

Trabajo Fin de Grado / Gradu Amaierako Lana
Grado en Medicina / Medikuntzako Gradua

Hallazgos radiológicos de la Histiocitosis de Células de Langerhans en población pediátrica

Autor/a / Egilea:
Irene Reyzabal Ereño

Director/a / Zuzendaria:
Fermín Sáez Garmendia

Co-Director/a / Zuzendarikidea:
Andoni López Maseda

Leioa, 26 de Abril de 2022 / Leioa, 2022ko apirilaren 26a

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a la Dra. Itziar Astigarraga Aguirre, Jefa del Servicio de Pediatría (Hospital Universitario de Cruces) y Profesora Asociada de Pediatría (UPV/EHU) por proporcionarnos la base de datos, revisar el trabajo y por sus valiosas aportaciones.

Por otro lado, me gustaría agradecer también a la Dra. Diana García Asensio, Radióloga Pediátrica del Hospital Universitario de Donostia por habernos facilitado varios casos incluidos en el trabajo.

Por último, me gustaría agradecer a Borja Santos Zorrozúa, Investigador y Bioestadístico de IIS Biocruces Bizkaia, por haber colaborado en el análisis estadístico del trabajo.

RESUMEN

Introducción- La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una entidad poco frecuente que presenta una mayor prevalencia en la edad pediátrica (1-3 años). Puede manifestarse en una gran variedad de órganos/tejidos siendo el hueso el lugar más frecuentemente afecto en la mayoría de pacientes (60-80%). Las pruebas de imagen se han convertido en una herramienta de gran utilidad para orientar la patología. Sin embargo, ante la falta de especificidad de los hallazgos por imagen, la biopsia se considera en la actualidad una prueba diagnóstica imprescindible para confirmar el diagnóstico de HCL.

Objetivos- El objetivo principal es describir los hallazgos por imagen más frecuentes en los pacientes diagnosticados de HCL. Como objetivos secundarios, pretendemos analizar la correlación entre el diagnóstico de presunción emitido por el radiólogo y el diagnóstico final y valorar si existen diferencias en las pruebas de imagen entre los que han presentado recidiva y los que se han curado.

Material y métodos- Se realiza un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 28 pacientes diagnosticados de HCL en Osakidetza entre los años 1977 y 2021. Se ha realizado un análisis descriptivo de los hallazgos más frecuentes de presentación de la HCL ósea mediante distintas pruebas de imagen: Radiografía (RX), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), ecografía, gammagrafía y tomografía por emisión de positrones (PET). A su vez, se han realizado dos análisis multivariantes para valorar si existe alguna variable que se asocie de manera estadísticamente significativa al diagnóstico de presunción radiológico y al patrón evolutivo de la enfermedad.

Resultados- El 57,1% de los pacientes de nuestra muestra son varones con edades comprendidas entre 0 y 4 años, siendo la mediana de edad de 6,25 años. El granuloma eosinófilo (GE) óseo es la forma más frecuente de presentación, siendo el cráneo la localización más común. La mitad de los pacientes han debutado clínicamente con dolor, seguido de la aparición de un bulto o tumefacción. Los hallazgos más frecuentes

de presentación del GE en las pruebas de imagen han sido los siguientes: lesión ósea lítica bien delimitada con ausencia de reacción perióstica (RX simple), lesión ósea lítica con destrucción cortical y masa de partes blandas asociada (TC sin contraste), no realce / realce periférico (TC con contraste), lesión hipointensa (T1), lesión hiperintensa (T2 y supresión grasa), discreta restricción a la difusión / valores bajos de ADC (técnica de difusión), captación de contraste homogénea (RM con contraste), lesión sólida hipoecoica e hiperecoica con masa de partes blandas y flujo Doppler negativo (ecografía), lesión con intensa actividad metabólica (PET/TC) y lesiones polioestóticas con múltiples focos hipercaptantes (gammagrafía). En 19 pacientes de nuestro estudio (70,37%) el radiólogo ha incluido la HCL en el diagnóstico de presunción. El diagnóstico definitivo de la patología se confirmó por biopsia en 24 pacientes del estudio (92,3%). El tratamiento más utilizado ha sido la quimioterapia a base de vinblastina y prednisona. En lo que respecta a la evolución, en el 59,26% de los pacientes la HCL ha progresado en el tiempo o ha presentado recidiva. En nuestro estudio, ninguna semiología por imagen ha presentado diferencias estadísticamente significativas para predecir el patrón evolutivo de la enfermedad.

Conclusiones- La HCL es una entidad poco frecuente que predomina en el género masculino y en edades comprendidas entre 1-3 años. El granuloma eosinófilo (GE) óseo es la forma más frecuente de presentación, siendo el cráneo el hueso mayormente afecto. El debut clínico principal tanto en nuestro estudio como en la literatura es el dolor e inflamación en forma de bulto o tumefacción. Las pruebas de imagen son una herramienta fundamental en el enfoque diagnóstico de dicha entidad. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo sugieren la posibilidad de que exista algún patrón característico por imagen que sea de utilidad para los radiólogos a la hora de incluir la HCL dentro del diagnóstico de presunción. En nuestro estudio, ninguna variable presenta diferencias estadísticamente significativas para predecir, basados en las características de imagen, el patrón evolutivo de la enfermedad (posiblemente por el tamaño muestral limitado).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. CONCEPTO: HISTIOCITO.....	1
1.2. HISTIOCITOSIS.....	2
1.3. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.....	2
1.3.1. Epidemiología.....	2
1.3.2. Etiopatogenia.....	3
1.3.3. Manifestaciones clínicas.....	4
1.3.4. Métodos diagnósticos y diagnóstico diferencial.....	7
1.3.5. Tratamiento.....	12
1.3.6. Pronóstico.....	14
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS.....	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	15
4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	15
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	16
4.4. ANÁLISIS DE DATOS.....	17
4.5. SOLICITUD Y RESOLUCIÓN DEL CEIC.....	18
4.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	18
5. RESULTADOS.....	19
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.....	19
5.1.1. Género y edad.....	19
5.1.2. Clínica.....	20
5.1.3. Hallazgos por imagen.....	21
5.1.4. Diagnóstico de presunción (radiológico).....	35
5.1.5. Diagnóstico anatomo-patológico (biopsia).....	36
5.1.6. Tratamiento.....	36
5.1.7. Evolución.....	36
5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	37
6. DISCUSIÓN.....	38
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	44
8. CONCLUSIONES.....	44
9. BIBLIOGRAFÍA.....	45

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO: HISTIOCITO

El término “histiocito” hace referencia a un tipo de célula inmunitaria que se origina en la médula ósea cuyo significado ha ido evolucionando a lo largo del tiempo.¹ Originalmente, el término se utilizó para designar a un tipo de célula grande y morfológicamente inespecífica con un citoplasma voluminoso y granular, que solía localizarse en los ganglios linfáticos y en el bazo. Posteriormente, los histiocitos se consideraron un tipo de células terminales completamente diferenciadas que formaban parte del sistema mononuclear-fagocítico (SMF), entre las cuales se incluían los macrófagos sinusoidales en el bazo, los macrófagos alveolares en el pulmón y las células de Kupffer en el hígado.¹

Recientemente, el término también incluye otro grupo de células, compuesto por las células de Langerhans de la piel, las células dendríticas interdigitantes de los ganglios linfáticos, el timo y el bazo, y las células reticulares dendríticas que se encuentran principalmente en los centros germinales de los ganglios linfáticos. En consecuencia, el término histiocito abarca actualmente tanto a las células de la serie monocito-macrófago como a las células dendríticas de Langerhans.¹

Los histiocitos desempeñan un papel fundamental en la presentación de antígenos a los linfocitos T. Para llevar a cabo dicha función, los histiocitos fagocitan los antígenos de forma parcial y los presentan a los linfocitos T con el fin de activarlos e inducir una respuesta inmunitaria eficaz frente a los agentes extraños.² Sin embargo, en ocasiones se desencadena una proliferación descontrolada de dichas células dando lugar a una acumulación excesiva de histiocitos a diferentes niveles, siendo los huesos, la piel, el hígado y los pulmones los órganos y tejidos mayormente afectados.³ Al mismo tiempo, las células tienen la capacidad de migrar a otros lugares donde no suelen encontrarse de forma habitual (p. ej. córnea y sistema nervioso central) comprometiendo “órganos de riesgo” como consecuencia de la proliferación e infiltración de estos tejidos.⁴

1.2. HISTIOCITOSIS

El término “histiocitosis” engloba un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por una acumulación de macrófagos y células dendríticas en diversos tejidos, incluyendo tanto procesos de naturaleza benigna como maligna.⁵

1.2.1. Clasificación

La Sociedad Internacional del Histiocito (Histiocyte Society) en el año 1987 estableció la primera clasificación de la histiocitosis en tres grandes grupos:⁶

- **Histiocitosis tipo I:** Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)
- **Histiocitosis tipo II:** Histiocitosis de células no Langerhans
- **Histiocitosis tipo III:** Histiocitosis malignas

Los avances en técnicas diagnósticas han permitido un mayor conocimiento de la histiocitosis. Por esta razón, en 2016, un grupo de expertos reclasificó los trastornos histiocíticos en cinco categorías en base a aspectos clínicos, histológicos y moleculares:⁶

- **Grupo “L”** - Langerhans
- **Grupo “C”** - Histiocitosis no Langerhans cutánea y mucocutánea
- **Grupo “M”** - Histiocitosis maligna
- **Grupo “R”** - Enfermedad de Rosai-Dorfman
- **Grupo “H”** - Linfocitosis hemofagocítica

1.3. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

1.3.1. Epidemiología

La HCL es un trastorno histiocítico poco frecuente, con una incidencia de 5 casos por cada millón de habitantes. El amplio espectro de presentación que abarca la histiocitosis hace que a día de hoy se considere una entidad infradiagnosticada en la población general.⁷

Puede aparecer en cualquier grupo de edad, sin embargo, presenta una mayor prevalencia en niños de 1-3 años, mientras que en la edad adulta es poco común.⁷ La histiocitosis pulmonar se considera la forma de presentación más frecuente en población adulta siendo el tabaco el principal factor de riesgo implicado en su patogenia. En lo que respecta al sexo y a la raza, se ha descrito una mayor prevalencia en el sexo masculino y en la raza blanca.⁸

1.3.2. Etiopatogenia

La célula patológica en la HCL es la célula de Langerhans (CL). Se trata de una célula dendrítica originada en la médula ósea que circula vía hematogena hasta los ganglios linfáticos, el timo, los pulmones y la piel.⁹ Se cree que la desregulación del sistema inmune podría ser la causa desencadenante de la proliferación descontrolada de la CL.¹⁰

Por otro lado, existen teorías que consideran que la causa es infecciosa (viral). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha conseguido aislar ningún patógeno a partir de las lesiones de los pacientes. Tampoco hay evidencias suficientes para considerar que los factores genéticos y metabólicos o el estado de inmunodeficiencia del huésped sean la causa de la enfermedad.⁶

A lo largo de las últimas décadas se han producido grandes avances en las técnicas de secuenciación genómica que han permitido detectar diversas mutaciones implicadas en la patogenia de la histiocitosis. De todas ellas la mutación del gen BRAF V600E ha sido una de las más estudiadas. Se ha demostrado que dicha mutación está presente en el 50% de pacientes con HCL. Sin embargo, también está presente en células dendríticas mieloides más maduras y en células madre CD34+. Este hecho, junto con la respuesta al tratamiento quimioterápico, pudiera sugerir que la HCL tuviera un origen neoplásico.⁷

Por estas razones, se puede afirmar que, a día de hoy, la etiopatogenia de la HCL es controvertida¹⁰; mientras que para algunos autores se trata de una entidad neoplásica, para otros es considerada un trastorno reactivo.¹¹

1.3.3. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la HCL es muy variada y depende del número de órganos afectados y la severidad de la misma¹¹. La HCL, antiguamente conocida como “Histiocitosis X” incluye tres variantes clínicas dependiendo de la localización y la multiplicidad de las lesiones:^{3,5}

- **Granuloma eosinófilo (GE):** HCL unifocal con una o pocas lesiones óseas líticas. Se trata de la variante con mejor pronóstico.
- **Enfermedad de Hand-Schuller-Christian (HSC):** HCL con lesiones óseas multifocales y extraóseas que se caracteriza por la triada clásica de diabetes insípida, exoftalmos y cráneo lacunar. El pronóstico es variable.
- **Enfermedad de Letterer-Siwe (LS):** HCL con afectación multisistémica y lesiones diseminadas hepáticas, esplénicas, cutáneas y óseas. Se trata de la variante más agresiva.

1.3.3.1. Hueso

La HCL que se manifiesta en el hueso se denomina Granuloma Eosinófilo (GE). Se trata de la forma más frecuente de presentación en la mayoría de los pacientes (60-80%).¹² Afecta fundamentalmente a niños entre 5-15 años de edad.¹ El GE puede manifestarse como una lesión ósea solitaria o de forma polioestótica afectando a cualquier hueso del cuerpo. Sin embargo, los huesos planos son los más afectados, siendo el cráneo el más común seguido de la mandíbula, las costillas y la pelvis.¹⁴

Las lesiones localizadas en el cráneo se presentan en mayor proporción en la bóveda craneal, especialmente en la región parietal. La base del cráneo puede verse afectada en menor medida siendo el hueso temporal, en concreto el peñasco del temporal y la mastoides, las localizaciones más frecuentes.⁶ Las lesiones en la columna vertebral suelen ser únicas y tienden a localizarse en los cuerpos vertebrales, siendo las vértebras torácicas las más afectadas seguidas de las cervicales y lumbares.⁵

Los huesos largos representan más de un tercio de las lesiones óseas. El hueso más frecuentemente afecto es el fémur, seguido del húmero y la tibia.

