 años que acudió al servicio de Neumología, inspectora de área de seguridad, sin aparentes factores de exposición laboral, quien refirió cuadro clínico de 18 meses de

evolución, consistente en episodios de sensación de opresión precordial de predominio nocturno, no relacionado con la actividad física, y en ocasiones acompañado de sibilancias audibles y eventual tos seca. Adicionalmente, manifestó episodios recurrentes de palpitaciones, que aparecían con mayor frecuencia en el tiempo, asociados a deterioro progresivo de clase funcional desde hacía 2 años, con evolución a disnea de pequeños esfuerzos. Como antecedentes de importancia, se destacaron dislipidemia en manejo con atorvastatina 20 mg al día y tabaquismo pesado, aproximadamente 1 paquete/día hasta el momento de la consulta, índice tabáquico de 35, con riesgo intenso de padecer EPOC. Los resultados de los paraclínicos más importantes se resumen en la **tabla 1**.

Los estudios de función miocárdica descartaron un componente cardiogénico en su clínica, y el hemograma con parámetros normales descartó la asociación a patología infecciosa. Para ese momento, dentro del contexto de antecedente de tabaquismo pesado activo y sin hallazgos significativos al examen físico, se consideró que la paciente cursaba con escasos síntomas respiratorios y deterioro de clase funcional basal, posiblemente asociados a broncoespasmo. La evolución clínica, los antecedentes toxicológicos y los hallazgos de múltiples nódulos subcentimétricos pulmonares aleatorios, ganglios mediastinales múltiples sin adenopatías, y ausencia de signos de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en la TAC de tórax (**figura 1**), descartaron en su momento una neumopatía asociada al tabaco. Dentro de las posibilidades diagnósticas diferenciales se consideraron entonces, sarcoidosis, silicosis, tuberculosis o enfermedad metastásica, por lo cual se indicó la realización de biopsia pulmonar con estudios de microbiología y patología para establecer

Tabla 1. Resumen de estudios diagnósticos	
Estudio	Resultado
Perfusión miocárdica en reposo y postejercicio	Prueba de esfuerzo con dipiridamol negativa para isquemia. Estudio negativo para isquemia inducida por el estrés farmacológico. Negativo para necrosis. Fracción de eyección y volúmenes ventriculares dentro de límites normales
Holter	Ritmo sinusal de base. Extrasístole supraventricular escasa, con episodios de taquicardia auricular de muy corta duración. Extrasístole ventricular frecuente, sin episodios de taquicardia ventricular. Variabilidad de la FC moderadamente disminuida
Ecocardiograma bajo estrés con ejercicio	Ventrículo izquierdo de tamaño normal, sin hipertrofia, con contractilidad segmentaria normal. FEVI 60%. Disfunción diastólica tipo I por trastorno en la relajación, sin signos de aumento en las presiones al final de diástole. Estructuras valvulares sin alteraciones significativas. Prueba submáxima (FC máxima: 79%) no diagnóstica; alcanzó 6 METS, se suspendió por cefalea intensa. No arritmia o complicaciones
DLCO	▪ DLCO: 83%; DLCO <i>adjusted</i>: 75%; DLCO/VA: 87% ▪ DLCO levemente reducida
Gases arteriales	PaO2: 78,9 mmHg; FiO2: 0,21; SAT O2: 97,2%; PaCO2: 31,3 mmHg
Espirometría	▪ VEF1: 2,30 (95%); post-beta2: 2,23 (93%) ▪ CVF: 2,70 (90%); post-beta2: 2,62 (87%); LIN: 2,39 ▪ VEF1/CVF: 85%; post-beta2: 85% ▪ Normal, sin cambio significativo post-beta2

FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; METS: equivalentes metabólicos de actividad; DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; VA: volumen alveolar; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; LIN: límite inferior de la normalidad.

la naturaleza de estos nódulos. La evaluación histopatológica del tejido (**figura 2**) finalmente evidenció la presencia de septos y alvéolos pulmonares, con múltiples grupos nodulares de eosinófilos maduros, formación de abscesos, y abundantes células mononucleares de núcleos reniformes, algunas con ranuras longitudinales a manera de "granos de café", aspecto histioide con un citoplasma amplio y anfófilo, y positividad en dichas células para CD1a y langerina; hallazgos que definitivamente fueron compatibles para PLCH.

