

11237
2ej
137

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 1 CIUDAD OBREGON, SONORA
CENTRO MEDICO DE OCCIDENTE, HOSPITAL DE PEDIATRIA



HISTIOCITOSIS EN PEDIATRIA. PRESENTACION DE TRES CASOS
DE ACUERDO A UNA CLASIFICACION ACTUAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A
DRA. ANA HERMINIA SALAZAR ACUÑA

ASESOR: DRA. BEATRIZ LOPEZ GUIDO

GUADALAJARA, JALISCO 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

XI.- INDICE:

CAPITULOS	PAGINAS.
I.- Introducción	1
II.-Justificación.....	4
III.-Objetivo	5
IV.-Antecedentes históricos y científicos...	6
1.-Históricos.....	6
2.-Científicos.....	7
2.1.Etiología.....	7
2.2.Características clínicas.....	8
2.3.Sitios de infiltración.....	8
2.4.Síndromes clínicos.....	9
2.5.Clasificación	10
2.6.Fisiopatología	11
2.7.Diagnóstico	11
2.8.*actores de pronóstico.....	12
2.9.Diagnóstico diferencial.....	13
2.10.Tratamiento	13
V.-*aterial y Métodos.....	14
VI.-Casos informados	15
VII.-Resultados	17
VIII.-Conclusiones.....	18
IX.-sugerencias	20
X.-Eibliografía	21
XI.-Indice	24
XII.-Apendice.....	25

I.- INTRODUCCION:

Los desórdenes histiocíticos son un grupo de una variedad de padecimientos pobremente definidos, los cuales tienen - diversas manifestaciones clínicas, en los que se encuentra - como común denominador la presencia de lesiones citológi - cas granulosas con gran proliferación de histiocitos. Su - pronóstico es diverso, con aparente curso clínico no maligno y cuyo origen, aún no esclarecido, parece ser de tipo - inmunológico.

A través de la historia de la Medicina de los últimos - 100 años, han habido múltiples intentos por catalogar este - grupo de entidades clínicas, y con hoy, en la última edi - ción del Tratado de Pediatría de Nelson (12ava. ed.) se - incluye a la Histiocitosis en el capítulo designado a En - fermedades no clasificadas.

Parece fácil el desglosar la complicada nomenclatura - histórica de la Histiocitosis como un simple problema de - semántica. Pero hacerlo es un verdadero problema, por di - versas razones, y la nomenclatura es la causa mayor, - así - mismo es el resultado - de la confusión asociada con ésta - entidad clínica.

Para entender los datos relacionados con la nomenclatura - corriente, es de utilidad la revisión de la historia nosoló - gica de la Histiocitosis. Es por ésto que se realizó una - revisión de la literatura mundial más actual sobre proble - mas histiocíticos especialmente enfocados al problema pe - diátrico, con el fin de investigar hasta que punto se han - logrado unificar los criterios para clasificar, diagnosti - car y tratar a los pacientes con éste padecimiento.

Ultimamente, las discusiones más comprensibles de ésta - condición son los términos de Letterer-Siwe, Hand-Schüller - Christian y Granuloma eosinófilico, fue Farber el primero - que describió la patología de éstas condiciones distintas. - Después Lichtenstein, introdujo el término unificador de - Histiocitosis X.

Sin embargo, de diversas maneras, el nombre de Histioc - itosis X ha creado más problemas de los que ha resuelto. - El nombre debe clarificar la heterogeneidad clínica del pro - blema y más aún, debe guiar hacia la identificación de la - etiología y la patogénesis.

Durante muchos años, numerosos investigadores han mos - trado una característica consistente en las lesiones de los - pacientes con ésta patología y es la presencia de célu - las parecidas a los histiocitos de Langerhans sin otras ma - nifestaciones clínicas. En todo caso, las células muestran - numerosas características bioquímicas, fenotípicas y fun - cionales.

Así se ha establecido que la célula de Langerhans es un hallazgo patognomónico en las lesiones de Histiocitosis X, lo que resulta en proponer el nombre de Histiocitosis de las células de Langerhans, aún así quedan muchas cuestiones por resolver. Quizás el mayor problema es dilucidar si la célula que se encuentra en la Histiocitosis X es totalmente normal o si es una variante anormal. Esta cuestión tiene significado en cuanto a las diferencias histológicas, inmunoquímicas y funcionales que se pueden encontrar en estudios de las células de Langerhans en pacientes con Histiocitosis o en gente normal.

Se ha propuesto que la célula de Langerhans en la Histiocitosis X es activada apropiadamente por antígenos externos. Esta activación antigénica induce una reacción inmunológica que incluye una activación secundaria y proliferación de antígeno específico por células T, queratinocitos y macrófagos, es por ésto, que aunque el agente etiológico o agentes, y la patogénesis continúan siendo un misterio, las evidencias preponderantes apoyan que el origen de este padecimiento es inmunológico (1).

Además de la preocupación de los científicos sobre la etiología, patogénesis y patofisiología, están concientes de que se requiere mejorar la terapia en pacientes con Histiocitosis. La quimioterapia y la inmunoterapia siguen ayudando sólo a la mitad de los pacientes con éste padecimiento y no hay duda de que se requiere más trabajo para desarrollar un mejor tratamiento.

Un argumento que debe ser cierto, es que el mejoramiento del tratamiento no se puede desarrollar hasta que no se resuelvan las cuestiones más elementales sobre la etiología y la patogénesis. No obstante, también se puede argumentar que hay muchos ejemplos, como el uso de salicilatos en pacientes con Artritis Reumatoide, en el cual el desarrollo del tratamiento específico ha sido empírico por naturaleza, y que la etiología y patogénesis del padecimiento permanecen desconocidos. Esto indica que se requieren estudios más rigurosos. Es necesario incluir largas listas de pacientes para que los conceptos más básicos sean dilucidados en diseños de estudios creativos y con análisis estadísticos cuidadosos.

