

11245-
84
2e1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA

FACULTAD
DE MEDICINA
ABR. HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS:
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES REVISION DE CASOS
DEPARTAMENTO DE POSGRADO MDM

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE HUMBERTO SALGADO VALENZUELA

ASESORES: DRA. VICTORIA BOLEA MURGA
DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN.



MEXICO, D. F.

1984

TESIS CON
FALTA 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 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.

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS:
REVISION DE CASOS

AS.110

DR. MARIO SUAREZ ROMERO
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
JEFE DEL CURSO TUTELAR DE HEMATOLOGIA

TUTORES DE TESIS:

Victoria Bolea Murga

DR. VICTORIA BOLEA MURGA
JEFA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

Octavio Chassin

DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
CLINICA

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
CIENFICAS

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

DEDICATORIA

Dedico esta tesis, la cual representa un final feliz, a Tí Señor, que escuchaste mi oración, permitiéndome lograr mi más grande anhelo profesional y que después de muchos años había considerado perdido. Ahora, un nuevo horizonte se abre a mis expectativas y nuevos retos aparecen. Gracias Dios y Señor mío porque eres bueno.

A ti, mi amada esposa Lupita, por tu apoyo total e incondicional, soportándome pacientemente en mis malos ratos y sosteniéndome en los momentos difíciles. Igualmente a mis hijos Israel y Areli, por sobrellevar con contagiosa alegría esta dura jornada.

A ustedes, papá y mamá, porque su infinito amor, su ayuda, y el sentirse orgullosos de mí se convirtieron en un constante estímulo y reto para llegar a la meta. Doy gracias a Dios por haberme entregado a ustedes y los bendigo por ser mis padres.

A mis hermanos, Octavio y Lorena, Enrique y Adriana, Martín y Maricela, Jorge y Cecilia y Alberto, mi querido hermano. Siempre pendientes, siempre solidarios, siempre dispuestos a ayudar, el motivo, uno solo, el amor a su hermano.

A mi segunda mamá, Arminda, y mis segundos hermanos Abel y Chuy, Andrés y Lucy, Javier y Cecilia, Víctor, Yuyes y Karina que con su amorosa ayuda facilitaron grandemente este importante periodo de mi vida.

A una persona que ha ocupado un lugar muy especial en mi vida, mi tío Germán, cuyo apoyo fue definitivo en la consecución de esta meta, y su esposa Lulú, siempre amable y cariñosa.

A mis muy queridos Gilberto y Norma por todo su apoyo y amor desde el principio al fin.

A mi estimada amiga Carmelita y su esposo Raúl con quienes he compartido estos últimos años grandes eventos en compañía de mi esposa.

Con muy especial mención, al Dr. Waldo Garza y su esposa Enner por su apoyo, atención y cuidados en todos los años anteriores. Muchas gracias.

A mi amigo Guillermo Trejo quien hizo posible el inicio de esta gran aventura.

A mis amigos José Espinoza por su apoyo y comprensión; Jesus Contreras por haberme descubierto en la lista de seleccionados y por sus oraciones; Héctor Velazquez por su valiosa orientación y ayuda para un buen inicio; Rodolfo Paulin quien me declaró que "ingresaría a una nueva dimensión de la Medicina", hoy lo he comprobado.

A mi compañero, amigo y hermano Raúl Galeano con quien compartí mano a mano la especialidad encontrando de su parte amistad y ayuda incondicional.

A mis amigos Javier Mosqueda, Alfonso Del Angel, Alfredo Ontiveros y Rafael Garcia, amigos de mi infancia, mi juventud y de toda la vida. Porque compartimos juntos muchas cosas bellas y ahora deseo compartir mi éxito con ellos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario Gutiérrez Romero, jefe del Servicio de Hematología, por haberme admitido al curso de especialidad y por su trato siempre amable y paciente.

Al Dr. Juan Collazo Jaloma, subjefe del Servicio de Hematología, por su permanente disposición para asesorarme y sus enseñanzas en morfología.

A la Dra. Victoria Bolea Murga, jefa del Servicio de Hematología Pediátrica, por sus amables enseñanzas, amistad y asesoría para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Carlos Martínez Murillo, por su mano amiga y enseñanzas en coagulación.

Al Dr. Octavio Amancio, por su ayuda y asesoría incondicional para llevar a cabo esta tesis.

A los Drs. Silvia Rivas, Araceli Plasencia, Etta Rozen, Emma Gallardo, Elvira Aguilar y Julio Kassack, por sus atenciones y enseñanzas durante el curso de especialidad.

A la Srta. Enfermera Norma Meraz, jefa de enfermeras, por su colaboración y aprecio desde el principio.

Al personal de enfermería, administrativo y de intendencia.

A todo el grupo de laboratorio, en especial a la Química Emma.

A mis compañeros de residencia, Alejandro, Javier, César, Lulú y Raúl.

Una motivación constante significó este verso de las Sagradas Escrituras durante toda la especialidad y que ahora deseo compartir en este espacio.

"....A la verdad, ninguna disciplina en el presente parece ser causa de gozo, sino más bien de tristeza, pero después, da fruto apacible de justicia a los que en ella han sido ejercitados...."

Hebreos 12:11

TABLA DE CONTENIDO

Página

RESUMEN**I. INTRODUCCION.**

A. ANTECEDENTES	7
1. Etiología y patogenia	9
2. Cuadro clínico	15
3. Laboratorio y gabinete	22
4. Sistema de estadificación	24
5. Tratamiento	29
6. Secuelas a largo plazo	37
B. SITUACION ACTUAL	40
C. OBJETIVOS	41
D. JUSTIFICACION	41

II. MATERIAL Y METODOS	42
---	-----------

III. RESULTADOS	43
----------------------------------	-----------

IV. DISCUSION	50
--------------------------------	-----------

V. CONCLUSIONES	52
----------------------------------	-----------

VI. BIBLIOGRAFIA	53
-----------------------------------	-----------

RESUMEN

La Histiocitosis de células de Langerhans, anteriormente conocida como Histiocitosis X, es un padecimiento hematológico raro, de predominio en niños. Se considera proliferativo, no neoplásico ni maligno, aunque, paradójicamente, se trata con base de quimioterapia y/o radioterapia, entre otros. Se desconoce su etiología, se han encontrado alteraciones inmunológicas que a su vez responden a una probable etiología viral. Existen tres variedades principales: Enfermedad de Hand-Schüller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y Granuloma Eosinófilo. La tendencia actual es denominarla sólo como histiocitosis de células de Langerhans. La evolución puede ser crónica o aguda, benigna y con resolución espontánea o, con frecuencia, con desenlace fatal.

