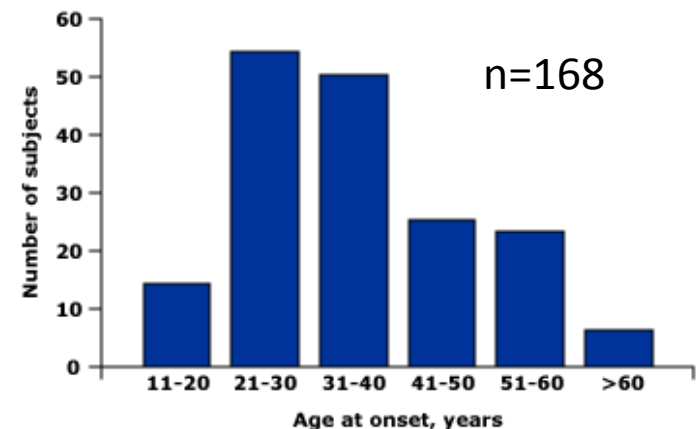




HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Belén Safont
Neumología

- 3-5% de las EPI
- NEOPLASIA MIELOIDE INFLAMATORIA: CL dendrítica de la línea monocito-macrófago: expresa en la superficie CD1a, pt S100 y langerina (CD207)
- Enf.histiocitaria: grupo L
- Inicio en estructuras bronquiolares, destrucción pared bql → parénquima circundante. Pueden afectar arteriolas y vénulas
- HCL adultos: 50-70% forma aislada pulmonar
- Prevalencia 1 a 2/1.000.000:
 - 0.27 x100.000 hombres
 - 0.07 x100.000 mujeres
- Edad 20-40 años, =sexo



Watanabe R. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:548-51

Vassallo R. *Thorax* 2017;72:937

Watanabe R. *Intern Med.* 2001;40:998

Up to date. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis.* King TE

FISIOPATOLOGÍA

TABACO: HPCL >90% fumadores // afectación multisistémica <50%

- Acumulación de células dendríticas CD1a en las vías respiratorias
- Mantenimiento de células con mutaciones oncogénicas.
- Efecto antiapoptósico de las células

Characteristic	N = 43
Age, years, median, [IQR]	26.5 [22.9–35.4]
Male sex, n (%)	26 (60%)
Smoker, n (%)	39 (91%)
Ex-smoker	4 (9%)
Cannabis ^a , n (%)	14 (33%)

- ANOMALIAS FX INMUNE
 - Aumento inespecífico de IgG en el LBA
 - Aumento de GM-CSF, TGF- β , TNF α en área de PLCH
 - Anomalías en la función de las células T
- CL: MUTACIONES VIA MAPK: BRAF V600E 50%, MAP2K1/MEK1, NRAS, KRAS

Brown NA. *Opin Pulm Med* 2018; 24:281

Smoking-related interstitial lung disease. In: *Interstitial Lung Disease, 5th ed*, Schwarz MI, King TE Jr (Eds)

Le Guen. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:229

DIAGNÓSTICO CLÍNICO (<1 año inicio de los síntomas)

- Consulta: hallazgo radiológico incidental, después de neumotórax, síntomas respiratorios o constitucionales, seguimiento HCL infantil
- SÍNTOMAS
 - Tos seca (56-70%)
 - Disnea (40-87%)
 - Dolor torácico (10-21%)
 - Fatiga (30%)
 - Pérdida de peso (20-30%)
 - Fiebre (15%)
- Raro: acropaquias o crepitantes

Vassallo R. N Engl J Med 2002; 346:484

Götz G. Eur J Med Res 2004; 9:510

Schöfeld N. Respiration 1993; 60:38

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

- 5% HCL pulmonar
- 20% de HCL multisistémica (afectación ≥ 2 órganos) → afectación pulmonar
 - “Órganos de Riesgo” (Sistema hematopoyético, bazo y/o hígado, SNC)
- 1) ÓSEA (4-17%): incidental, dolor localizado o fractura
 - Lesiones solitarias: mandíbula, vertebras o huesos planos
- 2) DIABETES INSÍPIDA (5-15%): afectación hipotalámica
- 3) LESIONES CUTÁNEAS (5%): pápula marrones o violáceas, lesiones eccematoides o seborreicas



