

11237
2ej
178



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Hospital Infantil de México
"Dr. Federico Gómez"

HISTIOCITOSIS

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría Médica
presenta

Dra. Luz María Romo Martín del Campo

Director de tesis: Dr Antonio Zamora Chávez



México, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

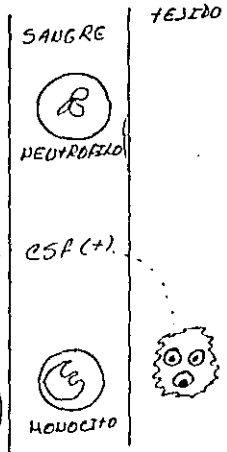
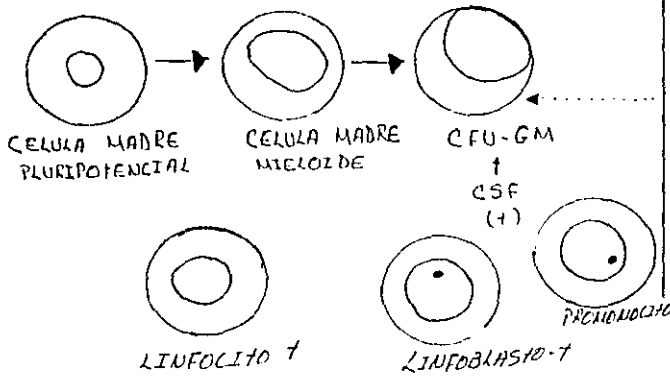
HISTIOCITOSIS

Los síndromes histiocíticos como eran conocidos previamente y actualmente nombrados histiocitosis X fuerón originalmente categorizados como neoplasias malignas. Actualmente el concepto ha variado. (1)

Los histiocitos se definen como células del sistema fagocítico mononuclear y el sistema de células dendríticas. La diferenciación de estos sistemas se caracteriza por la siguiente secuencia(3):

La célula madre hematopoyética pluripotencial da origen a un progenitor mielóide tripotente capaz de diferenciarse en líneas eritroide, megacariocite/ esinófilo e granulocítico/ macrófago. El granulocite y macrófago comparten un progenitor común, la colonia formadora de la unidad granulocite macrófago o CFU- GM. Una familia de hormonas glicoproteicas llamada colonia con actividad estimulante(CSA) es importante reguladora de la diferenciación mielóide. Los linfocitos T y macrófagos pueden ser estimulados para producir CSA. Los factores in vivo que determinan si la CFU/GM se diferencia a granulocite o macrófago no es bien conocida. La CFU/ GM hace que el promonocite, el cual es el primer macrófago morfológicamente identificable alcance la médula ósea. Posteriormente este se diferencia en monocitos típicos.

MEDULA OSEA



Las células de la línea monocito macrófago alcanzan una multitud de macrófagos tisulares. Estos macrófagos tisulares -- son parte de un sistema de órganos que actúan como filtros -- para células sanguíneas viejas y microorganismos patógenos-- Específicamente son macrófagos esplénicos y células de Kupffer en el hígado, alveolos, nódulos linfáticos, médula ósea osteoclastos del hueso, macrófagos peritoneales, células de la microglia, tracto alimentario, células mamarias y de interés particular las células epidermicas de Langerhans en la piel. (I)

La histiocitosis X se refiere a un síndrome que incluye -- la enfermedad de Letterer - Siwe, Hand - Schuler - Christian y el granuloma eosinofílico. Existe otra entidad conocida como histiocitosis que semeja clínicamente a la histiocitosis X variedad Letterer - Siwe pero con diferencias histopatológicas muy significativas y que se conoce como histiocitosis maligna. (1,2,3,4,5)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El espectro de la enfermedad varía desde la afección de un hueso como el granuloma eosinofílico hasta la enfermedad diseminada que afecta piel, nódulos linfáticos, pulmón, hígado, timo, bazo y médula ósea con o sin lesiones líticas.(I)

Existe una considerable sobreposición de la patología en los síndromes de linfocitosis eritrofagocítica y en -- la histiocitosis maligna. (I)

Dentro de la histiocitosis clásica se describen tres enfermedades:

- 1.- GRANULOMA EOSINOFILICO: Caracterizado por lesiones localizadas confinadas al hueso. Se encuentra predominante - mente en niños grandes y adultos. El síndrome se caracteriza por lesiones óseas múltiples o solitarias. A menudo existe dificultad para ganar peso y existe un edema suave debido a infiltrado rodeando a las lesiones -- óseas.