En el presente estudio se realizó una revisión de los últimos 10 años encontrando 8 casos. Se observó un ligero predominio del sexo masculino así como del número de pacientes menores de 2 años de edad. El número de casos por variedad del padecimiento fue sensiblemente igual. Tres pacientes presentaron disfunción orgánica. Los órganos involucrados fueron médula ósea, pulmón e hígado. En cuanto a estadificación, se encontraron en todas las etapas del I al IV, asimismo, se observaron pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia con el esquema COP-BLEO (Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona-Bleomicina). Siete pacientes integraron remisión completa en un lapso que varió de 6 a 24 meses, todos tienen una sobrevida libre de enfermedad que varía de 1 a 14 años. Un paciente no respondió a COP-BLEO y se cambió su esquema a Vinblastina-VP16, actualmente está en remisión parcial.

Las complicaciones de la quimioterapia fueron inmediatas, caracterizadas por infecciones de vías respiratorias altas y cuadros diarreicos, no hubo complicaciones severas y hasta el momento no hay tardías.

I. INTRODUCCION.

A. ANTECEDENTES.

La enfermedad de Schüller-Christian fue descrita inicialmente como un síndrome por Schüller en 1915 y más tarde por Christian (1).

Hand registró el primer caso en 1893 al describir la poliuria, exoftalmos y defectos en cráneo en un paciente que pensaba que padecía tuberculosis. Posteriormente, se registraron otros casos notándose la naturaleza xantomatosa de las lesiones. En 1928, Rowland señaló la naturaleza sistémica de los procesos xantomatosos. Dieciséis años más tarde, Holm y colaboradores definieron cuatro estadios del "Granuloma Eosinófilo Xantomatoso": a. Una fase histiocítica proliferativa con acumulación de leucocitos eosinófilos; b. Una fase vascular-granulomatosa con persistencia de histiocitos y eosinófilos. En esta fase se notaron pequeños agregados de macrófagos cargados de lípidos; c. Una fase xantomatosa difusa caracterizada por abundantes células espumosas y, finalmente; d. Un estadio de curación o fibrosis (1,2).

Abt y Denenholz introdujeron el concepto clinicopatológico de enfermedad de la infancia de Letterer-Siwe (2). La descripción clínica inicial fue realizada por Letterer y Siwe caracterizándose por fiebre, lesiones óseas, hemorragia, anemia y hepatoesplenomegalia progresivas, linfadenopatía difusa y un curso fatal. El estudio de las lesiones revelaron hiperplasia de los macrófagos no almacenadores de lípidos (2). En vista del rápido curso clínico, la hiperplasia reticuloendotelial difusa y la ausencia de la triada característica del síndrome de Schüller-Christian, no se hizo ningún intento por correlacionar estas dos entidades. Siwe creyó que la enfermedad era una forma atípica de la enfermedad de Schüller-Christian y caracterizó el proceso como "una lesión granulomatosa inflamatoria peculiar de naturaleza indeterminada".

En 1940, Wallgreen adelantó la hipótesis de que la enfermedad de Letterer-Siwe y Schüller-Christian eran manifestaciones de un proceso patológico similar, por ejemplo: estadios diferentes de una proliferación tipo granuloma de células

reticuloendoteliales (3). En el mismo año, Lichtenstein y Jaffe introdujeron el concepto de granuloma eosinófilo del hueso. Microscópicamente, la proliferación histiocítica estaba asociada con una abundancia de leucocitos eosinófilos. La acumulación lipídica intracelular estaba ausente. Una vez más, no se hizo ningún intento por correlacionar este desorden ya sea con Letterer-Siwe o Schüller-Christian (1,2).

En 1941, Farber postuló que tres condiciones, Hand-Schüller-Christian, Letterer-Siwe y Granuloma Eosinófilo de hueso, representaban "variedades en grado, compromiso y localización del mismo proceso básico de enfermedad" (3). Lichtenstein y Jaffe, en 1944, llegaron a la misma conclusión (1,2,3). Desde 1953, Lichtenstein insistió en la aplicación del término Histiocitosis X, que una década anterior fuera propuesto por Holm, Teilum y Christensen para denominar aquellos padecimientos caracterizados por: un desorden proliferativo histiocítico, no neoplásico, con mezcla de eosinófilos y células plasmáticas, subsecuente formación de células gigantes y secundaria lipidización de estos elementos formes, con colesterolemia normal; procesos que pueden presentarse en forma localizada o generalizada involucrando diferentes órganos y tejidos. De esta manera englobó Lichtenstein a las tres entidades (4,5).

Tabla I. CLASIFICACION DE LA HISTIOCITOSIS LA HISTIOCYTE SOCIETY

Clase I	Histiocitosis de Células de Langerhans.
Clase II	Histiocitosis de fagocitos mononucleares diferentes a las células de Langerhans:
	a Linfocitosis hemofagocítica (familiar esporádica).
	b Síndrome hemofagocítico asociado a infección.
	c Histiocitosis de los senos con linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai-Dorfman).
	d Xantogranuloma juvenil.
	e Reticulohistiocitoma.
	f Misceláneos/Otros/No clasificados.
Clase III	Desórdenes Histiocíticos Malignos:
	a Leucemia monocítica (FAB M5).
	b Histiocitosis maligna.
	- Tipo mononuclear fagocítico ordinario.
	- Tipo célula interdigitante paracortical.
	- Tipo célula de Langerhans.
	c Linfoma histiocítico verdadero
	- Tipo mononuclear fagocítico ordinario.
	- Tipo célula interdigitante paracortical.
	- Tipo célula de Langerhans.

Fuente: Malone M. The Histiocytosis of Childhood. Histopathology 1991; 19:105-19.

En 1973, se reconoció que los histiocitos de la histiocitosis X tienen las características de las células de Langerhans epidérmicas (6). En 1975, el Dr. M. Eugene Lahey, introdujo el concepto de "Disfunción orgánica" como factor pronóstico en la histiocitosis X, basada en una revisión de 83 pacientes tratados con quimioterapia por el Children's Cancer Study Group (7). Finalmente, durante una reunión de la Histiocyte Society, en 1985, se sugirió que el término de HISTIOCITOSIS DE LAS CELULAS DE LANGERHANS se utilizara para reemplazar las designaciones de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe, Granuloma Eosinófilo e histiocitosis X aguda y crónica (8). En 1987 (45), esta misma sociedad propone la siguiente clasificación de las histiocitosis que se muestra en la tabla I.

1. ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

La etiología de la histiocitosis de células de Langerhans no ha sido establecida (23). La presentación en 5 pares de gemelos homocigotos (con concordancia de establecimiento del padecimiento en 4) y presentación en la infancia sugiere defecto genético, aunque hasta ahora, ninguno ha sido identificado. Existe evidencia creciente que sugiere un desorden en la regulación inmune como el proceso fisiopatológico central. El tabaquismo se ha implicado en la participación pulmonar primaria en adultos (12). La mayoría de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans tienen una deficiencia de linfocitos T supresores que puede ser revertido por incubación con extracto de timo crudo in vitro. Estas observaciones llevaron a estudios clínicos utilizando varias preparaciones de derivados del timo. Osband et al (14), reportaron índices de remisión del 50%, pero estudios subsecuentes por Davies y cols (15), demostraron que la reversión in vitro de las anomalías en los linfocitos T no correspondían con la mejoría clínica (16).

Inicialmente las lesiones contienen abundante número de células de Langerhans patológicas, sin embargo, éstas no tienen criterios de malignidad. Macrófagos, eosinófilos y linfocitos frecuentemente participan en la formación de lesiones granulomatosas inflamatorias. Las masas inflamatorias proliferan y pueden ser destructivas. Posteriormente, las lesiones se vuelven menos celulares, xantomatosas y fibrosas. Las lesiones en general incluyen principalmente huesos de cráneo y cara, piel, pulmones, ganglios linfáticos, bazo, timo, hipotálamo, cerebro, ocasionalmente tracto gastrointestinal e hígado y otros órganos (12,17). Aunque la histiocitosis de células de Langerhans se consideró históricamente maligna, actualmente es considerada una enfermedad reactiva apoyando los estudios de citometría de flujo este punto de vista (18,42). Por otra parte, existen indicaciones de que el padecimiento es una manifestación de, o está asociado a alteraciones inmunológicas. Pero se desconoce cómo esta alteración inmunológica causa la enfermedad. Parece como si un estímulo, hasta el momento no reconocido pero que posiblemente fuera un virus, cause una pobre regulación en la activación de los histiocitos,

adoptando, cuando menos alguno de ellos, el fenotipo de célula de Langerhans patológica. El estímulo, o la célula estimulada, o ambos, pueden determinar el desarrollo final del fenotipo de célula de Langerhans patológica cuando menos en algunas de las células que se encuentran en las lesiones (42).

Desde que la mayoría de las lesiones en la histiocitosis de las células de Langerhans están localizadas, parece que el activador o las células sujetas a activación están, de alguna manera, secuestradas; con más frecuencia en la piel y los huesos. La activación es localmente controlada. La histiocitosis multisistémica puede ser un reflejo de una activación más extensa o pérdida del control de la activación. Ocasionalmente, en padecimientos diseminados, se observa el hígado con hiperplasia e hipertrofia de histiocitos ordinarios y signos morfológicos de activación en ausencia de células de Langerhans patológicas. Este cuadro sugiere que la activación del sistema mononuclear fagocítico sin el desarrollo fenotípico de las células de Langerhans patológicas es un elemento de la histiocitosis de células de Langerhans o es, en algunas ocasiones, un criterio acompañante en el paciente con histiocitosis de células de Langerhans. Esta hipótesis también sugiere que la histiocitosis no requiere ser un desorden proliferativo de las células de Langerhans sino que es un desorden proliferativo en el cual algunas de las células patológicas adquieren el fenotipo de la célula de Langerhans patológica que semeja a la célula de Langerhans normal. Este concepto es también útil al interpretar los casos típicos de histiocitosis de células de Langerhans en los cuales las lesiones contienen histiocitos con muchos marcadores de células de Langerhans patológicas pero sin gránulos de células de Langerhans (gránulos de Birbeck).

¿Qué son los activadores?, ¿por qué la activación no es modulada antes de que el proceso patológico se desarrolle y cómo se lleva a cabo el control local? son las preguntas clave. Los virus parecen ser los mejores candidatos como los activadores y modificadores del control del huésped en la activación resultante de algunos de estos desórdenes (42).

La variante Letterer-Siwe (10% de los casos) es la forma aguda fulminante con pobre pronóstico; involucra piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos y huesos, se presenta generalmente en niños menores de 2 años de edad. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian es la forma crónica (15-40% de los casos) con pronóstico variable, involucra el esqueleto, tejido reticuloendotelial y otras vísceras, predomina en niños entre 5 y 10 años de edad. El granuloma eosinófilo solitario o múltiple de los huesos (60-80% de los casos) tiene un pronóstico favorable, ocurre durante las tres primeras décadas de la vida con un pico de incidencia entre los 5 y los 10 años de edad (9).

Las células de Langerhans, una subpoblación del sistema mononuclear fagocítico, se encuentra normalmente en piel, mucosas oral, esofágica y vaginal, tráquea, bronquios, bronquiolos, alveolos, intersticio pulmonar, timo, vasos sanguíneos y ganglios linfáticos (19,41,42).

Las células de Langerhans se consideran células dendríticas de origen epidérmico (19,41,42). Estudios recientes sugieren una relación entre los histiocitos de Langerhans y las células interdigitantes paracorticales y las células dendríticas foliculares de los ganglios linfáticos. Se han propuesto a las células tallo de la médula ósea como las células progenitoras comunes para la línea celular monocito-macrófago, con subsecuente diferenciación a células histiocíticas (19,42).

Histológicamente, las células de Langerhans de la histiocitosis X son grandes con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo oval, reniforme o indentado que a menudo tiene una ranura longitudinal dando la apariencia de un grano de café. Los agregados histiocíticos proliferativos frecuentemente contienen células gigantes multinucleadas y un número variable de células inflamatorias, particularmente eosinófilos (10,13,39,51).