Discusión

La HCL es un trastorno de etiología desconocida, que se caracteriza por la

infiltración aberrante de células dendríticas organizadas en granulomas a nivel de los tejidos [10], que a menudo dan como resultado la formación de granulomas con infiltración eosinofílica [11]. Este tipo de patologías se han clasificado por la *Histiocyte Society* [12], en 3 tipos de entidades diferentes definidas así: tipo I, formado por HCL, tipo II o no Langerhans, caracterizado por proliferaciones histiocíticas de fagocitos mononucleares, y el tipo III, que consiste en trastornos histiocíticos malignos. El presente caso clínico centrará la atención en la PLCH, que se clasificaría en el contexto de una presentación del tipo I.

Los adultos con HCL tienen más probabilidades de tener PLCH aislada;

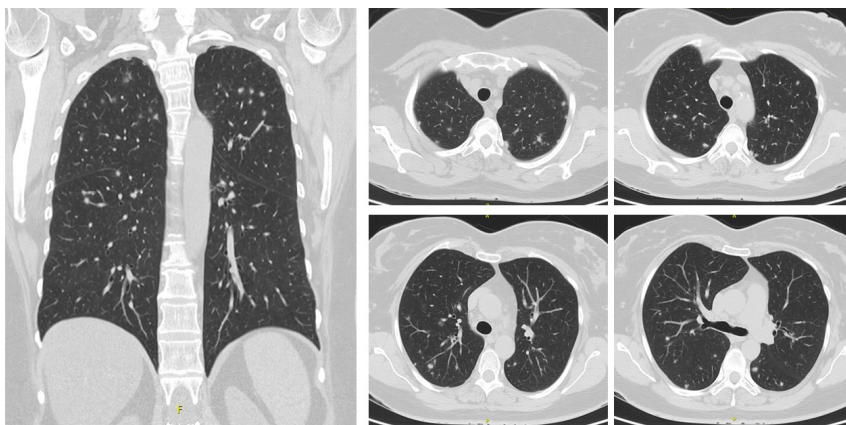


Figura 1. TAC de tórax de alta resolución. Imagen que ilustra múltiples nódulos subcentimétricos pulmonares aleatorios, predominantemente en lóbulos superiores y segmentos apicales de lóbulos inferiores, con ganglios mediastinales múltiples sin adenopatías.

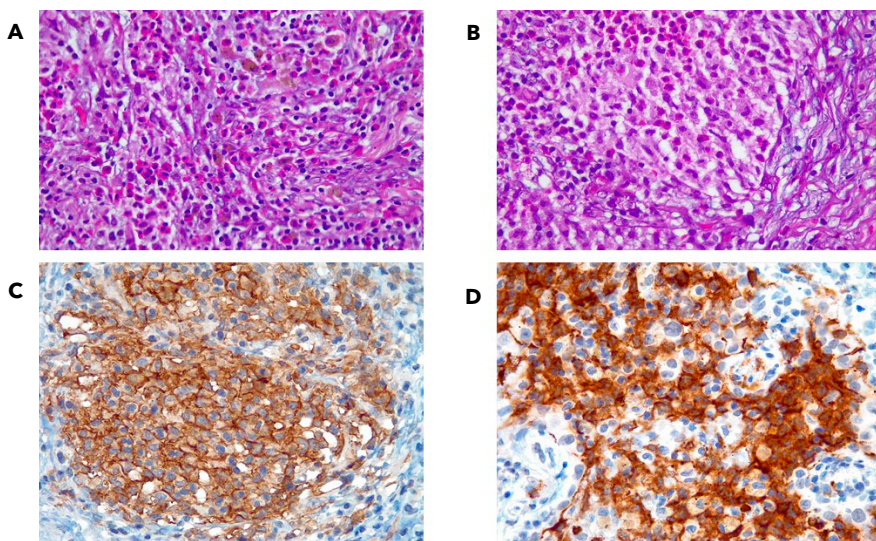


Figura 2. Hallazgos histopatológicos de biopsia. En los cortes histológicos teñidos con H/E de alto poder (400x), se evidencian: (A) Presencia en los septos y alvéolos pulmonares de múltiples grupos nodulares de eosinófilos maduros, los cuales inclusive tienden a formar algunos abscesos. (B) Abundantes células mononucleares de núcleos reniformes, algunas con ranuras longitudinales a manera de "granos de café". Estas células de aspecto histioide tienen un citoplasma amplio y anfófilo, y se disponen tanto en el intersticio como en los septos y los alvéolos, con un patrón micronodular. No se observan figuras mitóticas. Los estudios de inmunohistoquímica muestran en (C) positividad en dichas células para CD1a, y en (D) positividad para langerina.