- 2.- HAND - SCHULLER- CHRISTIAN: Con múltiples sitios de afección. Existe una triada clásica caracterizada por defectos esqueléticos, diabetes insípida y exoftalmos. Se describe en niños por debajo de los 2 a 5 años. El exoftalmos se atribuye a involucro óseo. Puede haber pérdida de los dientes debido a infiltración mandibular. La diabetes insípida con polidipsia y poliuria es debida a infiltración de la pituitaria posterior. Es común la otitis media crónica debida a infiltración de la mastoidea y de la porción petrosa del hueso temporal; no es rara la otitis externa. (I)

- 3.- LETTERER - SIWE; Caracterizada por lesiones viscerales profundas que afectan piel, hígado, bazo, nódulos linfáticos, pulmón y otros órganos reticuloendoteliales.
Se presenta comunmente en menores de 2 años. Clínicamente existe dermatitis seborreica, eccematoza, al-

gunas veces exantema purpúrico que afecta el cuero cabelludo, canales auditivos, abdomen y áreas intertriginosas así como cara. El exantema puede ser máculopapular o nódulopapular. Puede haber ulceración específicamente en áreas intertriginosas. Estas áreas pueden ser puerta de entrada de sepsis. Frecuentemente puede haber oídos húmedos, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. En casos severos puede existir disfunción hepática con hipoprotrombinemia y anormalidades en los factores de la coagulación. En muchos casos existen manifestaciones de afectación pulmonar. (1)

4.- HISTIOCITOSIS MALIGNA: Semeja tanto clínica y patológicamente muchas enfermedades histiocíticas y algunos linfomas. El cuadro clínico es muy similar al Letterer Siwe. (3)

DIAGNOSTICO PATOLOGICO:

El diagnóstico de histiocitosis se hace en base a la biopsia que demuestra las características histopatológicas.

La apariencia histológica típica de la histiocitosis es la proliferación de histiocitos bien diferenciados. Algunas otras células inflamatorias tales como granulocitos, eosinófilos, ocasionalmente linfocitos y células plasmáticas están presentes. Con el tiempo las células pueden acumular colesterol. Las células de Langerhans que están presentes en gran número en pulmón y nódulos linfáti-

cos son prominentes en la histología de lesiones histiocíticas. Este histiocito se caracteriza por la presencia de gránulos conocidos como Birbeck. Recientemente se ha establecido una clasificación histológica dada por la sociedad de histiocitosis. La clasificación se recomienda para el diagnóstico estandar y para el manejo del paciente: (2,4)

CLASE I: HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Abarca las típicas histiocitosis X y su característica patológica incluye la presencia de células de Langerhans como componentes de la lesión. Un diagnóstico pre-suntivo se establece cuando se identifican células de Langerhans en un estudio convencional. Un diagnóstico confiable se justifica cuando estos hallazgos se acompañan de la presencia de dos o más de las siguientes características: tinción positiva para ATPasa, proteína S-100 o alfa D-mano-sidasa. El diagnóstico definitivo requiere del hallazgo de gránulos de Birbeck en las células afectadas. Estas características se identifican mediante microscopía electrónica o demostración de determinantes T-6 en la superficie de células involucradas. La etiología de la histiocitosis de Células de Langerhans no se ha esclarecido sin embargo, la experiencia sugiere que es una manifestación de aberración inmunológica. (2,4)

CLASE II HISTIOCITOSIS DE FAGOCITOS MONONUCLEARES OTRAS - QUE NO SEAN CELULAS DE LANGERHANS.

Este grupo incluye enfermedades que se caracterizan por acúmulo de histiocitos activos y linfocitos pero crucialmente los histiocitos no son células de Langerhane. Las dos patologías más comunes son la linfohistiocitosis hemofagocítica (reticulosis familiar hemofagocítica), la cual es familiar y letal y el síndrome hemofagocítico asociado a infección el cual se relaciona con varios agentes infecciosos. Las características diagnósticas incluyen evidencia de una afectación sistémica con lesiones que tienen predilección por médula ósea, nódulos linfáticos, hígado, bazo y meninges. Las cellulas lesionadas son linfocitos benignos e histiocitos con grados variables de hemofagocitosis. La diferenciación con el síndrome hemofagocítico relacionado a infección se hace con la evidencia de un agente infeccioso asociado o con la historia familiar. (2,4)

CLASE III: ENFERMEDADES HISTIOCITICAS MALIGNAS.