Desafortunadamente ésta opción no se puede realizar en la Histiocitosis, la extrema heterogeneidad clínica de éste padecimiento dificulta la conducta clínica de estudio de cualquier nueva terapia potencial, con suficientes pacientes estandarizados para tener un análisis unificado de los resultados. Aunque ensayos de nuevos tratamientos en la histiocitosis debe establecer efectos benéficos, el tratamiento adecuado aún no ocurre.

Todos los Factores que generalmente conducen al sistema médico a hacer un esfuerzo y a proveerlo de recursos para investigaciones serias no son fáciles de aplicar a ésta patología. La Histiocitosis es rara, y por lo tanto no hay justificación comercial o social para exagerar los recursos en éste problema. Hay ejemplos de problemas raros que son el foco de mucha investigación, como ciertas hemoglobinopatías. Estos esfuerzos ocurren debido a que éstos raros padecimientos proveen de una oportunidad poco usual de estudiar ciertos mecanismos biológicos básicos que serán subsecuentemente utilizados para abordar otras áreas de la ciencia. Sin embargo, éste no parece ser el caso de la Histiocitosis.

En éste trabajo además de la revisión de la literatura se revisaron tres casos clínicos ilustrativos cada uno de las clases de la última clasificación del grupo de Escritores de la Sociedad Mundial de Histiocitosis de 1987 que se tomó como base para exponer el presente estudio(2).

II.- JUSTIFICACION:

Pocos medicos, aun entre los que ven un número relativamente grande de pacientes con Histiocitosis, han visto varios pacientes que tuvieran exactamente lo mismo. Por ejemplo, el término de Histiocitosis X es aplicado a un niño de tres meses de edad con un padecimiento fulminante rápidamente progresivo y fatal, incluyendo varios problemas orgánicos, y el mismo diagnóstico se aplica a alguien de 46 años con un problema limitado a una lesión ósea.

Entonces, debido a que los problemas Histiocíticos son un problema por ser diversos en su historia natural, heterogéneos en su curso clínico, confusos en su nomenclatura misteriosos en su etiología, difíciles de estudiar, no existe duda de que se requieren más trabajos para desarrollar una mejor terapia en pacientes con Histiocitosis.

Si bien es cierto que el mejoramiento del tratamiento no se puede desarrollar hasta que no se resuelvan las cuestiones más elementales sobre la etiología y la patogénesis. Es por ésto que consideramos de suma importancia el unificar los criterios básicos, como es la clasificación, a través de lo expuesto en la literatura mundial.

III.- OBJETIVO:

En un intento de ser más científicos se han descrito numerosos sistemas que incorporan varios pronósticos y variables clínicas que han sido identificados. Pero tienen dos inconvenientes principales: primero, que son tan diversos como el padecimiento mismo, con muy poca uniformidad de términos o de uso. El segundo, es que estos sistemas son similares en vista y función a los términos análogos usados en el Cáncer.

Es por esto que el propósito de este trabajo es proveer un contexto de referencia por el cual el tema de Histiocitosis pueda ser interpretado, así mismo se intenta unificar los criterios sobre la clasificación de los problemas histiocíticos a través de lo expuesto en la literatura mundial.

IV.- ANTECEDENTES HISTORICOS Y CIENTIFICOS:

1.-HISTORICOS:

La historia de la Histiocitosis es un estudio fascinante de la historia de la Medicina de los últimos 100 años.

Es importante señalar que sin los rayos X de Röntgen y sin la descripción del sistema reticuloendotelial de Ludwig Aschoff de 1913 es un estudio de las histiocitosis - no se hubiera llevado a cabo. (6).

En 1893 Alfred Hand Jr. exhibió los especímenes a la Sociedad de Patología de Pennsylvania sobre poliuria y Tuberculosis, en 1921 noto la similitud de sus casos a aquel reportado por Schüller, Christian y Kay e hizo especulaciones sobre la etiología, el escribió: "con la posibilidad de que su etiología sea un proceso infeccioso y a partir de que los dos últimos casos son similares a partir de que empezaron con la caída de los dientes e inflamación de las encías, pudiendo el agente infeccioso entrar a través de éstas estas estructuras, pudiendo ser un animal o tal vez un vegetal" (6).

El Dr. Arthur Schüller a los 31 años de edad era profesor en Viena cuando describió los diversos casos de los defectos esqueléticos en la niñez, diez años más tarde publicó su texto sobre el diagnóstico radiográfico de la cabeza, por lo que se le considera el padre de la Radioneurología.

Henry Asbury Christian concluyó que en el reporte de los casos de Schüller, la etiología estaba en la hipófisis.

Erich Letterer en 1924 describió un desorden agudo, fulminante no leucémico del sistema reticuloendotelial, nueve años más tarde Sture Sive recalco la ausencia de inclusiones líticas reportadas regularmente en los casos de Schüller y Christian.

En 1953 Lichtenstein incluyó el término unificador de Histiocitosis X.

Mientras que la literatura de los primeros 50 años se dedicó a la clinicopatología, los siguientes 50 años se han dedicado a los ensayos de tratamiento.

Pocas enfermedades han sido sometidas a tantas estrategias de manejo, esto es una clave del poco entendimiento de la naturaleza básica del problema. (5, 6, 2).

2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

2.1. ETIOLOGIA:

La célula de Langerhans fue identificada hace más o menos un siglo, representa una subpoblación específica del sistema fagocítico-mononuclear, y está presente normalmente en la piel, evidencias más recientes sugieren que la célula está involucrada con procesos antigénicos(1), contiene gránulos de Birbeck y presenta marcadores de antígeno de su superficie, que reaccionan a anticuerpos monoclonales OKT6, Leu6, Leu3.

Se ha establecido que la célula de Langerhans es un hallazgo patognomónico en las lesiones de Histiocitosis X. Se ha propuesto que ésta célula en la Histiocitosis X es activada apropiadamente por antígenos externos lo que induce una reacción inmune local que incluye una activación secundaria y proliferación de antígeno específico por células T, queratinocitos y macrófagos. Otra posible causa es la respuesta normal de las células de Langerhans a señales anormales generadas por células r anormales.

Las evidencias apoyan que el origen de éste padecimiento es inmunológico, las células asociadas con las lesiones de la Histiocitosis (monocitos, eosinófilos y linfocitos) son claramente inmunorreactivos por naturaleza.

