

PROTOCOLO CLÍNICO  
**HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS  
EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS**

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2020

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>HCL</b>	Histiocitosis de células de Langerhans
<b>BRAF</b>	<i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>HCL-SS</b>	Histiocitosis de células de Langerhans unisistémica
<b>HCL-P</b>	Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
<b>HCL-MS</b>	Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica
<b>OR</b>	Órgano de riesgo

## RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

### **Sylvia Santander**

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación  
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud

### **Sergio Becerra**

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica, Mg. en Administración en Salud  
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores  
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud

## COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR

### **Juvenal Ríos**

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular  
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores  
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud

## COORDINADOR CLÍNICO

### **Claudia Gajardo**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología,  
Unidad Hematología, Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Hematología

## PANEL DE EXPERTOS Y REVISORES

### **Camila Peña**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología  
Unidad Hematología, Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Hematología

### **Ximena Valladares**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología  
Unidad Hematología, Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Hematología

### **Alejandra Barahona**

Químico Farmacéutico, Magister en Farmacia Oncológica  
Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Química y Farmacia Oncológica

**Pablo Villegas**

Médico Cirujano, Especialista en Anatomía Patológica  
Unidad de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Anatomía Patológica

**Tomas Merino**

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica, Mg. en Ed. Médica  
Departamento de Hemato-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica

**COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS****María Soledad Undurraga**

Médico Cirujano, Especialista en Hematología  
Hospital del Salvador  
Past President Sociedad Chilena de Hematología

## 1. INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, que se caracteriza por la proliferación clonal de células dendríticas derivadas de la médula ósea que puede afectar cualquier órgano o sistema. Habitualmente está asociada a mutaciones, que en cerca de la mitad de los casos involucran el gen BRAF (1, 2, 3). En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se le reconoce como una neoplasia hematológica dentro de la categoría de las neoplasias mieloides (3). La incidencia anual es de 2 a 5 casos por 1 millón de habitantes en población pediátrica, mientras que en adultos es aproximadamente de 1 a 2 casos por 1 millón (3,4).

La mayoría de los conocimientos en diagnóstico y tratamiento provienen de estudios pediátricos. No existen pautas internacionales universalmente aceptadas para pacientes adultos con HCL. Basados en la literatura disponible hasta diciembre de 2012 y en la experiencia del grupo internacional de clínicos académicos expertos reconocidos en el campo de los trastornos histiocíticos, bajo el nombre del grupo *Euro-Histio-Net*, se establecieron las primeras recomendaciones para el manejo de HCL en adultos.

## 2. PROTOCOLO ANTERIOR

No existe protocolo anterior

## 3. OBJETIVO

Entregar sugerencias, recomendaciones y esquemas unificados, respecto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de HCL, basados en la mejor evidencia científica disponible.

## 4. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento de la HCL.

## 5. PÚBLICO OBJETIVO

Equipos de hemato-oncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

## 6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

**Claudia Gajardo, Ximena Valladares, Alejandra Barahona, Pablo Villegas y Tomás Merino**, declaran no presentar conflicto de interés.

**Camila Peña** declara financiamiento viajes a congresos científicos y cursos de actualización en hematología por ROCHE, NOVARTIS, TECNOFARMA, JANSSEN, BIOTOSCANA, honorarios presentación en reunión científica JANSSEN, honorarios consultorías ROCHE y PFIZER.

**María Soledad Undurraga** declara financiamiento para asistencia a cursos y congresos por ROCHE, ABBVIE, BMS, NOVARTIS.

## 7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en PubMed ocupando las palabras clave *“langerhans cell histiocytosis”*. Se consideraron revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos y revisiones narrativas de expertos, se seleccionaron preferencialmente aquellos trabajos publicados del 2010 en adelante. Además, se ocuparon las guías y recomendaciones vigentes de la *“Histiocyte Society”* y se adaptaron a la realidad nacional.