sin embargo, la afectación extrapulmonar puede estar presente hasta en aproximadamente el 15% de los casos [13,14], con aparición de lesiones quísticas óseas, diabetes insípida por afectación de la hipófisis posterior y lesiones cutáneas [1,14-17]. Por el contrario, la HCL difusa se presenta principalmente en niños, es de inicio agudo, con afectación multisistémica, y tiene un pronóstico relativamente más precario [18]. La PLCH es un proceso patológico aislado que ocurre en adultos jóvenes, fuertemente asociado con el consumo regular de tabaco en hasta el 90% de los casos [19], por lo cual debe considerarse una entidad distinta de otros trastornos histiocíticos [11,14]. Es importante tener en cuenta que, si bien la PLCH puede ocurrir como un trastorno aislado, también puede presentarse como componente de una enfermedad multisistémica, y en este último contexto, la enfermedad pulmonar no suele dominar el cuadro clínico en el momento de la presentación, pero sí puede contribuir a la morbilidad y la mortalidad, y asociarse así con un pronóstico menos favorable [1,15].

Fisiopatología

El humo del tabaco se considera como el factor principal que induce la forma pulmonar de HCL, pero los mecanismos patogénicos del proceso no están claros. Se cree que este favorece la activación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y quimiocina de células dendríticas (CCL20), que conllevan la activación y diferenciación de CL, con inicio de procesos mitogénicos de remodelación, proliferación y fibrosis [2,16]. Las investigaciones han demostrado además, la presencia de una expresión excesiva de osteoponti-

na y Bcl-xL en las lesiones pulmonares histiocíticas, que favorecen el reclutamiento de macrófagos, células dendríticas, monocitos, eosinófilos y linfocitos, y por ende, la formación de granulomas histiocíticos inflamatorios [1,20,21]. El proceso de remodelación tisular que conduce a la destrucción quística de los pulmones, probablemente se produce debido a la activación de metaloproteinasas 2 y 9 producidas por células dendríticas, CL y monocitos [1,20,21].

La patogenia de la HCL aún no está establecida y todavía se discute la naturaleza proliferativa o reactiva de la enfermedad, que abogan por el carácter neoplásico de las lesiones. La clonalidad se observa hasta en el 50% de las lesiones pulmonares, en donde las protagonistas son mutaciones somáticas heterogéneas dentro de las rutas de la MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógenos), con respecto a los progenitores mieloides [22]. La infiltración por CL derivadas de la médula ósea, generalmente portan la mutación V600E del gen *BRAF* y/o genes *NRAS*, *KRAS* y *MAP2K1*, lo que sugiere que al menos un subconjunto de PLCH tiene una proliferación clonal, con activación constante de la vía RAS-RAF-MEK-ERK en las lesiones de HCL [22,23]. Estos hallazgos representan un importante paso adelante en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, en donde las terapias dirigidas a la vía RAS-RAF-MEK-ERK son tratamientos prometedores para la enfermedad progresiva [2,9,16,22,24]. La biopsia en fase líquida es valiosa para la evaluación de mutaciones *BRAF* en pacientes que son candidatos potenciales para terapia dirigida [25].