Nuevos estudios inauológicos se han dirigido para investigar anomalías en pacientes con Histiocitosis X e incluyen Inmunoglobulinas anormales y la presencia de autoanticuerpos, respuestas linfocitarias anormales in vitro hacia mitógenos, linfocitos alogénicos y antígenos específicos, y quizás lo más importante, anomalías en la frecuencia y función de varias subpoblaciones de linfocitos especialmente células supresoras. Hay evidencias de la participación del Timo, tanto en etapas iniciales como tardías.

Existen tres hipótesis que relacionan a la célula de Langerhans y la disfunción del sistema inmune:

1.-La célula de Langerhans responde apropiadamente a un agente externo -que pudiera ser un patógeno infeccioso indeterminado- que pudiera producir una respuesta fisiológica apropiada, pero clínicamente patológica.

2.-La célula de Langerhans responde a una señal anormal del sistema inmune o generada presumiblemente por ciertos linfocitos T.

3.-La célula de Langerhans es normal y su proliferación es un reflejo de su propia anomalía y no del sistema inmune per se (1).

El origen del histiocito atípico de la Histiocitosis Maligna no se ha establecido, parece ser derivado del sistema monocito-macrófago, aunque Kamesaki y colaboradores, demostraron un caso de un paciente quínto el origen monoclonal de ésta célula(3)(24, 27).

La etiología del resto de los desórdenes histiocíticos se sospecha que tengan un origen inmunológico o maligno.

La histiocitosis se puede presentar a cualquier edad y puede afectar por igual a ambos sexos, y puede llegar a tener un patrón familiar.

2.2. CARACTERISTICAS CLINICAS:

En la Histiocitosis X donde se incluyen las tres variedades sindrómicas más importantes en Pediatría, se puede encontrar infiltración de Histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas, neutrófilos o linfocitos. Los histiocitos pueden tener citoplasma pálido, reticular, vacuolado o pueden ser células multinucleadas gigantes con acumulo de colesterol. Son características de estas células los granulolos de Birbeck.

2.3. SITIOS DE INFILTRACION:

+ HUESOS: Puede ser lesión única, asintomática, o con leve dolor, puede haber asimetría facial o proptosis, su hallazgo puede ser accidental al palpar un "hoyo" en la cabeza. La torticolis indica lesión vertebral, dando vértebras planas con lesión medular. Las costillas lesionadas parecen a los rayos X. Cuando hay afección de alveólos dentales, en la radiografía se aprecian los "dientes flotantes".

+ PIEL: Se afecta en pacientes jóvenes. En neonatos son lesiones variceliformes. Hay resequedad, descamación fina, rash principalmente en la parte superior del cuerpo, pueden ser lesiones sangrantes o ser xantomas.

+ MUCOSAS: Los encías se afectan dando apariencia púrpura oscura con hipertrofia y pérdida dental; la vulva se puede infiltrar dando aspecto púrpura.

+ NODULOS LINFATICOS: la infiltración en cuello puede dar el "cuello de toro" pudiendo ser el único hallazgo clínico. También puede encontrarse linfadenopatía masiva.

+ SNC: se presenta ocasionalmente Diabetes Insípida pudiendo ser la manifestación inicial. Se ha descrito deficiencia de Hormona del Crecimiento por daño hipotalámico, -

También puede haber afectación del cerebelo, así mismo de los pares craneales y del tracto piramidal.

+ PULMONAR: el hallazgo puede ser radiológico con infiltrado granular fino o quístico.

+ HIGADO Y BAZO: Se afectan principalmente en niños menores de 3 años con enfermedad diseminada.

+ MÉDULA ÓSEA: Hay anemia y trombocitopenia, puede no haber aumento de histiocitos en médula ósea pero en etapas finales puede aumentar acompañando pancitopenia severa.

+ TRACTO GASTROINTESTINAL: La infiltración causa mala absorción por lo que se puede indicar NPT antes de dar quimioterapia. (4, 5, 6, 7).

2.4. SINDROMES CLINICOS:

A. Granuloma Eosinófilo: Se presenta en niños mayores de cinco años como lesión osteolítica única, es la forma menos maligna y responde a radioterapia.

B. Hand-Schüller-Christian: Aparece en niños de dos a tres años, hay lesiones múltiples óseas, infiltración a varios órganos, xantomas, la afección a SNC da Diabetes Insípida y deficiencia de Somatotrofina. Su curso casi siempre es crónico.

C. Letterer-Siwe: Se inicia a edades muy tempranas, en menores de dos años, es el más agresivo con afección multisistémica, con hiperesplenismo, adenopatías múltiples. El paciente luce francamente enfermo. La pancitopenia lleva a infección y muerte.

D. Síndrome pulmonar: Se presenta como única afección, en páberes.

E. Síndrome Nodal: Los nódulos linfáticos son el único sitio de infiltración.

F. Histiocitosis Maligna: O histiocitosis medular reticulocitaria, con rango de aparición de 13 meses a 71 años, siendo el promedio de 7 años, la distribución es igual en ambos sexos. Hay fiebre, de aumento progresivo; pérdida de peso, linfadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia, ictericia, púrpura, derrames pleurales o peritoneales, anemia, leucopenia, en Médula Ósea(NO), hay infiltración con eritrofangocitosis. Su curso es fatal en corto plazo.

G. Linfoma Histiocítico: Se afecta un sólo grupo de ganglios linfáticos, es asintomático por mucho tiempo. Los histiocitos forman islotes, es poco común la eritrofagocitosis, y no hay células plasmáticas en las lesiones.

H. Enfermedad de Dufman y Rosal (Histiocitosis con linfadenopatía masiva): Hay falta de infiltración herética, es plénica o de MO. Los nódulos tienen cápsula y hay linfocitosis. Afecta a los dos primeros decadas de la vida. Puede haber hemofagocitosis sin atipia.

I. Síndrome hemofagocítico reactivo: a infecciones, donde el principal dato es la benignidad de los histiocitos.

J. Histiocitosis eritrofagocítica familiar: es de carácter autosómico recesivo, es fulminante con alteraciones neurológicas donde no hay atipia ni plasmocitosis.