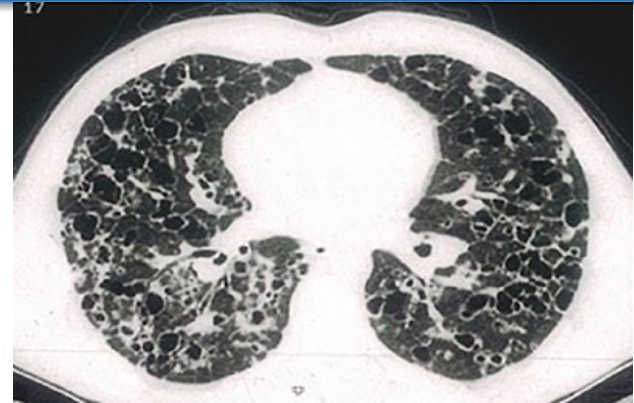
Tazi A. *Eur Respir J.* 2006;27:127

Vassallo R. *N Engl J Med.* 2002;346:484

Benattia A. *Eur Respir J.* 2022;59(5) Epub 2022 May 26

RASGOS CARACTERÍSTICOS

TC: NPs/quistes en z.superior/media

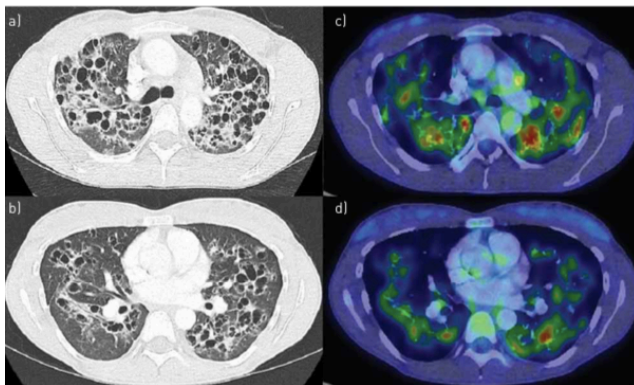


- CLÍNICOS-RADIOLÓGICOS :
 - edad 20-40 años, exposición tabáquica
 - Asintomáticos, alteración RX
 - Historia de neumotórax
 - Diabetes insípida <10%
 - Lesiones óseas <15%
- PFR:
 - Vp normales o bajos y DLCO baja
 - <frecuente: patrón obstructivo e hiperinsuflación (enf avanzada)
- LBA:
 - Rmto 5-25%: >5% CD1
 - Células similares a Langerhans: fumadores, otras EPI, ADC min invasivo
- BTB: Rmto 15-50% (sobre todo en enf.nodular): ≥ 6 muestras
 - IH + células CD1 y CD207

DIAGNÓSTICO

Definitivo:	Presuntivo (o compatible):
Basado en evidencia clínico-patológica con examen microscópico y al menos una de las siguientes tinciones inmunológicas:	Basado únicamente en evidencia clínico-radiológica, sin biopsia, como en el caso de:
• Positividad de Langerin (CD 207)	por ejemplo: Lesiones pulmonares en la tomografía computarizada con quistes y nódulos típicos en un fumador. (sin embargo, se debe considerar la biopsia para llegar a un diagnóstico más definitivo)
• CD1a positiva	
• Presencia de gránulos de Birbeck en microscopía electrónica.	