Varias hipótesis se han anticipado en cuanto a la patogénesis de la histiocitosis de células de Langerhans que actúan como presentadoras de antígenos de una manera diferente de los monocitos y macrófagos. Estas células contienen proteína S-100, una sustancia parecida a la calmodulina y tiene marcadores de superficie característicos (tablas 2 y 3). El antígeno Ia es codificado por el locus HLA-DR y su expresión no es influenciada por estimulación microbiana o por linfocinas, como en los macrófagos. El antígeno de superficie T6 también puede estar presente en la superficie de membrana de células de Langerhans, su significado es desconocido (20). Ultraestructuralmente, se encuentran estructuras pentalamelares conocidas como gránulos de Birbeck (cuerpos de Langerhans o cuerpos X) (19,41), los cuales son característicos de estas células en la histiocitosis de células de Langerhans pero su importancia es desconocida (19,29,21,22,51). Estos organelos parecen ser el producto de la internalización de complejos derivados de la unión de antígenos de membrana celular o antígenos en la membrana celular con los respectivos anticuerpos a través de endocitosis mediada por receptores (42).

La función inmunológica exacta de la célula de Langerhans permanece desconocida, aunque parece involucrar el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T (19,20).

Existe acuerdo general en que la enfermedad es proliferativa más que neoplásica (10,11,13,18,28,28,29,41,42).

TABLA II. MARCADORES DE HISTIOCITICOS

	HISTIOCITO ORDINARIO	CELULA INTERDIGITANTE	CELULA DE LANGERHANS PATOLOGICA
Esterasa inespecifica	+	-	-
Alfa-1 antiqumotripsina	+	-	-
Proteina S-100	-	+	+
Lectina de cacahuete	Difuso	+	+
Manosidasa	-	+	+
CD 1 (T-6)	-	+?	+
Gránulos de Birbeck	-	-	+

Fuente: Komp DM. Concepts in Staging and Clinical Studies for Treatment of Langerhan's Cell Histiocytosis. Seminars in Oncology 1991; 18(1): 18-23.

Estudios recientes de inmunología e inmunohistoquímica han revelado importantes similitudes entre las células de Langerhans normales de la piel y las patológicas de la histiocitosis así como diferencias entre éstas últimas y otras células del sistema mononuclear-fagocítico. Utilizando el anticuerpo monoclonal OKT6, se ha encontrado que las células de Langerhans epidérmicas y las células de Langerhans en lesiones de histiocitosis presentan el antígeno T6, pero otros macrófagos carecen de éste antígeno. Este antígeno se encuentra en la superficie de timocitos comunes pero no en linfocitos T humanos en sangre periférica. Las células de Langerhans de la histiocitosis, ocasionalmente las epidérmicas y otros macrófagos también presentan el antígeno detectado por OKT4, un antígeno presente en timocitos maduros y algunos linfocitos en sangre periférica. Sin embargo, los tres tipos de células carecen del antígeno OKT10, el cual se halla en los timocitos.

TABLA III. CRITERIOS CONSTANTES Y VARIABLES DE LAS CELULAS DE LANGERHANS PATOLOGICAS.

 HLA-DR Clase I
 HLA-DR Clase II
 CD 1
 Vimentina
 Proteína S-100
 Aglutinina de cacahuete
 ATPasa
 Gránulos de Birbeck
 Alfa-D-Manosidasa

 CRITERIOS CONSTANTES

CD 45
 CD 4
 CD 25
 Receptor de Transferrina**
 Receptor de C3b
 Receptor de C3bi
 Receptor de C3d
 CDw 14
 Ki-M 1 a IDC
 IFNg**
 EMA
 LN-2
 LN-3
 CD 30
 CD 15 Sialilado

 CRITERIOS VARIABLES

** Discrimina entre células de Langerhans normales y patológicas.

 Fuente: Komp DM. Concepts in Staging and Clinical Studies for Treatment of Langerhan's Cell Histiocytosis. Seminars in Oncology 1991; 18(1): 18-23.

El antígeno T4 parece estar involucrado en el reconocimiento de antígenos HLA por las células T, lo cual es útil para promover la adhesión celular entre las células T y las células procesadoras de antígenos. La demostración de reactividad a OKT4 en las células de Langerhans en la histiocitosis y en algunas células de Langerhans normales puede ser debido a la activación que promueve la presentación de antígenos a las células T (41).

En 1981 Osband (43), reporta 17 casos de histiocitosis de células de Langerhans de los cuales 12 presentaban ya sea linfocitos circulantes con citotoxicidad espontánea a fibroblastos humanos cultivados o anticuerpos contra eritrocitos autólogos (7 de 17) comparado con ausencia de éstos hallazgos en 20 controles. Hubo también una significativa diferencia en el número de receptores de superficie por célula para histamina tipo H2 en los linfocitos T de 9 pacientes. Estas anomalías fueron revertidas con extracto tímico in vitro y 10 de 17 pacientes tuvieron mejoría clínica después de la administración diaria de extracto tímico intramuscular. La mejoría en los pacientes se asoció con un incremento en el número de receptores de histamina en las células T a nivel normal y corrección de las otras anomalías inmunológicas (42,43). Shannon y Newton (42), encontraron en pacientes con enfermedad activa disminución del porcentaje de células OKT3+ y disminución del porcentaje y cuenta absoluta de células OKT8+ con incremento en el índice T4:T8 en las muestras de sangre periférica, mientras que el porcentaje y número de células OKT4+ era normal. Concomitantemente, se encontró una pobre actividad celular supresora la cual se consideró que era independiente de la ausencia de linfocitos OKT8+. El examen histológico del timo obtenido en la autopsia de 3 pacientes (44), demostró pérdida de la demarcación cortico-medular. Los lóbulos del timo eran pequeños y carecían de los corpúsculos de Hassall y timocitos. Se observó una marcada fibrosis intersticial entre los elementos del tejido conectivo y los histiocitos eran prominentes. Las anomalías inmunológicas y los cambios tímicos parecían ser secundarios al tratamiento inmunosupresor o a reemplazo por células malignas más que a una causa subyacente de la enfermedad.

Una disminución de la supresión de las células T en presencia de infección puede llevar a una activación policlonal de células B con hipergammaglobulinemia. Se ha sugerido que el hallazgo de bajas cantidades de células T supresoras o una función deprimida de éstas juega un papel en la hipergammaglobulinemia reportada en la histiocitosis de células de Langerhans. La disminución en el número de células T supresoras OKT8+ en sangre periférica de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans podría ser debido, ya sea a la ausencia de células requeridas para la inducción de las células T supresoras o a una influencia extratímica independiente. La mejoría en el número de células T supresoras después de la incubación in vitro con factores tímicos o administración parenteral a los pacientes y el hallazgo de alteraciones tímicas a nivel histológico en biopsia o autopsia, sugiere una fuerte relación entre la deficiencia de células supresoras y la glándula tímica. Sin embargo, la mejoría espontánea en los niveles de células supresoras en algunos pacientes y la ausencia de mejoría después de la administración parenteral de hormonas tímicas sugiere que otro factor más puede estar también involucrado. El posible papel patológico de la deficiencia de células supresoras es todavía oscuro (41).