Otros huesos, como el peroné, raramente se ven afectados. La localización anatómica más común en los huesos largos es la diáfisis (58%) seguida de la metáfisis.⁹ Las manifestaciones clínicas del GE son variables, siendo las más frecuentes el dolor y la inflamación en el sitio afectado.⁶ Otros síntomas que pueden aparecer son los siguientes: fractura patológica de los huesos largos, colapso vertebral, cefaleas, otitis o mastoiditis y pérdidas dentales por compromiso mandibular o maxilar.⁴

1.3.3.2. Piel

La afección cutánea es la forma de presentación más frecuente de la HCL en la etapa neonatal y en los lactantes (80%).⁸ El cuadro puede aparecer limitado a la piel o como parte de un proceso multisistémico.⁷ Las lesiones dermatológicas son muy variadas, siendo las formas clínicas más frecuentes las siguientes:

- Máculas y pápulas cubiertas por costras de color marrón-rojizo que se distribuyen por todo el cuerpo predominando en el cuero cabelludo, tronco e ingles.¹¹
- Placas eritematoescamosas en el cuero cabelludo que semejan dermatitis seborreica; pero a diferencia de ésta, la escama es más gruesa y las placas sangran con facilidad.¹¹
- Eritema y exulceraciones en región inguinal y axilar que pueden semejar un intertrigo. Sin embargo, no responden al tratamiento habitual.¹¹

1.3.3.3. Ganglios linfáticos

La afectación de los ganglios linfáticos se manifiesta aproximadamente en el 20% de los pacientes, siendo los ganglios cervicales los más frecuentemente afectados.¹⁵ También puede afectar a ganglios axilares, inguinales, mediastínicos y retroperitoneales.⁸ En la mayoría de los casos las linfadenopatías aparecen en el contexto de un cuadro multisistémico.⁹ En ocasiones las adenopatías pueden alcanzar un tamaño considerable y ejercer efectos de presión local, llegando incluso a comprometer las vías respiratorias.¹⁴

1.3.3.4. Hígado y bazo

La afectación hepática suele aparecer en el contexto de un cuadro multisistémico. En estadios tempranos, los pacientes suelen presentar hepatomegalia, disfunción hepática (hipoalbuminemia, ascitis e ictericia) y prolongación del tiempo de protrombina.¹⁶ En estadios tardíos, el compromiso de la vía biliar puede progresar hacia una colangitis esclerosante, complicación de especial gravedad en la HCL, que puede derivar en un fallo hepático irreversible.¹⁴

La presentación esplénica aparece en menor proporción que la hepática. Cuando se afecta el bazo, se produce una esplenomegalia masiva que puede provocar citopenias secundarias al hiperesplenismo.¹⁷ La HCL con afectación hepática y esplénica implica un peor pronóstico de la enfermedad ya que ambos son considerados “órganos de riesgo”.^{7,11}

1.3.3.5. Pulmón

La HCL con afectación pulmonar suele presentarse en el contexto de un cuadro multisistémico.¹⁴ Su presentación de forma aislada es más común en adultos, especialmente en fumadores.¹⁷ El cuadro clínico se presenta en forma de tos no productiva, disnea, taquipnea, dolor torácico y síntomas constitucionales (fiebre y pérdida de peso).⁷ Las principales complicaciones asociadas son el neumotórax espontáneo recurrente y el derrame pleural.¹⁴

1.3.3.6. Sistema nervioso central (SNC)

La afectación del SNC es un hallazgo infrecuente pero potencialmente devastador.¹⁸ Su presentación tiene especial relevancia en lo que respecta al tratamiento y al pronóstico. La clínica depende del lugar de afectación, siendo las manifestaciones más frecuentes las siguientes:⁷

- **Diabetes insípida (DI):** La manifestación más común en el SNC se produce por la infiltración de la región hipotalámico-hipofisaria, concretamente la neurohipófisis o hipófisis posterior, derivando en una DI secundaria a la falta de secreción de la hormona antidiurética (ADH). La DI se manifiesta en forma de polidipsia, poliuria y nicturia.⁸

- **Cambios neurodegenerativos:** Se considera la segunda forma más frecuente de afectación del SNC. Los síntomas neurodegenerativos principales en los pacientes afectados son la ataxia y la disfunción cognitiva y conductual.⁷ Los cambios neurodegenerativos se manifiestan en la resonancia magnética (RM) en forma de lesiones bilaterales simétricas en cerebelo y los ganglios de la base.¹⁸

1.3.3.7. Gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal en la HCL es poco frecuente (menos de 1%). Sin embargo, se asocia a una mortalidad de casi el 50%.⁴ La presentación más frecuente se basa en la aparición de síntomas de malabsorción junto con vómitos y diarrea. El diagnóstico es complicado ya que los hallazgos por imagen resultan inespecíficos. Por lo tanto, en los casos de presentación gastrointestinal es imprescindible realizar un estudio endoscópico y toma de biopsia.¹⁴

1.3.4. Métodos diagnósticos y diagnóstico diferencial

1.3.4.1. Historia clínica y examen físico

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del lugar, la severidad y la extensión de los órganos afectados (presentación unifocal, multifocal o sistémica).⁷

La realización de una anamnesis y un examen físico adecuado son fundamentales para orientar el diagnóstico de forma adecuada.¹⁹

- Síntomas constitucionales – Fiebre, sudoración y pérdida de peso.
- Hueso – Localización, severidad y duración del dolor.
- Piel – Distribución y características del rash cutáneo.
- Pulmón – Tos, disnea, taquipnea y dolor torácico.
- SNC – Dolor de cabeza, diplopía, ataxia y disfunción cognitiva/conductual.
- Endocrino – Poliuria, polidipsia, nicturia y alteraciones del crecimiento.
- Gastrointestinal (GI) – Dolor abdominal, malabsorción, diarrea y vómito.

1.3.4.2. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen basadas en la obtención de imágenes anatómicas multimodales nos permiten valorar las diversas formas de presentación de la histiocitosis en múltiples localizaciones.¹⁴ A pesar de su gran utilidad, es importante remarcar que los hallazgos no son patognomónicos, y por lo tanto, no nos permiten confirmar con certeza el diagnóstico de histiocitosis.¹⁹

RADIOGRAFÍA SIMPLE (RX)

La RX se considera actualmente la prueba “gold standard” para la detección de lesiones esqueléticas.¹⁹ Como hemos mencionado anteriormente, las lesiones óseas se presentan aproximadamente en el 80% de los pacientes.²⁰ Los huesos planos son los más afectados, siendo el cráneo el más común seguido de la mandíbula, las costillas y la pelvis.¹⁴ En la columna vertebral la afectación más frecuente se produce en el cuerpo vertebral de las vértebras torácicas. El hallazgo radiológico más característico a este nivel es la llamada “vértebra plana”, que consiste en un aplastamiento simétrico del cuerpo vertebral con preservación del arco posterior y del espacio discal.⁶ La afectación mandibular o maxilar (frecuente en adultos) da lugar a la imagen característica conocida como “diente flotante” que se produce por destrucción del hueso alveolar y erosión de la lámina dura que rodea al diente.⁹ Las principales desventajas de la RX son la radiación y la baja sensibilidad tanto para detectar lesiones tempranas como para localizar hallazgos en determinadas regiones anatómicas (p. ej. columna vertebral, base del cráneo y pelvis).¹⁹

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC es una prueba de imagen que permite valorar las lesiones que resultan inciertas en la RX, mejorando el diagnóstico de la reacción perióstica y la afectación de tejidos blandos adyacentes.¹⁹ Los estudios de imagen con TC son útiles para valorar la afectación pulmonar que se presenta con un patrón de infiltración reticulomicronodular con una distribución simétrica bilateral predominando en los campos pulmonares superiores y medios pero respetando las bases.¹⁷

En contraposición, las principales desventajas de la TC son los altos niveles de radiación que utiliza y su menor resolución con respecto a la RM para la obtención de imágenes a nivel cerebral y en partes blandas.¹⁹

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM es una técnica de imagen que permite detectar lesiones tanto óseas como extraóseas de la HCL sin exposición a la radiación. Se utiliza para delimitar las lesiones y establecer la extensión local o sistémica de la afectación.¹⁹ A la hora de valorar las lesiones óseas, la RM permite demostrar la afectación de la médula ósea y la presencia de masa de partes blandas adyacentes.⁹

La RM identifica un mayor número de lesiones esqueléticas que otras pruebas de imagen, como la RX y la gammagrafía ósea.²¹ Por otro lado, la RM tiene su utilidad a la hora de valorar lesiones de HCL en el SNC y en el hígado.¹⁷

En la **Tabla 1** se resumen los hallazgos principales de presentación del GE en RX, TC y RM.

Tabla 1: Hallazgos principales del GE en RX, TC y RM.^{9,14,17,20}

GRANULOMA EOSINÓFILO			
TÉCNICAS	HALLAZGOS PRINCIPALES		
RX	Lesión lítica geográfica redonda	Bordes bien definidos (no esclerosados)	No reacción perióstica
TC	Lesión lítica	Destrucción cortical	Masa de partes blandas
RM	T1: Hipointensa T2: Hiperintensa heterogénea STIR: Hiperintensa heterogénea. Edema de partes blandas	Post Gadolinio: Realce intenso y homogéneo	

ECOGRAFÍA

La ecografía resulta de gran ayuda para valorar las lesiones óseas, la masa de partes blandas asociada y la vascularización de la masa de partes blandas y del componente intraóseo. Es una técnica de imagen que presenta especial utilidad para valorar las lesiones hepáticas y esplénicas que aparecen en las formas de HCL multisistémicas.⁷ Las lesiones periportales del hígado son hipoecoicas en las fases proliferativa, granulomatosa y fibrosa mientras que en la fase xantomatosa son hiperecoicas.¹⁴ A su vez, la ecografía sirve de guía en la obtención de biopsias a diferentes niveles.¹⁶

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

El PET con F18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) es una técnica funcional muy sensible para identificar las lesiones y evaluar la respuesta al tratamiento en niños con HCL.^{15,22} La principal ventaja del PET es que permite diferenciar si las lesiones óseas son activas o no. Además, gracias al PET podemos valorar la normalización de la captación de las lesiones tratadas antes que con otras pruebas de imagen como la RX y la gammagrafía ósea.^{9,19} Como desventajas, se trata de una técnica cara, no ampliamente disponible en todos los centros y que expone al paciente a una alta dosis de radiación.²³

1.3.4.3. Examen histológico e inmunohistoquímico

El estudio histológico e inmunohistoquímico del tejido lesional, mediante una biopsia, es imprescindible para confirmar el diagnóstico de certeza de HCL.⁷ Los hallazgos histopatológicos más frecuentes incluyen la presencia de un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas e histiocitos.¹¹ Los histiocitos son células alargadas (10-15 μm de diámetro), mononucleares y presentan un citoplasma eosinofílico homogéneo.⁸ El inmunofenotipo característico incluye la expresión de CD1a, proteína S100 y/o CD207 (Langerina). De hecho, la tinción positiva de CD1a y CD207 (Langerina) son necesarias para el diagnóstico definitivo.⁹

La microscopía electrónica (ME) es útil para la identificación de los gránulos de Birbeck que son estructuras con forma de bastón localizadas en el citoplasma de los

histiocitos.¹¹ Dado que la expresión de Langerina se correlaciona con la presencia de gránulos de Birbeck en todos los casos, la ME ha sido reemplazada por la detección de CD207 (Langerina).¹⁹

1.3.4.4. Diagnóstico diferencial

La HCL puede ser difícil de diagnosticar debido a que es una entidad poco frecuente con una amplia variedad de manifestaciones en diversos órganos y sistemas.⁷ Requiere un alto índice de sospecha siempre que las manifestaciones clínicas o los hallazgos por imagen la sugieran.¹⁹ En la **Tabla 2** se muestran los principales diagnósticos diferenciales según el sistema afectado:²³

Tabla 2: Principales diagnósticos diferenciales de la HCL.

SISTEMA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
HUESO	Sarcoma de Ewing
	Osteomielitis séptica
	Leucemia
	Rabdomiosarcoma
	Quiste dermoide
	Metástasis
PIEL	Dermatitis seborreica
	Xantogranuloma juvenil
	Varicela
	Intertrigo
	Eritema tóxico
PULMÓN	Infecciones
	Sarcoidosis
HÍGADO	Colangitis crónica destructiva
	Enfermedad metabólica
	Hepatitis
	Neoplasia
GANGLIOS LINFÁTICOS	Linfoma
	Infección

1.3.5. Tratamiento

La experiencia de las cohortes institucionales, los registros y los ensayos clínicos ha demostrado de forma inequívoca que el tratamiento de la HCL debe adaptarse a la extensión y a la gravedad de la enfermedad. Para ello, es obligatorio realizar una evaluación clínica estandarizada de cada paciente en el momento del diagnóstico inicial y en la recaída.¹⁹

1.3.5.1. HCL de sistema único (HCL-SS)

El concepto de HCL-SS hace referencia a la presencia de lesiones (unifocales o multifocales) en un único órgano/sistema (hueso, piel, pulmón y SNC).⁷ Las principales opciones de tratamiento son las siguientes: actitud expectante, cirugía (p. ej. biopsia incisional, curetaje o escisión total), quimioterapia, radioterapia, administración de esteroides intralesionales o combinaciones terapéuticas.⁶ Las lesiones predominantes en la HCL-SS son lesiones óseas aisladas. Su tratamiento varía según la clínica, el tamaño y la localización. En general, en las lesiones asintomáticas suele adoptarse una actitud expectante ya que tienden a regresar de forma espontánea.¹² En lo que respecta a la cirugía, la extirpación completa de la lesión durante la toma de una biopsia diagnóstica puede dar lugar a la propia curación de la lesión.²³

La quimioterapia no está recomendada para tratar el GE solitario. Su utilización debe reservarse para las formas multisistémicas o como terapia inicial en niños que presentan lesiones solitarias en localizaciones que impiden una resección quirúrgica completa y segura.¹² La radioterapia tiende a evitarse debido a su potencial para inducir neoplasias secundarias. Sin embargo, existen indicaciones específicas donde la radioterapia a dosis bajas (6-10 Gy) puede ser de gran utilidad (p. ej. la compresión de estructuras vitales como la médula espinal o el nervio óptico).¹⁹ La inyección intralesional de metilprednisolona puede utilizarse en algunas ocasiones para promover la curación. En casos raros, puede ser necesaria la inmovilización de la extremidad.²³

El tratamiento sistémico no suele ser necesario en la mayoría de pacientes con HCL-SS.¹⁹ Estará indicado en los casos en los que la HCL afecte a localizaciones anatómicas funcionalmente críticas como la base del cráneo, el hueso temporal y las órbitas. Por otro lado, se recomienda la utilización de fármacos antiinflamatorios, como la indometacina, en algunos pacientes con lesiones óseas ya que consiguen un alivio sintomático y favorecen su regresión.²³

1.3.5.2. HCL multisistémica (HCL-MS)

El concepto de HCL-MS hace referencia a la presencia de lesiones en dos o más órganos/sistemas. Entre los pacientes con enfermedad multisistémica, es importante identificar aquellos con compromiso de órganos críticos (SNC y pulmón) y “órganos de riesgo” (médula ósea, hígado y bazo).⁷ Los pacientes con afectación de “órganos de riesgo” suelen tener una mala respuesta al tratamiento y por lo tanto una mayor mortalidad. En cambio, aquellos sin afectación de “órganos de riesgo” necesitan terapia sistémica para controlar la actividad de la enfermedad, reducir las reactivaciones y reducir las consecuencias permanentes.²³