- Genotipado (inmunotinción o PCR) : Se recomienda pruebas de expresión de BRAF V600E y otras variante MAPK
- PET-TC: sólo sin síntomas compatibles Δ extrapulmonar \rightarrow BX: piel o hueso



Girschikofsky M. *Orphanet J Rare Dis* 2013;14:8:72
Roden AC. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:548
Elia D. *Eur J Intern Med* 2015;26:351-6
Vassallo R. *Thorax* 2017;72:937

n=38

50% BTB
45% VTC
5% LBA

n=40

25% LBA
20% Biopsia pulmonar
5% Biopsia ósea
30% sospecha clínico-RX

Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net

Recommendation	Grade
First step is smoking cessation in all patients	C2
Watchful waiting in a- or minor symptomatic patients	C2
Systemic steroid therapy in symptomatic patients	C2
Chemotherapy (e.g. 2-CDA) in progressive disease	C2
Consider lung transplantation in case of severe respiratory failure or major pulmonary hypertension	C2

NIVEL DE EVIDENCIA C: estudios no analíticos: por ejemplo, informes de casos, series de casos, pequeños estudios retrospectivos

NIVEL DE ACUERDO 2: acuerdo general entre todos los expertos

TRATAMIENTO: ABANDONO TABÁQUICO

- Abandono tabáquico → estabilización/resolución
- Serie n=40: único tratamiento 62.5%
 - n=58, 22% progresión pero sólo 22% no fuman
 - Deterioro PFR 2a 38% (22% FEV1 Y DLCO, 9% FVC) → progresión TCAR 11%

Characteristic	Deterioration (n = 23)	No deterioration (n = 35)	HR (95% CI)	P value
Demographic features				
Age, yrs	41.1 ± 12.0**	32.0 ± 8.2	1.7 (1.2-2.4)†	0.002
Sex, n (%)				
Male	12 (52)	15 (43)	1.0	
Female	11 (48)	20 (57)	0.98 (0.4-2.3)	0.97
Smoking status, n (%)				
Smokers	20 (87)	19 (54)	1.0	
Non-smokers	3 (13)	16 (46)	0.25 (0.1-0.85)	0.027
Airflow obstruction, n (%)	10 (43)	5 (14)	2.9 (1.3-6.8)	0.014
PaO ₂	81.4 ± 9.7	90.8 ± 9.0	0.94 (0.91-0.98)†	0.0014
SGRQ score	25.7 ± 20.1	15.1 ± 16.8	1.3 (1.1-1.6)†	0.012



A.multivariable : FR tabaquismo
HR 3.28 (p=0.05) y pO2 HR 0.94 (p<0.05)

Smoking status	HR (95% CI) Unadjusted	P value	HR (95% CI)	P value Adjusted†
Baseline non-smoking	0.25 (0.07-0.85)	0.027	0.30 (0.09-1.00)	0.05
Time-dependent non-smoking	0.25 (0.08-0.97)	0.04	0.34 (0.10-1.14)	0.08
No smoking during the past six months	0.25 (0.07-0.84)	0.025	0.29 (0.08-0.97)	0.044
No smoking during the past 12 months	0.23 (0.07-0.79)	0.020	0.28 (0.08-0.97)	0.045
No smoking during the study period	0.22 (0.06-0.73)	0.014	0.28 (0.08-0.94)	0.040

TRATAMIENTO: GLUCOCORTICOIDES

- CORTICOIDES SISTÉMICOS: 0.25-0.5mg/Kg/d o 30mg (reducción 6m)
 - > respuesta: enfermedad nodular
- CORTICOIDES INHALADOS: si BD positivo

n= 36, 40mg de PDN (9.6m), seguimiento 29.9m (SD 24.1m)

n=18, CONTROL RADIOLÓGICO

14 progresión → 12 mejoran, 2 estable

4 enf.estable → 4 mejoría

PFR	n	Before therapy	During or after therapy
VC, % pred.	17	101 ± 17	112 ± 19*
TLC, % pred.	17	100 ± 15	104 ± 16
RV, % TLC	15	30 ± 6	26 ± 9
FEV ₁ , % VC	16	73 ± 8	67 ± 11
T _{L, CO} , % pred.	13	64 ± 14	67 ± 16
K _{CO} , % pred.	13	62 ± 11	59 ± 9

