

11237
201
1584



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

UNIDAD DE PEDIATRIA



HISTIOCITOSIS X

T E S I S
QUE PARA OBTENER
LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA GENERAL
P R E S E N T A :
DRA. CARMEN RAÑA GARIBAY

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1987.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
PROLOGO	1
AGRADECIMIENTOS	3
INTRODUCCION	6
- DEFINICION	6
- HISTORIA	7
- ETIOLOGIA	9
- PATOLOGIA Y PATOGENIA	11
- CLASIFICACION Y ESTADIFICACION	16
- MANIFESTACIONES CLINICAS	18
. LETTERER-SIWE	18
. HANS-SCHULLER-CHRISTIAN	22
. GRANULOMA EOSINOFILO	25
- DIAGNOSTICO Y ABORDAJE	28
- PRONOSTICO	29
- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	31
- TRATAMIENTO	33
. INDICACION DE RADIOTERAPIA	34
. TX. GRANULOMA EOSINOFILO	35
. INDICACIONES DE CORTICOIDES	37
. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	40
. SECUELAS Y COMPLICACIONES	43
OBJETIVO	46

	Pág
MATERIAL Y METODOS	46
RESULTADOS	47
- CUADRO 1	51
- CUADRO 2	52
- CUADRO 3	53
- CUADRO 4	54
- CUADRO 5	55
- CUADRO 6	56
ANALISIS DE RESULTADOS	57
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFIA	63

PROLOGO.

Al iniciar la carrera de medicina me importaba llegar a preservar la vida de una persona; fui creciendo como médico y entendí que para lograrlo debería tener presente su estado de salud, pero - al llegar a tratar con los niños descubrí que el mantener su vida y salud eran importantes pero necesitan un trato humano, ser escuchados, dejarlos opinar....

Tuve que aprender que en ocasiones es mejor dejar ir la vida antes de que dañe o lastime más.

Los niños me han mostrado un mundo lleno de fantasías, amor, juegos, dulces, así como la magnitud con la que el daño, las enfermedades, el - desamor, el abandono y la soledad desintegran su pequeña unidad.

La carita inexpresiva de un niño refleja la soledad y el abandono en que se le ha tenido; una mirada a hurtadillas muestra la necesidad que - tiene de abrirse al mundo y el temor a ser rechazado; la hostilidad que manifiesta deja tangible el deseo de que se le ame pero al mismo tiempo la conciencia de que no será saciado; las lágrimas - mudas que corren por sus mejillas son el lenguaje oculto de la injusticia en la que se encuentra; -

es la impotencia y el reclamo de un mejor mundo - de una mejor vida.

Los niños, cajitas de sorpresas, llenas de amor, alegría, sonrisas, besos, caricias, ternura, belleza, brincos, gritos, fantasía y sinceridad, llenan con su sola presencia al mundo de flores y la obscuridad con el sol. Nos hacen ver que tenemos aún algo bueno que cuidar y nos hacen sentir importantes cuando acuden a nosotros con sus preguntas, descubrimientos y reflexiones. Sólo -- ellos logran que el mundo conserve huellas de la existencia de otros tiempos para ilustrar el conocimiento de la pequeña gente que viene atrás. -- Ellos logran que el amargado, el que se encuentra solo, sienta una dulce compañía. Sólo el niño es capaz de gritarle al mundo su injusticia sin palabra alguna.

Una carita sonriente brilla con tal magnitud que opaca al sol; contagia al mundo con su alegría; conmueve al indiferente a comprometerse con la vida; ayuda e inspira al derrotado a iniciar nuevamente la lucha y un simple beso obliga a -- cuidar y conservar al pequeño niño que todos llevamos dentro.

Silvestre te dedico estas lineas porque con tu sola presencia me enseñaste otro mundo y al ex tenderme tus brazos me regalaste una nueva vida.

Carmen Raña.

AGRADECIMIENTOS.

Con el trabajo que realiza una persona deja-huella de su paso por este mundo, inspira a otros a cumplir con el suyo y permite el desarrollo de un lugar.

Con este trabajo tengo la oportunidad de agradecer a cada uno de mis amigos que con su solo trabajo dejaron huella en mí; me inspiraron a continuar con la lucha diaria y ayudaron a desarrollarme tanto en el plan profesional como personal.

A mis Padres, tías, a Ana, Alejandra, Rafael y Bertha, mis primeros amigos quienes se mantuvieron firmes en el trabajo durante la desgracia; les doy mi amor, mi eterna gratitud y la promesa de mantenerme firme en el trabajo hasta el final.

A mis amigos ausentes, Addy, Nacho Fuentes, Pedro, Fernando, Roxana y José Luis, quienes trabajaron hasta el último momento, manteniéndose siempre fieles a él; para ellos un dulce recuerdo, mi admiración y un lugar en mi existencia.

A mis amigos presentes mil gracias por haber compartido un año más de sus vidas conmigo.

A tí Francisco Javier por la enseñanza que - impartiste sin esperar algo a cambio; por tu perseverancia y constancia que mantuviste cada día - de trabajo que compartimos.

A tí Clara por haber compartido con todos - nosotros tu particular forma de ser y por haber - estado presente en mis momentos de depresión y -- escuchando y dando alegría.

A tí José Luis por mantener el buen humor y - la armonía cuando los problemas aumentaron, por - los consejos que me diste y que me ayudaron a crecer.

A tí Victor, porque sigues en el mundo por - que con tu esfuerzo por continuar en el trabajo, - me obligaste a mantenerme al par tuyo; así mismo - agradezco a Patty, tu esposa por favorecer que - nuestra amistad sea más firme.

A tí Salvatore porque con tu proceder me diste fuerza para mantenerme fiel a mis ideales cuando fué necesario; por permitirme conocerte y por - todo el año que trabajamos juntos.

A tí Jazmín porque con tu apoyo desinteresado me ayudaste a levantar; por regalarme una sonrisa sincera cuando más necesitada estaba de ella; porque con tu peculiar forma de ser, me diste la-

confianza que perdí y por conducir este trabajo.

A la Dra. Bolea por mostrar que una mujer - puede llegar donde quiera siendo fiel a su verdad, además por haber asesorado este trabajo.

A usted Dr. Alejandro Mallet por permitirme - ser libre y extender mis alas cuando reanudé mi - vuelo; por haber acudido a mi lecho cuando estuve enferma y por preocuparse aún por el residente.

A todos mis otros amigos, Nancy, Francisco, - Bárbara, Míriam, Patty Medina, Margarita, Eusto - lia y Conce por haberme regalado con su persona - en este tiempo de trabajo; por haber permanecido en la lucha, obligandome a seguir en la batalla.- A todos ustedes mil gracias porque de alguna for - ma han contribuído a mi persona, un especial lu - gar en mi vida, un enorme cariño y mi eterna admi - ración.

Hago un reconocimiento especial a la Dra. - Beatriz Anzures, quien siempre logró llegar a la - cima y quien permitió dejarse conocer después de - la desgracia y con ello logró nuestro resurgimien - to; gracias por el último año de mi residencia.

HISTIOCITOSIS X

INTRODUCCION

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades con una base patológica localizada o diseminada de los tejidos normales dadas por una proliferación de histiocitos reconocibles morfológicamente; dentro de este grupo se incluyen a las histiocitosis medulares, la reticuloendoteliosos o histiocitosis maligna, la linfocitosis eritofagocítica familiar, la reticulohistiocitosis ligada al cromosoma X, la reticulohistiocitosis con hipergammaglobulinemia y la histiocitosis X. (1)

Definición.- La Histiocitosis X es una enfermedad del sistema reticuloendotelial, con proliferación de macrófagos de aspecto normal, con o sin asociación de reacción inflamatoria de eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares; que comprometen los tejidos como la piel, huesos o visceras. Dentro de este grupo se integran tres formas clínicas, que por mucho tiempo fueron consideradas como entidades distintas; el granuloma eosinófilo la enfermedad de Hans-Schüller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe. La gravedad de esta entidad varía desde benigna hasta la sistémica y fulminante. (2) Este padecimiento aunque tiene un comportamiento neoplásico, no esta consi

derado propiamente una neoplasia, ya que tiene -
ciertas características que lo diferencian de las -
neoplasias: cuenta con un curso clínico con remi-
siones y exacerbaciones frecuentes; cerca de un -
30 - 40% de los pacientes sobreviven sin trata -
miento; el tipo celular en forma individual es -
normal, además de que existen diferentes formas -
celulares en las lesiones. (3)

Historia.- El primer caso publicado en la -
literatura médica fué realizado por el Dr. Hans, -
en el año de 1893, quién refirió el caso de un pa -
ciente de 3 años de edad, con el diagnóstico de -
tuberculosis y poliuria; posteriormente el Dr. -
Kay en 1905 cita un caso similar; en 1915 el Dr. -
Schüller describió dos casos más. En 1920 el Dr. -
Christian describe una tirada constituida por --
exoftalmos, diabetes insípida y lesiones osteolí -
ticas en los huesos membranosos, recibiendo por -
mucho tiempo la denominación de "Triada de Chris -
tian". En 1921 el Dr. Hans hace la revisión del -
caso publicado 20 años antes y menciona que se -
trata de un prescolar masculino, de 3 años de edad,
que presentaba hepatoesplenomegalia, petequias, -
dermatosis generalizada similar a la sarna, que -
se asociaba con exoftalmos poliuria y lesiones -
osteolíticas, dejando ver una relación con las -
publicaciones del Dr. Christian. Este caso cuen -
ta con las características de la forma crónica y

la aguda de esta entidad. (4) En 1924 el Dr. Letterer, publicó el caso de un niño de 6 meses de edad con fiebre, otitis media supurada, bilateral, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y púrpura. En 1928 el Dr. Rowlan postula como posible etiología a los trastornos en el metabolismo de los lípidos. (5) En 1933 el Dr. Siwe describió en la literatura el caso de una niña de 16 meses de edad con hepatomegalia, adenopatías y grandes lesiones en peroné izquierdo. En 1936 los Drs. Abt y Denholz describieron en conjunto los 9 casos citados previamente, -- además de uno de ellos, refiriendo a esta enfermedad como de origen desconocido y denominando los Enfermedad de Letterer-Siwe. Los Drs. Otani y Ehrlich, describieron 5 casos de granuloma -- eosinófilo que simulaban una neoplasia primaria, en 1940. (3) En 1952 el Dr. Farber trató de -- establecer que la etiología de esta entidad era diferente al trastorno de lípidos, al describir las semejanzas y las grandes diferencias entre la enfermedad de Niemann-Pick y la enfermedad de Hans-Schüller-Christian. (6)