Manifestaciones clínicas

Clínicamente los pacientes con PLCH pueden presentar tos seca (50% a

70%), tolerancia reducida al ejercicio (40% a 80%), disnea de esfuerzo (40% a 87%), fatiga (50% a 80%), pérdida de peso (20% a 30%), dolor en tórax (10% a 30%), sudores nocturnos (10% a 20%) y fiebre (10% a 15%) [25], sin hallazgos de importancia clínica al examen físico, incluso en presencia de anomalías radiológicas extensas, similar a lo que ocurrió en el caso de nuestra paciente; la presentación de estos síntomas suele ser de inicio insidioso, y por ende, los pacientes pueden atribuirlos como eventos adversos asociados al tabaquismo [17,26-28]. Aunque otros síntomas como fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, astenia y adinamia suelen estar presentes [1,13,14,29,30], son síntomas poco específicos, que obligarán a descartar primariamente otras etiologías. El neumotórax espontáneo es un signo clínico con el que podría debutar la enfermedad, y puede presentarse hasta en el 30% de los casos [25], este tiende a recidivar y puede ser bilateral o persistir completamente asintomático, evidenciándose solo en la radiografía de tórax [1,31]. Los pacientes que debutan con neumotórax espontáneo como síntoma inicial, son generalmente hombres más jóvenes que presentan mayor probabilidad de insuficiencia respiratoria, en comparación con aquellos que no tienen neumotórax [25].

Diagnóstico

A menudo, los hallazgos en estudios de imagen y función pulmonar suelen ser muy variables e inespecíficos, por lo que la evaluación clínica acuciosa se convertirá en el pilar de la aproximación diagnóstica. El incremento del gradiente de oxígeno alveolar-arterial con el ejercicio, es la única alteración de importancia en los gases en sangre arterial cuando la enfermedad está en una etapa temprana [32]. Las pruebas

de función pulmonar comúnmente muestran una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), que puede ser observada hasta en el 70% de los casos [9,27,30,32], como en la paciente de nuestro caso, en quien se documentó una leve disminución (DLCO: 83%; DLCO *adjusted*: 75%; DLCO/VA: 87%). Los signos clínicos de disfunción vascular pulmonar, hipertensión pulmonar y cor-pulmonar en PLCH, contribuyen significativamente a la limitación del ejercicio y al deterioro en la clase funcional en estos pacientes, además, reflejan una enfermedad avanzada, y a menudo, más grave que la observada en otras enfermedades pulmonares difusas [1,26]. La intolerancia al ejercicio se correlaciona directamente con los índices de compromiso vascular pulmonar en reposo y de esfuerzo, y puede aparecer como el único síntoma asociado. En este contexto, específicamente, el porcentaje de consumo máximo de oxígeno previsto durante el ejercicio, se relaciona con la disminución de la DLCO y con el aumento de las relaciones de espacio muerto en reposo, y esfuerzo a volumen corriente [32]. Otros defectos ventilatorios restrictivos, obstructivos o mixtos [13,14,27,30,32], también pueden estar presentes; sin embargo, la obstrucción se ha relacionado con enfermedad de las vías respiratorias pequeñas secundaria al tabaquismo, más que por la infiltración de CL [1].

El cuadro radiológico característico de PLCH es la presencia de nódulos pequeños intralobulillares, que forman lesiones en forma de árbol en gemación, nódulos cavitados, lesiones quísticas de paredes delgadas y gruesas que con frecuencia confluyen [2]. La TC de alta resolución (TACAR) puede ser diagnóstica en PLCH, particularmente cuando se observa una combinación

de quistes y nódulos de aspecto irregular en una distribución simétrica bilateral característica de la zona pulmonar superior y centrolobulillar, que con la progresión de la enfermedad pueden extenderse a las zonas pulmonares inferiores [1,33,34]. Algunos autores [1,9,33,34] han señalado que este podría ser un hallazgo patognomónico en el contexto de un paciente con antecedentes típicos, y que ante este hallazgo imagenológico no se requeriría de una biopsia pulmonar para hacer el diagnóstico. Sin embargo, cabe señalar que este patrón de TACAR es relativamente poco común [9], y en la mayoría de los pacientes es más frecuente ver quistes o nódulos solos o aleatorios, como en la paciente de nuestra revisión, con hallazgos que coinciden con los reportados en otros casos clínicos de la literatura [17,35,36]. Usualmente, estos hallazgos no son específicos, y a menudo requerirán de confirmación diagnóstica mediante estudios histopatológicos. La progresión de la enfermedad, generalmente se asocia con cambios reticulares y quísticos [9,33,37], que se forman a partir de la coalescencia de los nódulos, y que en la enfermedad avanzada pueden progresar a cambios fibróticos en panal de abejas que son potencialmente irreversibles; de aquí la importancia de esta revisión, ya que el diagnóstico precoz contribuirá a un manejo oportuno que impacte en el pronóstico y en la calidad de vida [18].