NO SE INFORMA
DEL ABANDONO TABACO

TRATAMIENTO: CLADRIBINA (2CdA)

- Nucleósido análogo de la purina
- Consentimiento informado
- Dosis: 3-5mg/m² ev o 0.1mg/Kg/d sc (5 días) cada 4 semanas: 3-5ciclos
- RAMs
 - PANCITOPENIA E IS: prevención de Pneumocystis y VHZ: septrin y valaciclovir hasta 6m posteriores
- ANTICONCEPCIÓN
- Series de casos: Mejoría en enfermedad quística, nodular y noduleo-quística

Lazor R. Thorax 2009;64:274

Lorillon G. Am J Resp Crit Care Med 2012;186:930

Nasser M. ERJ Open Res 2018;4:00089-2017

Grobost V. Orphanet J Rare Dis 2014:9:191

Autor		Afectación HCL	Respuesta tratamiento	PFR
Lorillon G	Varón 21a	A.ósea, DI, NPs y quistes. TTo: Vb + CO. Disnea III IT 71, FVC 52%, FEV1 40%	TCAR RP NPs y quistes Disnea II	↑FVC 41% ↑FEV1 24%
Lorillon G	Varón 32a	NPs y quistes. Tto CO 18m. Disnea III DLCO 24% sin HP	Resolución de quistes Disnea II	↑DLCO 46%
Lorillon G	Varón 23a	HCL multisistémica infancia: GC y vinblastina → recaída 22años: bullas y quistes, disnea III FVC 47%; FEV1 37%; RV 163%; DLCO 37%	Desaparición bullas y quistes. Disnea II	↑FVC 40% ↑ FEV1 71% RV 100%
Nasser M	Mujer 34a	HCL multisistémica, DI, NPs y quistes FVC 66%; FEV1 67%; DLCO 57%	Resolución NP y algunos quistes, otros ↑ tamaño	FVC 96% FEV1 85% FEV1 85%
Grobost V	Varón 55a	NPs y quistes, HP (bosentan). Disnea IV FVC 56%, FEV1 28%; IT 38, DLCO 15	Mejoría radiológica Disnea III	↑ FEV1 5% ↑ FVC 6% ↑ DLCO1%
Grobost V	Mujer 37a	NPs, PET-TC +. Disnea II FVC 66%, FEV1 61%, DLCO 58% *RE ósea craneal, RC 3 ciclos	Mejoría radiológica, PET-TC negativo Disnea 0	↑ FVC 29% ↑ FEV1 29%
Grobost V	Mujer 55a	NPs y quistes. Disnea II-III FVC 112%, FEV1 89%, DLCO 67	Mejoría radiológica, desaparición quistes Disnea I	↑ FVC 14% ↑ FEV1 15% ↑ DLCO 5%
Grobost V	Hombre 50a	Dco previo enfisema-> TC y BX: HCLP+ enfisema. Disnea II FVC 98%, FEV1 41%; DLCO 66%	Mejoría TCAR Disnea II	↑ FVC 3% +101ml ↑ FEV1 6% +210ml ↑ DLCO 2%
Grobost V	Mujer 40a	DI, quistes. Disnea II-III FVC 78% (↓233ml/a); FEV1 29% (↓300ml/a), DLCO 30%	No cambios TCAR Disnea II-III ESTABILIDAD PFR	↑ 1% ↑ 2% +100ml ↓2%
Lazor R	Mujer 39a	NPs. Disnea II-III FEV1 4L, FVC 2.5L, DLCO 59%	Mejoría NPs Disnea I	FVC +1 L FEV1 + 800ml DLCO +21%