Lichtenstein en 1953 realizó la integración de las tres formas clínicas dentro de un solo padecimiento designandolo como Histiocitosos X. (7) En 1958 el Dr. Jorhsolm describió el uso de la terapia con rayos X para la enfermedad de Hans Schüller-Christian. (8) En 1962 Lahey puntuali-

zó la importancia de la quimioterapia en los niños con histiocitosis. (9) Los Drs. Alvioli, -- Lasershon y Lopresti hicieron una revisión de la enfermedad de Hans-Schüller-Christian, citando -- los resultados que obtuvieron con la terapia con prednisona en 1963. (10) En cuanto a los estudios histológicos, se descubren una estructuras -- dentro de los histiocitos, los gránulos de Langerhans, por lo que a estas células se les denominó células de Langerhans; esto se reporta en 1971 -- por el Dr. Hashimoto. (11) aunque existen publicaciones previas en las que se hace mención de tales estructuras, tal es el caso de la revisión -- histológica con microscopía electrónica de casos diagnosticados, como enfermedad de Letterer-Siwe, -- hecha por el Dr. Cavcilla en 1967. (12)

Etiología.- Esta entidad no tiene una etiología bien demostrada, los diferentes autores que han escrito al respecto citan un variado número -- de factores como posibles causas; entre los que -- destacan: los factores genéticos los cuales se -- basan en los reportes de pacientes gemelos homocigotos con Histiocitosis X; además se ha observado que el sexo masculino, se afecta en mayor proporción que el femenino en una relación de 2:1; -- también se ha citado al factor inmunológico como responsable, así como al infeccioso y neoplásico -- como desencadenantes de esta entidad. (2)

Ciertas evidencias clínicas e histológicas han apoyado a los agentes infecciosos como causas de esta enfermedad, además de que los reportes de remisiones después de la terapéutica con antimicrobianos refuerzan más aún tal argumentación. Entre los principales agentes infecciosos citados se encuentran el Microbacterium tuberculosis, Salmonella typhi y al Plasmodium vivax; la identificación de los gránulos de Birbeck, una estructura en forma de raqueta dentro del citoplasma de las células de Langerhans, sugieren como etiología a la infección viral, aunque los esfuerzos hechos hasta el momento para demostrar lo anterior no han sido productivos. -

(3)

Los estudios realizados en las últimas décadas, han mostrado que este padecimiento cuenta con una proliferación de histocitos y eosinófilos dentro de las lesiones; estos contienen unos organelos intracitoplasmáticos denominados gránulos de Langerhans o de Birbeck, los cuales se cree que sean parte del aparato de Golgi o de la membrana celular y que actualmente se sabe que estas células son patogómicas de la Histiocitosis X; aunque este tipo celular también se ha reportado en la histiocitosis maligna. (2)

Los factores inmunológicos explican más objetivamente la posible etiología de la Histiocitosis X.

tosis X; el hecho de que las células que ocasionan la lesión en los tejidos son inmunoreactivas - apoya en gran medida esta posibilidad; los histiocitos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y células mononucleares juegan un papel dentro de la respuesta inmune del sujeto. Los linfocitos al parecer juegan un rol importante en la etiología de esta entidad, ya que algunas teorías postulan una disfunción de estos para responder a un estímulo inflamatorio tisular, lo que ocasiona la proliferación exagerada de histiocitos; así mismo, el hecho de que existan algunas formas de inmunodeficiencias combinadas con la histiocitosis X, asociado a que cerca del 90% de los casos autopsiados tienen compromiso del timo apoya fuertemente esta teoría. (3) En algunos reportes realizados, se habla de que existe una disminución de las subpoblaciones OKT6 y OKT8 de linfocitos como lo ha postulado el Dr. Boug y sus colaboradores los Drs. Hurtubise y Wong (13).

Patología y patogenia.- En 1967 el Dr. Cavilla describió una estructura citoplasmática en forma de raqueta, dentro de los histiocitos, a los que por su semejanza con los descritos por Langerhans, las denominó de esta forma, (12) los cuales se han explicado como parte del Aparato de Golgi o de la membrana celular; (3) más tarde el Dr. Hashimoto difundió tal descubrimiento, dejando ver la posibilidad de que estas sean las causas--

tes de la enfermedad; (11) estas células actualmente sabemos que son las patognomónicas de esta entidad y son responsables de las lesiones.

La proliferación de histiocitos y eosinófilos en los tejidos produce la destrucción de estos y dependiendo de la gravedad y extensión de esta, es la forma clínica que puede adoptar, asimismo la edad en que se inicien los trastornos es importante para el curso y forma clínica.

Los linfocitos juegan un papel importante en la patogenia de la Histiocitosis X; los Drs. Osband y Jeffrey han encontrado anomalías inmunológicas en los pacientes con esta enfermedad; ellos han citado la presencia de linfocitos circulantes espontáneamente citotóxicos, así mismo han apreciado una disminución de los receptores de superficie H2 para la histamina en los linfocitos T supresores, así como la presencia de anticuerpos antieritrocitos autólogos. Cuando se les da a estos pacientes extracto de timo crudo, tales anomalías se corrigen. (14)

Las células de Langerhans, han sido objeto de múltiples estudios últimamente, encontrándose que estas contienen una serie de antígenos, tanto en la superficie como en el citoplasma, lo que sirve para la identificación con marcadores inmu-

nológicos y su diferenciación de los histocitos - benignos. Estos hallazgos han sido reportados - por los Drs. Taieb y deMascarel, quienes utilizaron un sistema monoclonal de anticuerpos, (OKT6,- OKT4 y OKM1) y uno policlonal (proteína S/100), - encontrando que los histocitos con gránulos de - Birbeck se tiñen fuertemente para los OKT6 y OKM1, mientras que lo hacen moderadamente para OKT4 y - proteína S/100. (15) Con lo anterior se puede - explicar el comportamiento de estas células con - los diferentes procedimientos inmunológicos. El - Dr. Hajdu usó la aglutinación con anticuerpos con una técnica de histoquímica, encontrando que las - células de Langerhans en el Granuloma eosinófilo - aglutinan fuertemente a nivel del aparato de Gol - gi, lo que puede ser la clave en forma clínica - que adopta un paciente con esta enfermedad, ade - más permite en cierta forma la diferenciación de alguna forma de este padecimiento. (16)

Otros estudios sobre estas células, realiza - dos con un sistema monoclonal con 18 anticuerpos - y con una técnica de inmunoperoxidasa, proporcio - na la existencia de un fenotipo de las células de la Histiocitosis X, siendo este el HLA DR+Leu 3a+, el cual es similar en los linfocitos de los nód - ulos linfáticos. Por otra parte se ha encontrado - relación entre diferentes estirpes celulares y es - ta entidad, apreciándose una disminución de las -

células asesinas naturales así como las células T supresoras en los casos agudos, mientras que en la forma crónica se aprecia un número normal, -- sugiriendo que la presencia o ausencia de estas -- marca la forma clínica que tendrá el paciente. - (17)

Actualmente se investiga la posibilidad de -- que exista una deficiencia primaria en los linfocitos, lo que ocasiona una proliferación secundaria de histocitos así como una deficiencia primaria en el sistema monocito-macrófago con una inmunodeficiencia secundaria. Lo anterior explica que el mal funcionamiento de los linfocitos, ocasione un sistema inmune afectado, con una respuesta intensa de histocitos ante una lesión tisular, por cualquier causa, de ahí que algunos autores -- postulen a los procesos infecciosos como responsables de este padecimiento. En cuanto al defecto primario en los monocitos y macrófagos y la inmunodeficiencia se explica que está en relación directa o con mediadores solubles; esto aunado a -- los reportes hechos sobre la presencia de monocitos y la inhibición de estos sobre los linfocitos, permite entender la interdependencia de ambos -- factores. El Dr. Sibbitt estudió algunos pacientes con enfermedad de Hodgkin, concluyendo que -- los monocitos podía inhibir la respuesta linfocitaria por medio de las prostaglandinas o sus derivados. (18)

Se cita en la literatura el hecho de que las células de Langerhans, son capaces de secretar -- sustancias tales como la interleucina 1 y las -- prostaglandinas E2, evidenciando esta facultad -- cuando se les estimula con interferón gama y endo-- toxinas. Así mismo se ha observado que estos -- padecimientos sufren más frecuentemente de infec-- ciones producidas por virus, como el de la Rubeo-- la, Varicela, Citomegalovirus, y el virus del -- Epstein-Barr, lo cual analizándolo con lo ante -- rior podemos ver que son los responsables direc-- tos de las lesiones osteolíticas, ya que estos - agentes infecciosos estimulan la producción de - interferón y esto la producción de Interleucina 1 y prostaglandinas E2, causantes de las lesiones - osteolíticas, esto a su vez lleva a favorecer in-- fecciones y con esto la lesión; explicando de es-- ta forma tanto las lesiones de la enfermedad y -- las complicaciones que presentan estos pacientes.