## 8. SOSPECHA CLÍNICA

La sintomatología depende de los órganos afectados, pudiendo ser cualquier órgano o sistema. Los sitios más comúnmente involucrados son: hueso (80%), piel (33%) y glándula pituitaria (25%). Otros órganos comprometidos son hígado (15%), bazo (15%), médula ósea (15%), pulmón (15%), linfonodos (5-10%) y sistema nervioso central (SNC) (2-4%) (5). La afección de pulmón puede ser en forma simultánea o consecutiva con otros órganos, sin embargo, la presentación aislada es la que ocurre más frecuentemente en adultos y puede progresar con compromiso multisistémico (5).

Los órganos o sistemas en los que la enfermedad puede causar la muerte están bien definidos y se denominan órganos de riesgo. El principal órgano de riesgo es el sistema hematológico, que casi siempre está asociado con la afectación del bazo y el hígado. El curso clínico es variable, desde autolimitado a rápidamente progresivo (5).

## 9. CLASIFICACIÓN

Dependiendo del compromiso se clasifican (6,7) de la siguiente manera;

### 1. Unisistémica o localizada (HCL-SS): un órgano/sistema involucrado, que puede ser unifocal o multifocal.

- Hueso
- Piel
- Ganglio linfático
- Hipófisis/SNC
- Pulmonar o primaria pulmonar (HCL-P)
- Otros órganos

### 2. Multisistémica (HCL-MS): 2 o más órganos/sistemas involucrados.

- Con compromiso de órganos de riesgo
- Sin compromiso de órganos de riesgo

Definiciones (6,7) de compromisos de órgano:

**1. Órganos de riesgo (OR):** el compromiso del sistema hematopoyético, bazo, hígado o SNC indican un pronóstico menos favorable. Aunque esto nunca se ha probado para adultos, los análisis retrospectivos de los registros disponibles y la experiencia de los expertos respaldan la existencia de los “órganos de riesgo” mencionados anteriormente.

**2. Sitios especiales y compromiso óseo de “riesgo-SNC”:** corresponde a sitios anatómicos críticos en que la terapia local puede ser riesgosa, por lo que en niños se justifica la terapia sistémica. Dentro de éstos, se consideran las lesiones óseas vertebrales con extensión intraespinal o lesiones óseas craneofaciales con compromiso de tejidos blandos, como huesos de la órbita, mastoides, esfenoides o temporales.

**3. Disfunción endocrina:** la HCL muestra una predilección por la región hipotálamo-hipofisaria produciendo deficiencias hormonales. La diabetes insípida (DI) es la más común, pudiendo preceder al diagnóstico o desarrollarse durante el curso de la enfermedad. La deficiencia de gonadotropina es la segunda más frecuente presentándose como trastornos menstruales en las mujeres y disminución de la libido en los hombres. Otras son deficiencia de ACTH, TSH y panhipopituitarismo.

**4. HCL neurodegenerativa:** la HCL puede presentar lesiones neurodegenerativas en cerebelo y/o tronco encefálico que son histopatológicamente diferentes a las lesiones típicas de masa de HCL. Estas lesiones carecen de histiocitos CD1a (+) y tienen linfocitos CD8 (+) infiltrantes. Puede ser asintomática o manifestarse por signos clínicos que van desde disartria, temblor leve, disfagia y espasticidad motora hasta ataxia pronunciada, trastornos del comportamiento y enfermedad psiquiátrica grave (6,7).

## 10. DIAGNÓSTICO

### 10.1. Historia clínica

Los pacientes con HCL a menudo son asintomáticos o tienen síntomas leves. Los más comunes son disnea, tos, dolor óseo, crecimiento anormal de tejido blando sobre el hueso afectado, erupción cutánea, prurito, polidipsia y linfadenopatías. Los síntomas adicionales son: fatiga, debilidad generalizada, pérdida de peso, sudoración nocturna, náuseas y fiebre (6).