Lahey (40), estudió 102 pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans de los cuales 74% tenían elevado cuando menos una inmunoglobulina, 39% tenían elevadas dos inmunoglobulinas y 15% tenían elevadas las 3 inmunoglobulinas. Los niveles elevados de IgG se observaron en 23% de los 102 pacientes y sólo dos presentaron niveles anormalmente bajos. La elevación de IgA fue más común observándose en el 44%. La mayor elevación en frecuencia y concentración se observó en la IgM en un 60% de los pacientes y en la mayoría de éstos con concentraciones casi al doble de los valores normales medios. En contraste, los otros parámetros mencionados presentaron muy pocas alteraciones.

El estudio demuestra que la hipergammaglobulinemia es frecuente en la histiocitosis de células de Langerhans siendo la IgM la más frecuente, sin embargo, las elevaciones de IgG e IgA no fueron poco frecuentes.

La causa de la hipergammaglobulinemia asociada a histiocitosis de las células de Langerhans continúa siendo desconocida. La elevación podría resultar de una regulación defectuosa en la síntesis de inmunoglobulinas, como puede ocurrir con una alteración en la función o número de células T supresoras. Esta posibilidad es de gran interés porque algunos pacientes con histiocitosis de células de Langerhans tienen baja cantidad de células T supresoras, índices altos de T4:T8 y baja función de células T supresoras. La supresión disminuida de las células T en la presencia de una infección puede resultar en activación policlonal de células B con la consecuente hipergammaglobulinemia (40,41)

2. CUADRO CLINICO.

La extensión de la enfermedad y los criterios clínicos son variables, puede estar localizada en un sitio o involucrar múltiples sitios (10,12,13,24).

Los niños pueden presentar fiebre, otitis media o mastoiditis. La adenomegalia, hepatomegalia y esplenomegalia son frecuentes, así como dermatitis, la linfadenopatía generalizada aislada es más común en adultos que en niños. En escolares y adolescentes, el dolor, reblandecimiento y tumefacción en la cabeza, cara, miembros pélvicos, columna, tórax o cadera, puede ser la única evidencia de una lesión lítica que involucra el cráneo, órbita, mandíbula, fémur, vértebra, costilla o pelvis. La protrusión del ojo puede ocurrir en niños mayores. La poliuria y polidipsia pueden señalar participación hipotalámica y el establecimiento de diabetes insípida. Las lesiones dérmicas pueden simular dermatitis seborréica, eccematosa, pustular o nodular y a menudo involucran el cuero cabelludo en recién nacidos.

El granuloma eosinófilo generalmente aparece como una lesión aislada en huesos, pulmones u otros órganos. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian se describe clásicamente como una triada que incluye lesiones en huesos membranosos en más del 90% , 25-50% tienen diabetes insípida y menos del 10% tienen exoftalmos. La enfermedad de Letterer-Siwe se asocia con lesiones dérmicas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia e infiltración de la médula ósea (12,24,52).

Una manifestación característica de la histiocitosis de células de Langerhans es la infiltración gingival con absorción de los alveolos dentales que da como consecuencia dientes flotantes en adultos o erupción prematura de los dientes en infantes (25).

Algunos pacientes con histiocitosis de células de Langerhans sistémica tienen participación hepática primaria que puede semejar una colangitis esclerosante. Otros pueden desarrollar una enfermedad hepática en estadio final como resultado de los agentes quimioterápicos utilizados para controlar el desorden primario (20).

Participación de la piel.

La participación de la piel es común en la histiocitosis de células de Langerhans ocurriendo en 50 a 80% de los pacientes (24,51), sin embargo, en una de las series más grandes (26), 23 de 81 niños y 4 de 36 adultos tenían lesiones dérmicas. La erupción dérmica fue la principal queja en sólo 8 de los 117 pacientes y todos ellos tenían menos de 8 años de edad al momento del diagnóstico.

En ninguno de los 117 pacientes la lesión dérmica fue la única manifestación de la enfermedad. Interesantemente, 57% de todos los casos eran atípicos y no clasificables dentro de alguno de los tres síndromes conocidos de histiocitosis de células de Langerhans.

Las erupciones cutáneas se pueden presentar en alguna de las siguientes formas: i) Erupción papulo-escamosa difusa; ii) Erupción purpúrico-petequial; iii) Lesión ulcerativa granulomatosa; iv) Lesión xantomatosa y; v) Bronceado de la piel. La lesión cutánea como expresión clínica única de histiocitosis de células de Langerhans es muy rara y ha sido reportada en menos de 20 pacientes, de éstos, sólo 5 ocurrieron en adultos (26). Otros autores describen lesiones vesico-pustulosas, seborréicas y placas nodulares, las cuales pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Existe, sin embargo, predilección por el cuero cabelludo, regiones postauriculares y áreas intertriginosas. La región perianal está comunmente involucrada y las lesiones vulvares son comunes en niñas. La erupción se puede tornar confluyente, ulcerada, hemorrágica e infectada. El diagnóstico es hecho por biopsia, generalmente después de repetidos tratamientos por dermatitis del pañal o dermatitis seborréica (24).

Foucar (27), en 1986, reporta un caso de histiocitosis de células de Langerhans histopatológicamente rico en mastocitos que clínicamente manifestaron un signo de Darier positivo (urticaria en el sitio de la lesión). Una niña de 13 años con historia de 2 años de evolución con una erupción cutánea progresiva. Las lesiones aparecieron primero en el pecho y posteriormente en la frente, cejas, cuello y parte superior de la espalda, axilas y fosas antecubitales y poplíteas. Los hallazgos clínicos se limitaron a la piel. En tronco y extremidades las lesiones eran cafés, firmes y ligeramente levantadas, la mayoría de ellas medían menos de 5mm, en las otras partes del cuerpo, las lesiones eran más violáceas y menos firmes. Al frotar las lesiones, principalmente las de la espalda, producían una respuesta de urticaria y había un leve dermografismo en las áreas sanas de la espalda (27).

Participación ósea.