El tratamiento de primera línea se basa en la asociación de vinblastina (VBL) 6 mg/m² i.v. bolo semanal durante 6 semanas junto con prednisona (40 mg/m²/día vía oral en tres dosis durante 4 semanas y disminución progresiva de la dosis durante las siguientes 2 semanas). Tras las primeras 6 semanas, se debe evaluar la respuesta al tratamiento.²³

- Si la respuesta es buena pero la enfermedad continúa activa debe prolongarse el tratamiento hasta los 12 meses.²³
- Los pacientes que no respondan al tratamiento estándar de primera línea pueden someterse a una segunda fase de inducción si no hay afectación de “órganos de riesgo” o pasar al tratamiento de segunda línea cuando haya afectación de estos órganos.⁸

Las principales ventajas de esta terapia son las siguientes: actividad ampliamente documentada, costes moderados, perfil de toxicidad favorable y buena tolerabilidad en niños, lo cual permite su aplicación incluso en países con recursos sanitarios limitados.¹⁹

El tratamiento de segunda línea se basa en la utilización de quimioterapia combinada a base de cladribina (2-CdA) y citarabina (Ara-C) o trasplante de células madre hematopoyéticas.²³ Desafortunadamente, se trata de un régimen terapéutico altamente mielotóxico que requiere un manejo adecuado para reducir la mortalidad post tratamiento.²⁴

1.3.5.3. Nuevas terapias dirigidas

El descubrimiento mediante técnicas de secuenciación genómica de diversas mutaciones genéticas ha permitido el desarrollo de terapias moleculares específicas. Las mutaciones más estudiadas son las asociadas al gen BRAF y al gen MEK.¹⁵

Las terapias dirigidas más conocidas actualmente para tratar las formas de HCL resistentes a las terapias convencionales son el Vemurafenib (inhibidor de BRAF V600E) y el Trametinib y Cobimetinib (inhibidores del MEK). Al tratarse de fármacos novedosos, aún se desconoce la dosis y duración óptimos del tratamiento.⁸ Existen publicaciones recientes que sugieren que la mutación de BRAF V600E se relaciona con un fenotipo de mayor gravedad y con un elevado riesgo de recaída. Por este motivo, la identificación de esta mutación tiene una gran implicación para valorar la respuesta al tratamiento, evaluar el seguimiento de la enfermedad y orientar una terapia de rescate dirigida a aquellos pacientes en los que el tratamiento estándar fracase.¹⁹

1.3.6. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con HCL es variable y en ocasiones difícil de predecir.^{9,15} Los principales factores implicados en el pronóstico de la HCL son los siguientes: edad al momento del diagnóstico, número de órganos afectados, riesgo de progresión de la enfermedad y grado de disfunción orgánica.⁸ La HCL-SS, con afectación única o multifocal de un órgano/sistema, especialmente con afectación ósea exclusiva, presenta un buen pronóstico ya que muchas de las lesiones tienden a regresar de forma espontánea.²⁵ En el caso de la HCL-MS el pronóstico dependerá, en cambio, de si existe afectación de “órganos de riesgo” (hígado, bazo y médula ósea); siendo en estos casos el pronóstico infausto con una mortalidad cercana al 20% en la población pediátrica.^{15,26}

2. JUSTIFICACIÓN

Como se ha expuesto previamente, la Histiocitosis de Células de Langerhans es una entidad poco frecuente con un amplio espectro de presentación; lo que hace que a día de hoy se considere una entidad infradiagnosticada en la población general. Las pruebas de imagen se han convertido en una herramienta de gran utilidad en el enfoque diagnóstico de la histiocitosis. Sin embargo, ante la falta de especificidad de los hallazgos radiológicos es necesario descartar otras entidades que pueden manifestarse de forma similar.

Por este motivo, nos parecía interesante hacer un estudio retrospectivo para analizar cuáles son los hallazgos radiológicos más frecuentes de la HCL y valorar si existe algún patrón característico por imagen que nos ayude a orientar el diagnóstico de presunción de forma adecuada.

3. OBJETIVOS

- Describir cuales son los hallazgos radiológicos más frecuentes en la población pediátrica diagnosticada de HCL ósea en Osakidetza, mediante RX, TC, RM, ecografía, gammagrafía y PET/TC.
- Valorar si el diagnóstico de presunción emitido por el radiólogo se correlaciona con el diagnóstico final de Histiocitosis.
- Analizar si existen diferencias radiológicas entre los pacientes que han presentado recidiva y los que se han curado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Cruces.

4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

En el estudio se han incluido un total de 28 pacientes diagnosticados de Histiocitosis de Células de Langerhans en Osakidetza entre los años 1977 y 2021.

La gran mayoría de pacientes seleccionados para este estudio retrospectivo disponen de al menos una prueba de imagen en el sistema de almacenamiento y distribución de imágenes utilizado en este hospital, el PACS. Las modalidades de imagen utilizadas para realizar los estudios de los pacientes y sobre las que se basará el estudio serán las siguientes:

- RX simple
- Tomografía Computarizada (TC)
- Resonancia Magnética (RM)
- Ecografía
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Gammagrafía

Los estudios han sido realizados en diferentes centros de la red pública y algunos en centros privados y han sido informados por los radiólogos de los respectivos centros de origen (algunos especializados en Radiología pediátrica y otros, radiólogos generales). Todos los pacientes han sido estudiados finalmente en Osakidetza.

4.2.1. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico definitivo de HCL por biopsia.
- Hallazgos clínicos, radiológicos y evolutivos compatibles con HCL sin confirmación diagnóstica por biopsia.

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables estudiadas son las siguientes:

- Género (masculino/femenino).
- Edad en el momento del diagnóstico.
- Clínica de debut: dolor, bulto/tumefacción, lesiones cutáneas u otra sintomatología.
- Localización de afectación: ósea, cutánea o multisistémica.
- Diagnóstico de presunción (clínico-radiológico): si la histiocitosis se incluye o no en el diagnóstico de presunción.

- Diagnóstico anatómico-patológico (biopsia): si se ha realizado biopsia o no. En los casos en los que se ha realizado, valorar si ha sido diagnóstica o no.
- Tratamiento: cirugía, quimioterapia y/o radioterapia.
- Evolución: curación o recidiva/recaída/progresión.
- Hallazgos por imagen de la HCL ósea: RX, TC, RM, ecografía, PET/TC y gammagrafía. (**Tabla 3**)

Tabla 3: HCL ósea: Variables analizadas en los hallazgos por imagen (RX, TC, RM, ecografía, PET/TC y gammagrafía).

HCL ÓSEA: HALLAZGOS POR IMAGEN			
TÉCNICAS		VARIABLES	
RX		Lesión lítica (Si/No)	Reacción perióstica (Si/No) Localización: Huesos planos / Vértebra / Huesos largos (Monostótica o poliestótica)
TC	SIN CONTRASTE	Lítica/Esclerosa/Reacción perióstica/Masa de partes blandas	
	CON CONTRASTE	No realce/Realce difuso, parcheado o periférico	
RM	T1 y T2	Hipointensa/Isointensa/Hiperintensa homogénea o heterogénea	
	STIR	Edema (Si/No)	
	DIFUSIÓN	Restricción (Si/No) / Valores ADC	
	CON CONTRASTE	No realce/Realce homogéneo, heterogéneo o periférico	
ECOGRAFÍA		Sólida/Quística	Masa de partes blandas (Si/No) / Doppler (+/-)
PET/TC		Actividad (+/-)	
GAMMAGRAFÍA		No captación / Captación monostótica o poliestótica	

4.4. ANÁLISIS DE DATOS

Se ha creado una base de datos mediante una tabla en el programa Excel y se ha realizado un análisis descriptivo y un análisis estadístico utilizando el software R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing (R versión 4.0.1).

4.4.1. Análisis descriptivo global

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes.

En el caso de las variables cuantitativas, se ha aplicado el test de Shapiro-Wilks para valorar si siguen una distribución normal o no.

Si la distribución es normal, se mostrará la media y desviación estándar. Por contra, si no siguen una distribución normal se mostrará la mediana y el primer y tercer cuartil (percentil 25 y percentil 75).

4.4.2. Análisis del patrón evolutivo y del diagnóstico de presunción radiológico

Se han realizado dos análisis multivariantes distintos cuyos objetivos son:

- Valorar el grado de correlación entre el diagnóstico de presunción emitido por el radiólogo y el diagnóstico final.
- Analizar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos de las pruebas de imagen entre los que han presentado recidiva y los que se han curado.

Las comparaciones de las variables cuando se tienen dos grupos se realizarán mediante el test χ^2 (chi cuadrado) o el test exacto de Fisher si la variable es cualitativa. Si la variable es cuantitativa y sigue una distribución normal, se aplicará la prueba t de Student y si no lo es se utilizará la prueba de Kruskal-Wallis.

El criterio que se va a seguir para incluir variables predictoras en los modelos de regresión logística es que en la tabla bivariada correspondiente, dicha variable presente un $p_{valor} \leq 0,15$. Esto no cambia el nivel de significación estadístico que sigue siendo $p=0,05$.

4.5. SOLICITUD Y RESOLUCIÓN DEL CEIC

El proyecto del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Cruces, con código CEI E21/23. (**Anexo 1**)

4.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda bibliográfica llevada a cabo en este trabajo se han empleado las principales bases de datos de ciencias de la salud: Pubmed, UpToDate y Biblioteca Cochrane.

También se ha realizado una búsqueda exhaustiva en plataformas como la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), la Sociedad Europea de Radiología (ESR) y la ECHO (European Consortium for Histiocytosis). Se han incluido artículos relacionados con la Histiocitosis de Células de Langerhans, especialmente aquellos que se centran en las formas de presentación ósea.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

5.1.1. Género y edad

En este estudio se han incluido un total de 28 pacientes pediátricos diagnosticados de HCL en Osakidetza, de los cuales 16 son varones (57,1%) y 12 son mujeres (42,9%). La mediana de edad de nuestra muestra es de 6,25 años (p25 2,90; p75 10,7). Como se puede observar en la **Tabla 4**, la mayoría de los pacientes (39,3%) se encuentran en edades entre 0 y 4 años. La población pediátrica con edades comprendidas entre 5 y 10 años representa el segundo grupo más frecuente (35,7%). Los pacientes entre 11 y 14 años representan el 17,9% de la muestra y, en menor proporción, el 7,1% de los pacientes son mayores de 15 años.

Tabla 4: Proporción de pacientes por género y edad de presentación.

GÉNERO	EDAD						
	0-4 años	5-10 años	11-14 años	> 15 años	TOTAL		
Masculino	6	6	3	1	16	57,10%	
Femenino	5	4	2	1	12	42,90%	
TOTAL	11	10	5	2	28	100%	
	39,30%	35,70%	17,90%	7,10%	100%		

5.1.2. Localización

La localización más frecuente de la HCL en nuestra muestra es el hueso ($n=22$; 78,6%) en forma de Granuloma Eosinófilo. De ellos, en 15 pacientes (68,2%) la lesión ósea es solitaria, mientras que la forma poliostótica afecta a 7 individuos (31,8%). Como se puede observar con los datos resumidos en la **Figura 1**, la localización cutánea como forma de presentación primaria se presenta en un único paciente (3,57%). Por último, la HCL multisistémica (LS) en nuestra muestra afecta a 5 pacientes (17,9%), cuyas lesiones se diseminan por múltiples localizaciones: hígado, bazo, piel, hueso, sistema gastrointestinal y pulmón.

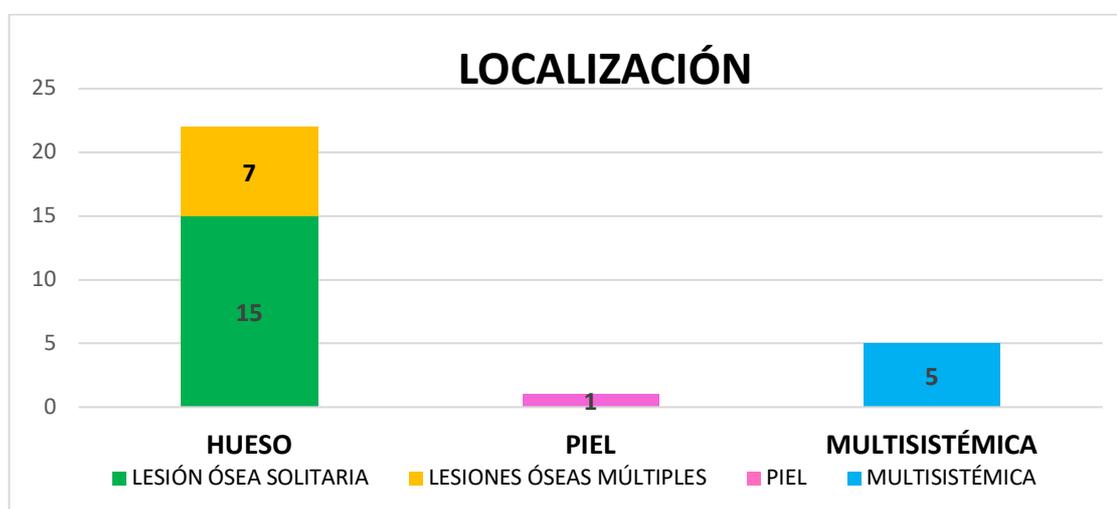


Figura 1: Principales localizaciones de afectación en los pacientes analizados ($n=28$).

5.1.3. Clínica

Como se puede observar con los datos resumidos en la **Figura 2** la mitad de los pacientes ($n=14$; 50%) han debutado clínicamente con dolor en la localización afectada siendo este el síntoma más frecuente en nuestro estudio. El segundo síntoma más frecuente ($n=9$; 32,1%) fue la aparición de un bulto o tumefacción. Existen otras formas clínicas que se han manifestado en un menor número de casos. Dos pacientes (7,1%) se han visto afectados por lesiones cutáneas en forma de máculas y pápulas rojizas. En último lugar, cabe destacar que 3 pacientes de la muestra (10,7%) han debutado con manifestaciones clínicas variadas: lesiones óseas y cutáneas, adenopatías, hepatoesplenomegalia, diabetes insípida y fallo de medro.