Se debe investigar antecedentes de eccema “idiopático”, enfermedad tiroidea, diabetes insípida, quistes pulmonares, neumotórax y lesiones óseas (6).

### 10.2. Examen físico

Es necesario un examen físico completo. Se debe revisar la piel y membranas mucosas visibles. En pacientes que presenten neuro-miopatía o deterioro cognitivo son útiles las investigaciones neurológicas y/o psicológicas complementarias (6).

### 10.3. Histopatología

Se recomienda en todos los casos hacer biopsia del sitio comprometido, especialmente en los pacientes candidatos a terapia sistémica (7).

Desde el punto de vista morfológico, es clave la infiltración por histiocitos patológicos. En la práctica habitual, la detección de los gránulos de Birbeck por microscopía electrónica ha sido ampliamente reemplazada por la detección de la expresión de los marcadores CD1a y CD207 (langerina) (7). Se consideran criterios diagnósticos definitivos la evidencia de células de Langerhans con expresión de estos dos marcadores (7).

También se puede plantear el diagnóstico presuntivo o compatible basado sólo en hallazgos clínico-radiológicos. Sin embargo, se recomienda ajustarse a los criterios expuestos en tabla 1 (6).

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Definitivos	Presuntivos
Basado en evidencia clínica - patológica de al menos uno de los siguientes; CD207+ CD1a+ Presencia de gránulos de Birbeck en microscopía electrónica	Basado en evidencia clínica - radiológica

## 10.4. Exámenes complementarios

### 10.4.1. Obligatorios

- Hemograma VHS
- Perfil bioquímico
- Pruebas de coagulación
- Función tiroidea
- Osmolaridad urinaria/electrolitos urinarios
- Tomografía computarizada (TAC) ósea de dosis baja. Si no está disponible, realizar radiografía de cráneo y serie ósea
- TAC de tórax de alta resolución
- Biopsia del órgano involucrado
- Mielograma y biopsia de médula ósea (6)

### 10.4.2. Opcionales

- Resonancia nuclear magnética cerebral
- Tomografía computarizada con emisión de positrones (PET CT) (6)

## 11. TRATAMIENTO

### 11.1. Consideraciones generales

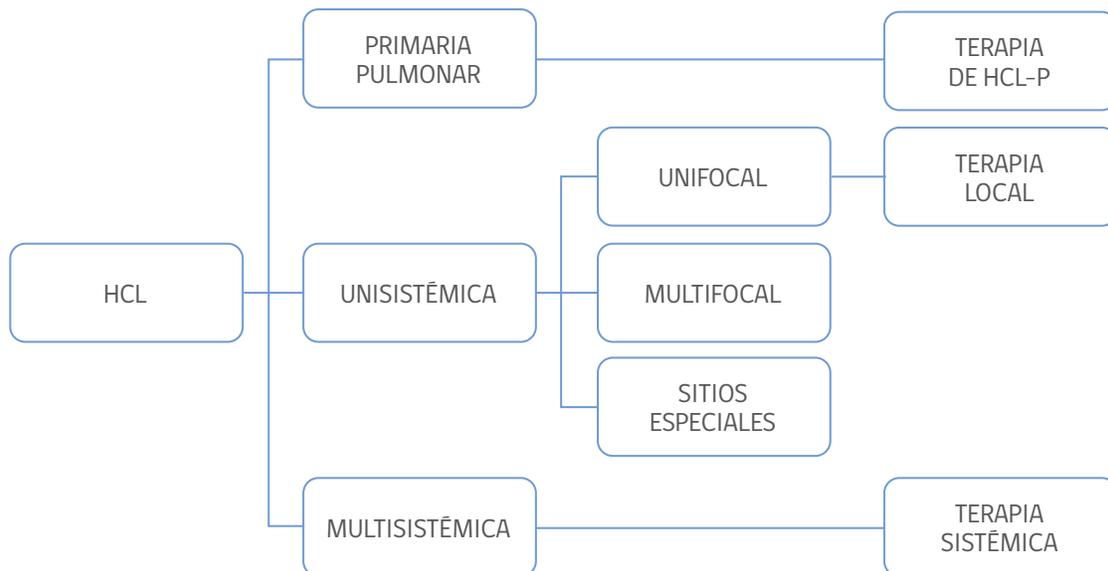
La mayoría de los conocimientos en el tratamiento provienen de estudios en niños. Los protocolos pediátricos son menos efectivos y, a veces, más tóxicos en los adultos. La literatura publicada sobre casos de HCL en adultos carece de una discusión exhaustiva sobre las diferencias entre pacientes pediátricos y adultos, y no hay recomendaciones para la evaluación y terapias comparativas (6,8).