La participación esquelética es la manifestación más común de la histiocitosis de células de Langerhans. Sartoris (30), estudió 24 pacientes con histiocitosis con un total de 71 lesiones óseas: 14 en la columna torácica, 13 en el cráneo, 11 en el fémur, 9 en la pelvis, 4 en la columna cervical, 4 en la pirámide petrosa, 4 en la mandíbula, 3 en costillas, 2 en la órbita, 2 en la espina lumbar, 2 en el húmero, 1 en la ulna, 1 en la fíbula y 1 en la clavícula.

Las lesiones del cuerpo vertebral revelaron un típico incremento de la densidad y pérdida de altura de predominio anterior. Colapso progresivo se observó en 18 lesiones, incluyendo 16 durante la terapia. Una reconstitución parcial de la altura se observó en 15 lesiones y la restitución completa no se vio en ninguno.

Las lesiones craneales ocasionalmente sanan con esclerosis, pero generalmente se van llenando en forma progresiva con hueso normal. El engrosamiento de la cortical se ha observado después de radioterapia en huesos largos. Puede ocurrir coxa vara residual con lesiones femorales proximales. Cambios Pagetoides se han descrito ocasionalmente en lesiones viejas o tratadas. La esclerosis reactiva alrededor de la lesión al diagnóstico, presente en menos del 50% de los casos, puede representar autocuración espontánea temprana y sugiere un pronóstico favorable, contrariamente, las lesiones pueden continuar creciendo durante la terapia, anunciando con frecuencia la aparición de otras lesiones óseas o de tejidos blandos. Patológicamente, la curación puede ocurrir por reemplazo directo de tejido conectivo por el infiltrado eosinófilo o vía un estado lipogranulomatoso. En la serie de Sartoris (30), la curación con esclerosis fue mucho más común para lesiones tratadas con radioterapia sola (91.7%) que para aquellas que recibieron quimioterapia sola (25.8%), no terapia (0%) o quimioterapia y radioterapia (23.1%). La inhibición quimioterápica de la formación de hueso nuevo podría explicar la marcada diferencia entre estos porcentajes.

Retardo en el crecimiento.

El retardo en el crecimiento es un criterio clínico común de la histiocitosis de células de Langerhans y ocurre aproximadamente en el 40% de los niños afectados. Algunas explicaciones han incluido pobre nutrición; control inadecuado de diabetes insípida; complicaciones de la radioterapia, quimioterapia o corticoterapia y; disfunción adenohipofisiaria. Se han descrito respuestas alteradas en varias pruebas farmacológicas para secreción de somatotropina en aproximadamente la mitad de los pacientes con fallas en el crecimiento y en los cuales la terapia con somatotropina mejoró la velocidad del crecimiento lineal de algunos de ellos por lo que se ha establecido que la deficiencia de somatotropina es una complicación endócrina común de esta enfermedad y que está relacionada con la infiltración histiocítica del hipotálamo. Por otra parte, a pesar de demostrar la deficiencia de la hormona en algunos pacientes con histiocitosis de células de Langerhans, éstos no presentan alteraciones del crecimiento (31).

Diabetes insípida.

La diabetes insípida es una manifestación relativamente frecuente de la histiocitosis de células de Langerhans con una prevalencia reportada en varias series entre el 5 y el 50%. Se cree que resulta de la infiltración de la hipófisis posterior o el hipotálamo por las células de Langerhans las cuales causan daño tisular local, posiblemente a través de una producción excesiva de IL-1 y PGE2. La historia natural de la enfermedad hipotálamo-hipofisiaria que lleva a la diabetes insípida es incierta. Al momento del diagnóstico, los síntomas de diabetes insípida están presentes en menos de un tercio de los niños con histiocitosis de células de Langerhans en quienes esta complicación eventualmente se desarrollará. En el resto, los síntomas generalmente se desarrollan en los siguientes 4 a 5 años. Se ha reportado la progresión de un estado parcial a completo de diabetes insípida así como otros trastornos del balance líquido como la hipernatremia esencial. La diabetes insípida es más común en niños con enfermedad multisistémica que en niños con lesiones confinadas a hueso.

En el estudio de Dunger (32), 15 niños con diabetes insípida excepto 1, tenían lesiones óseas craneales, 7 de los 15 (47%) tenían proptosis, comparados con sólo 2 de los 37 niños (5%) sin diabetes insípida. Dunger reporta que la diabetes insípida se desarrolló en la mayoría de los niños en los primeros 2 años después del diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans y en todos los casos dentro de los primeros 4 años y no hubo nuevos casos más allá de los 4 años del diagnóstico en 15 niños, seguidos por uno a 5 años más. En varios niños el desarrollo de diabetes insípida se asoció con la progresión de la histiocitosis y en general se observó más entre los niños con proptosis. No se

encontró otra asociación entre diabetes insípida y otras manifestaciones de histiocitosis excepto la participación a pulmón la cual ocurrió significativamente con más frecuencia entre los niños con diabetes insípida (32).

Participación pulmonar.

Las manifestaciones clínicas de la afectación pulmonar incluyen taquipnea, tos persistente o crónica y/o retracción de la pared torácica o tiro traqueal. Las manifestaciones radiológicas incluyen infiltrados intersticiales, cambios reticulonodulares y apariencia quística o en panal de abeja. Se presenta con más frecuencia a temprana edad y se encuentra hasta en un 42% de pacientes con enfermedad multisistémica. Los hallazgos clínicos parecen no ser útiles en el diagnóstico de la participación pulmonar. Las alteraciones radiológicas y de funcionamiento respiratorio con frecuencia preceden al establecimiento de los signos y síntomas respiratorios. Las alteraciones pulmonares con frecuencia son leves y transitorias y generalmente paralelas con el padecimiento. La biopsia pulmonar y/o lavado bronquial deberían considerarse cuando los signos radiológicos o clínicos persisten o progresan para descartar cualquier otra posibilidad diagnóstica como infecciones o fibrosis pulmonar. El neumotórax espontáneo se presenta ocasionalmente como complicación en niños y es un poco más frecuente en adultos. Las anormalidades más frecuentes son la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y la reducción de la elasticidad pulmonar. Se ha postulado que la infiltración y fibrosis lleva a una reducida elasticidad y restricción pulmonar mientras que el desarrollo de vesículas y bulas resulta en atrapamiento de aire y obstrucción del flujo aéreo. En el paciente con histiocitosis de células de Langerhans las pruebas de funcionamiento pulmonar se restauran al remitir el padecimiento. Los pacientes inmunocomprometidos por corticoides o quimioterapia y con participación pulmonar por infiltración histiocitaria tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas incluyendo *Pneumocystis carinii*, por tanto, se justifica el uso de cotrimoxazol profiláctico (3,5,11).