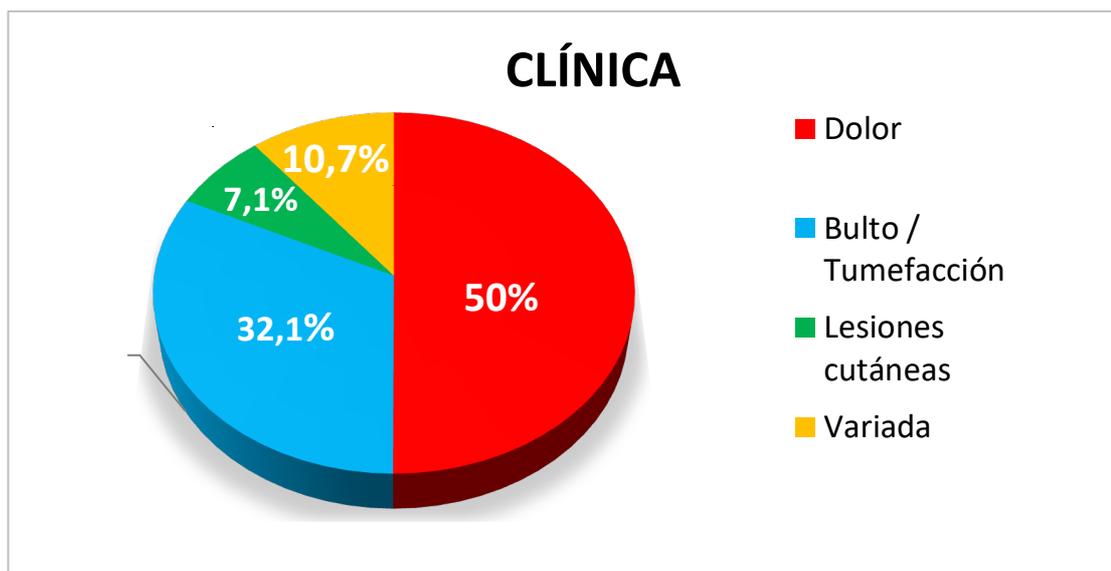


Figura 2: Formas clínicas de presentación de los pacientes analizados (%).

5.1.4. Hallazgos por imagen

En la Tabla 5 se describen los hallazgos más frecuentes de presentación del GE en los pacientes de nuestra muestra mediante RX, TC y RM.

Tabla 5: Hallazgos principales del GE en nuestro estudio (RX, TC y RM).

GRANULOMA EOSINÓFILO				
TÉCNICAS		HALLAZGOS PRINCIPALES		
RX		Lesión lítica geográfica redonda	Bordes bien definidos (no esclerosados)	No reacción perióstica
TC	SIN CONTRASTE	Lesión lítica	Destrucción cortical	Masa de partes blandas
	CON CONTRASTE	No captación contraste	Captación contraste: Periférica o difusa	
RM	T1	Hipointensa		
	T2	Hiperintensa y heterogénea		
	Supresión grasa (STIR)	Hiperintensa y heterogénea. Edema de partes blandas		
	DIFUSIÓN	Discreta restricción a la difusión		
	CON CONTRASTE	Captación homogénea		

5.1.4.1. RX simple

La RX simple como prueba de imagen se realiza en 20 pacientes para detectar lesiones esqueléticas. Se han diagnosticado lesiones óseas únicas en 14 individuos (70%) y lesiones óseas múltiples en 6 casos (30%).

Los hallazgos más frecuentes de presentación del GE en los pacientes de nuestra muestra mediante RX se presentan en la **Tabla 6**:

Tabla 6: Principales hallazgos de presentación del GE en RX (n=20).

HALLAZGOS RX		% de pacientes	Nº de pacientes
Lesión lítica	Presente	75%	15
	No presente	25%	5
Reacción perióstica	Presente	20%	4
	No presente	80%	16

En la mayoría de los pacientes el GE se presenta como una lesión lítica bien delimitada (75%) con ausencia de reacción perióstica (80%).

Como se puede observar en las **Figuras 3 y 4**, los huesos planos son los más afectados (40%) con un predominio de lesiones en el cráneo, seguido de las vértebras (15%) (**Figura 5**) y de los huesos largos (15%). El GE se presenta en la calota como una lesión lítica bien delimitada con ausencia de reacción perióstica. En los huesos largos se presenta como una lesión lítica con destrucción cortical y reacción perióstica asociada. Por último, la llamada “vértebra plana” es el hallazgo radiológico más característico a nivel vertebral.

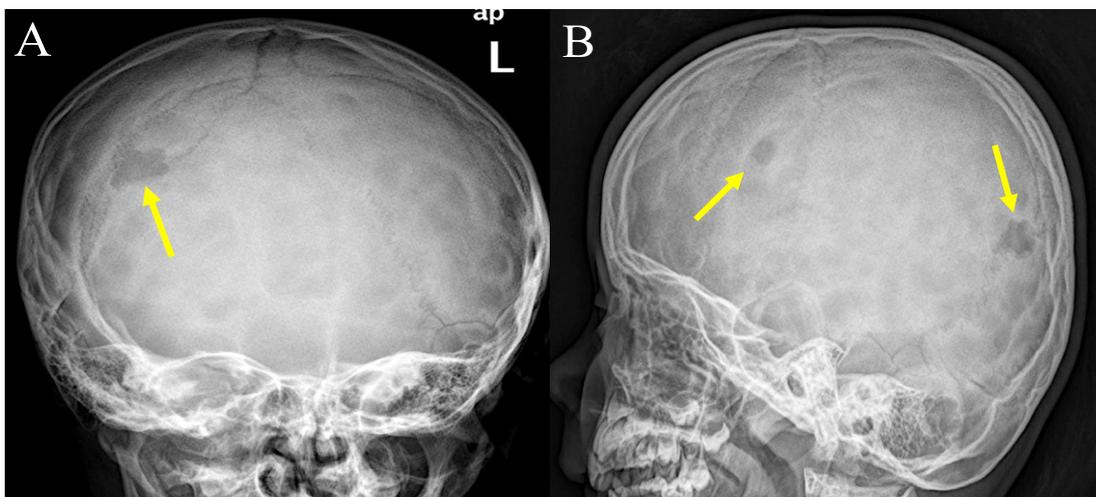


Figura 3: RX frontal (A) y lateral (B): Lesiones osteolíticas geográficas bien delimitadas en calota craneal en áreas parietales bilaterales y occipital izquierda (flechas).

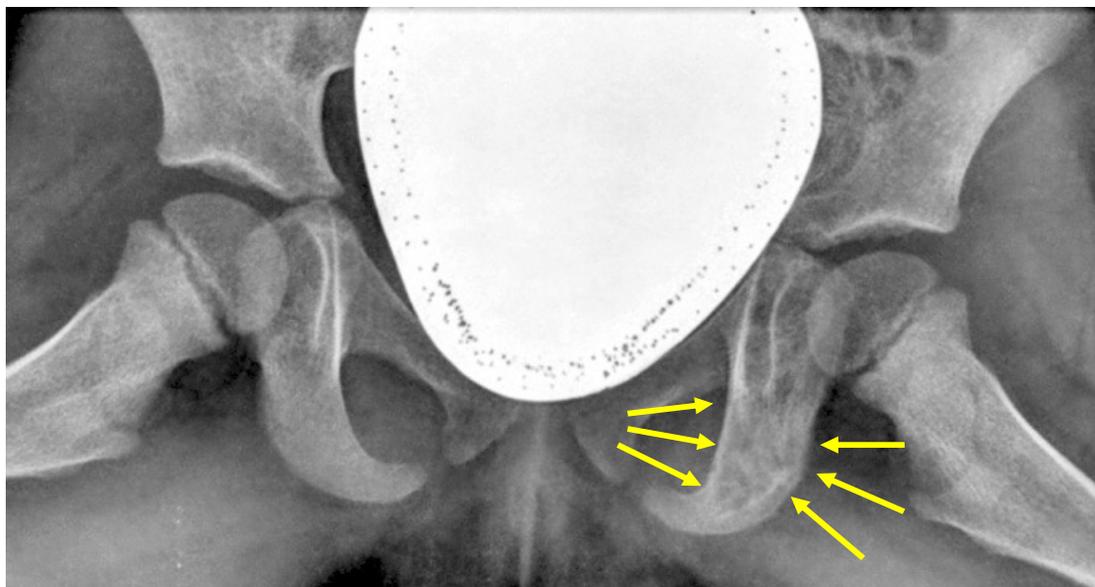


Figura 4: RX cadera AP: Lesión mixta con áreas líticas y áreas de esclerosis bien delimitada a nivel del isquion izquierdo (flechas).

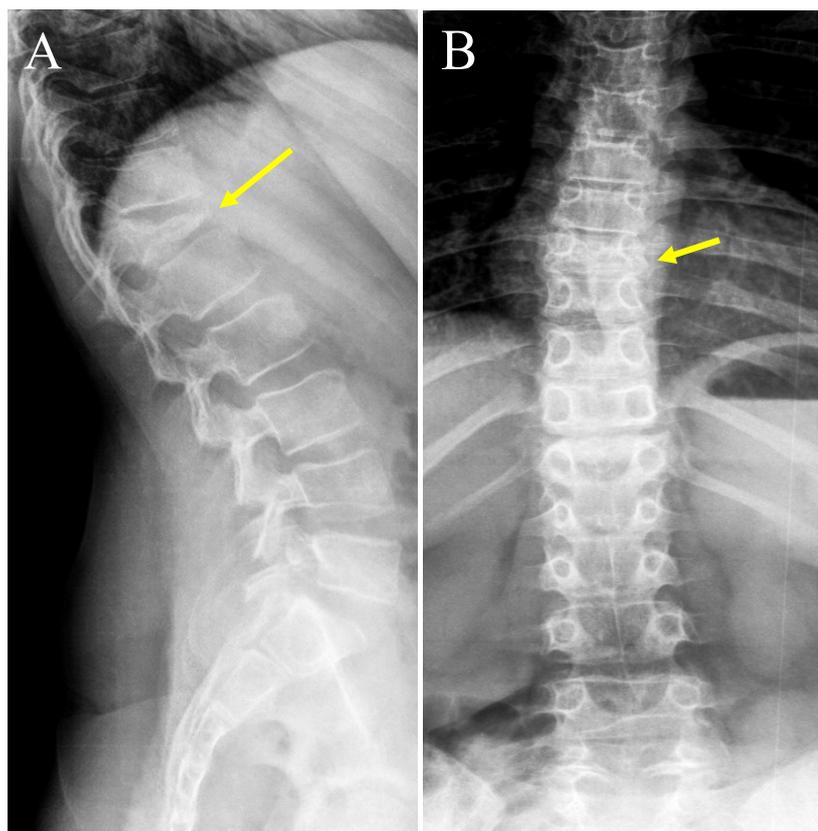


Figura 5: RX columna lumbosacra lateral (A) y AP (B): Acuñaamiento anterior de la vértebra D12 con imagen de “vértebra plana” (flechas) y abombamiento del muro posterior vertebral. Acuñaamiento posterior de la vértebra L4. Cifoescoliosis dorsolumbar.

5.1.4.2. TC

Para valorar los hallazgos de la HCL mediante la TC se han utilizado dos modalidades distintas; TC sin contraste y TC con contraste.

5.1.4.2.1. TC sin contraste

La TC sin contraste se ha realizado en 19 pacientes del estudio. De ellos, en 15 casos (78,95%) el GE se presenta como una lesión ósea lítica con destrucción cortical y masa de partes blandas asociada (**Figura 6**), mientras que en los 4 casos restantes (21,05%), el GE se manifiesta como una lesión lítica sin reacción perióstica ni masa de partes blandas adyacente. Por otro lado, 3 individuos han presentado hallazgos en el parénquima pulmonar sugestivos de HCL (**Figura 7**).

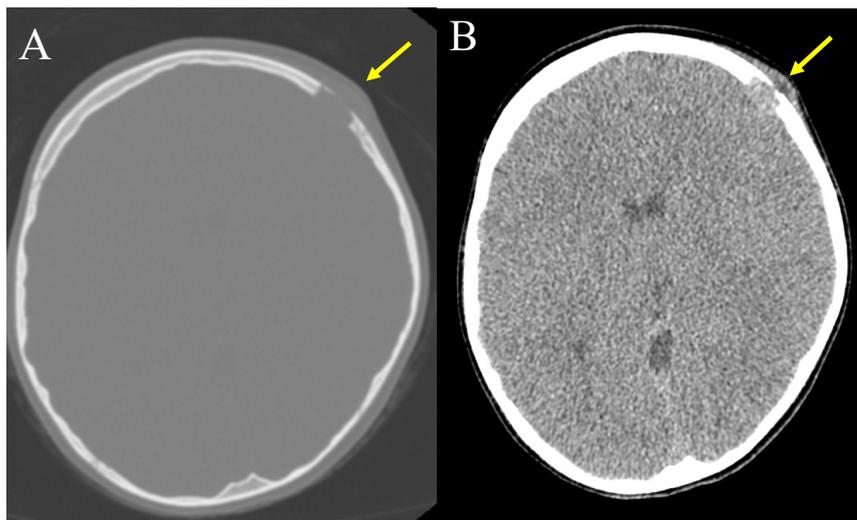


Figura 6: TC cerebral axial sin contraste ventana ósea (A) y ventana de parénquima (B): Lesión lítica en calota craneal afectando a tabla interna y externa con masa de partes blandas en región frontal izquierda (flechas).

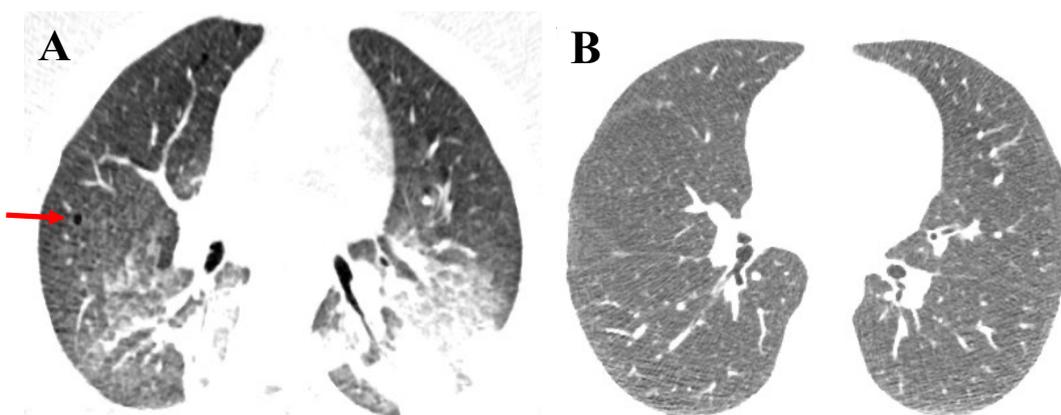


Figura 7: TC torácico pre y post tratamiento: Quistes pulmonares subcentimétricos (flecha) en campos pulmonares medios y superiores respetando las bases y condensaciones del espacio aéreo (A). Resolución de los quistes pulmonares y de las condensaciones, TC normal (B).