Para llenar este vacío, varios expertos en este campo cooperaron para desarrollar las primeras recomendaciones para el manejo de pacientes adultos con HCL. Sobre la base de la literatura disponible hasta diciembre de 2012, se establecieron las recomendaciones de un panel de expertos bajo el nombre de *Euro-Histio-Net* (6). En 2017 se hizo una revisión de los tratamientos usados (9).

El descubrimiento de las mutaciones BRAF ha cambiado la estrategia terapéutica. En un estudio pediátrico francés, la tasa de respuesta a la quimioterapia de primera línea con vinblastina/esteroides fue menor en pacientes con mutaciones BRAF que en pacientes sin la mutación (11). Por lo que actualmente se están investigando estrategias terapéuticas que incluyen inhibidores de BRAF.

El tratamiento varía dependiendo del sitio y extensión de la enfermedad (figura 1) (6).

**FIGURA 1. MANEJO DE LA HISTIOCIOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN ADULTOS**



## 11.2. Terapia local

Se recomienda terapia local en los siguientes casos.

### A. HCL-SS ósea unifocal sin compromiso de “sitios especiales”

La modalidad depende de la localización, tamaño y sintomatología.

- Biopsia o curetaje es adecuada para realizar el diagnóstico histopatológico e iniciar un proceso de curación. La escisión completa no está indicada, ya que puede aumentar el tamaño del defecto óseo, retardar la cicatrización o resultar en un defecto permanente (6, 8).
- Inyección intralesional de esteroides: puede acelerar la curación. Se utilizan dosis de 40 a 160 mg de metilprednisolona (6).
- Radioterapia está indicada si hay un déficit neurológico inminente y un alto riesgo quirúrgico, como en una lesión en la clavija odontoidea o en la base del cráneo (6). Las dosis reportadas como efectivas en adultos van desde los 10 a 20 Gy. La respuesta es excelente logrando 90% de control de la enfermedad (8).

### B. HCL-SS en linfonodos

- El compromiso de linfonodos aislados es raro y pueden regresar en forma espontánea por lo que se recomienda sólo observarlos. No está recomendada la cirugía ni la terapia sistémica (6).

### C. HCL-SS de piel

- Escisión quirúrgica sólo para lesiones solitarias. Se debe evitar realizar cirugías mutilantes (6).
- Mostaza nitrogenada al 20% tópica es efectiva en niños (6).
- Fototerapia ha sido efectiva sólo en reporte de casos, no se recomienda. (6)
- Fármacos orales: se han utilizado talidomida, azatioprina y metotrexato por un período de 6 semanas. (6) (ver Tabla 2).

#### D. HCL-SS mucosa oral

- Fármacos orales como los mencionados en compromiso de piel (6) (ver Tabla 2).