Las lesiones dérmicas de la enfermedad, se - caracterizan por una gran agregación focal de his-- tiocitos mononucleares limitados a la zona subepi-- dérmica (1). Estas lesiones se acompañan de des-- trucción local de un pequeño número de linfoci -- tos, eosinófilos y neutrófilos. Las lesiones a - nivel de bazo y módulos linfáticos se caracteri-- zan por un infiltrado sinusoidal de células de -- Langerhans sin alteración de la arquitectura nor-- mal, además no se encuentra predilección por algún

tipo celular; en algunos casos se puede encontrar hiperplasia reticuloendotelial. Tanto las lesiones hepáticas, pulmonares y óseas se acompañan de proliferación de células de Langerhans, mostrando los dos primeros, sinusoides e intersticio repleto de esta forma celular, mientras que en todos - existe un cierto grado de fibrosis, lo que lleva al órgano a la disfunción.

Existen otros hallazgos menos importantes en los pacientes con Histiocitosis X, como son la - presencia de los cristales de Charcot-Leyden, descritos principalmente en la forma aguda. (20) - Además se han citado manifestaciones de granuloma eosinófilo de estómago e intestino como cuadros - clásicos de Enfermedad de Crohn, evolucionando - hasta la perforación ileal. (21)

Clasificación y estadificación.- Muchas clasificaciones se han realizado desde que se describieron los primeros casos ya como una entidad bien definida, pero actualmente se habla de que - este padecimiento se presenta en tres formas clínicas con un curso diferente en cada una de ellas y con manifestaciones especiales en cada una. La forma más benigna, de curso largo y que es curable, corresponde a la antes llamada Granuloma eosinófilo; la forma crónica con más lesión y que - se presenta frecuentemente en niños de 3 años, -- equivale al Síndrome de Hans-Schüler-Christian y-

la forma aguda de rápida evolución que se presenta en niños menores de un año, corresponde al Síndrome de Letterer-Siwe.

A este padecimiento, así como para muchos -- otros trastornos hematológicos se ha ideado un método de estadificación que es útil para el pronóstico del paciente, así algunos autores han juzgado diferentes puntos de vista, pero la que se considera más completa es la hecha por Lahey, en la que se tiene en cuenta la edad del paciente, el número de órganos afectados y la presencia o no de disfunción orgánica, dando un valor numérico a los hallazgos como podrá observarse en el cuadro siguiente: (14)

Estadificador para Histiocitosis X.

<u>VARIALE</u>	<u>PUNTUACION</u>
Edad de presentación	
+ 2 años	0
- 2 años	1
Número de órganos afectados	
- 4	0
+ 4	1
Presencia de disfunción	
Sí	1
No	0

Los estadios se obtienen al encontrar el va-

lor numérico después de valorar los aspectos anteriores; así pues los estadios son los siguientes:

Estadios I con una puntuación de 0; Estadio II con una puntuación de 1; Estadio III con una puntuación de 2 y el Estadio IV con una puntuación de 3. (14)

Esta forma de estadificación correlaciona estrechamente con los factores pronósticos de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas.- Este padecimiento se presenta en tres formas clínicas, bien definidas, habiendo algunos pacientes con manifestaciones incompletas que no pueden ser catalogadas dentro de alguna de ellas y en algunas ocasiones se observa la transformación de una forma a otra, dificultando más aún la clasificación.

La forma aguda de la enfermedad se le ha denominado Enfermedad de Letterer-Siwe, suele presentarse dentro de los tres primeros años de la vida teniendo una mayor incidencia dentro del primer año, también se le conoce con el nombre de Histiocitosis maligna infantil. Se caracteriza por presentarse en la infancia, cursa con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, púrpura trombocitopénica, proliferación generalizada en múltiples órganos de histiocitos y un curso rápido y fatal-

si no se da tratamiento.

Las manifestaciones inespecíficas tales como fiebre persistente, pérdida de peso en forma progresiva, irritabilidad, letargia, adenopatía cervical, hepatoesplenomegalia o diarrea, suelen -- presentarse en forma temprana. Las manifestaciones cutáneas se presentan en la mitad de los casos reportados y se caracteriza por una piel cabelluda grasosa, con una erupción similar a la dermatitis seborreica que suele iniciarse en el cabello, al rededor de los pabellones auriculares, en axilas, ingles y región perianal. La erupción cutánea esta constituida por una lesión difusa papular similar al eczema seborreico, petequias y púrpura, así como algunas lesiones ulcerativas granulomatosas, lesiones xantomatosas, sobre una piel-bronceada. Las lesiones características son -- translúcidas de 1-2 milímetros de diámetro, ligéramente elevadas, de color amarilloso rosadas, localizadas en tronco principalmente. Las petequias se pueden presentar en palmas y plantas y lechos-unguales, adoptando la forma de estrias purpúricas. La afección de la mucosa digestiva presenta ulceraciones, gigivoestomatitis, enteritis o colitis. Suele presentarse hipertrofia amigdalina o amigdalitis; algunas ocasiones puede haber ulceraciones en vulva y vagina. Los pacientes suelen -- cursar con un cuadro de otitis externa, cuando se afecta la piel del conducto y hasta pueden llegar

a presentar otorrea y otalgia.

Como ya se ha dicho, esta forma clínica cursa con disfunción orgánica, siendo el hígado el que en primer lugar la presenta, dando datos de hipoproteinemia, edema, ascitis e hiperbilirrubinemia; el pulmón puede ser el segundo órgano que manifiesta datos de disfunción, estos son: taquipnea, disnea, cianosis, tos, neumotórax o derrame pleural; cursando con datos radiológicos con un infiltrado difuso, con cambios quísticos y algunas zonas en vidrio despolido como datos de fibrosis; algunas ocasiones adopta la forma micronodular difusa en todo el parénquima pulmonar simulando una tuberculosis miliar. La disfunción medular, también puede presentarse en estos pacientes presentando como primeros datos leucocitosis y una anemia normocítica; posteriormente trombocitopenia y leucopenia, pudiendo desarrollar una linfocitosis relativa. Aunque los pacientes presentan un infiltrado eosinofílico en los tejidos dañados, la eosinofilia no se presenta. La disfunción hematopoyética resulta del remplazo medular por el infiltrado difuso histiocítico y secuestro de los elementos formes de la sangre y plaquetas en la bazo; cabe mencionar que el número de histiocitos que se encuentran en la médula no necesariamente hablan de datos de disfunción. (3,4)

En raros casos se puede observar infiltración a sistema nerviosos central, pero cuando se presenta afecta la zona posterior del hipotálamo e hipófisis, aunque se han reportado algunos casos de afección a nivel de puente, cerebelo y lóbulo parietal, (22) quiasma óptico, el espacio subdural y médula espinal; dando a este nivel datos de compresión de cordones medulares. Es poco habitual que se pueda observar infiltración intracraneana sin afección visceral pero cuando se manifiesta suele presentar datos de hipertensión endocraneana o de pseudotumor cerebral; algunos casos se han reportado con signos bulbares o parálisis de pares craneanos, tanto nuclear como periférica, algunos más presentan crisis convulsivas, hidrocefalia, meningoencefalitis y retardo mental. (23)

La afección intestinal es rara manifestación, así como la infiltración hepática, manifestada como obstrucción biliar con colestasis, dando datos histológicos de una colangitis esclerosante con un patrón biliar extrahepático normal. (1,2,3,24)

La afección pulmonar se presentan en el 50% de los casos y puede cursar asintomática. La hepatomegalia marcada es una complicación frecuente y el pronóstico es desfavorable, encontrándose ictericia y otros signos clínicos de insuficiencia hepática. La linfadenopatía por lo general-

es prominente, reportandose en forma variable desde una cuarta parte hasta en el 75% de las series publicadas; se ha observado que en menos de la -- tercera parte de los casos que presentan esplenomegalia sobreviven.

En esta forma clínica, en etapas muy avanzadas, la afección ósea se presenta en cerca del -- 60% de los casos, afectando principalmente huesos membranosos, cuerpos vertebrales y huesos del cráneo. Las lesiones osteolíticas producen marcado dolor con incapacidad funcional, que generalmente se presenta en forma gradual.

El curso es fatal, sin embargo, algunos pacientes han presentado remisión espontánea; en -- cuanto al pronóstico este se valora con diferentes aspectos; Nezelof, ha relacionado el pronóstico con el número de órganos afectados; Oberman -- con otros tejidos afectados y el hueso, mientras que Lahey lo hace con la edad, el número de órganos y los datos de disfunción orgánica. (24)

La Enfermedad de Hans-Schüller-Christian, -- también se le denomina multigranuloma eosinófilo, con curso crónico, que se presenta generalmente -- entre 1-3 años de edad, con manifestaciones menos severas que la anterior; las manifestaciones clínicas mayores se relacionan con el esqueleto, -- afectando principalmente el cráneo; sin embargo --

otros tejidos se afectan de igual forma, como -- sería el caso de la piel, los pulmones, oídos, -- etc. Se dice que cerca del 70% de los casos se -- manifiesta dentro de 2-6 años. En menos del 4% -- se presentan después de la primera década. El -- sexo masculino se afecta más que el femenino en -- proporción de 2:1.

Las manifestaciones clínicas están compues-- tas por la triada de Christian, constituida exof-- talmos, diabetes insípida y lesiones osteolíticas de huesos membranosos, pero es poco habitual que-- en el mismo paciente se encuentren los tres, re -- portándose esto en el 10% de los casos.