OTROS TRATAMIENTOS:

Vinblastina/PDN

- RAM: neurotoxicidad
- Adultos HCL multisistémica n=35 (49% Δ.pulmonar), tº seguimiento 83m: respuesta 70%, recaída 40% 5a
- Posibilidad de reactivación
- No efectivo en pacientes con afectación pulmonar y deterioro de la PFR
- Menos eficaz que cladribina o citarabina en enf ósea (28% Δ.pulmonar):
NO SE ESPECÍFICA RESPUESTA EN PFR

Citarabina

- 100mg/m² 5 días, cada 4 semanas ev

TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA

Ensayos clínicos vía MAPK

- Respuesta variable pero recurrencia tras suspender el tratamiento
- Importancia de detectar alteraciones genotípicas en la biopsia
 - Inhibidores de BRAF (vemurafenib y dabrafenib)

Study	Trial	Patients	BRAF inhibitor	Time of response assessment	Response
Hyman (70)	Phase 2	13 ECD 1 LCH	Vemurafenib	2 months	ORR-43%
Diamond et al. (67)	Phase 2	22 ECD 4 LCH	Vemurafenib	2–40 months	ORR-61%
Bhatia (68)	Retrospective	7 ECD 4 ECD/LCH	Dabrafenib	2–40 months	ORR-100%
Diamond et al. (69)	Prospective	12 ECD 2 LCH	Cobimetinib	12 months	ORR-89%
Hazim (66)	Retrospective	6 LCH	3 Vemurafenib 3 Dabrafenib	4–27 months	CR-33% PR-50%

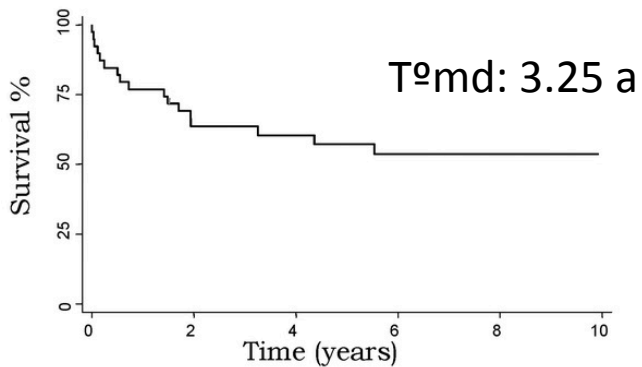
CR, complete response; ECD, Erdheim–Chester disease; LCH, Langerhans cell histiocytosis; ORR, overall response rate; PR, partial response.

- Inhibidores MEK1 (trametinib y cobimetinib): delección MAP2K1

TRASPLANTE PULMONAR (10/1988 a 05/2003)

- Serie 39 pacientes: edad; diagnóstico 30a → TP 38.5, hombres 82%
- Tipo: unipulmonar 15, bipulmonar 15, corazón/pulmón 9
- Afectación extrapulmonar: 31% (DI y ósea)
- HP 92% → 73% PAPm \geq 35mmHg, IC 2.44 l/min/m²
- **RECURRENCIA:** n = 8 (20.5%), sin impacto en la tasa de supervivencia