Dentro de los diagnósticos diferenciales en el escenario clínico de nuestra paciente, se consideraron otras etiologías (sarcoidosis, silicosis, tuberculosis o enfermedad metastásica), por lo cual se realizó una biopsia pulmonar con estudios de microbiología y patología. La tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa, es más sensible que la TC en cuanto a la identificación de lesiones en hueso, ganglios

linfáticos, hígado, bazo o tiroides; sin embargo, tiene un valor limitado en la evaluación de pacientes con PLCH [38]. Solo el 20% a 25% de los pacientes muestran una captación, en particular en los quistes de paredes gruesas y las lesiones nodulares, por lo que más que tener un valor diagnóstico, es útil en la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento y la recaída de la enfermedad [25,38,39].

Otro tipo de ayudas diagnósticas incluyen la broncoscopia, la cual suele revelar vías respiratorias normales en la inspección, o evidenciar en estudios microscópicos la presencia de macrófagos alveolares en los recuentos celulares, en los que se puede identificar CD1a, un marcador de superficie celular para CL mediante inmunotinción [1,40,41]. No obstante, estos hallazgos son inconsistentes, poco específicos y sensibles, estando presentes incluso en fumadores sin evidencia de enfermedad pulmonar intersticial [42]. En la actualidad, el diagnóstico se realiza con certeza únicamente mediante el estudio histopatológico con demostración de células presentadoras de antígeno CD1a o CD207 por inmunohistoquímica [2], en donde las características macroscópicas serán variables según el estadio de la enfermedad. Las lesiones tempranas predominan a nivel de los bronquiolos terminales y respiratorios, se caracterizan por ser focales y de apariencia blanca, con bordes irregulares y a menudo estrellados, y de predilección por las zonas pulmonares superiores. En los casos más avanzados, se observan generalmente cavitaciones y formación de lesiones quísticas, con aparición de fibrosis y formación de panales en etapas finales [43,44]. A nivel microscópico, se muestra con infiltración de tejido con células grandes con citoplasma pálido y núcleo reniforme [16], que se tiñen para CD1a y S100 [2,16], y se encuentran rodeadas

por un número variable de linfocitos, eosinófilos, fibroblastos y células plasmáticas, que progresan a cicatrices fibróticas estrelladas, encerradas por áreas quísticas [43,45], con macrófagos pigmentados que se asocian con la exposición al humo del cigarrillo, y que en algunos casos, dan lugar a lesiones que se asemejan a la neumonía intersticial descamativa [43]. En la actualidad, otros marcadores de superficie adicionales como la langerina (CD207), pueden facilitar el diagnóstico de PLCH [2,16,46]; pese a esto, es importante considerar que la utilidad diagnóstica de estos marcadores aún no se ha evaluado de manera integral en estudios clínicos. Los estudios de inmunohistoquímica en el contexto de nuestra paciente mostraron positividad en dichas células para CD1a (**figura 2C**) y langerina (**figura 2D**), que en relación con los hallazgos clínicos e imagenológicos fueron signos que orientaron hacia el diagnóstico de PLCH.

Tratamiento

La evolución clínica de la paciente fue favorable, con resolución de la sintomatología y mejoría de los hallazgos imagenológicos posterior a la suspensión del consumo de cigarrillo e inicio de corticoides inhalados. El tratamiento siempre debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y va desde la observación conservadora hasta la quimioterapia sistémica [16]. Hasta el momento, los datos basados en evidencia con respecto a la terapia con esteroides sistémicos es precaria [17], principalmente para determinar la dosis apropiada de corticosteroides y la duración del tratamiento, por lo que su uso no debe generalizarse, ya que se asocia con eventos adversos de importancia clínica [2,25]. Bajo este contexto, es imperioso considerar que a menudo el curso de