Las lesiones osteolíticas son las más fre -- cuente manifestación que se encuentra en el 80% -- de los casos, afectando en primer lugar la región temporoparietal, en forma bien delimitada con as-- pecto de mapa; puede afectar al peñasco del tempo -- ral; (24) dando como manifestación clínica los da -- tos de otorrea, la cual se ha reportado en forma bilateral, presentándose también en la forma agu-- da. Demarino reporta dos casos, cuya manifesta-- ción inicial fue otorrea bilateral, requiriendo -- de microscopía electrónica para corroborar el -- diagnóstico; de ahí la importancia de tener pre-- sente esto para los casos de otitis reveldes a -- tratamiento. (25) Las lesiones orbitarias se aso -- cian con exoftalmos, que se presenta en forma --

tardía, en cerca del 10-30% de los casos, puede ser uni o bilateral y producir trastornos visuales. Asociado al exoftalmos, encontramos papiledema, desprendimiento de retina y exudados fungoides. Puede haber algunas veces infiltración histiocitaria en iris, cuerpo ciliar, coroides, espacio subretiniano, humor vítreo, cámara anterior y meninges del nervio óptico. Char, ha descrito cuatro formas de afección a la órbita por histiocitosis, pero en general están dadas por la infiltración de las células de Langerhans y disfunción de los linfocitos T.(25) La diabetes insípida se presenta en el 50% de los casos, esta puede ser parcial o transitoria; pero rara vez se acompaña con datos radiológicos de destrucción de silla turca; la disminución de la hormona antidiurética esta dada por la infiltración de histiocitos a nivel de la porción posterior de la glándula hipofisis, o en hipotálamo. En ocasiones los síntomas de la diabetes insípida estan marcando la progresión de la infiltración disminuyendo los niveles de la hormona corticotrofina, y con ella la insuficiencia suprarrenal. (3) Las lesiones osteolíticas en la mandíbula también son frecuentes, dando la apariencia de dientes flotantes cuando se toma una radiografía, además de una erosión gruesa del hueso. (24) El retardo en el crecimiento suele afectar a los pacientes con esta forma, debido por un lado a deficiencia de la hormona de crecimiento, afectando el cierre epifisiario y --

edad ósea. La maduración sexual tardía se presenta por ausencia de gonadotrofinas. (3)

Dentro de las manifestaciones cutáneas, se puede presentar las mismas descritas para la forma aguda, afectando a 1 de cada 3 casos. El infiltrado pulmonar puede encontrarse en el 20% (24) En algunos reportes se ha hecho mención de la afección unguial, en la forma aguda y en la crónica, manifestada por tumefacción y eritema unguial, con onicolisis e hiperqueratosis. (27)

El granuloma eosinófilo es la forma benigna y localizada de esta entidad; puede ser único o múltiple afectando sólo a un sistema. Esta lesión unifocal de hueso es la forma más benigna y localizada de este padecimiento, que se encuentra en la edad pediátrica, así como al sexo masculino que al femenino. La mayor frecuencia se observa alrededor de los 5-10 años de edad.

Los pacientes con esta lesión suelen tener un curso prolongado asintomático y sólo se detectan a través de un examen radiológico. Cuando se afecta un solo hueso, el pronóstico es muy bueno y la mortalidad es nula. Puede haber afección extraósea dentro de los 6 primeros meses de iniciados los síntomas. El dolor local en el sitio de la lesión ósea, se presenta en grado variable, siendo esto lo primero observado, que va desde -

semanas a meses. Ocasionalmente hay el antecedente de un trauma a ese nivel. El aumento de volumen puede afectar subcutáneamente. Los sitios -- más frecuentemente afectados se citan en la tabla siguiente:

SITIO AFECTADO	INCIDENCIA (%)
cráneo	49
Coxal	23
Fémur	17
Orbitas	11
Costillas	8
Húmero, mandíbula, tibia y vertebras	7
Clavículas	5
Escápula	3
Fíbula	2
Esternón, radio y metacarpianos	1

La asimetría de los ojos y la proptosis se presenta entre el 15-25% de los casos afectados en las órbitas. Esta lesión suele ser la última en presentarse. Cuando la lesión afecta al temporal puede presentarse como un absceso mastoideo y dar datos de otitis media, con mareos, otorrea y pólipos sobre el conducto externo. En mandíbula o maxila se aprecia aumento de volumen, dolor en piezas dentarias y ocasionalmente se manifiesta como una lesión periodontal. A veces esta le-

sión destruye la porción alveolar del hueso, dando la impresión de diente flotante. El realizar el diagnóstico de granuloma de mandíbula es difícil, ya que existen residuos dentarios o exfoliación precoz.

Las lesiones de huesos largos suelen iniciarse en cavidad medular de la metáfisis y diáfisis. El crecimiento produce la destrucción de la lesión a nivel de la corteza causando la erosión y la formación perióstica de hueso nuevo.

La lesión a nivel vertebral causa colapso del cuerpo vertebral en forma de cuña anterior, manteniendo el espacio intervertebral indemne, ya que los discos intervertebrales suelen estar intactos. En esta lesión se produce escoliosis.

Se han reportado algunos casos de afección a nivel de vértebras dando las manifestaciones de compresión medular, en un niño de 15 meses de edad; (29) las manifestaciones clínicas suelen ser paraplegias, compresión de cauda equina o radiculopatía cervical.

El granuloma suele presentar formas atípicas, afectando los pulmones, vejiga, piel, nódulos linfáticos, tendones, tracto gastrointestinal, vulva e hipófisis. (21,28,29,30,31)

Se citan dos síndromes atípicos de esta le--
sión: el nodal manifestado por adenopatías cervi--
cales gigantes, sin evidencia clínica de histioc--
tosis X. El pulmonar afectando las vías aéreas --
se manifiesta por una tos seca, disnea, taquipnea,
cianosis y neumotórax espontáneo, con datos de in--
filtrado alveolar, similar al edema pulmonar; in--
filtrado intersticial macronodular; fibrosis in--
tersticial por endarteritis proliferativa, con --
formas quísticas que simulan un panal de abeja; --
esto puede producir el neumotórax espontáneo; en--
cuanto a la pruebas de función respiratorias mues--
tran un patrón restrictivo con disminución de la--
capacidad vital e incremento de la capacidad fun--
cional residual. (2,3,24,31)

Diagnóstico y abordaje diagnóstico.- El --
diagnóstico de esta enfermedad se realiza con la--
identificación de las células de Langerhans, así--
como la clasificación se obtiene con los datos --
clínicos. La evaluación clínica y radiológica --
son especialmente importantes.

El abordaje diagnóstico se inicia con la his--
toria clínica y la exploración física completa; --
la biopsia de piel, ganglios, intestino, hueso y--
el conteo hemático completo, son los siguientes --
estudios a realizar; el aspirado de médula ósea --
y la placa radiológica de tórax con observación --
especial de timo se realizaran posteriormente. --

La serie ósea con o sin radionúclidos son importantes para detectar las lesiones en los diferentes huesos; el examen general de orina con densidad urinaria y osmolaridad es de vital importancia en los casos en que se sospecha una diabetes insípida; las pruebas de función hepática pueden mostrar datos de disfunción hepática. Se pueden realizar otros estudios como son el perfil lipídico, pruebas de función pulmonar, colon por enema, biopsia de intestino en casos muy especiales en que se sospecha afección de estos órganos. Las pruebas para valorar las complicaciones son: osmolaridad sérica y urinaria con balance de líquidos, determinación de hormona de crecimiento, perfil endocrinológico, niveles de inmunoglobulinas, intradermoreacción (cándida, rubeola, etc.); perfil inmunológico, número y función de linfocitos T y B. (2,3,24).

Pronóstico.- En general el pronóstico en la histiocitosis X depende de varios factores: La edad del paciente, número de órganos y datos de disfunción orgánica (disfunción hepática: hipoproteinemia menor de 5.5 gr. de proteínas totales menos de 2.5 gr. de albúmina, hiperbilirrubinemia mayor de 1.5 mg. de bilirrubina directa; tiempo de protrombina menor del 50%), como puede observarse en la pag. 17.

La disfunción pulmonar se presenta con --

taquipnea, disnea, cianosis, neumotórax y derrame pleural sin datos de infección.

La disfunción hematopoyética esta manifestada con anemia con una hemoglobina menor de 10 gr, sin datos de deficiencia de hierro, leucopenia menor de 1.500, trombocitopenia con menor de 100.000 plaquetas.

Puede haber disfunción ósea manifestada por - fracturas patológicas, disfunción hipotalámica, - con diabetes insípida.

Los datos pronósticos también estan basados con la evaluación clínica de los síntomas, de -- aquí que se hable de un patrón benigno cuando las lesiones se caracterizan por una mezcla de eosinófilos e histiocitos, poligonales y con membranas celulares unidas formando un sincitio. Se habla de patrón maligno cuando las lesiones tienen una infiltración difusa de histiocitos individuales, - preservando la arquitectura normal; estos histiocitos son grandes, con citoplasma abundante, con núcleos con bandas basófilas. (2,3,9,24).

Los estadios I y II por lo general tienen -- buen pronóstico, no así los estadios III y IV, en los que la sobrevida es muy corta y con una escasa calidad.

Diagnóstico Diferencial.- Cuando al paciente se le empieza a estudiar y cursa con algunas lesiones, las interrogantes diagnósticas son múltiples; si se cuenta con el cuadro clínico completo y los estudios de laboratorio y gabinete acordes con esta entidad, podremos no encontrar problema alguno con su identificación.

Si encontramos únicamente lesiones óseas, debemos realizar el abordaje diagnóstico en la forma que se expuso anteriormente así como conducirlo para descartar la etiología infecciosa, siendo el origen fímico el que cuenta con la primera posibilidad.