Estas enfermedades son neoplasias tales como leucemia monocítica, histiocitosis maligna y linfomas histiocíticos verdaderos. (3,4)

LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA: se presenta cuando la médula ósea tiene más del 30% de monoblastos y menos del 20% de precursores granulocíticos. (4)

HISTIOCITOSIS MALIGNA: incluye cualquiera de las formas que caracterizan a la histiocitosis ordinaria, células interdigitadas dendríticas o más raramente células de Langerhans. Las células dañadas deben de tener características malignas y tener origen en el sistema fagocítico mononuclear. (4)

LINFOMAS HISTIOCITICOS: Difieren de la histiocitosis maligna aunque son procesos tumorales más que lesiones con celularidad pobremente cohesiva. (4)

TRATAMIENTO:

La filosofía del tratamiento es usar la mínima cantidad de terapia tóxica para controlar aunque no se erradique por completo la enfermedad. (1,2,6)

TERAPIA LOCAL:

Aquellos pacientes con enfermedad que involucra un sólo hueso y en algunos casos pacientes con enfermedad que afecta múltiples huesos pueden ser manejados con terapia local. Algunos pacientes que tienen lesiones accesibles se les puede practicar curetaje.

Puede emplearse terapia radioactiva localizada utilizándose desde 450 hasta 900 rads en lesiones pequeñas y 1500 -- rads en lesiones más grandes. (6)

Aquellos pacientes con riesgo de enfermedad esquelética, pérdida visual secundaria a exoftalmos, fracturas patológicas, colapso vertebral, diabetes insípida o aquellos que sufren dolor severo o adenopatía sintomática aun cuando existan múltiples lesiones deben recibir terapia radioactiva en esas áreas. (6)

TERAPIA SISTEMICA

Se utiliza la clásica terapia de las enfermedades malignas

nas.

La mostaza nitrogenada, clorambucil, ciclofosfamida, esteroides, procarbazona, methotrexate, vicristina y -- vinblastina, se utilizan solas o en combinación. La respuesta de los pacientes a la quimioterapia varía de 25 a 90%. (2,6)

Algunos agentes alcalinizantes, el clorambucil particularmente deben evitarse debido al riesgo de malignidad inducida por la quimioterapia. (2,6)

El siguiente programa es postulado por el Instituto - Dana-Farber como parte del tratamiento quimioterapéutico de la histiocitosis: (1,11,15,16)

PROGRAMA I.

I. VINBLASTINA: 0.15 mg/kg/día IV en una dosis semanal. Si el paciente no mejora después de 2 semanas. se incrementa la dosis a 0.025 a 0.05 mg/kg/ semanal. Si no mejora añadir:

2. PREDNISONA: 2 mg/kg/día oral, cuando existe mejoría ésta se disminuye a lo mínimo y se administra en días alternos. Si existe mejoría la prednisona debe discontinuarse antes que la vinblastina se descontinúe y ésta última debe continuarse por 3 semanas.

PROGRAMA II.

ESTA TERCERA COPIA
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Este se utiliza en caso de que el programa I fracase:

1. METHOTREXATE. 10 mg/m² semanalmente IM o IV.
2. 6-MERCAPTOPURINA. 20 mg/m²/día por 14 días. El methotrexate se usa por 3 semanas en semanas alternas. La 6-Mercaptopurina se mantiene mientras la dosis se reduce 10 a 15% cada ciclo. ⁴

PROGRAMA III.

Se utiliza si el II falla.

1. MOSTAZA NITROGENADA. 3 mg/m² semanalmente IV en días 1 y 8 de cada ciclo. La dosis se puede aumentar 10% cada ciclo.

En niños por arriba de un año la combinación de prednisona, vinblastina y ciclofosfamida se asoció a una alta tasa de respuesta (88%) comparada con agentes utilizados solos. Esta tasa de respuesta es también más alta que la de vinblastina y prednisona; 6-Mercaptopurina más prednisona o vinblastina sola.