2.5. CLASIFICACION:

La clasificación que se propone es útil para estandarizar el diagnóstico, así como para trabajos de investigación y fue hecha en 1987 por el grupo de Escritores de la Sociedad de Histiocitosis, basada en criterios histogenéticos siendo flexible a la luz de nuevos conocimientos. (2).

CLASE I: Una de las características distintivas es la presencia de la célula de Langerhans, haciéndose el diagnóstico definitivo cuando se encuentran los gránulos de Birbeck mediante microscopía electrónica o por el antígeno de superficie T 6. Pueden utilizarse los términos de diagnóstico presunto, diagnóstico, y diagnóstico definitivo. La etiología parece ser un desorden inmunológico y no hay evidencia de la malignidad siendo la corta edad y el grado de disfunción orgánica de mal pronóstico.

CLASE II: Se incluye a la histiocitosis de fagocitos mononucleares diferentes a las células de Langerhans, siendo principalmente:

+Linfohistiocitosis hemofagocítica, que es familiar, se presenta en la infancia con fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática, diátesis hemorrágica y manifestaciones neurológicas. Hay hipertrigliceridemia y pleocitosis en LCR, no son características las lesiones en piel o hueso. El diagnóstico incluye evidencias de desorden sistémico a MO, bazo, nódulos linfáticos, hígado, meninges, hay infecciones y hemofagocitosis. La patogenia se desconoce siendo secundarias la deficiencia inmunológica y la hipertrigliceridemia. El tratamiento incluye plas-

maféresis y quimioterapia, tiene poca supervivencia.

+ Infección asociada a Síndrome hemofagocítico, el cuadro clínico es similar al anterior, sólo que esta no es familiar, la fisiopatología, se desconoce.

+ Otros síndromes histiocíticos (histiocitosis sinusoidal con adenopatía masiva, xantogranuloma, reticulohistiocitoma) los cuales son muy raros en la infancia.

CLASE III: Son desórdenes histiocíticos malignos. Son neoplasias:

+ LMA (FAB M5): cuando hay más del 30% de monoblastos en MO o 20% de precursores leucémicos granulocíticos. Son esterase positivos.

+ Histiocitosis Maligna: neoplasia sistémica con predilección por los nódulos linfáticos, bazo, sinusoides hepáticos, hueso y pulmón.

+ Linfomas Histiocíticos: (sarcomas histiocíticos): son neoplasias con definición y celularidad pobremente cohesiva(2).

2.6. FISIOPATOLOGIA:

permanece desconocida a pesar de las investigaciones que se han hecho (1, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 16, 27, 29).

2.7. DIAGNOSTICO:

Primeramente se debe hacer una historia clínica detallada prestando atención a la anamnesis de la siguiente -
sintomatología:

- + Presencia de tumor.
- + Fiebre.
- + Exoftalmos.
- + Diabetes Insípida.
- + Utorrea u otitis rebelde a tratamiento.
- + Dermatitis.
- + Sintomatología respiratoria.
- + Síntomas generales.
- + Palpación de osteólisis.

Laboratorio: La Biometría hemática completa se puede encontrar: pancitopenia o leucocitosis. Otros hallazgos hemáticos son: hiperbilirrubinemia o hipalbuminemia, hipotriglicéridemia.

En el estudio de la HO en el caso de Histiocitosis clase I encontramos: células grandes, con citoplasma anfófilo o eosinófilo con escasa atipia y fagocitosis, ausencia de plasmocitosis, existen gránulos de Birbeck, teniendo inmunorreactividad a OKT6, Leu 3, Leu6, proteína S 100(7).

Dentro de la inmunología contamos con estudios como los anticuerpos monoclonales, citometría de flujo, Inmunoglobulinas anormales, autoanticuerpos, linfocitos alogénicos y específicos que pueden detectar anomalías de subpoblaciones de linfocitos, especialmente de células supresoras(1).

La tomografía axial computerizada puede evidenciar y delimitar tumoraciones mediastinales.

Los estudios radiológicos muestran lesiones líticas, se hace el rastreo mediante serie ósea metastásica, y en tórax se puede observar derrames, infiltrados o lesiones cuádráticas (5).

En el caso de Histiocitosis Maligna, en la Médula Ósea se encuentra: infiltración abundante de histiocitos atípicos y macuros, pleomórficos de contorno irregular, citoplasma eosinófilo, núcleo pleomórfico, con múltiples nucleolos, prominentes cuerpos de Golgi y abundantes mitosis atípicas con intensa actividad fagocítica, sin cuerpos de Birbeck.

En estudios citoquímicos: las células contienen lisozima (muramidasa) que se tiñe por inmunoperoxidasa o por actividad bacteriolítica en cultivo de *Micrococcus lysodicticus*. La tinción para esterasa no específica es positiva, son negativas a peroxidasa, acetatocloroesterasa, Negro Sudán y PAS.

Fagocitosis: las células malignas de la histiocitosis son capaces de fagocitar *Candida albicans* o partículas de látex in vitro.

Inmunología: las células de la Histiocitosis Maligna muestran agregados de inmunoglobulinas indicando receptores Fc IgG que son característicos de los monocitos e histiocitos normales, ocasionalmente presentan receptores para las rosetas C3, las rosetas E son consistentemente negativas.

2.8. FACTORES DE PRONOSTICO:

Una vez establecido el diagnóstico, se estudia al paciente para determinar los sitios de actividad para estadiarlo, un sistema útil es aquel que toma en cuenta el número de órganos afectados y el grado de afectación, el estado de las células T, la respuesta al tratamiento, o la progresión, finalmente se evalúa el daño a tres órganos principales: el pulmón, el hígado, y la médula ósea, así mismo se calcula la afectación de la función hematópoyética,

globalmente y luego haciendo énfasis en las plaquetas, la anemia y la granulocitosis. Y de acuerdo al Grupo de Leucemia y Cáncer se considera: 0=sintomático, 1=sintomático ambulatorio, 2=sintomático encamado, menos del 50% del día, 3=sintomático, pasó más del 50% del tiempo en cama, 4=Paciente postrado. Los cambios en el conteo indican progresión o regresión (Ver art. 15). Y se entiende así que entre mayor sea la puntuación, mayor será el daño y peor el pronóstico.