5.1.4.2.2. TC con contraste

La TC con contraste yodado intravenoso se ha realizado en 6 pacientes de la muestra. Tres individuos (50%) presentan lesiones que no captan contraste (**Figura 8**). Por el contrario, la otra mitad presenta lesiones que se realzan tras su administración. En 2 de estos casos (33,33%) la captación es periférica englobando al periostio. En el caso restante (16,67%), la lesión capta contraste de forma difusa (**Figura 9**).

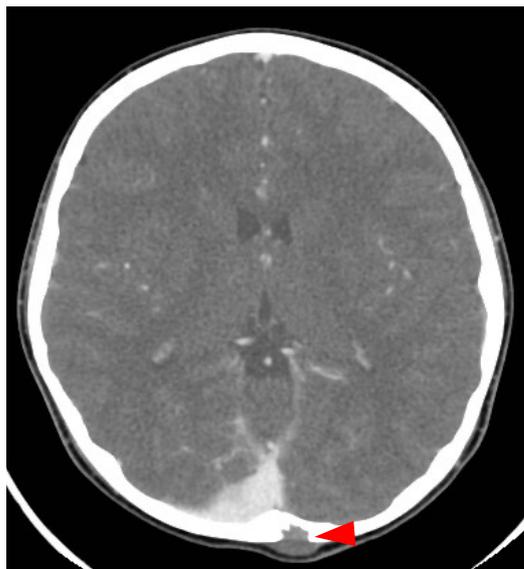


Figura 8: TC con contraste: Lesión lítica sin captación de contraste en región occipital izquierda (cabeza de flecha).

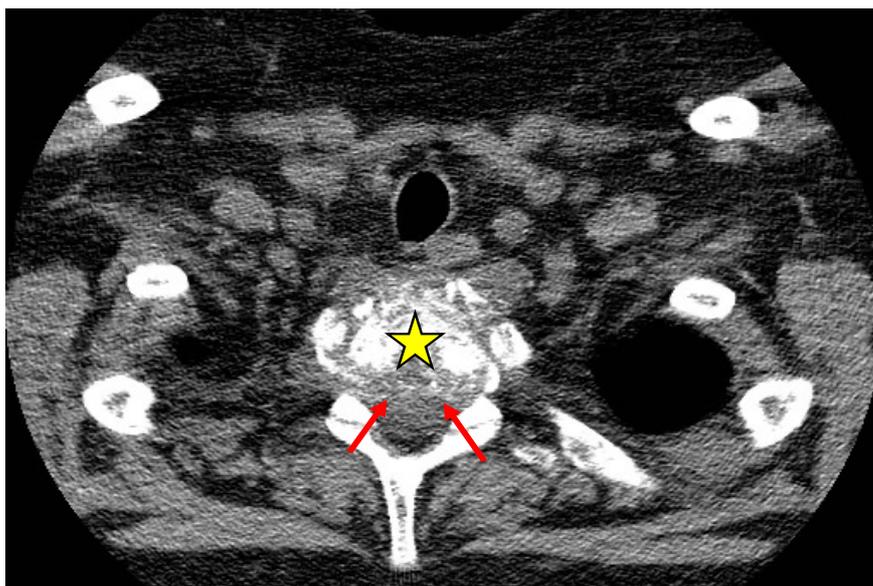


Figura 9: TC con contraste iodado IV: Lesión vertebral (estrella) con masa captante de contraste de forma difusa que oblitera el espacio epidural anterior (flechas).

5.1.4.3. RM

La RM como prueba de imagen se ha realizado en 16 pacientes de nuestra muestra para delimitar de forma más precisa las lesiones y valorar la presencia de masa de partes blandas adyacente. Las principales secuencias de RM utilizadas para valorar la HCL ósea han sido las siguientes:

5.1.4.3.1. T1

Las secuencias potenciadas en T1 se han obtenido en 15 pacientes de la muestra. El GE se manifiesta como una lesión hipointensa con respecto a la señal de la médula ósea en 9 individuos (60%) (**Figura 10**). Por otro lado, la lesión se presenta con una intensidad intermedia (isointensa) en 5 casos (33,33%) (**Figura 11**). De forma anecdótica, la HCL se presenta como una lesión hiperintensa y heterogénea en un único paciente de la muestra (6,67%).



Figura 10: RM sagital húmero izquierdo T1: Lesión lítica expansiva hipointensa en tercio medio de diáfisis humeral que no rompe la cortical y que se asocia a reacción perióstica (flecha).

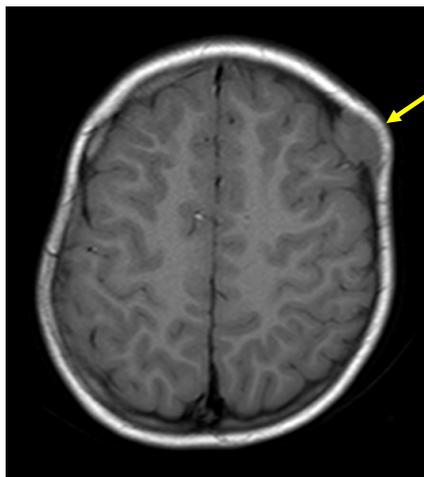


Figura 11: RM cerebral T1 axial: Lesión nodular bien definida en calota frontoparietal izquierda de intensidad intermedia (flecha).

5.1.4.3.2. T2

La RM potenciada en secuencia T2 es una modalidad de imagen utilizada en 16 pacientes de nuestro estudio. La lesión se manifiesta de forma hiperintensa y heterogénea con respecto a la señal de la médula ósea del hueso en 7 individuos (43,75%) (**Figura 12**). En 4 pacientes (25%) la lesión se presenta con una intensidad intermedia (isointensa), siendo la segunda forma de presentación más frecuente. Por último, la HCL se manifiesta de forma hiperintensa y homogénea en 3 pacientes (18,75%) y de forma hipointensa en 2 pacientes (12,5%).

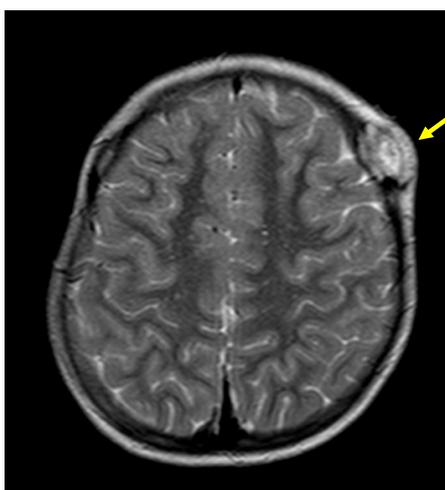


Figura 12: RM cerebral T2 axial: Lesión geográfica heterogénea de contorno bien definido en calota frontoparietal izquierda hiperintensa con respecto a parénquima cerebral (flecha).

5.1.4.3.3. Supresión grasa

Las técnicas de supresión grasa en RM se utilizan para anular la señal del tejido adiposo y detectar mejor las lesiones. En 13 pacientes de nuestra muestra se realizó al menos una secuencia de supresión grasa, siendo la secuencia STIR (Short Time Inversion Recovery) la más utilizada.

En todos los casos (100%) las lesiones se muestran hiperintensas acompañadas de edema en médula ósea, periostio y partes blandas adyacentes (**Figuras 13 y 14**).



Figura 13: RM Supresión grasa (STIR) de fémur izquierdo: Lesión hiperintensa y heterogénea (flecha) con edema de médula ósea adyacente y leve periostitis (cabeza de flecha) sin masa de partes blandas a nivel de diáfisis distal del fémur izquierdo.

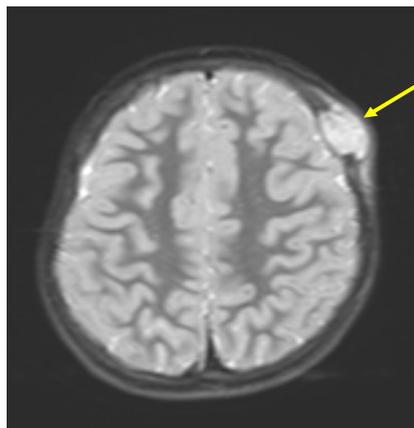


Figura 14: RM Supresión grasa (STIR) coronal: Lesión nodular hiperintensa bien delimitada con edema de partes blandas adyacente en región frontoparietal izquierda (flecha).

5.1.4.3.4. Técnica de difusión

La técnica de difusión DWI (Diffusion Weighted Imaging) se basa en la detección del movimiento de las moléculas de agua en los tejidos. El aumento de celularidad de los tejidos, como ocurre en los tejidos tumorales, es el responsable de que las moléculas de agua presenten una restricción a la difusión en esos tejidos.²⁷ Esta secuencia ha sido realizada en 10 pacientes del estudio (**Figura 15**).

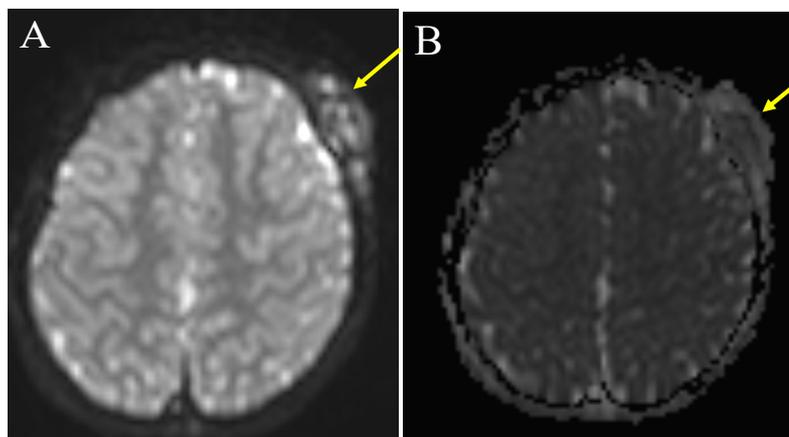


Figura 15: RM Técnica de difusión DWI (A) y ADC (B): Lesión en calota frontal izquierda con restricción a la difusión (hiperintensidad en DWI) y valores bajos de ADC (flechas).

Los mapas de ADC (Apparent Diffusion Coefficient) reflejan la capacidad de difusión específica de un tejido midiendo el desplazamiento microscópico de las moléculas de

agua en $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$. De modo que, los tejidos muy celulares, con restricción a la difusión, muestran valores bajos de ADC y los tejidos poco celulares, no restringen a la difusión mostrando valores de ADC más altos.²⁸ En la **Tabla 7** se representan los valores mínimos, máximos y medios de ADC así como el patrón evolutivo de los 10 pacientes del estudio anteriormente descritos.

Tabla 7: Mapas de ADC: Valores mínimos, máximos y medios ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$) y evolución de los pacientes (P: Progresión / C: Curación / - :Desconocida).

CASOS	MAPAS ADC			EVOLUCIÓN
	VALORES MÍNIMOS ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$)	VALORES MÁXIMOS ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$)	VALORES MEDIOS ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$)	
1	0,33	1,06	0,7	P
2	0,72	1,47	1,18	P
3	0,53	1,28	0,92	P
4	0,6	1,54	0,93	P
5	1,24	1,88	1,55	C
6	0,48	1,2	0,86	C
7	0,88	1,55	1,22	C
8	0,83	0,95	0,88	C
9	0,87	1,87	1,36	P
10	0,91	1,66	1,28	-

Los valores medios de ADC oscilan entre 0,7 y 1,55. La media y la mediana de los valores medios de ADC son 1,09 y 1,06 respectivamente. Boruah DK y Gogoi B²⁹, en su reciente artículo publicado en 2021, consideran que el punto de corte de los valores medios de ADC para diferenciar entre una lesión agresiva/maligna y una lesión benigna es de $1,058 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$. En nuestro estudio, el 50% presentan valores medios de ADC por debajo del punto de corte y el 50% presentan valores medios de ADC por encima del punto de corte. No se ha observado correlación entre los valores de ADC y la evolución hacia la curación o progresión de la enfermedad.

5.1.4.3.5. RM con contraste

La RM con gadolinio intravenoso es una modalidad de imagen utilizada en 12 pacientes del estudio. La lesión se presenta con algún tipo de realce en 12 pacientes.

En el 41,67% de estos (n=5) la captación de contraste es homogénea (**Figura 16**). En la misma proporción de pacientes (n=5), la lesión capta contraste de forma heterogénea (parcheada) (41,67%). La lesión se presenta con un realce periférico englobando al periostio en 2 pacientes (16,67%) (**Figura 17**).

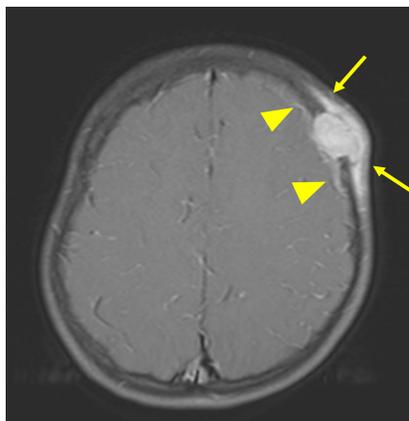


Figura 16: RM cerebral con contraste endovenoso (gadolinio): Lesión en calota frontoparietal izquierda de morfología ovoidea con abombamiento intra y extracraneal, que se realza de forma homogénea tras la administración de Gd. Engrosamiento laminar dural captante de gadolinio (cabezas de flechas) y captación perilesional en grasa subcutánea periférica (flechas).



Figura 17: RM con contraste de húmero izquierdo: Lesión en diáfisis humeral que presenta una captación de contraste periférica (flecha).

5.1.4.4. Ecografía

La ecografía se ha realizado en 7 pacientes como parte del estudio por imagen del GE. En todos los individuos (100%) la HCL se presenta como una lesión sólida con diferentes ecogenicidades internas (hipoecoicas e hiperecoicas). El estudio ecográfico permite valorar la existencia de masa de partes blandas adyacente, como ocurre en 5 pacientes (71,43%) de nuestra muestra. En los dos individuos restantes, la lesión no presenta masa de partes blandas asociada (**Figura 18**). La ecografía Doppler nos ayuda a valorar el grado de vascularización de las lesiones. En nuestro estudio, solamente un paciente (14,29%) presenta señal Doppler detectable (**Figura 19**), siendo el flujo Doppler negativo en los 6 pacientes restantes (85,71%).