la PLCH es difícil de predecir, la enfermedad puede inactivarse de forma espontánea o secundaria a la terapia con glucocorticoides; no obstante, existen reportes de casos en los que la enfermedad progresa inexorablemente a pesar de la suspensión del cigarrillo y de la terapia con fármacos inmunosupresores/citotóxicos, escenario en el que el pronóstico del paciente dependerá de la disponibilidad y acceso al trasplante pulmonar [47-50]. Aunque se han utilizado diversos agentes quimioterapéuticos, incluidos vinblastina, metotrexato, ciclofosfamida y etopósido en pacientes con enfermedad progresiva que no respondían a los esteroides, y en aquellos con afectación multiorgánica [17,30,51], ninguno de ellos fue claramente eficaz para mejorar el curso de la enfermedad, y dado que no hay pruebas de su eficacia, estos agentes deben reservarse para un grupo limitado de pacientes que no responden a los corticosteroides [17,51]. El tratamiento de la PLCH progresiva, actualmente se basa en el uso de cladribina o citarabina como terapia de rescate, únicamente cuando la enfermedad progrese y la respuesta a otras medidas sea refractaria [2,9,16,24,52-54]. El tratamiento con cladribina en pacientes adultos con PLCH se está estudiando en un ensayo clínico de fase II en curso (NCT01473797, www.ClinicalTrials.gov). Bajo el escenario del uso de esta terapia, es transcendental considerar que las lesiones quísticas pulmonares graves y la quimioterapia, en particular con el tratamiento concomitante con corticosteroides, son factores predisponentes a las infecciones oportunistas, en particular la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo cual debe administrarse profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol y valaciclovir durante el tratamiento, así como durante los 6 meses posteriores al mismo [55]. Otros quimioterapéuticos, como los inhibi-

dores de BRAF (vemurafenib y dabrafenib) y los inhibidores de MAPK (trametinib y cobimetinib), han mostrado respuestas completas y parciales en pacientes con HCL que presentaban delección de MAP2K1; resultados que si bien son beneficiosos en el tratamiento en pacientes adultos con HCL multisistémica, no deben extrapolarse al contexto de pacientes con afección pulmonar secundaria a la exposición del humo de tabaco, por falta de evidencia clínica [25].

Pronóstico

Según lo medido por la Encuesta de Salud Short-Form-36, los pacientes con esta enfermedad experimentan un deterioro importante en la calidad de vida [14]. Sin embargo, esta apreciación puede ser sobreestimada, dado a que generalmente los pacientes con PLCH leve o en resolución se pierden durante el seguimiento [1]. Estudios de cohorte han documentado una mediana de supervivencia de 12,5 años desde el momento del diagnóstico, que fue significativamente peor de lo predicho por las tablas de vida derivadas de la población general [14]. La evaluación periódica de la función respiratoria es fundamental durante el seguimiento de los pacientes inicialmente, después de 3 a 4 meses, con evaluaciones posteriores a intervalos de 3 a 12 meses, según la actividad de la enfermedad [52,54]. La insuficiencia respiratoria por enfermedad progresiva y malignidad se presentan como las principales causas de muerte en PLCH [56], por lo que es importante considerar la exposición a los diferentes tóxicos con potencial carcinogénico derivados del cigarrillo (ya sea como compuesto en la fabricación o derivado de la combustión), como un factor de riesgo mayor de neoplasias pulmonares y hematológicas [56-58].

Los predictores de un resultado desfavorable en la PLCH incluyen cambios quísticos más avanzados en la TACAR, edad avanzada, menor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) respecto al índice de capacidad vital forzada, mayor volumen residual en el índice de capacidad pulmonar total, menor DLCO, y la presencia de hipertensión pulmonar [13,14,56]. Es importante considerar que en este grupo de pacientes, aun después de un trasplante pulmonar, el riesgo de recurrencia en el aloinjerto es hasta del 20,5% [49], en donde el antecedente de enfermedad extrapulmonar antes del trasplante y la reanudación del tabaquismo después del trasplante, son los factores con mayor riesgo asociado [48,49].

El enfoque final de esta revisión va dirigido a considerar la importancia de la suspensión y manejo de la abstinencia y/o dependencia tanto al cigarrillo como a la marihuana o cualquier otra sustancia que sufra combustión, como piedra angular del tratamiento [2,16,17,21,30,44,51-53], al conducir a una regresión parcial de la enfermedad, con estabilización posterior del trastorno sin terapia inmunosupresora [24,25,59,60].