*FR de recurrencia: enfermedad extrapulmonar preTP 42% //11% p=0.03



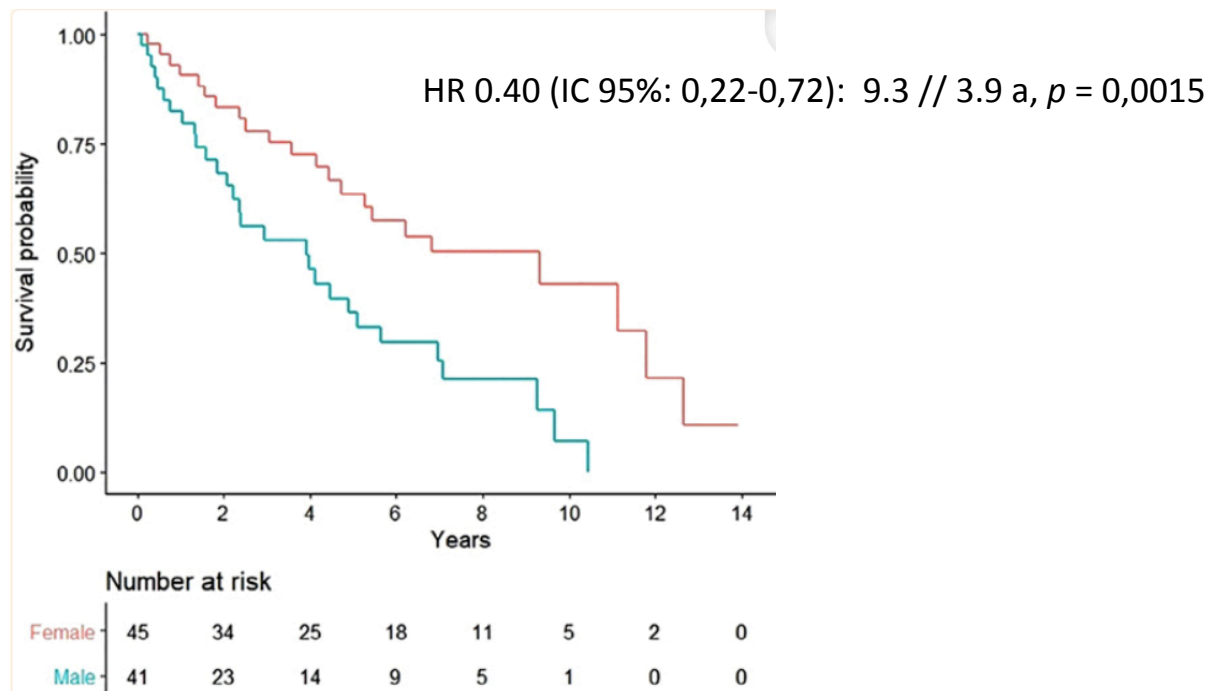
N at risk:	39	24	20	14	9	6
	77% 1a	64% 2a	57% 5a			54% 10a

Dauriat G. Transplantation 2006; 81:746

Variable	N or mean \pm SD
Obstructive pattern ^a	
Number of patients (%)	18 (47.5)
FEV ₁ : % of predicted (range)	40.4 \pm 17 (15–67)
FEV ₁ /FVC: % (range)	47.8 \pm 15 (26–75)
Restrictive pattern ^a	
Number of patients (%)	4 (10.5)
TLC: % of predicted (range)	61.2 \pm 14 (41–72)
Combined restrictive and obstructive pattern (%) ^a	16 (42)
Dyspnea (Fletcher score) ^b	
Grade 3	3 (9)
Grade 4	18 (53)
Grade 5	13 (38)
DL _{CO} /VA: % of predicted value (range)	33 \pm 21 (11–104)
PaO ₂ : mm Hg (range) ^c	55.7 \pm 8.3 (38–73)
PaCO ₂ : mm Hg (range)	38 \pm 7.7 (23–59)

TRASPLANTE PULMONAR: 10/1987 a 06/2017

- n=87, edad: 49a, 52% mujeres
- HP 85% (PAPm 38.5mmHg), FEV1 41%; d6MM 221m
- Tipo: bilateral 82%
- Supervivencia: 85% 1a, 65% 3a, 49% 5a, 22% 10a
- F.supervivencia: sexo femenino