Otros padecimientos que se deberán excluir, cuando se esta afectando mandíbula, será en la enfermedad para y periodontal, los abscesos dentarios crónicos, que tienen un gran compromiso óseo que puede simular una lesión osteolítica.

Cuando existe lesión a nivel de vértebras, el diagnóstico se deberá descartar con el Mal de Pott, donde las vértebras, se encuentran comprimidas a nivel del cuerpo vertebral, produciendo escoliosis, en esta podemos observar los espacios intervertebrales afectados. Se debe a lesión en los discos intervertebrales.

A nivel de fémur y de articulación coxofemo-

ral, el diagnóstico de exclusión deberá hacerse con la necrosis avascular, aséptica de la cabeza-femoral o enfermedad de Legg-Calve.

Cuando encontramos lesiones dérmicas, acompañados de síntomas generales, deberá diferenciarse de las leucemias mieloblásticas donde se puede apreciar la dermatitis seborreica, petequias, adenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, leucocitosis en algunas ocasiones y leucopenia en otras, de aquí que el diagnóstico se haga por estudio histopatológico.

Al encontrar la diabetes insípida, deberá descartarse los tumores tales como cráneofarigio-ma, que suelen causar con tal entidad y dar lesiones que destruyan silla turca; así también deberá descartarse el origen neofrogénico de la diabetes insípida.

Cuando el paciente este cursando con datos de disfunción pulmonar deberá descartarse los padecimientos tales como Tuberculosis miliar y las neumopatías intersticiales, como la alveolitis alérgica extrínseca, algunas micosis pulmonares, etc.

Cuando la afección del hipotálamo es grande, el paciente puede cursar con una disfunción endó-

crina global y el diagnóstico diferencial se deberá realizar con los trastornos primarios y secundarios de los órganos endócrinos.

Tratamiento.- Durante la historia de esta entidad, se han utilizado múltiples tratamientos; se ha utilizado la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Hoy en día existen diferentes esquemas de tratamiento, no pudiendo aún unificar un criterio terapéutico. Aunado a lo anterior, las formas de expresión clínica requieren determinados tratamientos lo que dificulta aún más una unidad de criterio.

Debemos recordar que la histiocitosis X que afecta a un solo hueso puede resolverse espontáneamente; de ahí que algunos autores no justifiquen iniciar un tratamiento en forma temprana. En caso de no presentar la remisión y además está dando sintomatología, el tratamiento quirúrgico, curettage, es el procedimiento preferente. En ocasiones suele usarse el trasplante medular autólogo o el injerto de hueso para cuando la lesión es muy grande y única; sin embargo existen zonas que son poco accesibles quirúrgicamente, como sería el área periorbitaria, la mandíbula, la apófisis mastoides o los cuerpos vertebrales haciendo que la radioterapia sea el tratamiento más idóneo. Las lesiones pueden recibir dosis de 500 -1000 rads. divididos en secciones de 150 - 200 -

rads. por día. Se han observado que hay mayores-dosis no mejora la respuesta. En estos casos -- deberá abarcar uno o dos cm. del tejido circundante, sano; evitando el contacto con las estructuras tales como el cristalino o el tiroides.

Las indicaciones para la radioterapia incluyen los siguientes puntos:

1.- Cuando el tratamiento quirúrgico no es de fácil acceso por su localización o por los órganos que pueden involucrar, el tratamiento de elección es la radioterapia.

2.- Cuando una lesión se exacerba después - del tratamiento quirúrgico.

3.- Cuando las lesiones en encías o huesos- progresan a las formas diseminadas, y no se aprecian buenos resultados con la quimioterapia.

4.- Cuando existe daño otológico y el tratamiento quirúrgico falla.

5.- Cuando la lesión se presenta en la piel vulva, vagina, en alguna cavidad y en tracto digestivo.

6.- Cuando existe diabetes insípida parcial.

7.- Cuando existe dolor severo en múltiples lesiones.

Existen ciertas recomendaciones en el tratamiento del granuloma unifocal:

a) La biopsia necesaria para el diagnóstico en muchos casos, va seguida del curettage en las lesiones asintomáticas y de acceso fácil. La radioterapia puede resolver los casos sin evidencia clínica o radiológica de resolución o bien cuando se aprecia otra lesión en el sitio mismo.

b) Cuando el curettage se dificulta o se comprometen funciones como la articular en las lesiones acetabulares o el peligro de la desfiguración, al encontrarse la lesión en la órbita; preferimos la radioterapia después de la biopsia.

c) Se debe preferir la radioterapia después de la biopsia en las lesiones grandes con gran pérdida de tejido por el riesgo de fracturas patológicas.

d) En los casos de afección vertebral con colapso parcial han mostrado buenos resultados con radioterapia en bajas dosis; en los casos con colapso completo no se requirió aunar otro tratamiento, ya que en algunas series de pacientes se ha encontrado que en la reconstrucción del crecimiento vertebral fué independiente del tratamiento.

e) Algunos autores han citado que la res --
puesta con radioterapia únicamente en los casos -
de lesión mastoidea, es buena pero el tratamiento
de elección es el curettage con radioterapia ---
postquirúrgica. (3,1).

En algunas referencias se indica la aplica -
ción de succinato sódico de prednisolona intrale--
sional con ayuda de fluoroscopia, con buenos re--
sultados en cuanto a la disminución del dolor y -
la curación ósea en un alto porcentaje en pacien--
tes sin complicación. (32).

En la enfermedad sistemática, la radiotera--
pia es localmente para problemas específicos, co--
mo lesiones óseas crónicas, proptosis, lesiones -
óseas en que la fractura puede ocurrir, particu--
larmente en los cuerpos vertebrales. Se debe re--
cordar que la radioterapia no es efectiva para --
los problemas que cursan con diabetes insípida --
parcial, ya que el riesgo es mayor que el benefi--
cio; así también se ha visto que en los casos tra--
tados con radioterapia, para limitar la lesión -
hipotálamo-hipofisiaria no muestra resultados --
alagadores. (33)

Para el control de la diabetes insípida, se--
recomienda en la literatura el uso de vasopresina,
administrada en forma inhalada o por vía parente--

ral, siendo esta, la que mejores resultados aporta; se ha reportado el uso de una sustancia similar a la vasopresina, constituida por arginato de vasopresina, cuyo tiempo de acción es mayor, la cual se administra por vía nasal por medio de -- spray mostrando extremada eficiencia en el manejo de esta entidad. (34)

El tratamiento para la forma diseminada, -- cuenta con muchos problemas. La base principal -- es iniciar la terapia con el más benigno e ir incrementando los agentes tóxicos de acuerdo a la -- evolución. En cuanto se obtiene una respuesta -- óptima las dosis y la frecuencia del medicamento -- se regula hasta obtener una dosis mínima efectiva. Por lo general se suelen utilizar más de un agente quimioterápico.

Las indicaciones para el uso de los corticoides son:

- 1.- Numerosas múltiples lesiones óseas.
- 2.- La ocurrencia continua de nuevas lesiones osteolíticas y la recurrencia de lesiones antiguas a pesar del tratamiento.
- 3.- La forma diseminada de la histiositosis X.

Se ha visto una utilidad muy buena de los -- corticoides en las lesiones pulmonares y cutáneas.

En el tratamiento de la forma diseminada, -- los esteroides antibióticos, antimetabolitos y -- radioterapia han sido utilizadas mucho antes con respuestas variables. Un solo fármaco, como la -- Vincristina, vinblastina o ciclofosfamida, han -- mostrado una eficacia de un 50, 63 y 55% respectivamente. El clorambucil ha mostrado una eficacia del 27% hasta el 75% en la remisión total. -- Este ha mostrado ser efectiva como un agente simple en la histiocitosis X que se presenta alrededor del tercer año de edad sin datos de disfunción orgánica; este se administra a dosis de -- 5 mg./m²SC/día, teniendo la precaución que si el conteo leucocitario se encuentra menor a 1.500, -- de discontinuar el fármaco. (3)

La combinación de fármacos tales como la -- prednisona y vinblastina, prednisona y vincristina, prednisona y metotrexate o prednisona y 6-mercaptopurina o prednisona, vinblastina y ciclofosfamida han mostrado una buena respuesta con una remisión parcial del 45-65% de los pacientes. Una -- combinación de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbamida muestra una eficacia del 38% -- más que los otros esquemas. (35). Se reporta que las combinaciones son necesarias en los casos en los que existen daños de disfunción orgánica, o -- en aquellos casos en los que no presentan disfunción

ción pero son menores de tres años. (3) Lahey -- fue el primero en reportar que con la quimioterapia aumenta la sobrevida; todos los agentes antes mencionados han sido utilizados en el tratamiento de niños con la forma diseminada, produciendo un alargamiento en la sobrevida libre de la enfermedad.

Jones et. al. han estudiado 28 pacientes con edades comprendidas desde 2 meses hasta los 13 -- años; dividiendo en dos grandes grupos y dando -- uno de los esquemas de tratamiento, encontrando, -- un porcentaje variable de respuesta en ambos grupos.

Los esquemas utilizados por Jones, fueron -- Metrotexate a 30 mg/m^2 semanalmente durante un mes, prednisona a 40 mg/m^2 diario durante un mes y vincristina a dosis de 1.5 mg. semanalmente.

Otros esquemas de tratamiento han sido valua dos por diferentes autores reportando diferentes resultados. (36)

En forma generalizada, se ha reportado utili dad la asociación de radioterapia y quimioterapia sistemática. Para las lesiones pulmonares, cutáneas, gingivales y hepáticas, se recomiendan dosis de 450-600 rads. en dos o tres secciones incrementando los efectos de la quimioterapia.