Conclusiones

La HCL con afección pulmonar es un trastorno raro que se comporta como una enfermedad infradiagnosticada y está asociada fuertemente con el tabaquismo. Esta puede progresar de manera inadvertida y relacionarse con desenlaces fatales. El diagnóstico precoz va a estar determinado por la sospecha clínica y su correlación con los hallazgos imagenológicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica. Bajo este escenario, la estadificación preci-

sa y el abandono del hábito de fumar, siempre se consideran fundamentales en el manejo de PLCH. El uso de corticoides sistémicos no debe generalizarse en esta población, y en los casos de enfermedad progresiva podría considerarse la terapia citotóxica (cladribina o citarabina) previa al trasplante pulmonar, con vigilancia estricta de los potenciales eventos adversos. A pesar de que hasta el momento existen ensayos clínicos que se encuentran en curso con inhibidores de BRAF y MAPK, y han mostrado algún beneficio en la población de estudio, estas son medidas que no pueden extrapolarse. El tratamiento final ante la respuesta refractaria siempre será el trasplante pulmonar, sin embargo, es una medida con riesgo significativo de recurrencia en el aloinjerto, que generalmente es secundario al reinicio del tabaquismo. A pesar de la existencia de nuevas terapias, la suspensión del tabaquismo y de cualquier otra práctica de consumo de sustancias que se relacione con combustión, es hasta el momento la piedra angular del tratamiento y el determinante en el pronóstico a corto y largo plazo, por lo cual el manejo y seguimiento debe ser multidisciplinario, no solo basado en el control sintomático y tratamiento de posibles complicaciones, sino también en el manejo de abstinencia y/o dependencia al consumo de sustancias.

Referencias

1. **Tazi A.** Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27:1272-1285. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00024004>.
2. **Radzikowska E.** Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med* 2017;85:277-289. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2017.0046>.
3. **Lichtenstein L.** Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 1953;56:84-102.
4. **Lampert F.** Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:213-219. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70506-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70506-2).
5. **Tazi A, Soler P, Hance AJ.** Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000;55:405-416. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.5.405>.
6. **Torre O, Elia D, Caminati A, Harari S.** New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017;26. <https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2017>.
7. **Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al.** Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-2348. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00672-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00672-5).
8. **Weitzman S, Egeler RM.** Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:23-29. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f45ba4>.
9. **Vassallo R, Harari S, Tazi A.** Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72:937-945. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210125>.
10. **Emile JF, Ablat O, Fraitag S, Horne A, Harroche J, Donadieu J, et al.** Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>.
11. **Colby TV, Lombard C.** Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983;14:847-856. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(83\)80160-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(83)80160-9).
12. **Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al.** Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-166. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199709\)29:3<157::aid-mpo1>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199709)29:3<157::aid-mpo1>3.0.co;2-c).
13. **Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B.** Determinants of survival in pulmonary Lan-

- gerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 1996;9:2002-2006. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09102002>.
14. **Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH.** Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012087>.
15. **Aricò M, Egeler RM.** Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:247-258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70508-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70508-6).
16. **de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A.** Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Press Medicale* 2017;46:55-69. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.09.015>
17. **Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S.** Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med* 2015;26:351-356. <https://doi.org/10.1016/j.ejrim.2015.04.001>.
18. **Juvet SC, Hwang D, Downey GP.** Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J* 2010;17:e55-62. <https://doi.org/10.1155/2010/216240>.
19. **Schöfeld N, Dirks K, Costabel U, Loddenkemper R.** A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:132-138.
20. **Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Nagata K, et al.** Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Commun Signal* 2015;13:13. <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0092-z>.
21. **Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, Donadieu J, Charlotte F, Idbaih A, et al.** Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol* 2017;18:e113-125. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30031-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30031-1).
22. **Brown NA, Elenitoba-Johnson KSJ.** Clinical implications of oncogenic mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:281-286. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000470>.
23. **Roden AC, Yi ES.** Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: An update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:230-240. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0246-RA>.
24. **Lorillon G, Tazi A.** How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017;26. <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2017>.
25. **Radzikowska E.** Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:582581. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582581>.
26. **Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C, et al.** Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-223. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9807024>.
27. **Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE, Jr.** Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:426-435. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542154>.
28. **Harari S, Brenot F, Barberis M, Simmoneau G.** Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1997;111:1142-1144. <https://doi.org/10.1378/chest.111.4.1142-a>.
29. **Knight RK.** Haemoptysis in eosinophilic granuloma. *Br J Dis Chest* 1979;73:181-186.
30. **Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, et al.** Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:971-986. <https://doi.org/10.1097/00000478-199310000-00002>.
31. **Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J.** Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:385-396.
32. **Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Takamashi A, Kuriyama T.** Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.998>.
33. **Abbott GF, Rosado-de Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR.** From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell

- histiocytosis. *Radiographics* 2004;24:821-841. <https://doi.org/10.1148/rg.243045005>.
34. **Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C.** Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179:123-132. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.1.2006262>.
35. **Wang FF, Liu YS, Zhu WB, Liu YD, Chen Y.** Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: A case report. *World J Clin Cases* 2019;7:1892-1898. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i14.1892>.
36. **Wei P, Lu HW, Jiang S, Fan LC, Li HP, Xu JF.** Pulmonary langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e141. <https://doi.org/10.1097/md.000000000000141>.
37. **Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J.** Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982;37:104-109. <https://doi.org/10.1136/thx.37.2.104>.
38. **Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, de Margerie-Mellon C, Bugnet E, Chevret S, et al.** (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:598-610. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3521-3>.
39. **Albano D, Bosio G, Giubbini R, Bertagna F.** Role of (18)F-FDG PET/CT in patients affected by Langerhans cell histiocytosis. *Jpn J Radiol* 2017;35:574-583. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0668-1>.
40. **Hance AJ, Basset F, Saumon G, Danel C, Valeyre D, Battesti JP, et al.** Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:643-656. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb18541.x>.
41. **Auerswald U, Barth J, Magnussen H.** Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991;169:305-309. <https://doi.org/10.1007/bf02714167>.
42. **Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG.** Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:406-411. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.2.406>.
43. **Myers JL.** Other diffuse lung diseases. In: Churg AM, Myers JL, Tazelaar HD, Wrigth JL, eds. *Thurlbeck's Pathology of the Lung*. New York: Thieme; 2005. p. 601-673.
44. **Popper HH.** Die pulmonale Langerhans-zell-histiozytose. *Der Pathologe* 2015;36:451-457. <https://doi.org/10.1007/s00292-015-0052-9>.
45. **Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T, et al.** Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20:519-552. <https://doi.org/10.1097/00000478-199605000-00001>.
46. **Smetana K, Jr., Mericka O, Saeland S, Homolka J, Brabec J, Gabius HJ.** Diagnostic relevance of Langerin detection in cells from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Virchows Arch* 2004;444:171-174. <https://doi.org/10.1007/s00428-003-0952-6>.
47. **Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, Aubry MC, Krowka MJ, Ryu JH, et al.** Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1269-1275. <https://doi.org/10.4065/79.10.1269>.
48. **Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al.** Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:288-291. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.96-12107>.
49. **Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al.** Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81:746-750. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000200304.64613.af>.
50. **Boehler A.** Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioleiomyomatosis, histiocytosis x, and sarcoidosis. *Semin Respir*

- Crit Care Med 2001;22:509-516. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18423>.
51. **Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH.** Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-1978. <https://doi.org/10.1056/nejm200006293422607>.
 52. **Lorillon G, Meignin V, Tazi A.** [Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Med* 2017;46:70-78. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.09.016>.
 53. **DeMartino E, Go RS, Vassallo R.** Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung. *Clin Chest Med* 2016;37:421-430. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.005>.
 54. **Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al.** Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-72>.
 55. **Adam Z, Szturz P, Vaníček J, Moulis M, Pour L, Krejčí M, et al.** Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases. *Acta Oncol* 2013;52:994-1001. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2012.716164>.
 56. **Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, et al.** Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:811-820. <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.5.811>.
 57. **Lombard CM, Medeiros LJ, Colby TV.** Pulmonary histiocytosis X and carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:339-341.
 58. **Tomashefski JF, Khiyami A, Kleinerman J.** Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:499-506.
 59. **Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al.** The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:30. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0249-2>.
 60. **Shaw B, Borchers M, Zander D, Gupta N.** Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:269-279. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700996>.