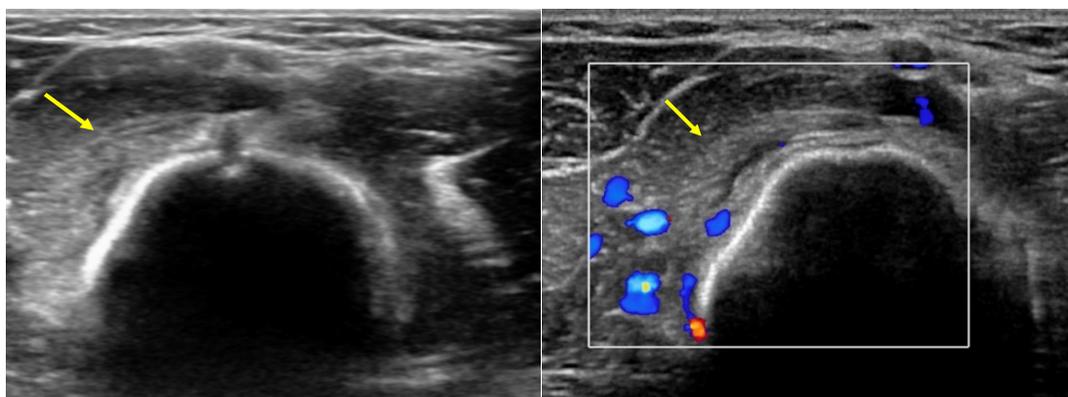


Figura 18: Ecografía diáfisis humeral: Lesión sólida con discreto engrosamiento perióstico, sin masa de partes blandas asociada ni señal Doppler detectable (flechas).

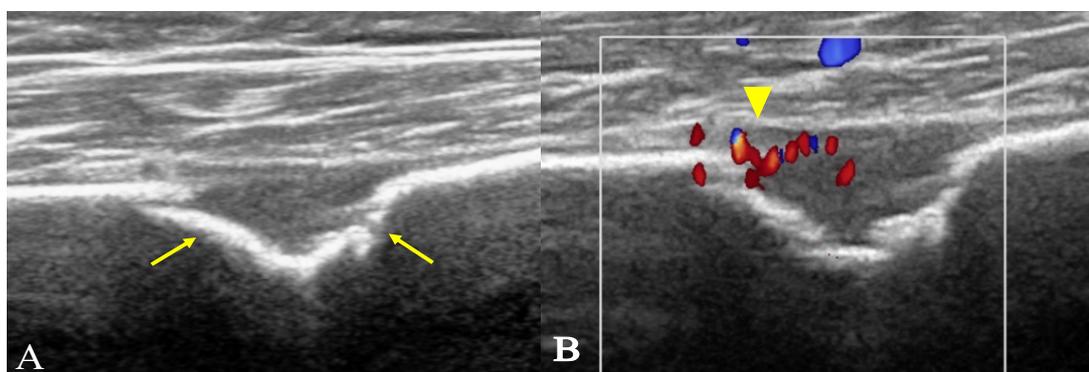


Figura 19: Ecografía diáfisis fémur: Lesión sólida con destrucción de la cortical (flechas) sin masa de partes blandas asociada (A) que presenta flujo Doppler (cabeza de flecha) en su vertiente superior (B).

5.1.4.5. PET/TC

El PET/TC es una técnica que combina ambas modalidades de imagen para obtener información anatómica y funcional (metabólica) de las lesiones.

En nuestro estudio se realiza PET/TC a 4 pacientes, confirmándose en todos ellos (100%) la intensa actividad metabólica de la HCL. (**Figuras 20 y 21**).

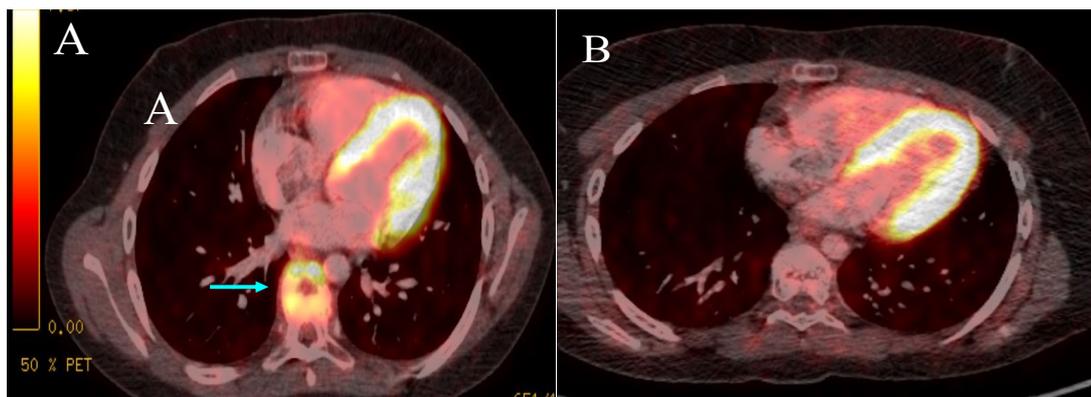


Figura 20: PET/TC columna dorsal: (A) Foco de elevada actividad metabólica localizado sobre cuerpo vertebral D7 (flecha). Ausencia de captación patológica con respuesta metabólica completa (B). Captación fisiológica del corazón en ambas imágenes.

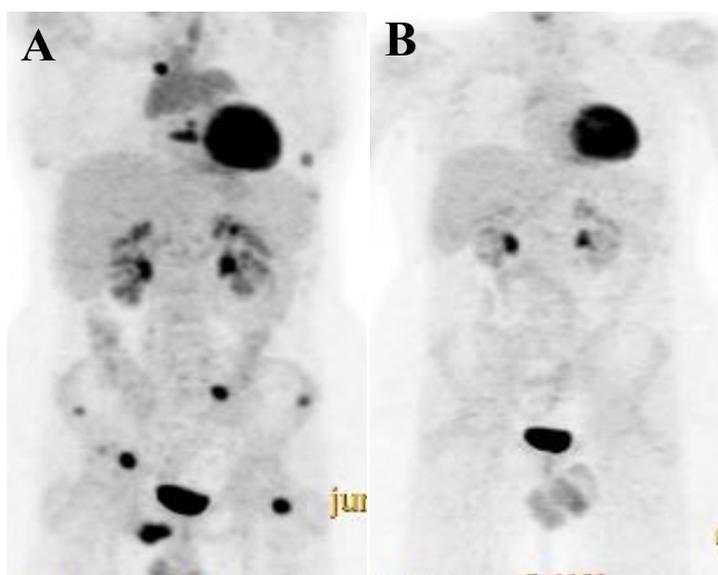


Figura 21: PET/TC cuerpo completo: Múltiples focos de captación patológica a nivel de la parrilla costal, palas iliacas izquierdas y derechas, isquion derecho y cuello femoral izquierdo (A). Ausencia de captación patológica con respuesta metabólica completa (B). Captación fisiológica en corazón, riñones y vejiga en ambas imágenes.

5.1.4.6. Gammagrafía

La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc (tecnecio 99 metaestable) es una técnica de imagen de Medicina Nuclear que se utiliza de forma complementaria para el diagnóstico de la HCL.¹⁹ Se ha realizado en 10 pacientes de nuestro estudio para valorar el grado de captación del foco de sospecha. En 5 casos (50%) se observan lesiones polioestóticas con múltiples focos hipercaptantes. (**Figura 22**). Por otro lado, en 4 casos (40%) se observan lesiones monostóticas con un único foco hipercaptante. De forma exclusiva, en un paciente del estudio (10%) no se evidencian focos de captación patológica considerándose la gammagrafía ósea normal.

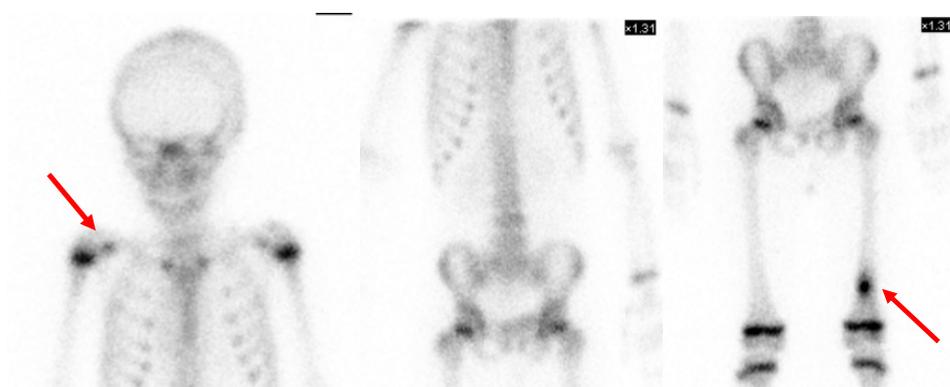


Figura 22: Gammagrafía ósea: HCL polioestótica con focos hipercaptantes a nivel de diáfisis distal del fémur izquierdo y a nivel de la apófisis coracoides derecha (flechas).

5.1.5. Diagnóstico de presunción (radiológico)

El radiólogo, una vez interpretados los hallazgos por imagen, se encarga de emitir un juicio diagnóstico. En 19 pacientes de nuestro estudio (70,37%) se ha incluido la HCL en el diagnóstico de presunción radiológico.

En los 8 pacientes restantes (29,63%) el radiólogo no la ha incluido. 6 de los juicios diagnósticos en los que no se consideró el diagnóstico de HCL fueron emitidos por radiólogos no especializados en el ámbito pediátrico. En los dos casos restantes, con informes realizados por radiólogos pediátricos, las lesiones fueron visualizadas pero no se decantaron por ningún diagnóstico en concreto.

De forma anecdótica, en un paciente de la muestra el diagnóstico se obtiene directamente mediante biopsia sin realizar ninguna prueba de imagen, razón por la cual el radiólogo no ha emitido juicio diagnóstico.

5.1.6. Diagnóstico anatomo-patológico (biopsia)

El estudio histológico e inmunohistoquímico del tejido lesional, mediante una biopsia, se ha realizado en 26 pacientes de nuestra muestra (92,9%).

El diagnóstico definitivo de HCL basado en la tinción positiva de CD1a, proteína S100 y/o CD207 (Langerina) ha sido confirmado en 24 de ellos (92,3%). Por contra, solamente dos individuos (7,7%) presentan un perfil inmunohistoquímico no definitorio de HCL. Aún así, se han incluido en la muestra, al igual que los dos casos en los que no se ha realizado biopsia, por presentar semiología de imagen, cuadro clínico y evolución compatible con HCL, descartándose otras etiologías.

5.1.7. Tratamiento

En un porcentaje elevado de pacientes de nuestra muestra (75%; n=21) se ha realizado algún tipo de actuación terapéutica adaptada a la extensión y a la gravedad de la enfermedad. En el resto de individuos (25%; n=7) se ha decidido no realizar ninguna intervención terapéutica y adoptar una actitud expectante. La quimioterapia ha sido la principal opción terapéutica utilizada en nuestros pacientes (50%; n=14), siendo el esquema basado en la asociación de VBL y prednisona el más empleado. En los 7 individuos restantes (25%) se decidió intervenir quirúrgicamente mediante una biopsia incisional, curetaje o escisión total de la lesión. La radioterapia como modalidad terapéutica no se ha utilizado en ningún paciente del estudio.

5.1.8. Evolución

Como se ha mencionado anteriormente, existen muchos factores implicados en la evolución de los pacientes, razón por la cual resulta difícil de predecir.^{9,15} En 16 pacientes de nuestra muestra (59,26%), la HCL ha progresado en el tiempo o ha presentado recidiva. Por contra, 11 pacientes (40,74%) se han curado completamente.

Así mismo, hay un paciente del estudio en el que no se ha determinado cual ha sido su evolución ya que ha sido recientemente diagnosticado.

5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

5.2.1. Relación entre el diagnóstico radiológico de presunción y el diagnóstico anatómo-patológico

Se ha diseñado un análisis multivariable para valorar la inclusión o no de la HCL dentro del diagnóstico de presunción radiológico en función de las variables de interés (localización, biopsia, RX, TC, RM, ecografía, PET/TC y gammagrafía). Para introducir las variables incluidas en la tabla bivariada, es necesario que el $p_{\text{valor}} \leq 0,15$. Sin embargo, como se puede apreciar, ninguna de ellas cumple con el criterio para ser incluidas en el análisis multivariable mediante regresión logística por lo que no ha sido posible construir dicho modelo.

Como se ha mencionado anteriormente, las pruebas de imagen son una herramienta de gran utilidad para valorar las diversas formas de presentación de la HCL.¹⁴ Sin embargo, ante la falta de especificidad de los hallazgos por imagen, es imprescindible la realización de una biopsia para confirmar el diagnóstico.⁷ Por esta razón, uno de los objetivos principales del estudio se basa en analizar el grado de correlación existente entre el diagnóstico de presunción emitido por el radiólogo y el diagnóstico definitivo, para valorar si existe algún patrón característico por imagen que ayude al radiólogo a orientar el diagnóstico de presunción de forma correcta.

5.2.2. Diferencias radiológicas según el patrón evolutivo

Se ha diseñado un análisis multivariable para valorar el patrón evolutivo de la HCL (curación completa o recidiva/recaída/progresión) en función de las variables de interés (género, edad, clínica, localización, RX, TC, RM, ecografía, PET/TC, gammagrafía, biopsia y tratamiento). Para introducir las variables incluidas en la tabla bivariada, es necesario que el $p_{\text{valor}} \leq 0,15$. Sin embargo, como se puede apreciar, ninguna de ellas cumple con el criterio para ser incluidas en el análisis multivariable mediante regresión logística por lo que no ha sido posible construir dicho modelo.

Los pacientes con HCL presentan un patrón evolutivo muy variable y en ocasiones resulta difícil de predecir.^{9,15} Los principales factores implicados en la evolución de la HCL más estudiados hasta la fecha son los siguientes: edad al momento del diagnóstico, número de órganos afectados y grado de disfunción orgánica.⁸ En lo que a las pruebas de imagen respecta, hemos analizado si existe algún hallazgo por imagen que nos pudiese orientar a la hora de predecir la evolución de la entidad (hacia la curación o progresión/recidiva), pero no hemos obtenido resultados significativos.

6. DISCUSIÓN

Según los datos de nuestro estudio la HCL es una entidad que presenta una mayor prevalencia en el género masculino y en edades comprendidas entre 1-3 años, hecho también referido en la literatura.^{7,8} La HCL es un trastorno que puede presentarse en diversas localizaciones del organismo. En nuestra revisión, la afectación ósea, en forma de Granuloma Eosinófilo, es la forma de presentación más frecuente, coincidiendo con las series publicadas. Según la última actualización de 2021 de UpToDate⁷, los huesos planos, y concretamente el cráneo, son los más afectados. Este hecho se confirma en nuestro estudio, siendo el cráneo el hueso más frecuentemente implicado (40%).