COMPLICACIONES: HIPERTENSIÓN PULMONAR

- Incidencia: n=40, 4 pacientes (10%)
- Sospecha: disnea o DLCO desproporcionada a Vp o afectación TC
- Enfermedad vascular pulmonar : AP vasculopatía proliferativa arterias y venas musculares, con afectación venular
- No se correlaciona con variables funcionales ni progresión radiológica

n=29, 83% CF III-IV, 6MM 355m

Hmd: PAPm 45mmHg, IC 3.2, RVP 6.9 UW

**Pulmonary Langerhans Cell
Histiocytosis-Associated Pulmonary
Hypertension**

Tratamiento: n=12

- PAPm: 56mmHg → 45mmHg p=0.003 RVP 8.8 → 5.9 p=0.01
- No deterioro en O2 ni edema
- Supervivencia: 96% (1 año), 92% (3 años) y 73% (5 años); tratamiento: tendencia mejora
- FR mortalidad: CF al inicio

COMPLICACIONES: NEUMOTÓRAX RECURRENTE

Pneumothorax in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis*

- n=102, 16% con neumotórax, (37 episodios de neumotórax) → 63% >1Ntx
- FR: < edad: 27 años // 41.5años p<0.001, no DES PFR, supervv
- RECURRENCIA: 58% sin pleurodesis

Mode of Management	Episodes, No.*	Recurrence Rate, % No.†
Observation	6	17 (1)
Chest tube alone	18	72 (13)
Surgery‡	12	0 (0)

Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with Langerhans cell Histiocytosis

n=43 → 53.5% recurrencia (96 episodios)

FR RECURRENCIA:

RV/TLC > 120%: HR 5.08 p=0.029

PRONÓSTICO (01/ 1976- 12/1998): seguimiento md 4 años

- n=102, edad 40a (SD 13), 61% mujeres, 68% tabaquismo activo
- Muertes n= 33 (32%) → 15 atribuibles a IR
- Diagnóstico 6 cánceres hematológicos (HR 11.6) y 5 pulmonares

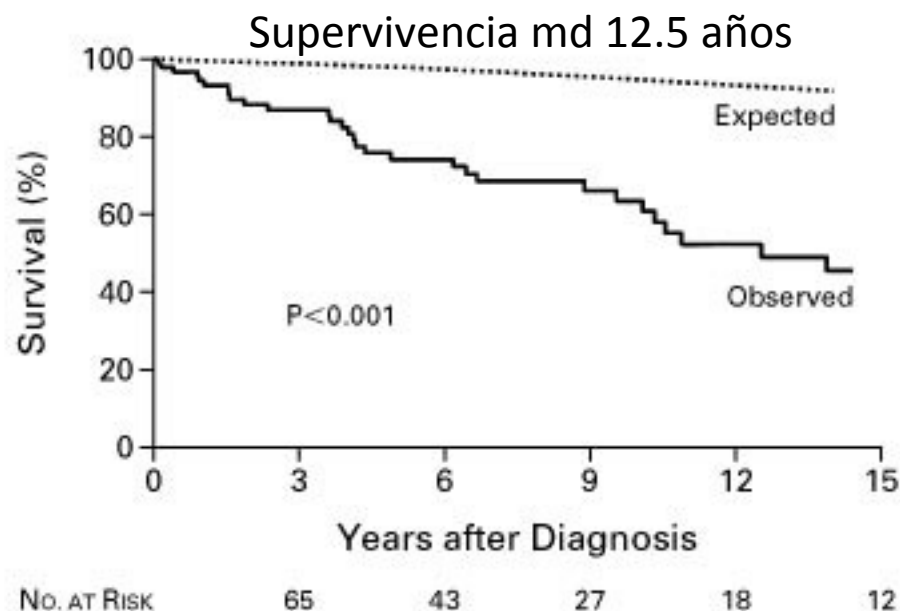
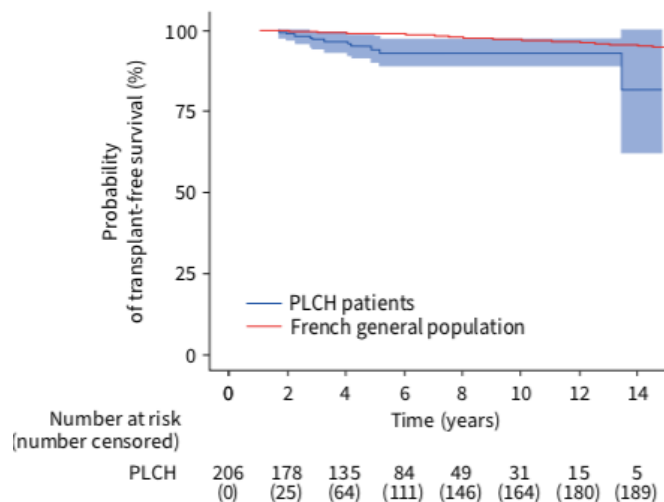