2.9. EL GNOSTICO DIFERENCIAL:

Principalmente va a ser entre los síndromes histiocíticos entre sí, además de otros problemas infiltrativos como como la Enfermedad de Hodgkin en donde el hallazgo patognomónico es la célula de Reed Stenberg.

*Leucemia de células peludas: donde hay uniformidad de células sin pleomorfismo nuclear, sin células gigantes ni fagocitosis, son acidofosfatasa positivas y resistentes al tartrato.

* Linfadenopatía reactiva a tumores se caracteriza por marcada histiocitosis sinusoidal, pero la arquitectura del nódulo linfoidal se mantiene y no hay atipia nuclear.

También se debe hacer el diagnóstico diferencial en las leucemias como la megacarioblástica, así como en carcinomas indiferenciados y melanomas melanóticos metastásicos(7, 9-20).

2.10. TRATAMIENTO:

Pocos problemas han sido expuestos a tantas estrategias diferentes de manejo. Esto es sólo una clave del poco entendimiento de la naturaleza básica del problema. De cuantos otros problemas se puede hablar que hayan sido tratados con extracto de pituitaria anterior, dieta baja en colesterol, extracto paratiroideo, insulina, tiroides desecada, aceite de hígado, dieta rica en calcio, arsénico, comidas irradiadas, helioterapia, estrógenos, antibióticos, corticoesteroides, ACTH, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la Vinca, derivados de metilhidrazina, antitranscritasas, epipodofilotoxinas, combinación de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, y la ausencia de tratamiento, es por ésto que no debe de extrañarnos el observar complicaciones severas de inmunocompromiso así como de disfunción hepática, secundarias al tratamiento.

En el Manual de Procedimientos Médicos en Pediatría del CHN en 1984, se recomienda el siguiente esquema:

Cuando la lesión es única: extirpación y legrado, en caso de tumor no extirpable, se da radioterapia además de la biopsia.

Cuando hay dos o más lesiones sin compromiso del estado general ni infiltraciones a partes blandas: se usa una de las tres drogas:

Vinblastina 0.1 a 0.2 mg/kg IV semanal.

Metopterina 2.5mg/kg/día VO tiempo indefinido.

Ciclofosfamida de 2 a 5 mg/kg/ día VO tiempo indefinido.

Si hay dos o más lesiones con ataque al estado general y lesiones a partes blandas, se usa una de las tres drogas anteriores más:

Prednisona: 60mg/m²C/día dividida en tres dosis, por 4 a 6 semanas.

V.-MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron diversos índices, libros, y revistas médicos de la literatura mundial.

Se revisaron los expedientes clínicos de tres casos del Hospital de Pediatría del CMO, los cuales son ejemplos representativos de las tres clases propuestas por el Grupo de Escritores de la Sociedad Mundial de Histiocitosis.

Se utilizaron laminillas de hueso, hígado, ganglio linfático, médula ósea y piel proporcionados por el Departamento de Patología del CMO, mismo que facilitó material fotográfico microscópico de los tejidos antes enunciados, con los que se ilustra el presente trabajo, cabe aclarar que no corresponden a muestras de los pacientes estudiados.

VI.- CASOS INFORMADOS:

+ CASO I: Paciente femenino de 23 meses de edad, la cual sufrió traumatismo craneal a los 18 meses sin complicaciones aparentes, y dos meses antes de su ingreso presentó otorrea bilateral sin responder a tratamientos médicos. Seis meses antes de su internamiento, apareció tumoración temporal izquierda, inicialmente de 3 cm. y en dos meses alcanzó 7cm. de diámetro, palidez y fiebre.

A la exploración física, además de lo descrito, se encontró microadenomegalias en todo el cráneo, siendo la tumoración blanda, pulsátil, con borde óseo como limitante, en cardíopulmonar no hubo alteración. El abdomen globoso con red venosa colateral, hígado a 3-4-4cm. y bazo a 5cm. del borde costal. En exámenes de laboratorio: Hb de 7, leucocitos 10,700 con 30% de linfocitos, 2% de monocitos, 30% segmentados, 27% bandas 5% de blastos; DHL 1480. Electrolitos séricos normales. Acido úrico 2.4. Densidad urinaria y sérica normales. A los RX de cráneo se aprecian lesiones líticas múltiples la más grande coincidiendo con la tumoración palpada, en huesos largos y dudosas lesiones líticas en fémur y húmero. Le MO: mostró infiltración de histioblastos e histiocitos maduros con eritrofangocitosis, con reporte histopatológico: — HISTIOCITOSIS X.

Se inició manejo con Vincristina, Prednisona a dosis convencionales y Vinblastina para consolidación.

Su evolución ha sido favorable con desaparición de la hepatoesplenomegalia, la fiebre y disminución del tamaño de la lesión craneal. Actualmente está por recibir 5. ciclo de quimioterapia con Metrotexate, Vincristina y Prednisona. Su estado general es bueno.

+ CASO II: Paciente masculino de 15 meses de edad, quien 23 días previos a su ingreso inició con tumoración en cuello (cara lateral izquierda), blanda, fija, de superficie lisa, de 2cm. de diámetro, y con crecimiento paulatino hasta alcanzar 8cm., sin más sintomatología.

Al laboratorio: Hb 7, leucocitos 15300 con 36% linfocitos, 1% de eosinófilos, 1% de basófilos, 61% de segmentados, 2% de bandas, 4% de reticulocitos, plaquetas 580,000, velocidad de sedimentación globular de 28, química sanguínea y pruebas funcionales hepáticas normales, BAAR en orina y jugo gástrico seriados, urocultivo, nemocultivo para bacterias y hongos, anticuerpo antitoxoplasma, reacción de Paul Bunnell, mielocultivo, coprocultivo, BAAR en expectoración traqueal, todos negativos.

A los RX de cráneo, tórax y serie ósea metastásica no hubo alteraciones.