**TABLA 2. ALTERNATIVAS DE TERAPIA ORAL EN HCL-SS**

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Metotrexato	20 mg/semana	VO
Azatioprina	2 mg/kg/día	VO
Talidomida	100 mg/día	VO

### 11.3. Radioterapia

La radioterapia en HCL ha sido utilizada como modalidad desde el primer reporte de efectividad por Sosman (13). Las indicaciones de radioterapia pueden agruparse en dos tipos (14):

- Tratamiento para paliación de dolor o lesiones óseas inestables únicas o múltiples
- Tratamiento de lesiones extraóseas de partes blandas y otros órganos

Una revisión sobre el tratamiento con radioterapia de esta enfermedad fue publicada por el grupo colaborativo alemán DEGRO (15). En esta serie multicéntrica 80 pacientes fueron irradiados. La mediana de edad fue de 29 años, 77% de los pacientes tuvieron remisión completa y 12.5% remisión parcial. La dosis de radioterapia fue de solo de 15 Gy rango (3 a 50.4). El control a largo plazo fue de un 80%, con supervivencia de 90% a 5 años y sin toxicidad Grado 2 o superior. Estudios más recientes muestran resultados similares en pacientes tratados primariamente con radioterapia (16). Laird et al publicó una serie de 39 pacientes con mediana de edad de 35 años. Doce de ellos presentaban compromiso multisistémico. Los sitios irradiados fueron óseos, cerebro, piel, linfonodos, tiroides y nasofaringe. La dosis media fue de 11.4 Gy (7.5-50.4) con seguimiento de 45 meses sólo 5 de 46 lesiones progresaron (11%). El control local fue de 100% para lesiones óseas y de 63% para las otras localizaciones (16), lo que plantea la necesidad de dosis mayores para localizaciones no óseas.

En base a lo anterior, algunas indicaciones para radioterapia son:

- Lesiones irresecables o cuando la resección puede comprometer la funcionalidad
- Lesiones recurrentes o progresivas
- Tratamiento adyuvante posterior a resección incompleta o marginal
- Lesiones dolorosas o sintomáticas que afectan la calidad de vida
- Se propone dosis de 10 Gy en 5 fracciones para lesiones óseas pudiendo aumentarse hasta 20 Gy en 10 fracciones en casos de otras localizaciones o mala respuesta.

### 11.4. Terapia sistémica

#### 11.4.1. Consideraciones generales y evidencia

Se debe considerar la terapia sistémica como primera línea en los siguientes casos:

- HCL-SS multifocal
- HCL-SS con lesiones en sitios especiales
- HCL-MS con/sin compromisos de órganos de riesgo

No existe una terapia estándar de primera línea como en el caso de la HCL pediátrica. El esquema con vinblastina/ prednisolona se menciona en varios manuales de quimioterapia, pero no hay estudios prospectivos de adultos. Un ensayo internacional fracasó debido a la baja tasa de reclutamiento (6).

Debido al menor riesgo de neurotoxicidad y los efectos secundarios inducidos por esteroides, algunos expertos prefieren la monoterapia con cladribina, citarabina o etopósido. En un estudio retrospectivo que evaluó a 58 pacientes adultos con lesiones óseas, los autores observaron una clara superioridad de la citarabina, especialmente asociada a vinblastina/ prednisolona, e incluso a cladribina en términos de respuesta y toxicidad (10). Las quimioterapias intensivas (por ejemplo, MACOP-B) son efectivas, pero deben usarse sólo en casos raros de una forma agresiva de HCL.

En la última revisión disponible del año 2017 se concluyó que el régimen más utilizado es la combinación de vinblastina con un esteroide. Esta terapia se ha utilizado desde 1963 y todos los informes han demostrado que en la mayoría de los casos es seguro y eficiente (8, 9).

Con el uso de terapia mantención por 12 meses, la tasa de reactivación presenta una disminución de 11% (de 55% a 44%) en comparación con mantención por 6 meses (8).

La monoterapia con cladribina es efectiva para la HCL OR (-) refractario a la terapia estándar, excepto en casos de disfunción hematológica. En los casos de disfunción hematológica refractaria a terapia estándar es efectiva la asociación de cladribina con citarabina. Este régimen ha mejorado dramáticamente la supervivencia (8, 12).

#### 11.4.2. Protocolo clásico

La terapia sistémica consta de protocolo de inducción y mantención.