TABLE 3. CHARACTERISTICS AT DIAGNOSIS ASSOCIATED WITH SURVIVAL.*

CHARACTERISTIC	No. OF PATIENTS	ESTIMATED SURVIVAL			P VALUE	
		3 YR	5 YR	10 YR	UNADJUSTED	ADJUSTED†
		percent				
Overall	102	87	74	64		
Age					0.003	0.19
≤35 yr	44	94	79	62		
36–50 yr	33	93	89	75‡		
>50 yr	25	69	48	48‡		
Sex					0.69	0.38
Male	40	86	75	64		
Female	62	87	74	63		
Smoking status					0.06	0.03
Current smoker	69	83	78	69		
Former smoker	28	82	70	56‡		
Total lung capacity					0.53	0.94
<80% of predicted	21	77	60‡	50‡		
≥80% of predicted	53	93	82	70		
Residual volume					0.007	0.005
≤120% of predicted	48	98	90	75		
>120% of predicted	24	77	57	51‡		
FEV ₁					0.004	0.004
≤59% of predicted	27	75	54	47‡		
60–79% of predicted	21	100	92	73‡		
>79% of predicted	32	93	83	76		
FEV ₁ /FVC					0.03	0.21
<80	50	81	69	66		
≥80	30	100	86	57‡		
Carbon monoxide diffusing capacity					0.001	<0.001
<72% of predicted	49	83	68	54		
≥72% of predicted	29	100	100	92		

PRONÓSTICO (01/2004-05/2018): seguimiento md 5.1 años

- n= 206, edad: 39a (SD 13), 60% mujeres, 95% tabaquismo activo
- IRC: 5.8%, HP 4.9%: 58% fallecidos
- Afectación extrapulmonar n=8, 5.1%
- Neo pulmonar: n=11 (HR 17)
- Abandono tabaco 39%
- Tto n= 17 (8,3%): PDN(n=6), vinblastina (n=2), cladribina (n=7), cladribina → esteroides y vinblastina (n=1), cladribina → trametinib (n = 1) TP n=1

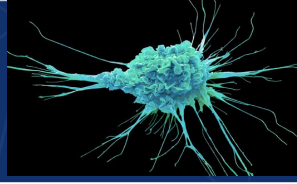


FR mortalidad

Cox model with all characteristics introduced as time-dependent covariates

Characteristic	HR (95% CI)	p-value
Age	1.07 (1.01–1.13)	0.017
FEV ₁	0.96 (0.92–1.00)	0.046
Smoking status	1.54 (0.42–5.60)	0.52
Systemic treatment [§]	1.53 (0.36–6.54)	0.57

Tasa supervv: 5 a 94% 10 a 93%



- Enfermedad quística en fumadores jóvenes, puede ser multisistémica
- Diagnóstico probable: clínico/radiológico → confirmación: AP
- Importancia seguimiento para detectar progresión: 3-6m
- Abandono tabaco, pero si progresa tratamiento sistémico
- Remitir a trasplante pulmonar: a pesar de recurrencia supervivencia similar
- Mejor pronóstico en los últimos registros