En la Medula ósea: aumento ++ de megacariocitos, incremento de histiocitos, aumento de Formas jóvenes y granulocitos, - con 6% de blastos y citofagocitosis.

A la biopsia de ganglio cervical se reportó hiperplasia sinusoidal con proliferación de histiocitos benignos sin mitosis, con citoplasma eosinófilo con leve linfocitosis, y como conclusión histopatológica: HISTIOCIITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATIA MASIVA. Lo que se reportó secundario a infección viral en estudios complementarios, su manejo fue con sorbador y en término de seis meses presentó desaparición de adenomegalias total así como de la sintomatología.

+ Caso III: Masculino de nueve años de edad, quien dos años antes de su ingreso posterior a traumatismo leve tuvo fractura de tibia izquierda, a los dos meses presentó cuadro de dolor intenso en articulación de cadera izquierda, haciéndose el diagnóstico, de osteomielitis tratándose con Dicloxacilina por siete meses con aparente resolución, a partir de entonces tuvo aumento de volumen de pierna izquierda a nivel del muslo, con eritema y aumento de temperatura local, tratándose con Gentamicina y Dicloxacilina por 10 días, sin mejoría, se intenta toma de biopsia de lesión, presentando fibrilación ventricular durante la anestesia, que revirtió a manejo médico, se envió desde Sonora a este CMO para tratamiento. A su ingreso en Septiembre de 1986, 10 meses posteriores a la fractura, encontrándose datos de abdomen agudo sospechándose apendicitis perforada, y al laboratorio, con hipokalemia de 1.7, y leucocitosis de 23 500 con 87% de neutrófilos y 4% de bandas, se sometió a laparotomía exploradora encontrándose apéndice cecal normal, con 500ml. de líquido serohemático libre en cavidad, y adenitis mesentérica tomándose biopsia de ganglio. Durante el acto quirúrgico presentó tres paros cardíacos revertidos a maniobras médicas. En el postoperatorio cursó con anuria y elevación de azúcares en sangre, así como hipocolesterolemia. En la región inguinal izquierda se ulceró lesión dérmica con salida de material seroso, mientras tanto la pierna de ese lado presentó edema ++++. Se sospechó trombosis de ven cava y probablemente de ambas arterias renales, a la venocavografía y USG se corroboró. A los dos días de postoperatorio se inicia tratándose con Heparina, con evolución tórpida, persistiendo anuria, hiperkalemia, alteraciones del estado de alerta, aparición de manchas purpúricas en abdomen y piernas, sangrado de tubo digestivo alto. A la gasometría arterial se identificó acidosis metabólica compensada dándose tratamiento alcalinizante. El resto de -

exámenes con resultados similares a los de ingreso. Se recibió reporte de Patología: HISTIOCIITOSIS MALIGNA. Pero dadas las condiciones del paciente no fue posible dar tratamiento dializante, ni mucho menos quirúrgico ya que presenté datos de probable perforación intestinal y por las mismas razones no se dio quimioterapia, falleciendo el paciente a los ocho días de postoperatorio.

VII.-RESULTADOS:

Es evidente que es necesario el llegar a un acuerdo en la nomenclatura, clasificación y manejo de los problemas histiocíticos, aunque como ya se ha mencionado a lo largo de éste trabajo, aún ni siquiera se ha dilucidado la etiología ni la fisiopatología, puntos básicos para entender éstos padecimientos.

Pero en la actualidad contamos con numerosos estudios que no dejan de aportar partes valiosas para la comprensión de la Histiocitosis y uno de ellos es la Clasificación propuesta en 1987 y en base a ella obtenemos los siguientes resultados:

El Caso N. 1 corresponde a la Clase I, dentro del cuadro clínico orientador está la edad, otorrea crónica rebelde a tratamiento, fiebre, palidez, tumoración craneal, adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

A los RX lesiones líticas, Hb baja, leucocitosis con alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas. La MO mostró infiltración de Histiocitos e Histioblastos, que el estudio patológico se diagnosticó: HISTIOCIITOSIS X, de evolución crónica con casi un año de control, en este Enero de 1989 y recibiendo el 5. ciclo de quimioterapia con Metrotexate, Vincristina, Prednisona. En la última cita no hubo indicios de actividad de la enfermedad, solo otorrea escasa y es importante señalar que no se evidenció diabetes insípida y las lesiones de cráneo están casi cerradas. Su pronóstico es bueno.

El paciente del Caso II corresponde a la Clase II siendo HISTIOCIITOSIS RELATIVA, y aunque su variedad sea una de las más raras en la infancia, se encontró: tumoración en cuello, palidez, no hubo hepatoesplenomegalia, la tumoración de cuello correspondió a varios ganglios linfáticos afectados, además tuvo anemia, leucocitosis y plquetosis. La MO mostró aumento de megacariocitos además de aumento de todas las series celulares. Los exámenes para descartar infección bacteriana o infestación por parásitos fueron negativos. En la segunda biopsia se confirmó el diagnóstico que se corroboró secundaria a infección viral, lo interesante de éste paciente fue que no recibió quimioterapia y hubo remisión espontánea con buen pronóstico.

El tercer caso corresponde a la Clase III apoyando éste diagnóstico la edad, la dermatosis rebelde a tratamiento aumento de volumen en muslo izquierdo, y quien presentó cuadro abdominal agudo fue intervenido quirúrgicamente con diagnóstico erróneo. Su evolución posterior fue torpida debido a la insuficiencia renal con la que cursó y que por estudio patológico se corroboró oclusión extrínseca de arterias renales por adenomegalias y no a trombosis venosa. Aún con el diagnóstico patológico no se tuvo la certeza de que tuviera éste padecimiento, pero en las condiciones en que se encontraba el paciente no hubiera podido aplicarse quimioterapia, su evolución fue aguda y fatal, culminando con la muerte del paciente.

El resto de estudios histoquímicos, inmunológicos y genéticos no se llevaron a cabo en ningún paciente.