- Inducción se realiza con vinblastina/prednisona (ver tabla 3). Se debe realizar evaluación de la respuesta después la inducción (6).
- Si la respuesta es favorable continuar con esquema de mantención con las mismas drogas asociado a mercaptopurina en caso de compromiso de órganos de riesgo (ver tabla 4).

**TABLA 3. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN**

Droga	Dosis	Vías de adm.	Días	Duración
Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup> /día	EV	Día 1, 8, 15, 22, 29, 36	6 semanas
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /día	VO	Día 1 a 28	2 meses (desde día 29 iniciar disminución y finalizar al día 60)

Nota: Hacer evaluación de la respuesta finalizar la inducción

**TABLA 4. QUIMIOTERAPIA DE MANTENCIÓN**

Droga	Dosis	Vías de adm.	Días	Duración
Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup> /día	EV	Día 1 Cada 21 días	12 meses
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /día	VO	Día 1 a 5 Cada 21 días	12 meses
Mercaptopurina*	50 mg/m <sup>2</sup>	VO	Continuo	12 meses

\*Con compromiso de órganos de riesgo (OR)

### 11.4.3. Terapia de rescate

En caso de enfermedad refractaria y/o progresión se debe tratar con drogas no usadas anteriormente. Se puede utilizar monoterapia con cladribina. Si hay compromiso de OR, especialmente del SNC, usar citarabina asociada a cladribina, ya ambas cruzan la barrera hematoencefálica (6) (tabla 5). Se debe evaluar la respuesta después de 2 ciclos. Si hay respuesta se puede continuar con el esquema por 6 meses (12).

**TABLA 5. QUIMIOTERAPIA DE RESCATE (O DE SEGUNDA LÍNEA)**

Droga	Dosis	Vías de adm.	Días	Duración
Cladribina	6mg/m <sup>2</sup>	SC/EV	Día 1 al 5 Cada 28 días	2 meses
Citarabina*	100 mg/m <sup>2</sup> /día	EV	Día 1 al 5 Cada 28 días	2 meses

\*Con compromiso de órganos de riesgo (OR)

### 11.4.4. Terapia en caso de reactivación

Las reactivaciones de la HCL en adultos se producen aproximadamente en el 25–38% de los casos (datos del registro nacional europeo). Los pacientes pueden tener más reactivaciones, especialmente aquellos con enfermedad multisistémica (6).

#### A. Reactivación de un sólo sistema.

- La elección del tratamiento se basa en los mismos principios que para la enfermedad inicial.

#### B. Reactivación multisistémica de HCL-SS.

- El tratamiento debe seguir las opciones para HCL-MS. La eficacia de la cladribina para HCL reactivada única y multisistémica se ha demostrado en un ensayo fase 2 (12).

#### C. Reactivación post terapia sistémica.

- Si la reactivación ocurre más de un año después de completar el tratamiento, la reinducción con la quimioterapia previa puede ser efectiva.
- Si la reactivación se produce durante el tratamiento, se deben considerar estrategias de segunda línea, como se describen anteriormente.

### 11.4.5. Terapia en HCL primaria pulmonar:

- La historia natural de los adultos con HCLP es muy variable e impredecible. Alrededor del 40–50% de los pacientes tienen una evolución favorable y se produce una eliminación parcial o completa de las anomalías radiológicas con o sin tratamiento.
- Recomendaciones para su manejo son: (6,8)
  - Suspender el tabaco
  - Observación de síntomas leves.
  - Terapia sistémica con esteroides en casos muy sintomáticos.
  - Quimioterapia sistémica en enfermedad progresiva. Considerar cladribina como primera línea.
  - Trasplante pulmonar se debe considerar en caso de insuficiencia respiratoria severa o hipertensión pulmonar.