Los medicamentos más utilizados y las dosis-correspondientes se señalan en el siguiente cuadro:

FARMACO	DOSIS	VIA DE ADM.
Prednisona	1-2mg/kg/día	oral
	40mg/m2/día	oral
	120mg/m2/días al.	oral
Metrotexate	30mg/m2/1 vez X semana	oral
6-mercaptopurina	2.5mg/kg/día	oral
	50mg/m2/día	oral
Ciclofosfamida	5mg/kg/día	oral
	100mg/m2/día	oral
	50-200mg/m2/sem	oral
Vincristina	1.5-2mg/m2/sem.	I.V.
Vinblastina	.15mg/kg/semana	I.V.
	2-6.5mg/m2/sem.	I.V.
Clorambucil	5mg/m2/día	oral

Existen en la literatura referidos diferentes protocolos para los pacientes con Histiocitosis X en la variedad diseminada, reportando buenos resultados, por lo que se citan en los cuadros siguientes:

Protocolo para pacientes con regular pronóstico - (est. II y III)

Inducción	Vincristina semanal X 6 semanas. Prednisona diario X 6 semanas.
Mantenimiento	6-mercaptopurina diario X 5 semanas. Metrotexate semanal X 5 semanas.
Consolidación	Igual a inducción X 2 semanas c/5

SEM.

Duración 12 meses después de remi
sión.

Existen además de un protocolo de tratamiento para los pacientes que se encuentran en estadio IV y cuyo pronóstico se considera pobre. Se cita a continuación los fármacos y el intervalo de administración y el tiempo requerido para obtener los efectos benéficos citados por los autores. (3,36)

Protocolo para pacientes con pobre pronóstico
(est. IV)

Inducción	Vincristina día 1 semanal X 6 -- semanas Metrotexate día 2 semanal X 6 -- semanas Ciclofosfamida día 4 semanal X 6 semanas Prednisona diario X 6 semanas
Mantenimiento	6-mercaptopurina diario X 5 sema nas Metrotexate semanal X 5 semanas Ciclofosfamida semanal X 5 sema nas.
Consolidación	Igual a inducción X 2 sem. c/5 -- semanas
Duración	12 meses después de la remisión

El factor tímico humoral originalmente ha sido utilizado en el manejo de estos pacientes, mostrando una buena respuesta durante el tratamiento, no así cuando se utiliza como preventivo. El uso-

de esto se basa en la circulación de linfocitos - citotóxicos espontáneos y la presencia de los anticuerpos autólogos antieritrocitos que se han -- encontrado en estos pacientes. (13) Algunos autores han reportado que ante este tratamiento aumentan los receptores H2 de la histamina. (14)

Existen en la literatura los reportes de que la afección del timo no es previa y desencadenante de la enfermedad, sino por el contrario la enfermedad causa estos trastornos puesto que los estudios ultraestructurales del timo de los enfermos muestran cambios con infiltración de histio--citos, a nivel medular y destrucción del epitelio tímico; se presentan algunos pseudoquistes, calcificaciones con un número de corpúsculos de Ha --- ssall lesionados lo que indica un estado normal - previo del timo. (13)

Los autores que han estudiado los diferentes esquemas de tratamiento para esta entidad han concluido que la quimioterapia es efectiva en la forma diseminada de la enfermedad, tanto al utilizar un sólo fármaco como poliquimioterapia, mostrando una muy discreta ventaja para esta última. (36)

Dentro del tratamiento de estos pacientes se tiene en cuenta que las lesiones óseas pueden llegar a ser importantes requiriendo del apoyo ortopédico, principalmente en las lesiones de columna, donde se aprecia compresión de cuerpos vertebra--

les.

La mayor importancia del tratamiento ortopédico radica en la prevención de las fracturas, -- lograndose esto evitando hacer el curettage en -- las lesiones grandes, ya que esto incrementa el -- riesgo. (3,37)

Existen algunos reportes del uso de la mosta sa nitrogenada tópica para las manifestaciones -- cutáneas con buena respuesta durante un lapso de -- 2 semanas a dosis de 10mg diluidos en solución -- salina. Esto se recomienda cuando las manifesta -- ciones sistémicas se han controlado con la poli -- quimioterapia o cuando las manifestaciones dérmicas se encuentran aisladas. (38)

Secuelas y complicaciones.- La sobrevida -- que tienen actualmente estos pacientes, ha creado el problema de hacer frente ante las secuelas y -- complicaciones de la enfermedad y del tratamiento dejando en los pacientes incapacidad residual y -- daño orgánico.

Las incapacidades funcionales o residuales -- se observan en más del 50% de los pacientes que -- logran una sobrevida de más de 5 años; encontran -- dose estas en diferentes órganos, endocrinos, -- óscos, respiratorios, hepático, neural así como --

padecimientos con comportamiento maligno.

Las consecuencias endocrinas, se observa en mayor proporción en la forma crónica que en la aguda.

La diabetes insípida es una de estas alteraciones endocrinas que se presentan en el 50% de los casos que llegan a una sobrevivida mayor a 5 años, sobre todo en la forma crónica dada en algunos casos por la lesión ósea que se extiende hacia la hipófisis o hipotálamo. La polidipsia y la poliuria se presenta después de la lesión ósea o del tejido extraneuronal. Los trastornos en el metabolismo del agua se relacionan con el grado de deficiencia de la hormona antidiurética.

El retraso en el crecimiento o una talla baja se debe también a lesión a nivel de hipotálamo o hipófisis, causando una deficiencia en la hormona del crecimiento. Se asocia esta deficiencia con la de la hormona antidiurética. Se ha reportado en algunos casos relacionados con prolactinemia elevada, con o sin galactorrea. El hipogonadismo es muy rara secuela y se calcula que el 4% de los pacientes lo presentan. (39)

El panhipopituitarismo se relaciona con daño hipofisiario e hipotalámico, pero se han visto casos con lesión a nivel de quiasma óptico, y re --

gión posterior de hipófisis. (3)

El tiroides muy ocasionalmente presenta infiltración primaria, produciendo hipotiroidismo.

La intolerancia a la glucosa se debe a daño pancreático, sin embargo esta se relaciona con la deficiencia de hormona de crecimiento.

La insuficiencia respiratoria es la causa -- más común de muerte de estos pacientes, lo cual -- esta dado por el proceso fibrótico pulmonar favoreciendo además las infecciones a este nivel por gérmenes oportunistas. Algunos reportes han citado al Pneumocystis carinii; algunos otros a la -- histoplasmosis, aspergilosis y algunas neumonias-necrosantes producidas por Pseudomona aeruginosa como infecciones respiratorias.

las alteraciones hepáticas se deben a la -- cirrosis que se presenta en algunos pacientes, -- dando así mismo datos de hipertensión porta. (40)

.. Dentro de las complicaciones neuropsiquiátricas son muy variables en la literatura, desde los trastornos emocionales, dificultad para el aprendizaje, afección de neurona motora superior, hasta el síndrome extrahipotalámico constituido por ataxia, datos piramidales y cambios conductuales; (41) algunos otros reportes han descrito a la -- parálisis de pares craneanos, convulsiones, poli-

neuritis, disfunción autonómica y datos de desmиеlinización. (23,33,34,41)

Dentro de los padecimientos malignos que se han reportado en la actualidad en relación con la Histiocitosis X, son 6 los más frecuentes y se les asocia con la quimioterapia.

Komp señala en su revisión que el osteosarcoma del cráneo se ha reportado en 21 casos, el astrocitoma y el meduloblastoma en 20 casos; en otro reporte se cita al meduloblastoma y el hepatoma en 7 y 5 casos respectivamente. El carcinoma de Tiroides se relaciona con la radiación de mandíbula. (3,40)

Objetivo.- Conocer la incidencia de la Histiocitosis y en la unidad de Pediatría del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, desde 1976-1986; comparar los casos detectados, con los referidos en la literatura, para elaborar el análisis y conclusiones al respecto de la edad, sexo, manifestaciones clínicas, hallazgos en la citohematometría, médula ósea, biopsia, sobrevida y el tratamiento.

Material y método.- Se revisaron los expedientes de la Unidad de Pediatría, diagnosticados como Histiocitosis X, clasificándolos dentro de las 3 formas clínicas que adopta la enfermedad. -

Se les estadificó de acuerdo con los criterios diagnósticos de Lahey y Komp. (14)

Los criterios tomados para valorar los parámetros de la citohematometría se llevaron de acuerdo con lo referido en The Harriet Lane y en El Diagnóstico en Pediatría del Dr. Mota. (42,43)

Se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, manifestaciones clínicas, hallazgos en citohematometría, médula ósea, biopsia: así como la sobrevida después del tratamiento.

Resultados.- Los pacientes recopilados fueron 6, diagnosticados como Histiocitosis X, contando por lo menos con una citohematometría y la biopsia de un órgano afectado.

Las variedades clínicas, la edad, el sexo y el estado al momento del diagnóstico se enumeran en el cuadro 1.

Sólo se detectó un caso de granuloma eosinófilo, dos con síndrome de Hans-Schüller-Christian y tres con síndrome de Lettere-Siwe. Se encontró 3 pacientes tenían una edad al momento del diagnóstico de 3 años, mientras que el resto de los pacientes la edad osciló entre 6-8 meses de edad; 4 pacientes fueron masculinos y 2 femeninos; 2 pacientes estaban en estadio I, uno en estadio II y 3 en estadio III.

En cuanto a las manifestaciones clínicas y los hallazgos por laboratorio más frecuentes observados en los pacientes con el Síndrome de Hans-Schüller-Christian se reportan en el cuadro 2; siendo las lesiones osteolíticas la más constante; así como las adenopatías; los otros parámetros sólo uno de ellos los tenía. La sinusitis y la otitis media sólo se encontró en un paciente. Las lesiones osteolíticas se presentaron en dos casos a nivel de la región temporoparietal así como en vértebras, mientras que un sólo paciente tenía afectados los huesos de la cara, esto se refiere en el cuadro 3.

La hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, púrpura, adenomegalias, afección pulmonar, anemia y trombocitopenia se encontró en los tres pacientes con Enfermedad de Letterer-Siwe. Ellos cursaron en alguna etapa de la enfermedad con bronconeumonía, pero sólo uno de ellos presentó sinusitis como se observa en el cuadro 4.

El caso detectado de granuloma eosinófilo afecto la región temporoparietal, el fémur y la maxila, cursando con un absceso vomo-cigomático, fiebre, anemia y adenomegalias menores de 5 milímetros.

Los hallazgos en la citohematometría fueron-

variables como podrá observarse en el cuadro 5; - cuatro pacientes cursaron con anemia, uno de -- ellos tenía la variedad benigna y tres la aguda; - cuatro pacientes presentaron leucocitosis uno con granuloma eosinófilo, uno con la forma crónica y 4 con la enfermedad de Letterer-Siwe; se observó neutrofilia en dos pacientes con esta variedad. - La eosinofilia se presentó en dos casos, uno con la forma benigna y otro con la crónica. 4 pacientes cursaron con bandemia, uno con granuloma eosinófilo y otro con la Enfermedad de Hans-Schüller-Christian, mientras que la monocitosis se presentó en dos casos con Letterer-Siwe.

La médula ósea se realizó en dos pacientes - con la variedad aguda y uno de ellos tenía un patrón hipercelular con megacariocitos normales en la que se apreció hiperplasia eritroide con formas inmaduras y depresión del tejido granulocitario con escasos blastos. En el otro se aprecia - una médula normocelular con megacariocitos normales, con discreto incremento de normoblastos y eosinófilos, así como la presencia de células linforeticulares en regular cantidad.

En todos los casos se realizó biopsia ósea o de ganglio, encontrándose los histocitos con citoplasma espumoso, con infiltrado eosinófilo y algunas células plasmáticas y en sólo un caso de --

Letterer-Siwe hubo datos de eritrofagocitosis.

Los fármacos más utilizados en estos pacientes se señalan en el cuadro 6; encontrándose una sobrevida en estos pacientes entre 2-10 años después del tratamiento. Tenemos aún dos pacientes-bajo tratamiento, sin presentar complicación hasta el momento actual.

Cuadro 1. Referencia de los casos de Histiocitosis X de acuerdo con la variedad clínica, -- edad, sexo y estadio.

Nº	Dx.	Edad	Sexo	Estadio
1	HSC	3 años	Masc.	I
2	GE	3 años	Masc.	I
3	HSC	3 años	Masc.	II
4	LS	7 meses	Fem.	III
5	LS	8 meses	Fem.	III
6	LS	6 meses	Masc.	III

HSC.- Hans-Schüller-Christian

GE.- Granuloma Eosinófilo

LS.- Letterer-Siwe

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes en pacientes -- con Hans-Schüller-Christian.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Nº	Casos
Diabetes insípida	1	
Exoftalmos	1	
Lesiones osteolíticas	2	
Fiebre	2	
Adenopatías	2	
Hepatomegalia	1	
Afección pulmonar	1	
Sinusitis	1	
Otitis media	1	
Púrpura	1	
Anemia	1	
Trombocitopenia	1	

Cuadro 3. Huesos más afectados en la variedad Hans-Schüller-Christian

Huesos afectados	Nº. casos
Parietal	2
Temporal	2
H. cara	1
- Maxila	1
- Mandíbula	1
- Cigomático	1
Vértebras	2
H. coxal	1

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en pacientes con Letterer-Siwe

Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Nº. casos
Hepatomegalia	3
Esplenomegalia	3
Fiebre	3
Púrpura	3
Adenomegalias	3
Afección pulmonar	3
Dermatitis seborréica	2
Bronconeumonía	3
Sinusitis	1
Anemia	3
Trombocitopenia	3

Cuadro 5. Hallazgos en la citohematometría en los pacientes con Histiocitosis X, tomando en cuenta la forma clínica.

Parámetros	Nº Pac.	Dx
Hb. +10 grs.	2	(2) HSC
Hb. -10 grs.	4	(1)GE (3)LS
Hto. +35 mm.	3	(1)GE (2)HSC
Hto. -35 mm.	3	(3)LS
Leucos +10,000	4	(1)GE (1)HSC (2)LS
Leucos -10,000	2	(1)HSC (1)LS
Linfocitosis	-	-----
Neutrofilia (')	2	(2) LS
Eosinofila (')	2	(1)GE (1)LS
Bandemia (")	4	(1)GE (1)HSC (2)LS
Monocitosis (")	2	(2) LS

' valores tomados de The Harriet Lane Hand Book

" valores tomados de Diagnóstico en Pediatría Dr.

Mota.

GE.- Granuloma eosinófilo

HSC.- Hans-Schüller-Christian

LS.- Letterer-Siwe.

Cuadro 6. Quimioterápicos utilizados en los pacientes con Histiocitosis X tratados en la Unidad de Pediatría.

Quimioterápico	Nº casos
Vincristina	4
Prednisona	6
Ciclofosfamida	6
Vinblastina	2
Bleomicina	3

Análisis de resultados.- En la revisión de nuestros casos encontramos que concuerda con lo referido en la literatura, ya que encontramos al sexo masculino, doblemente afectado que el femenino; la causa aún es desconocida. La edad de presentación de los síntomas esta de acuerdo con la forma clínica de los pacientes, pues observamos que la variedad de Letterer-Siwe se manifestó antes del primer año de edad; mientras que en las otras dos variedades, la edad estuvo alrededor de los 3 años. (24)

Con respecto a la frecuencia de cada una de las variedades clínicas podemos ver que nuestra revisión difiere de lo citado en la literatura, ya que es la forma aguda más frecuente, inmediatamente después la crónica y solo tuvimos un caso de granuloma eosinófilo; probablemente debido al tipo de población que llega al Hospital. Esto explica porque la forma benigna sólo se detectó en una ocasión, durante este lapso de tiempo y sea diferente a las series y revisiones publicadas; en las que se menciona que esta forma llega a ser un hallazgo accidental en el examen médico o radiológico, puesto que prácticamente esta forma pasa asintomática. (2,3,24,28)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Hans-Schüller-Christian, fueron variadas, pero no pudimos observar en algún paciente la --

triada clásica y esto era esperado, ya que se ha citado en la literatura que esta triada se observa en el 10% de los casos. (24) Las lesiones osteolíticas se han reportado como la manifestación más constante en estos pacientes y en nuestra revisión se corroboró, puesto que los dos casos mostraron lesiones osteolíticas a nivel del cráneo y en ambos la región temporoparietal derecha, estaba afectada; otro sitio también afectado en los dos casos, fue el vertebral, lo que difiere de lo publicado, ya que este sitio tiene un porcentaje de afección del 7%. (3)

El exoftalmos se vió en un caso y se asoció con lesión lítica a nivel orbitario, pero sin presentar alguna otra lesión en el globo ocular. La otitis media que se observó en un paciente no tenía lesión del peñasco temporal, sino más bien fue una complicación infecciosa.

Los casos diagnosticados como Letterer-Siwe, presentaron las manifestaciones esperadas, la hepato y esplenomegalia, las adenopatías y la púrpura fueron constantes en los tres casos, lo que nos llama la atención en nuestra revisión fue que la dermatitis seborréica no fue tan constante en las publicaciones, como en ella, ya que se cita como una manifestación encontrada en la mitad de los casos. (3,24) No observamos en alguno de los casos lesión a nivel de uñas, como se ha publica-

do últimamente; esto probablemente se debe a que no se investiga intencionadamente en los pacientes.

Los tres pacientes cursaron con afección severa, lo que era de esperar por la edad de presentación y el grado de lesión que se ve en esta variedad. Todos nuestros pacientes mostraron afección a nivel pulmonar, así como bronconeumonía, - probablemente influenciada por la lesión pulmonar.

La púrpura, estuvo relacionada con trombocitopenia, pero lo que llama la atención es que en las dos médulas óseas no se evidenció alteración en los megacariocitos. La anemia con la que cursaron 4 pacientes, fue más importante en la variedad de Letterer-Siwe, aunque en un sólo caso se fundamentó cierto grado de eritrofagocitosis.

La leucocitosis se presentó en los casos que tuvieron una complicación infecciosa; la eosinofilia aunque no se reporta como un hallazgo habitual en la citohematometría; nosotros la encontramos en dos casos; uno con la forma benigna y otro con la aguda.

Cuatro pacientes presentaron bandemia y esta se relacionó con la leucocitosis y el proceso infeccioso.

De los datos obtenidos en médula ósea nos llama la atención que los megacariocitos se encuentran normales.

De los estudios histopatológicos sólo podemos decir que en todos los pacientes tuvimos lo esperado, pues en todos se identificó al tipo celular patognomónico de esta entidad, las células de Langerhans, aunque no contamos en nuestro medio con los estudios de inmunoquímica citados en la introducción para identificarlas plenamente.

El tratamiento que se usa en la Unidad de Pediatría en estos casos ha mostrado ser efectivo, ya que los pacientes han tenido una sobrevida -- hasta de 8 años después del tratamiento, sin evidencia de actividad tumoral. Los dos casos que aún tenemos en tratamiento se debe a que son los detectados últimamente.

Conclusiones.- Después de analizar nuestra revisión podemos concluir que en nuestra población el sexo masculino tiene mayor incidencia en este padecimiento y principalmente en las variedades benignas y crónicas, ya que el femenino se afectó más en la aguda.

la forma aguda de la enfermedad fue la más frecuente en la Unidad de Pediatría, probablemente por el tipo de población que se atiende en ella.