VIII.- CONCLUSIONES:

- 1.- Las células de Langerhans de la epidermis son idénticas a las de la proliferación de la Histiocitosis X. Las reacciones histoquímicas son parecidas, pero distintas a las de los monocitos y macrófagos por lo que la célula de Langerhans parece proceder de otro linaje celular, designado como la zona T de los Histiocitos, posiblemente como respuesta inmunológica con interacción de queratinocitos y macrófagos.
- 2.- Las investigaciones más recientes sobre Histiocitosis X han demostrado la cercana relación inmunológica entre las células de Langerhans de la Histiocitosis y las normales de la epidermis. Se ha visto deficiencia de subpoblaciones de linfocitos en pacientes con Histiocitosis X, así mismo hay deficiencia de supresor de los linfocitos T y su incremento después de incubarlos en hormonas tóxicas.
- 3.- En pacientes con Histiocitosis X la deficiencia de ACTH puede ocurrir como resultado de una infiltración histiocítica del hipotálamo pero en estudios recientes se ha comprobado que esto sucede en el 1% de pacientes con Histiocitosis X, lo que parece estar influenciado con el uso adecuado de radioterapia a cráneo.
- 4.- Los niños muy pequeños con Histiocitosis tienen generalmente pobre pronóstico, antes de la enfermedad se trataba como cáncer con quimioterapia múltiple sin embargo la remisión es vista frecuentemente con frecuencia en formas histoquímicas con participación única o múltiple el curso clínico de la Histiocitosis sugiere tener en excepcionalismo el beneficio de nuevas formas de tratamiento, a

menos que éstos se comprueben por estudios prospectivos al azar.

- 5.- En resumen, la histiocitosis requiere un rápido diagnóstico y tratamiento oportuno.
- 6.- El uso de una nomenclatura estandarizada y de unos criterios diagnósticos para los síndromes histiocíticos es un esfuerzo para el progreso un mejor entendimiento y - comunicación de éstos enigmáticos problemas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

IX.- SUGERENCIAS PARA EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON DIAGNOSTICO DE SOSPECHA DE HISTIOCITOSIS:

Evaluación Clínica:

- 1.-Historia clínica completa
- 2.-Exploración física completa.
- 3.-Solicitar los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete:

- Biometría hemática completa con diferencial.
- Cuentá reticulocitaria.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Coombs: directo e indirecto.
- Pruebas de función hepática: Fosfatasa alcalina, bilirrubinas, TGO, TGP, Deshidrogenasa láctica.
- TP, TTP
- Amilasa sérica.
- RX de tórax.
- Radiografías de huesos largos y craneo (serie ósea metastásica)
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Exámen general de orina.
- Densidad urinaria después de deprivación de agua.
- Gasometría arterial(en caso de daño pulmonar).
- Pruebas de función pulmonar(en caso de daño pulmonar).
- Biopsia de piel(en caso de lesiones activas)
- Médula ósea(si se presentan anomalías en la BM).

Evaluación inmunológica:

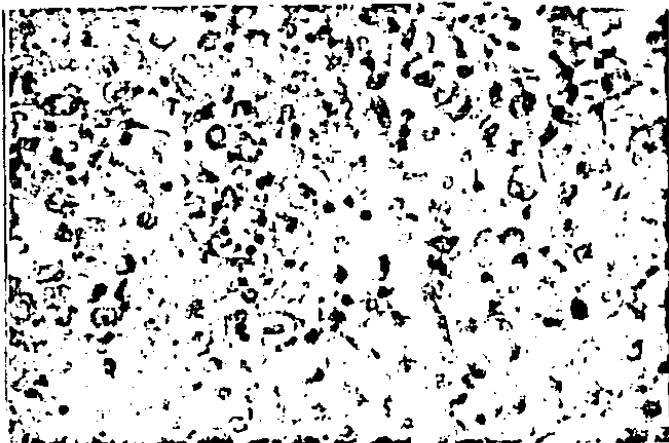
- 1.-Cuenta de células T y células B.
- 2.-Fenotipo de células T usando: anticuerpos monoclonales (T6, T3, T4, T8), receptores histamínicos (H 1 y H 2)
- 3.-Función linfocítica in vitro:
 - función mitógena.
 - Síntesis de inmunoglobulinas inespecíficas.
 - Antígeno específico.
 - Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas séricas.
 - Determinación de hipersensibilidad a antígenos conocidos.

X.-BIBLIOGRAFIA:

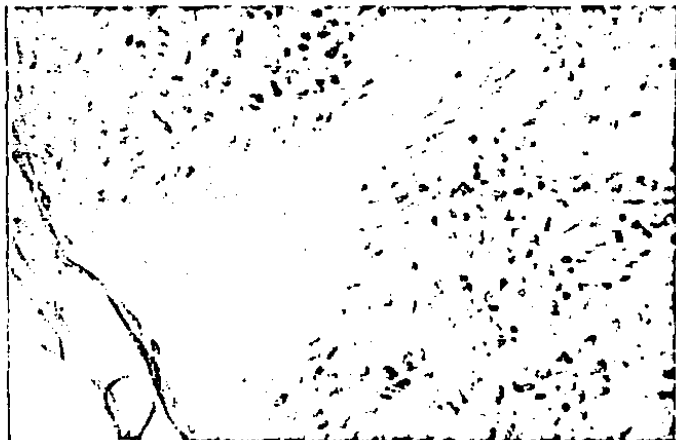
- 1.-Osband M, Pochedly C, Histiocytosis-X: an overview. *Hematol/Oncol Clin North Am*, 1987; 1:1, 1-7.
- 2.-Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *The Lancet*, 1987; Jan 24: 208-209.
- 3.-Kamesaki H, Koya M, Miwa H, Kita K, Doi S, et al. Malignant histiocytosis with rearrangement of the heavy chain gene - and evidence of monocyte-macrophage lineage. *Cancer 62*: - 1306-1309,1988.
- 4.-Ducatman B, Wick M, Maorgan T, Banks P, Pierre R. Malignant histiocytosis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 15: 368-377, 1984.
- 5.-Geiser C, The histiocytosis syndromes. *Ped Ann* 8: 1/Jan,1979, 54-64.
- 6.-Komp D. Historical perspectives of langerhans cell histiocytosis. *Hematol/oncol Clin North Am* 1 : 1, March 1987, 9-21.
- 7.-Rosas A. Histiocitosis maligna (reticulosis medular histiocitaria): características clinicopatológicas en ocho pacientes. *Patología(mex)* 1987; 25: 53-65.
- 8.-Broadbent V. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis-X. *The Lancet*, 1984; 1: 253-254.
- 9.-Broadbent V, Pritchard J. Histiocytosis-X current controversies. *Arch Dis Child* 1985, 60: 605-607.
- 10.-Komp D. Clinical Features of Familial histiocytosis. *Jour - red Hem/oncol*, 1981; 3:1, 3-8.
- 11.-Komp D, Herson P, Starling M. A staging system for histiocytosis-X. *Cancer* 47: 798-800, 1981.
- 12.-Galaanz V, Harris G. Histiocytic medullary reticulosis in childhood. *Radiology* 128: 463-465, 1978.
- 13.-Dean H, Agnes J. Growth hormone deficiency in patients - with histiocytosis-x. *J Pediatr*, Oct 1986; 109; 4, 615-618.