La terapia combinada con estos agentes debe reservarse para niños que fallen para responder a los agentes sencillos. En niños más grandes con lesiones óseas o de tejidos blandos la morbilidad es más alta que la mortalidad. El 69% de los niños sobreviven por más de 5 años.

En cuanto a la experiencia en el tratamiento de la higtiocitosis maligna se sabe que es desilusionante. A pesar de

la combinación con ciclofosfamida, adriamicina, viceristina y prednisona el pronóstico es pobre. Existen pocos reportes de remisiones completas en pacientes pediátricos.

PRESENTACION DE UN CASO:

Masculino de 1 año 9 meses de edad procedente de Azuloama Veracruz. Sin ningún antecedente de importancia a excepción de una dieta deficiente en calidad y cantidad.

Su padecimiento actual lo inicia 5 meses previos a su ingreso con fiebre elevada diaria vespertina, que se corrobora en el servicio; pérdida de peso; palidez e ictericia importantes, petequias.

A la exploración física con desnutrición de primer grado y hepatoesplenomegalia importantes, dermatitis seborreica.

El laboratorio mostró una hemoglobina de 3g% con 4 151 leucocitos, predominio de segmentados en un 65%. Plaquetas de 64 200. Unas pruebas de función hepática con proteínas - totales de 6.41. Relación albúmina:globulina conservada. Bilirrubinas totales de 14.7 a expensas de directa. Transaminasas discretamente elevadas. La médula ósea fue normal. Durante su evolución se incrementa la ictericia llegando las bilirrubinas a un total de 24.8. Amonio sérico de 258mcg% con testigo de 126 mcg%. Deterioro del estado de conciencia.

B I B L I O G R A F I A

- I.- Lipton JM: The Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Histiocytosis Syndromes. *Ped Derm* 1983; I (2): 112-20
- 2.- Favara BE: Histiocytosis X. *Hum Path* 1983; I4 (8): 663-76.
- 3.- Jurco SM: Malignant Histiocytosis in Childhood. *Hum Path* 1983; I4 (I2): 1059-65
- 4.- Favara BE: Histiocytosis Syndromes in Children. *Lancet* - 1987; 208-9.
- 5.- Van der Valk P: Cutaneous histiocytic proliferations. *Derm atol Clin* 1985; 3 (4): 705- 17
- 6.- Komp DM: Combination Chemoterapy in histiocytosis X. *Med Ped Onc* 1977; 3: 267-273.
- 7.- Roper SM: Cutaneous Histiocytosis Syndromes. *Ped Derm* 1985 3(I): 19-30.
- 8.- Gianotti F: Cutaneous Benign Histiocytosis of Childhood- *Ped Derm* 1975; I7: 193-203.
- 9.- Dufresne RG: Histiocytosis X Mimicking the Follicular Occlusion Syndrome: Response to local Therapy. *Journ Am Ac Derm-* 1987: 385-86.
- 10.- Kanitakis J: Ultrastructural Observation of Charcot- Ley den Crystals in Mechlorethamine Treated Cutaneous Lesions of Histiocytosis X. *Journ Am Ac Derm* 1986; I4 (3): 483-86
- 11.- Gianotti F: Benign and Malignant Proliferations and Tumors in Children. *Ped Derm* 1975; I7:193-205
- 12.- Chu T: Histiocytosis Syndromes in Children. *Lancet* 1987 210-212
- 13.- Esqui N: Clinical Features and Therapeutic Results by - Combination Chemoteraphy. *Am J Ped Hem Onc* 1986; 8(4) 300-307.

- I4.- Ishii E: Malignant Histiocytosis in Infants. Med Ped Onc-
1987; 15(2): 102-8.
- I5.- Simon JM: Malignant Histiocytosis Complete Remission in two
Pediatric Patients. Cancer 1987; 59(9): 1566-70.
- I6.- Montalbetti L: Clinical Contribution and Review of the Sub-
ject. Minerva Med 1987; 78(5): 333-38.
- I7.- Esumi N: Clinical Features and Therapeutic Results in 14 -
Cases of Malignant Histiocytosis in Childhood. Gan To Kagaku
Ryoho 1987; 14 (1):165 -72.