En la literatura¹⁹ aparece reflejada la importancia de realizar una anamnesis y un examen físico adecuados para orientar el diagnóstico de forma correcta. En lo que respecta a la clínica, según Stull M.A, Kransdorf MJ y Devaney KO⁶, las manifestaciones clínicas más frecuentes de presentación del GE son el dolor y la inflamación en forma de bulto o tumefacción. En nuestra muestra, la mitad de los pacientes (n=14; 50%) han debutado clínicamente con dolor, siendo este el síntoma más frecuente, seguido de la aparición de un bulto o tumefacción (n=9; 32,1%). En algunas series^{3,5}, se describen dos variantes clínicas de la HCL: enfermedad de Hand-Schuller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe. En nuestro estudio, ningún individuo presenta la triada clásica característica del HSC: diabetes insípida, exoftalmos y cráneo lacunar. Sin embargo, la HCL con afectación multisistémica (LS) se presenta en 5 individuos en forma de lesiones diseminadas hepáticas, esplénicas, cutáneas, pulmonares y óseas.

La última guía clínica actualizada por la ECHO (European Consortium for Histiocytosis)¹⁹ incide en la importancia que tiene la obtención de imágenes anatómicas multimodales para valorar cómo se presenta la HCL en los diferentes órganos. En nuestro estudio, 27 individuos (96,43%) han sido sometidos al menos a una prueba de imagen. Kilborn TN, Goodman TR y Teh J¹⁴ mencionan que la RX se considera actualmente la prueba “gold standard” para detectar las lesiones esqueléticas. En nuestra revisión, la RX se ha realizado en 20 pacientes, siendo la prueba de imagen que más se ha utilizado. Como se ha mencionado anteriormente, en la mayoría de los pacientes de la muestra (40%) el GE se presenta en la calota como una lesión lítica bien delimitada con ausencia de reacción perióstica en RX simple. En el 15% de los pacientes de nuestro estudio el GE se localiza en los huesos largos como una lesión lítica con destrucción cortical y reacción perióstica asociada. Estos hallazgos concuerdan con los descritos en la literatura^{9,17,19}. El 15% de los pacientes de nuestro estudio presenta lesiones a nivel vertebral, siendo la “vértebra plana” el hallazgo más característico. En algunas series⁹ se ha descrito una imagen típica conocida como “diente flotante”, la cual se produce por destrucción del hueso alveolar, hallazgo no objetivado en nuestra muestra por no haber ningún caso de afectación mandibular, que es más frecuente en adultos.

La segunda prueba de imagen más utilizada en nuestro estudio es la TC mediante dos modalidades distintas; TC sin contraste y TC con contraste. El 78,95% de nuestros pacientes presentan una lesión lítica con destrucción de la cortical y pequeña masa de partes blandas asociada. Estos resultados concuerdan con los hallazgos descritos en la literatura.^{6,9,14} En lo que respecta a la TC con contraste, la mitad de nuestra muestra presenta lesiones sin captación de contraste y la otra mitad tiene lesiones que se realzan tras su administración, especialmente de forma periférica englobando al periostio. Las publicaciones sobre los hallazgos del GE en la TC con contraste reflejan el realce de la masa de partes blandas tras su administración.^{6,9,14,19}

La tercera prueba de imagen más utilizada en nuestro estudio es la RM. En numerosas series,^{5,6,9,14,17,20} el GE se presenta como una lesión hipointensa en T1, hiperintensa en T2, hiperintensa con edema de partes blandas en las técnicas de supresión grasa (STIR) y con realce intenso y homogéneo pos-gadolinio. Dichos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en nuestra revisión. Sin embargo, en lo que a la técnica de

difusión (DWI) respecta, existen escasas revisiones en las que se describan cuáles son los hallazgos más típicos del GE en esta secuencia, siendo nuestro estudio uno de los que presenta más casos con esta técnica.

En nuestro trabajo, teniendo en cuenta el punto de corte de los valores medios de ADC descrito por Boruah DK y Gogoi B²⁹ ($1,058 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$) para diferenciar una lesión agresiva/maligna y una lesión benigna, el 50% presentan lesiones con valores medios de ADC por encima del punto de corte (considerado como más propio de lesiones benignas) y la otra mitad presentan lesiones con valores medios de ADC por debajo del punto de corte (mayor restricción a la difusión, considerado como más propio de lesiones agresivas/malignas).

Hay muy pocos artículos con estudios de Difusión; de hecho, un reciente estudio retrospectivo que se asemeja al nuestro, en 22 pacientes pediátricos,³⁰ no recoge datos sobre el comportamiento del GE en RM pos-contraste ni en secuencias de difusión. La presentación del GE en secuencias de difusión de nuestra muestra concuerda con los pocos casos descritos.^{31,32} Ambos artículos, con solo tres casos reseñados, describen que el GE es una entidad que presenta valores de ADC medios bajos (propios de lesiones relativamente malignas) que se correlacionan con la alta celularidad de la lesión. Cuanto mayor es la restricción a la difusión, se considera que el GE es una lesión activa, con alta densidad celular y un comportamiento agresivo en ocasiones con tendencia a la progresión. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha demostrado correlación entre los valores de ADC y la evolución favorable o desfavorable de los pacientes.

La ecografía es una técnica de imagen de gran utilidad para valorar las lesiones hepatoesplénicas en las formas de HCL multisistémicas según las publicaciones más actualizadas.⁷ Así mismo, resulta de gran ayuda para valorar las lesiones óseas y para servir de guía en la obtención de biopsias. Por otro lado, la ecografía es útil para realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras entidades, como por ejemplo el Sarcoma de Ewing. A diferencia del GE, el Sarcoma de Ewing presenta mayor destrucción cortical y masa de partes blandas más prominente, hallazgos que permiten a los radiólogos orientar el caso hacia un diagnóstico u otro (Sarcoma de Ewing versus GE).

En la mayoría de los pacientes de nuestro estudio el GE óseo se presenta ecográficamente como una lesión sólida con diferentes ecogenicidades internas (hipoecoicas e hiperecoicas), con pequeña masa de partes blandas adyacente y flujo Doppler negativo. La mayoría de publicaciones,^{7,14,16,19} describen los hallazgos ecográficos más frecuentes de presentación de la HCL a nivel gastrointestinal. El único artículo revisado en el que se describen los hallazgos más típicos del GE óseo en la ecografía es el publicado por Zaveri J, La Q, Yarmish G, et al¹⁷. Estos describen que el GE óseo se manifiesta habitualmente como una lesión isoecogénica, pero no hacen mención a la masa de partes blandas ni a la señal Doppler. Resultaría de gran utilidad contar con un estudio más completo sobre la presentación del GE óseo en la ecografía, dado que al ser inocua, barata y ampliamente disponible podría ser utilizada como una técnica de estudio inicial en la mayoría de los Servicios de Radiodiagnóstico.

Huynh KN y Nguyen BaD³³, en su reciente artículo publicado en 2021, mencionan que el PET/TC es una técnica de Medicina Nuclear muy útil para identificar las lesiones metabólicamente activas que no son identificadas con modalidades de imagen convencionales. A su vez, el PET/TC permite valorar el grado de afectación de la HCL en todo el cuerpo así como evaluar la respuesta al tratamiento de forma precoz. En nuestra muestra, al igual que en las series descritas, se confirma la intensa actividad metabólica de la HCL en distintas localizaciones (cráneo, costillas, columna, pelvis y huesos largos). En lo que respecta a la respuesta terapéutica, los estudios por PET/TC en nuestro trabajo reflejan tanto focos de captación patológica en forma de recaída ósea como focos sin captación patológica con respuesta metabólica completa.

Por otro lado, en un porcentaje elevado de nuestros pacientes (90%) se observan focos hipercaptantes únicos o múltiples en la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc. Este hecho coincide con los hallazgos descritos en la literatura^{3,6,17}. Cabe mencionar que según la última guía clínica actualizada por la ECHO (European Consortium for Histiocytosis),¹⁹ la gammagrafía presenta menor sensibilidad que la radiografía, especialmente en la columna y la pelvis, razón por la cual debe utilizarse de forma complementaria para el diagnóstico de la HCL.

Las principales opciones terapéuticas descritas en la literatura⁶ son la cirugía (biopsia incisional, curetaje o escisión local), la quimioterapia, la radioterapia y la actitud expectante. En nuestra revisión, en el 75% de individuos se ha realizado algún tipo de actuación terapéutica y en el 25% se ha adoptado una actitud expectante. El tratamiento más utilizado en nuestros pacientes ha sido la quimioterapia a base de VBL y prednisona, considerándose actualmente el esquema terapéutico de primera línea.²³ La segunda opción terapéutica más utilizada en nuestro estudio ha sido la cirugía mediante biopsia o escisión total de la lesión. La radioterapia, en cambio, no se ha utilizado como modalidad terapéutica en ningún paciente analizado. De hecho, en algunas series¹⁹ se ha descrito la tendencia a evitar la radioterapia en la infancia debido a su potencial para inducir neoplasias secundarias.

En 19 pacientes de la muestra (70,37%) el radiólogo ha incluido la HCL en el diagnóstico de presunción. De todos ellos, en 10 casos la HCL se planteó como posibilidad diagnóstica única, mientras que en los 9 pacientes restantes, el radiólogo sugirió otras posibilidades diagnósticas además de la HCL: Sarcoma de Ewing, leucemia, metástasis de neuroblastoma, osteomielitis, quiste epidermoide y rhabdomyosarcoma entre otras. Estos resultados sugieren que existen patrones característicos por imagen que ayudan a los radiólogos a plantearse la HCL como posible diagnóstico de presunción en la mayoría de los casos (ejemplos, lesión lítica bien delimitada sin reacción perióstica en RX craneal y “vértebra plana” en RX de columna dorsal.)

Por otro lado, la HCL no se ha incluido en el diagnóstico diferencial en 8 pacientes de la muestra (29,63%). En la mayoría de estos pacientes (n=7, 87,5%) los radiólogos detectaron la lesión, pero no incluyeron la HCL como posible etiología. Como caso excepcional, en un individuo de la muestra los radiólogos no visualizaron la lesión, pasándola por alto. 6 de los juicios diagnósticos en los que no se consideró el diagnóstico de HCL fueron emitidos por radiólogos no especializados en el ámbito pediátrico. En los dos casos restantes, con informes realizados por radiólogos pediátricos, las lesiones fueron visualizadas pero no se decantaron por ningún diagnóstico en concreto.

Las localizaciones más conflictivas para los radiólogos a la hora de emitir un juicio diagnóstico (al analizar la RX simple) en nuestro estudio han sido, por orden de frecuencia, la columna vertebral, el cráneo y la pelvis. En cambio, en las lesiones localizadas en los huesos largos el radiólogo ha tenido menor dificultad para analizarlas y para incluir la HCL dentro del diagnóstico diferencial. Este hecho podría deberse a una mejor definición y visualización de las lesiones a este nivel. Con los datos analizados en nuestra muestra podemos deducir que los radiólogos se plantean la HCL como posible diagnóstico diferencial en porcentaje elevado (70,37%) de pacientes y que en la mayoría de los casos (n=6) en los que no se incluye la HCL dentro del diagnóstico de presunción radiológico, las imágenes han sido interpretadas por radiólogos no especializados en el ámbito pediátrico.

Como se ha mencionado anteriormente, el pronóstico de los pacientes con HCL es variable y en ocasiones difícil de predecir.^{9,15} Según Lomoro P, Simonetti I, Vinci G, et al²⁵, la HCL-SS con afectación única o multifocal de un órgano/sistema, especialmente con afectación ósea exclusiva, presenta un buen pronóstico ya que muchas de las lesiones regresan de forma espontánea. Sin embargo, en nuestro estudio, 16 pacientes (59,26%) que presentan la entidad localizada en el hueso, ya sea de forma única o multifocal, presentan una evolución tórpida en forma de progresión o recidiva. Este hecho podría tener relación con la existencia de alguna mutación genética que se asocia con un fenotipo de mayor gravedad y con un elevado riesgo de recaída, como puede ser la mutación de BRAF V600E para la cual existen nuevas terapias dirigidas.⁸

Podría deducirse que la presencia de ciertos hallazgos por imagen indica que la HCL se comporta como una patología agresiva con un pobre pronóstico. Hipotéticamente, los pacientes que presentan valores de ADC medios más bajos tendrían una mayor tendencia a la progresión. Sin embargo, nuestros resultados no han demostrado esta hipótesis probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Por este motivo, se requeriría realizar un estudio con un mayor tamaño muestral para valorar si existe correlación entre los valores de ADC y el patrón evolutivo de los pacientes.

Los principales hallazgos por imagen que podrían sugerir agresividad/recurrencia según lo que se postula en la literatura son los siguientes: reacción perióstica discontinua, masa de partes blandas asociada, destrucción cortical, restricción a la

difusión, flujo Doppler positivo y la intensa actividad metabólica. De hecho, Monroc M, Ducou le Pointe H y Haddad S³⁴ describen en sus series que la presencia de masa de partes blandas se correlaciona con la actividad de la lesión; correspondiendo a una lesión en fase incipiente si la masa de partes blandas es extensa y a una lesión en fase intermedia si está localizada.

Por último, en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna variable que asocie de manera estadísticamente significativa las características de imagen con el patrón evolutivo de la enfermedad.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones. La principal de ellas se relaciona con el tamaño muestral (n=28). El número limitado de pacientes analizados nos impide valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables de interés así como la construcción de un modelo de regresión logística. En segundo lugar, es importante destacar que los hallazgos descritos en las pruebas de imagen dependen del radiólogo que las informa. En nuestro caso, los informes han sido emitidos por múltiples radiólogos de diferentes ámbitos (centros ambulatorios y hospitales terciarios) y de diferentes especialidades (radiólogos pediátricos y radiólogos especializados en otras áreas). Finalmente, al tratarse de un estudio retrospectivo, podría incluir sesgos y datos incompletos con menor fiabilidad.

8. CONCLUSIONES

El granuloma eosinófilo óseo es la forma más frecuente de presentación de la HCL, siendo el cráneo la localización más común. Los niños afectados suelen debutar clínicamente con dolor e inflamación en forma de bulto o tumefacción.