- 14.--Gilbert G, Wester S, Hermann T. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Pathol* 1985; 3: 59-92.
- 15.--Lavin P, Osband M. Evaluating the role of therapy in - histiocytosis-X. Clinical studies, staging, and scoring. *Hematol/oncol Clin North Am* 1; 1 : March 1987, 35-47.
- 16.--Simon J, Tebbi C, Freeman A, Green D, Brecher M, Marcos M. Malignant histiocytosis, complete remission in two pediatric patients. *Cancer* 59: 1566-1570, 1987.
- 17.--Zucker J, Caillaux J, Vanel D et al: Malignant histiocytosis in childhood. *Cancer* 45: 2821-2829, 1980.
- 18.--Bank A, Christensen C: Unusual manifestation of langerhans' cell histiocytosis. *Acta Med Scan* 1988; 223: 479-80.
- 19.--Drolshagen L, Kessler R, Partzin C: Cervical meningeal - histiocytosis demonstrated by magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* (1987) 17: 63-64.
- 20.--Groopman J, Glde D: The histiocytic disorders: a patho - physiologic analysis. *Ann Inter Med*, Jan 1981; 94: 1, - 95-107.
- 21.--Ishii E, Hara T, Okamura J, Suda M, Takeuchi T, et al. - Malignant histiocytosis in infants: surface marker analysis of malignant cells in two cases. *Med Pediatr Oncol* 15: 102-108(1987).
- 23.--Sweet D, Golomb H. The treatment of histiocytic lymphoma. *Sem Oncol* 7;3: 302-309, Sept, 1980.
- 24.--Tomooka Y, Tosiru M, Goya N. Immunological studies on histiocytosis X. Special reference to the chemotactic defect and the HLA antigen. *Jour Clin Imm* 6; 5: 355-362, 1986.
- 25.--Leikin S. Immunology of histiocytosis X. *Hematol/oncol Clin North Am* 1; 1: 49-61, March 1987.
- 26.--Abramson S, Berdon W, Reilly B, Kuhn J. Cavitation of anterior mediastinal masses in children with histiocytosis X. *Pediatr Radiol* 17; 10-14, 1987.
- 27.--Favara B, Ronald J. Pathology of langerhans cell histiocytosis. *Oncol/hematol Clin North Am* 1; 1: 75-97, March 1987.

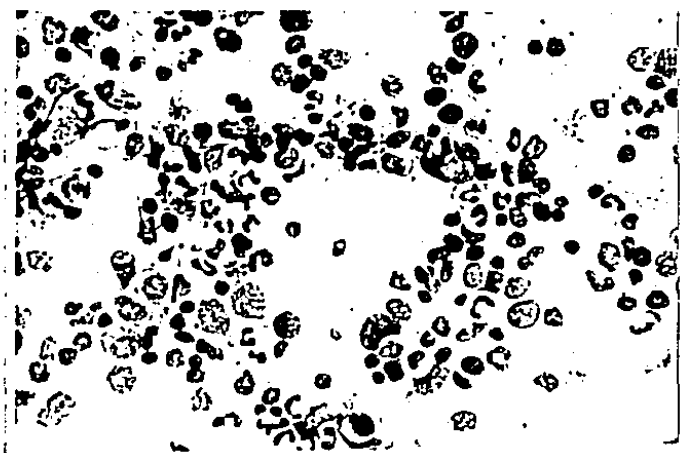
- 28.-Fontana J, Koss W, McDaniel D, Jenkins J, Welton W. Histiocytosis X and acute monocytic leukemia. *Am Jour Med* 82; 137-142, Jan 1987.
- 29.-Shannon B Newton W. Suppressor-cell dysfunction in children with histiocytosis-X. *Jour Clin Imm* 6; 6, 510-518, June 1986.
- 30.-Ishii E, Watanabe S. Biochemistry and biology of the Langhans cell. *Neematol/oncol Clin North Am* 1; 1; 99-118, March, 1987.



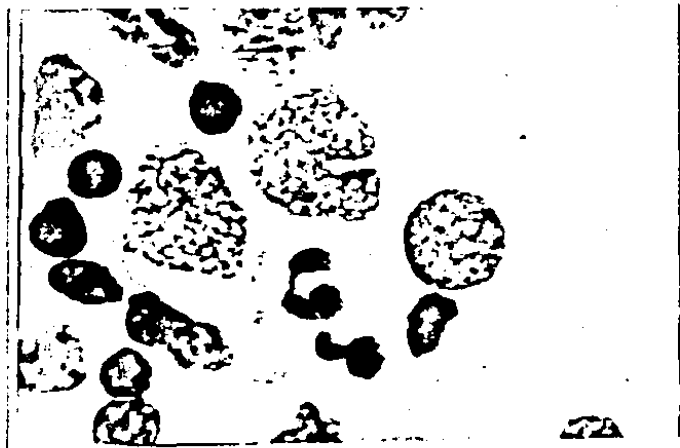
INFILTRACION A GANGLIO



INFILTRACION A PIEL



INFILTRACION A MEDULA OSEA



INFILTRACION A MEDULA OSEA