El estadio más avanzado fue la variedad aguda y esto por el tipo, grado y edad de afección, - que son los parámetros que juzgan los criterios - de Lahey y Komp para la estadificación. (14)

Las manifestaciones clínicas en cada uno de los tipos clínicos fue de acuerdo con lo citado - en la literatura, a excepción de las lesiones vertebrales, pero esto puede ser sólo una coincidencia, debida a el escaso número de pacientes.

Los estudios de laboratorio y gabinete con - los que contamos en nuestro medio son válidos para llegar al diagnóstico y como no presentamos -- casos dudosos, no tuvimos la necesidad de llegar a estudios más especializados.

Los hallazgos en las biopsias, fueron los - que se han citado en la literatura, ya que se i--dentificó a las células patognomónicas de este padecimiento.

El tratamiento con poliquimioterapia, en estos pacientes es el de elección ya que en nues -- tra casuística hemos encontrado buena respuesta y una sobrevida hasta de 8 años.

La Histiocitosis X es un padecimiento con -- comportamiento proliferativo, con una expresión -

clínica variable, pero que el patrón histológico es el mismo, tanto en los diferentes pacientes, - como en los tejidos.

La proliferación de las células de Langer -- hans es la responsable de las lesiones características, como se puede corroborar con la biopsia de los tejidos afectados.

En ninguno de los casos observamos remisión-espontánea, requiriendo todos quimioterapia.

Las manifestaciones clínicas de las variedades, fueron en nuestra revisión igual que en la - literatura, por lo que el diagnóstico se debe basar en ellas.

Bibliografia

- 1.- ALTMAN, A.J. and SCHWARTZ, A.D. Malignant - disease of infancy, childhood and adolescence W.B. SAUNDERS Philadelphia 1978. 289-304
- 2.- MILLER, Denis. R. et al. Smith's Hematologia Pediatrica. 3ra. ed. Edit. Salvat. 1985. 739-53
- 3.- LANZKOWSKY, Philip. et al. Pediatric Oncology. MC. GRAW-HILL BOOK. 1983. 310-50
- 4.- SUTOW, M.D. Oncologia Clínica Pediatrica. -- Edit. Labor. 1977. 413-38
- 5.- ROWLAND, R.S. Xanthomatosis and reticuloendothelial system. ARCH INTERN MED. 1928 42:611-74
- 6.- FARBER, S.A. Lipid Metabolic Disorder Disseminates "Hypogranulomatosis". A Syndrome -- Whith Similarity to and Important difference from Niemann-Pick and Hans-Schüller-Christian disease. AM. J. DIS. CHILD. 1952. 84:499-504
- 7.- LICHTENSTEIN. L. Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone. "Letterer Siwe Disease" and "Schüller Christian Disease" and Related Manifestations of a single - Nosology entity. AM. A. ARCH. PATHOL. 1953-56:85-102

- 8.- JORHSHOLM. B. Roentgen Therapy in Hans-Schüller-Christian and Related Disease. ACT. RADIOL. 1958 50:468-70
- 9.- LAHEY, M.E. Prognosis in Reticuloendotheliosis. J. PEDIATR. 1962. 60:664-71
- 10.- ALVIORI, L.U. et al. Histiocytosis X (Schüller-Christian Disease): A Clinicopathological survey Review of Ten Patients and The Result of Prednisona Therapy. MED. 1963. 42:119-25
- 11.- HASHIMOTO, K. Langerhans. Cell Granule an endocytotic orgaelle ARCH. DERMATOL. 1971. 104:148:53
- 12.- CAVCILLA, P.A. et al. Cutaneous Lesions of Letterer-Siwe Disease; Electron Microscopic Study. CANCER. 1967 20:1986-9
- 13.° BOUG, K.E. et al. Thymus in untreated systemic Histiocytosis X. PEDIATR. PATHOL. 1985.- 4(1-2) 99-115
- 14.- OSBAND, M.E. et al. Demostration of Abnormal Immunity T-Cell Histamine H2-Receptor Deficiency and Successful Treatment with Thymic-Extract. N. ENGL. J. MED. 1981. 15 (304:3) - 146-53
- 15.- TAIEB A. et al. Solitary Langerhans Cell Histiocytoma. ARCH. DERMATOL. 1986 122(9):1033-7

- 16.- HAJDU, I. et al. Peannut Agglutinin Binding--
as a Histochemical Tool for Diagnostic of --
Eosinophilic Granuloma. ARCH. PATHOL. LAB. -
ME. 1986. 110(8) 719-21
- 17.- McMILLAN, E.M. et al. Analysis of Histiocyto-
sis X Infiltrates with Monoclonal Antibodies
Directed Against Histiocytosis Lymphoid and-
Myeloid Lineage. CLIN. IMMUNOL. IMMUNOPHATOL
1986. 38(3) 295-301
- 18.- NESBIT, M.E. et al. The Immune System and --
The Histiocytosis Syndromes. The AM. J. OF -
PEDIATR. HEMATHOL/ONCOL. 1981. 3(2) 141-9
- 19.- ARENZANA, S.F. et al. Histiocytosis X. Puri-
fied (T6+) Cells From Bone Granuloma Produ-
ce Interleukin 1 and Prostaglandin E2 In --
Culture. J. CLIN. INVEST. 1986. 77(1) 326-9
- 20.- KANITAKIS, J. et al. Ultrastructural Obser-
vation of Charcot Leyden Crystal in Mechlo-
rethamine Treated Cutaneous lesion of His--
tiocytosis X. J.AM. ACAD. DERMATOL. 1986. -
14(3) 483-6
- 21.- SUTPHEN, J.L. et al. Chronic Gastroenteri--
tis in a patients With Histiocytosis X. J.-
PEDIATR. GASTROENTERAL NUTR. 1986. 5(2) --
324-8
- 22.- KHAN, A. et al. Focal Histiocytosis X of --
The Parietal Lobe Case Report. J. NEUROSURG
1980 52:431-33

- 23.- JACKSON, A.H. and GRIFFITH, J.F. Histiocytosis X With Bening Intracranial Hypertension. DEV. MED. CHILD NEUROL. 1975. 17:783-8
- 24.- GIANOTTI, F. CAPUTO, R. Histiocytosis Syndrome: A Review. J.AM. ACAD. DERMATOL. 1985. - 13(3) 383-404
- 25.- DEMARINO, D.P. et al. Histiocytosis X: Otolgic Presentations. INT. J. PEDIATR. OTORHINO LARYNGOL. 1985. 10(1) 91-100
- 26.- CHAR, D.H. et al. Histiocytosis disorders of the Orbit. ANN OPHTHALMOL. 1984. 16(9) 867 - 70:872-3
- 27.- TIMPANAPONG, P. et al. Nail Involvement in - Histiocytosis X. A 12 Year Retrospective Study. ARCH DERMATOL. 1984. 120(8) 1052-8
- 28.- MAKLEY, J.T. and CARTER J.R. Eosinophilic -- granuloma of bone. CLIN ORTHOP. 1986 204:37 -44
- 29.- GANGEMI M. et al. Spinal Cord Comprension - by an Eosinophilic Granuloma. Case Report -- and Review of The Literature. J. NEUROSURG - SC. 1985. 29(2) 117-21
- 30.- VAN RESENBURG, L.C. et al. Eosinophilic Granuloma of The Stomach. J. SURG. ONCOL. 1986. 31(2) 143-7

- 31.- MONDAHL, S.R. et al. A Case report and Literature Review of "Primary" Pulmonary Histiocytosis X of Childhood. MED. PEDIATR. ONCOL. 1986 14(1) 57-62
- 32.- COHEN, H. et al. Directed Injection of Methylprednisolone sodium succinate in The Treatment of Solitary Eosinophilic Granuloma of Bone. A report of 9 cases. RADIOLOGY. 1986 - 136: 289-305
- 33.- HELBOCK, H. et al. Patterns of Anti-diuretic Function in Diabetes Insipidus Caused by Histiocytosis X. J. LAB. CLIN. MED. 1971. - 78: 194-9
- 34.- ROBINSON, A.G. CDAVP In The Treatment of Central Diabetes Insipidus. N. Engl. J. MED. - 1976. 294: 507-16
- 35.- KOMP, D.H. et al. Evaluation of a MOPP-Type-Regiment in Histiocytosis X. A Southwest Oncology Group Study. CANCER TREAT. REP. 1977. 61: 855-67
- 36.- STARLING, K.A. Chemotherapy of Histiocytosis CANCER. 1981. 3(2) 157-60
- 37.- BUNCH, W.H. Ortopedic and Rehabilitation aspects of Eosinophilic Granuloma. T. AM. J. - PEDIATR. HEMATOL/ONCOL. 1981. 3(2) 151-6

- 38.- ZACHARIAE, H. Histiocytosis X in two Infants Treated With Tropical Nitrogen Mustard. BR. J. DERMATOL. 1979. 100: 433-5
- 39.- HITATA, Y. et al. Diabetes Insipidus and -- Galactorrea caused by Histiocytosis X. ENDO CRINAL JAPAN. 1975. 22:311-8
- 40.- KOMP, D.M. Long-Term Sequelae of Histiocytosis X. T. AM. J. PEDIATR. HEMATOL/ONCOL. -- 1981. 3(2) 165-8
- 41.- RANSON, J.L. et al. Neuropsychiatric late sequelae in Histiocytosis X. PEDIATR. RES.- 1978. 12:472-8
- 42.- COLE, Cynthia H. The Harriet Lane Handbook. 10 ed. Edit. Year Boock Medical Publishers. 1984. 359pc.
- 43.- MOTA, F.H. Diagnostico en Pediatria. Edit.- Francisco Mendez Cervantez. 1985. 31-5 pc.