Histiocitosis de células de Langerhans de la vulva.

La participación del tracto genital femenino es rara, hasta el momento sólo hay 32 casos reportados. Generalmente se acompaña de participación sistémica. El diagnóstico diferencial de las úlceras vulvares incluye trauma, sífilis, tuberculosis, herpes virus, granuloma inguinal, linfopatía venérea, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, erupción eczematosas y neoplasia. En 19 de 25 casos reportados como histiocitosis de células de Langerhans con participación vulvar tenían asociado diabetes insípida (19).

Tumores de la piel en histiocitosis de células de Langerhans.

Tumores grandes de la piel no se habían descrito en la literatura hasta el reporte de un caso de Santhosh-Kumar (24) de un joven de 21 años con historia de un año de evolución con inflamación irregular en la parte baja del abdomen y axila derecha. Las lesiones en el abdomen empezaron como múltiples cabezas de alfiler que crecieron hasta convertirse en una gran masa, en la axila fue similar tomando la forma de un cilindro. A la exploración física se observó una gran masa polipoide, irregular y eritematosa que medía 40x12x4cm con múltiples hendiduras y excrescencias en la piel circundante y con varios nódulos satélites, en la axila se encontró una masa pedunculada, cilíndrica, de 9x5x3cm. No se encontró infiltración a estructuras profundas, no adenomegalias ni hepatosplenomegalia. El diagnóstico fue realizado por histopatología y confirmado por microscopía electrónica e inmunohistoquímica. El paciente posteriormente desarrolló diabetes insípida durante el tratamiento.

Histiocitosis diseminada con células de Langerhans indeterminadas simulando una leucemia aguda mielocítica.

Miano (33), reporta el caso de una niña de 5.6 meses con esplenomegalia y fiebre de casi dos meses de evolución. A la exploración presentaba palidez marcada, micropoliadenopatía superficial y erupción dérmica papular, bazo de 9cm debajo del reborde costal. La biometría hemática mostraba anemia severa y trombocitopenia moderada con leucocitos normales. Inversión de la relación T4:T8. El aspirado de médula ósea mostró marcada hiperplasia de la serie mielóide, en particular metamielocitos y la presencia de 8 a 10% de mieloblastos atípicos, pocos eritroblastos, linfocitos y escasos megacariocitos. Durante la hospitalización se observó crecimiento progresivo del hígado tomándose biopsia transcutánea la cual reportó esteatosis, distensión del tracto portal debido a infiltración granulomatosa de histiocitos, linfocitos y eosinófilos. Se hizo diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, la microscopía electrónica de las células S-100 positivas no reveló gránulos de Birbeck. La paciente fue tratada con dos protocolos distintos falleciendo por progresión de la enfermedad y neumonía. La autopsia mostró hepatosplenomegalia, inflamación de los ganglios mesentéricos profundos, lumboartríticos y paracavales. El examen microscópico mostró infiltración de los tractos portales del hígado, del bazo y médula ósea. Se demostró nuevamente positividad para S-100 y ausencia de gránulos de Birbeck. El significado de este resultado histopatológico no es claro. En el pasado, se consideraron células indeterminadas en su origen dando lugar a las células de Langerhans y melanocitos. Actualmente, la célula indeterminada es considerada un precursor de la célula de Langerhans con ausencia todavía del gránulo de Birbeck el cual aparecerá en un estadio posterior de diferenciación.

Histiocitosis de células de Langerhans maligna.

Ben-Ezra (13), describe una entidad clínica distinta denominada histiocitosis X maligna, caracterizada morfológicamente por células de Langerhans de apariencia maligna y clínicamente por predominio en hombres, participación atípica de órganos y curso clínico agresivo. De 7 pacientes estudiados, 6 eran hombres. La edad media fue de 25 años con un rango desde recién nacido a 54 años al momento del diagnóstico. Había participación de ganglios linfáticos en 5, de hígado en 4, lesiones óseas en 3. Dos pacientes tenían participación de pulmón, bazo, piel, riñón y timo, otro paciente en retroperitoneo, amígdalas, corazón, colon, cerebro, músculo, estómago y páncreas. De 6 pacientes en que se hizo seguimiento, todos habían muerto de su enfermedad en los siguientes dos años después del diagnóstico. Ben-Ezra concluye que este grupo de pacientes representa una entidad clínica distinta, la histiocitosis X maligna. Esta conclusión se basa en la gran apariencia atípica de las células neoplásicas, la evolución clínica, un inmunofenotipo compatible y la demostración de los gránulos de Birbeck en dos pacientes.

Enfermedad de Hashimoto-Pritzker.

La histiocitosis congénita autolimitada, es un desorden histiocítico primario de la piel más bien raro. Desde su primera descripción en 1973 por Hashimoto y Pritzker, se han reportado poco más de 30 casos. La posición nosológica específica del padecimiento es difícil de establecer debido a que tiene muchos criterios en común con la histiocitosis de células de Langerhans clásica, tanto histológica como inmunohistoquímicamente. El padecimiento afecta a ambos sexos aproximadamente por igual y está siempre presente al nacimiento, sólo en dos ocasiones se ha presentado a los 17 y 21 días respectivamente. La presentación clínica incluye una erupción cutánea rojo-violácea o café, firme, no dolorosa, diseminada sobre el cuero cabelludo y cara donde es generalmente más numerosa pero también en el tronco y partes proximales de las extremidades, aunque también se han reportado lesiones solitarias (34). Las mucosas siempre son respetadas. Como regla, no existen manifestaciones sistémicas y las condiciones generales son buenas. Los estudios paraclínicos de laboratorio y gabinete son normales. Un criterio característico y constante de la enfermedad de Hashimoto-Pritzker es la tendencia a la regresión espontánea. Las lesiones dérmicas permanecen estacionarias o aún pueden aumentar por algunos días pero posteriormente involucionan progresivamente hasta desaparecer, algunas veces a través de ulceración central con formación de costra. La regresión se completa en un máximo de 3.5 meses y es seguida ocasionalmente de hiperpigmentación residual, desde este momento, la evolución es totalmente benigna, a pesar de la alarmante apariencia clínica de linfoma maligno. Histológicamente, las lesiones consisten de un infiltrado celular denso que ocupa la dermis, compuesto por grandes histiocitos con