#### 11.4.6. Terapia con inhibidores de BRAF

El descubrimiento de mutaciones de BRAF está cambiando la estrategia terapéutica. En un estudio pediátrico francés, la respuesta a quimioterapia de primera línea con vinblastina/prednisona fue menor en el grupo con mutaciones de BRAF en comparación a los que no tenían la mutación (78,4% vs 96,7%,  $p=0.001$ ). (11) Se ha encontrado que la mutación BRAF-V600 se asocia con aumento del riesgo de fracaso a tratamiento y reactivación (8).

Actualmente, se están desarrollando estudios prospectivos con estratificación según el estado mutacional de BRAF y estrategias terapéuticas que incluyen inhibidores de BRAF (8).

## 12. SEGUIMIENTO

La HCL puede reactivarse y provocar síntomas locales crónicos o inducir disfunción orgánica. Por lo tanto, es necesario realizar seguimiento de la enfermedad y de las deficiencias funcionales cada 3 meses. Los intervalos de seguimiento pueden ser entre 3 y 12 meses, dependiendo de la extensión primaria y la actividad de la enfermedad. En caso de reactivación confirmada, la evaluación clínica debe incluir todas las investigaciones enumeradas anteriormente (6).

## 13. CUIDADOS PALIATIVOS

Muchos pacientes con HCL van a desarrollar dolor crónico y fatiga. El dolor puede estar localizado en un sitio específico en ausencia de patología evidenciable. La duloxetina, gabapentina, opioides y bifosfonatos son opciones para el manejo de dolor (8).

La fatiga puede estar asociada con panhipopituitarismo, hipoadrenalismo o hipotiroidismo, por lo que, se deben descartar y tratar (8).

Otras formas con mala evolución son la HCL neurodegenerativa progresiva y cuando hay compromiso de los conductos biliares pudiendo progresar a colangitis esclerosante y falla hepática (8).

## 14. MANEJO PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA

Corresponde la sospecha diagnóstica (referirse al punto 8) y derivación a centro terciario.

## 15. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES**	Comité DAC* MINSAL	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Metotrexato***				
Azatioprina***				
Talidomida***				
Vinblastina	X			
Prednisona	X			
Mercaptopurina***				
Cladribina	X			
Citarabina	X			
Inhibidores de BRAF				X

\*Comité de Drogas de Alto Costo.

\*\*Para tratamiento multisistémico que requiera QMT se debe abrir IPD de Linfomas. No hay GES exclusivo para Histiocitosis.

\*\*\*Metotrexato, azatioprina, talidomida, mercaptopurina son parte del programa general de FONASA.

## REFERENCIAS

1. Badalian-Very G, Vergilio J, Degar B, et al. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2011; 156:163–72.
2. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116(11):1919–1923.
3. Who Classification Tumours of Haematopoyetic and Lymphoid Tissues 2017.
4. Aric`o M, Girschikofsky M, G´en´ereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003; 39(16):2341–2348.
5. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol* 2016; 174: 887–98.
6. Michael Girschikofsky, Maurizio Aric, Diego Castillo et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:72.
7. Jean-Franc ,ois Emile, Oussama Abla, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages *Blood*. 2016; 127(22): 2672–2681.
8. Carl E. Allen, Stephan Ladisch, Kenneth L et al. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015; 126(1):26–35).
9. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*. 2017 Feb; 18(2):e113–e125.
10. Cantu MA, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One* 2012, 7(8):e43257.
11. Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF mutation correlates with high-risk langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3023–30.
12. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood* 2015; 126: 1415–23.
13. Sosman MC: Xanthomatosis (Schüller’s Disease; Christian’s Syndrome. A Report of 3 cases treated with roentgen rays. *Am J Roentgenol* 1930, 23:581.
14. Olschewski T et al. Langerhans’ Cell Histiocytosis (LCH). In *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Series: Medical Radiology: Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Edited by Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW. Berlin Heidelberg: Springer; 2008:397–423.
15. Kriz et al. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis – a rare indication in a rare disease. *Radiation Oncology* 2013, 8:233
16. Laird J et al. Outcome After Radiation Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis Is Dependent on Site of Involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 1;100(3):670–678.