Las pruebas de imagen son una herramienta de gran utilidad en el enfoque diagnóstico de la histiocitosis. La RX es la técnica de elección a la hora de valorar una lesión ósea en la edad pediátrica. Aunque no existen hallazgos radiológicos patognomónicos, algunos patrones sugieren la HCL como diagnóstico de presunción (ejemplos, lesión lítica bien delimitada sin reacción perióstica en RX craneal y “vértebra plana” en RX de columna dorsal).

En la mayoría de pacientes, al evaluar las RX simples, los radiólogos incluyen la HCL en el diagnóstico diferencial. En el pequeño número de casos en los que no se considera la HCL como posibilidad, la mayor parte de las veces el juicio diagnóstico ha sido emitido por radiólogos generales, no por radiólogos especializados en el ámbito pediátrico.

En nuestro estudio no se ha observado ninguna variable que presente diferencias estadísticamente significativas entre las características por imagen y la evolución clínica. Para comprobar si las tendencias observadas en algunas variables pudieran ser significativas se requeriría realizar un estudio con un mayor tamaño muestral.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood*. 1994; 84(9):2840-53.
2. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Tejidos conjuntivos/de sostén. En: Wheater. *Histología funcional*. 6a ed. Elsevier; 2014. p. 65-81.
3. Kannan K, Alwithanani N, Salama M, Kumar M, Uthappa R, Ahamed M. Eosinophilic granuloma in jaw bone: A rare pediatric case report. *Ethiop J Health Sci*. 2016; 26(5): 487-90.
4. Gómez AM, Lotero V, Martínez P, Ramírez O. Histiocitosis de células de Langerhans. Descripción de 10 casos. *Rev CES Med*. 2013; 27(2): 177-84.
5. Huang WD, Yang XH, Wu ZP, Huang Q, Xiao JR, Yang MS, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents and adults. *The Spine Journal*. 2013; 13(9):1108-17.
6. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *RadioGraphics*. 1992; 12(4):801-23.
7. McClain KL, Goyal G. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. *UpToDate.com* 2021 [Acceso 27 Dic. 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis>

8. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr.* 2019; 15(6):536-45.
9. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol.* 2005; 35(2):103-15.
10. Gasent Blesa JM, Alberola Candel V, Solano Vercet C, Laforga Canales J, Semler C, Pérez Antolí MR, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10:688-96.
11. Morán Villaseñor E, Durán McKinster C, Orozco Covarrubias L, Palacios López C, Sáez-de-Ocáriz M, García Romero MT. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. *Dermatología CMQ.* 2017; 16(1):36-44.
12. Angelini A, Mavrogenis AF, Rimondi E, Rossi G, Ruggieri P. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Trumatol.* 2017; 18(2):83-90.
13. Ngu BB, Khanna J, Khanna AJ, Pak SS, McCarthy E.F, Sponseller PD. Eosinophilic granuloma of the atlas presenting as torticollis in a child. *SPINE.* 2004; 29(5):98-100.
14. Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol.* 2003; 58(4):269-78.
15. Park H, Nishino M, Hornick JL, Jacobsen ED. Imaging of histiocytosis in the era of genomic medicine. *RadioGraphics.* 2019; 39(1):95-114.
16. Wong A, Ortiz-Neira CL, Reslan WA, Sharon R, Pinto-Rojas A, Kaura D, et al. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol.* 2006; 36(10):1105-7.
17. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: A radiologic review of histiocytic disorders. *RadioGraphics.* 2014; 34(7):2008-24.

18. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H, CNS LCH Co-operative Group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 2005; 128(4):829-38.
19. Svojgr K, Minkov M. Standard clinical practice recommendations for pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis. ERN PaedCan and SIOP Europe. 2021.
20. Gómez Alonso MI, Martínez León MI, Weil Lara B. Histiocitosis pediátrica. Revisión actualizada. En: 35 Congreso Nacional SERAM Vol.1 Núm 1; 19-26 mayo 2021; Edición Virtual.
21. Raissaki M, Demetriou S, Spanakis K, Skiadas C, Katzilakis N, Velivassakis EG, et al. Multifocal bone and bone marrow lesions in children — MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(3):342-60.
22. Udayasankar UK, Alazraki AL, Simoneaux SF. Role of PET/CT in congenital histiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2010; 40(1):57-61.
23. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(2):175-84.
24. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013; 121(25):5006-14.
25. Lomoro P, Simonetti I, Vinci G, Fichera V, Tarotto L, Trovato P, et al. Secondary aneurysmal bone cyst in Langerhans cell histiocytosis: Case report, literature review. *Eur. J. Radiol Open*. 2019; 6:97-100.
26. Yeh EA, Greenberg J, Abla O, Longoni G, Diamond E, Hermiston M, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: Current views and new vistas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(1):267-84.
27. Vilanova Busquets JC, Luna Alcalá A. Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM difusión. Actualizaciones SERAM. L&C Diseño; 2012.

28. Vallejo Desviat P, Martínez De Vega V, Recio Rodríguez M, Jiménez De La Peña M, Carrascoso Arranz J. Difusión en resonancia magnética en el estudio de las lesiones hepáticas. *Cir Esp*. 2013; 91(1):9-16.
29. Boruah DK, Gogoi B, Patni RS, Sarma K, Hazarika K. Added value of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance imaging in differentiating musculoskeletal tumors using sensitivity and specificity: A retrospective study and review of literature. *Cureus*. 2021; 13(1):1-16.
30. Zhang X, Zhou J, Chai X, Chen G, Guo B, Ni L, et al. The application of x-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging on 22 pediatric Langerhans cell histiocytosis patients with long bone involvement. A retrospective analysis. *Medicine*. 2018; 97(17):1-6.
31. Emara MM, Nada A, Hawana MA, Elazab MS, Shokry AM. Diffusion-Weighted Magnetic resonance imaging value in the detection and differentiation of bone tumors and tumor-like lesions. *Erciyes Med J*. 2019; 41(2):141-7.
32. Ginat DT, Mangla R, Yeane G, Johnson M, Ekholm S. Diffusion-Weighted Imaging for differentiating benign from malignant skull lesions and correlation with cell density. *AJR*. 2012; 198(6):597-601.
33. Huynh KN, Nguyen BaD. Histiocytosis and neoplasms of Macrophage-dendritic cell lineages: multimodality imaging with emphasis on PET/CT. *Radiographics*. 2021; 41(2):576-94.
34. Monroc M, Ducou le Pointe H, Haddad S, Josset P, Montagne JP. Soft tissue signal abnormality associated with eosinophilic granuloma. Correlation of MR imaging with pathologic findings. *Pediatr Radiol*. 1994; 24(5):328-32.

ANEXO 2:

Variables		TOTAL N=27	Inclusión de HCL N=18	No inclusión de HCL N=9	p	N	
Localización (N;%)	Hueso	22 (81,5)	14 (77,8)	8 (88,9)	0,64	27	
	Multisistémica	5 (18,5)	4 (22,2)	1 (11,1)			
Biopsia (N;%)	Si ; positiva	23 (92,0)	14 (87,5)	9 (100)	0,52	25	
	Si; negativa	2 (8,00)	2 (12,5)	0 (0)			
RX (N;%)	Lesión lítica	No	5 (25,0)	3 (18,8)	2 (50,0)	0,25	20
		Si	15 (75,0)	13 (81,2)	2 (50,0)		
	Reacción perióstica	No	16 (80,0)	13 (81,2)	3 (75,0)	1	20
		Si	4 (20,0)	3 (18,8)	1 (25,0)		
TC sin contraste(N;%)	Lesión lítica	4 (21,05)	4 (21,05)	0 (0)	0,6	19	
	Lesión lítica con reacción perióstica	15 (78,95)	11 (61,11)	4 (44,44)			
TC con contraste (N;%)	Realce difuso	1 (16,7)	1 (20,0)	0 (0)	1	6	
	Realce periférico / periostio	2 (33,3)	2 (40,0)	0 (0)			
	No realce	3 (50,0)	2 (40,0)	1 (100)			
RM T1 (N;%)	Hipointensa	9 (60,0)	7 (63,6)	2 (50,0)	0,69	15	
	Intensidad intermedia	5 (33,3)	3 (27,3)	2 (50,0)			
	Hiperintensa heterogénea	1 (6,67)	1 (9,09)	0 (0)			
RM T2 (N;%)	Hipointensa	2 (12,5)	1 (8,33)	1 (25,0)	0,86	16	
	Intensidad intermedia	4 (25,0)	3 (25,0)	1 (25,0)			
	Hiperintensa homogénea	3 (18,8)	3 (25,0)	0 (0)			
	Hiperintensa heterogénea	7 (43,8)	5 (41,7)	2 (40,0)			
RM Supresión grasa (N;%)	Edema	13 (100)	10 (100)	3 (100)	.	13	
RM Difusión (N;%)	ADC < 1,058 x 10-3 mm2/seg	5 (50,0)	4 (22,2)	1(11,1)	1	10	
	ADC > 1,058 x 10-3 mm2/seg	5 (50,0)	4 (22,2)	1 (11,1)			
RM con contraste (N;%)	Realce homogéneo	5 (41,7)	3 (37,5)	2 (40,0)	1	12	
	Realce heterogéneo	5 (41,7)	3 (37,5)	2 (40,0)			
	Realce periférico	2 (16,7)	1 (12,5)	1 (25,0)			
Ecografía (N;%)	Sólido	7 (100)	7 (100)	0 (0)	.	7	
	Doppler	-	6 (85,7)	6 (85,7)			0 (0)
		+	1 (14,3)	1 (14,3)			0 (0)
	Masa de partes blandas	Si	2 (28,6)	2 (28,6)			0 (0)
No		5 (71,4)	5 (71,4)	0 (0)			
Gammagrafía (N;%)	Sin hallazgos	1 (10,0)	1 (16,7)	0 (0)	0,19	10	
	Monostótica	4 (40,0)	1 (16,7)	3 (75,0)			
	Poliostótica	5 (50,0)	4 (66,7)	1 (25,0)			
PET / TC (N;%)	Actividad (+)	4 (100)	3 (100)	1 (100)	.	4	

Anexo 2: Tabla bivariada clasificando a los pacientes según el diagnóstico de presunción.

ANEXO 3:

Variables		TOTAL N=27	Curación N=11	Recidiva Recaída Progresión N=16	p	N
Género (N; %)	Masculino	16 (59,3)	6 (54,5)	10 (62,5)	0,71	27
	Femenino	11 (40,7)	5 (45,5)	6 (37,5)		
Edad. Mediana [p25;p75]		5 [2,79; 10,8]	7.58 [4,75;10,7]	4.50 [2,54;11,1]	0,693	27
Clínica (N; %)	Dolor	13 (48,1)	6 (54,5)	7 (43,8)	0,925	27
	Bulto	9 (33,3)	3 (27,3)	6 (37,5)		
	Lesiones cutáneas	2 (7,41)	1 (9,09)	1 (6,25)		
	Variada	3 (11,1)	1 (9,09)	2 (12,5)		
Localización (N;%)	Hueso	21 (77,8)	9 (81,8)	12 (75,0)	1	27
	Piel	1 (3,70)	0 (0)	1 (6,25)		
	Multisistémica	5 (18,5)	2 (18,2)	3 (18,8)		
RX (N;%)	Lesión lítica	No	5 (26,3)	2 (22,2)	1	19
		Si	14 (73,7)	7 (77,8)		
	Reacción perióstica	No	15 (78,9)	7 (77,8)	1	19
		Si	4 (21,1)	2 (22,2)		
TC sin contraste(N;%)	Lesión lítica	4 (21,05)	1 (9,09)	3 (18,75)	1	18
	Lesión lítica con reacción perióstica	15 (78,95)	5 (45,45)	10 (62,5)		
TC con contraste (N;%)	Realce difuso	1 (20,0)	0 (0)	1 (33,3)	1	5
	Realce periférico	1 (20,0)	0 (0)	1 (33,3)		
	No realce	3 (60,0)	2 (100)	1 (33,3)		

RM T1 (N;%)	Hipointensa		9 (64,3)	4 (100)	5 (50,0)	0,305	14		
	Intensidad intermedia		4 (28,6)	0 (0,00)	4 (40,0)				
	Hiperintensa heterogénea		1 (7,14)	0 (0,00)	1 (10,0)				
RM T2 (N;%)	Hipointensa		2 (13,3)	1 (20,0)	1 (10,0)	0,465	15		
	Intensidad intermedia		4 (26,7)	1 (20,0)	3 (30,0)				
	Hiperintensa homogénea		3 (20,0)	2 (40,0)	1 (10,0)				
	Hiperintensa heterogénea		6 (40,0)	1 (20,0)	5 (50,0)				
RM Supresión grasa (N;%)	Edema		12 (100)	6 (100)	6 (100)	.	12		
RM Difusión (N;%)	ADC < 1,058 x 10 ⁻³ mm ² /seg		5 (50,0)	2 (18,2)	3 (18,8)	1	9		
	ADC > 1,058 x 10 ⁻³ mm ² /seg		5 (50,0)	2 (18,2)	2 (12,5)				
RM con contraste (N;%)	Realce homogéneo		5 (41,7)	2 (66,7)	3 (33,3)	1	12		
	Realce heterogéneo		5 (41,7)	1 (33,3)	4 (44,4)				
	Realce periférico		2 (16,7)	0 (0,00)	2 (22,2)				
Ecografía (N;%)	Sólido		6 (100)	4 (100)	2 (100)	0,467	6		
	Doppler	-	5 (83,3)	3 (75,0)	2 (100)			1	6
		+	1 (16,7)	1 (25,0)	0 (0)				
	Masa de partes blandas	Si	2 (33,3)	2 (50,0)	0 (0)			0,467	6
No		4 (66,7)	2 (50,0)	2 (100)					
Gammagrafía (N;%)	Sin hallazgos		1 (10,0)	0 (0)	1 (16,7)	1	10		
	Monostótica		4 (40,0)	2 (50,0)	2 (33,3)				
	Poliostótica		5 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)				
PET / TC (N;%)	Actividad (+)		4 (100)	0 (0)	4 (100)	.	4		
Biopsia (N;%)	Si ; positiva		23 (92,0)	10 (100)	13 (86,7)	0,5	25		
	Si; negativa		2 (8,00)	0(0)	2 (13,3)				
Tratamiento (N;%)	Cirugia	No	20 (74,1)	8 (72,7)	12 (75,0)	1	27		
		Si	7 (25,9)	3 (27,3)	4 (25,0)				
	Quimioterapia	No	13 (48,1)	6 (54,4)	7 (43,8)	0,873	27		
		Si	14 (51,9)	5 (45,5)	9 (56,2)				
	Radioterapia	No	27 (100)	11 (100)	16 (100)	.	27		

Anexo 3: Tabla bivariada clasificando a los pacientes según evolución.