abundante citoplasma eosinófilo que contiene gránulos PAS positivos y un núcleo ranurado, a veces en forma de frijol. Las células tumorales individuales o grupos de células se encuentran rodeadas de abundantes fibras reticulares. La participación epidérmica es variable, las lesiones se localizan a menudo en la parte media y baja de la dermis, de ahí que el epidermotropismo no es muy pronunciado. Inmunoquimicamente, la enfermedad de Hashimoto-Pritzker es muy similar a la histiocitosis de células de Langerhans clásica, sin embargo, las células de Hashimoto-Pritzker también muestran positividad para marcadores monocito-macrófago como muramidasa y alfa-1-antitripsina. Las diferencias importantes entre histiocitosis de células de Langerhans y Hashimoto-Pritzker se pueden observar en microscopía electrónica, siendo el dato más significativo la cantidad de gránulos de Birbeck los cuales se encuentran en un pequeño porcentaje en las células de Hashimoto-Pritzker (5-40%), pero son evidentes en más del 50% de las células de histiocitosis. Los cuerpos densos laminados son más comunes en las células de Hashimoto-Pritzker que en las de histiocitosis. La presencia de gránulos de Birbeck y cuerpos densos laminados juntos en la misma célula es altamente diagnóstico de Hashimoto-Pritzker (Hashimoto), sin embargo, es difícil de encontrarse y sólo se ha reportado en 5 casos. Aunque algunos investigadores consideran a la enfermedad de Hashimoto-Pritzker como una variante benigna de la histiocitosis de células de Langerhans, otros la catalogan como un defecto congénito de la migración de células de Langerhans inmaduras y otros más la consideran una entidad clinicopatológica distinta.

Otros nombres con los que se conoce el padecimiento son: reticulohistocitosis congénita autolimitada; reticulohistiocitoma congénito autolimitado; histiocitosis X cutánea aislada benigna y; histiocitoma solitario de células de Langerhans (22,26,34).

Finalmente, el criterio común de estas numerosas formas clínicas es la identificación de células de Langerhans proliferantes. Estas son células con abundante citoplasma y núcleo con indentaciones profundas, a menudo en la forma de una ranura longitudinal. Citológicamente, las células de Langerhans son con frecuencia de apariencia benigna con poca, si es que alguna, atipia en las células neoplásicas (13).

3. LABORATORIO Y GABINETE.

RADIOLOGIA.

La histiocitosis X pulmonar es relativamente rara y establecer el diagnóstico de certeza requiere evidencia histológica y en algunas ocasiones citológica de la histiocitosis en el pulmón. La tomografía computada ha probado ser superior a la radiografía simple de tórax en la valoración pulmonar en pacientes con otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial. En 18 pacientes estudiados con diagnóstico de histiocitosis X y lesiones pulmonares

con tomografía computada de alta resolución, se encontraron quistes en 17 de los 18 pacientes siendo de diferentes tipos: aislados, pequeños y redondeados en 17; grandes en 11; pegados con persistencia de un septum en 13; confluentes en 11; bulas hasta de 80mm de diámetro en 2 y; pared engrosada en 7.

Los nódulos fueron la segunda lesión más frecuente, encontrada en 14 pacientes: micronódulos en 14; nódulos en 7; macronódulos en 2 y; nódulos cavitados en 3.

Los pacientes tuvieron quistes más nódulos en 13 casos; sólo quistes en 4 y; sólo nódulos en 1. Otras lesiones menos frecuentes y definidas fueron encontradas. En algunos pacientes las lesiones se localizaron en la parte superior de los pulmones pero en la gran mayoría las lesiones eran de distribución difusa con preferencia por la parte superior y media del pulmón.

La Histiocitosis X en estadios finales forma áreas en panal de abeja lo cual corresponde a la unión y confluencia de quistes distribuidos por todo el pulmón en la enfermedad avanzada, siendo este patrón diferente del que se observa en la fibrosis idiopática. La histiocitosis X reciente se caracteriza por la abundancia de nódulos completos y cavitados mientras que los quistes son pocos y no confluyen. La enfermedad avanzada se caracteriza por un pequeño número de nódulos mientras que los quistes se incrementan en número y tamaño y confluyen.

La siguiente secuencia de anomalías se presenta en la evolución de la enfermedad desde su etapa temprana hasta la terminal: Nódulos-nódulos cavitados-quistes de pared engrosada-quistes-quistes confluentes.

En conclusión, los principales signos de histiocitosis X pulmonar son los quistes y nódulos. La tomografía computada es más sensible en la detección de quistes que la radiografía simple de tórax. La tomografía se puede utilizar para localizar el territorio nodular en el cual la biopsia debería ser realizada (38).

CITOMETRIA DE FLUJO.

Rabkin (21), estudió 36 casos de histiocitosis X con citometría de flujo todos los cuales tenían histogramas bien definidos con picos aislados de G0-G1. Ningún caso presentó picos adicionales G0-G1 de hipodiploidia o hiperdiploidia o curvas sugerentes de subpoblaciones con aneuploidia. La inspección visual del contenido de DNA en los histogramas no sugirieron ninguna correlación entre el porcentaje de células en fase S y G2+M y el grado de diseminación o resultados clínicos. McLelland (8), reporta 6 casos con resultados similares. Goldberg (26), reporta un caso de histiocitosis X en un paciente masculino de 76 años de edad con hiperdiploidia, sin embargo, la presentación de la enfermedad era atípica en un paciente anciano con presentación de nódulos dérmicos

generalizados, lo cual es raro en adultos y más frecuente en niños y el que las células analizadas no fueron histiocitos.

Rabkin (21) concluye que la citometría de flujo en el análisis del contenido de DNA no es útil para predecir el estadio clínico y la evolución final de la histiocitosis X, cuando menos en especímenes desparafinados, quedando pendiente estudios con especímenes frescos.

Ornvold (10), encontró en 2 casos de 18 estudiados, una significativa aneuploidía del DNA estudiado por citometría de flujo, ambos tenían enfermedad diseminada al momento del diagnóstico y se encuentran sin datos de actividad después de tratamiento con prednisona después de un periodo de seguimiento de 1 a 10 años respectivamente. El hallazgo de aneuploidía en histiocitosis X diseminada es interesante debido a que existe acuerdo general en que la enfermedad es de origen proliferativo y/o de inmunorregulación pero no neoplásica.

La aneuploidía se ha demostrado en algunos tumores benignos como tiroides, paratiroides, pituitaria y adenomas adrenales, adenomas colónicos y nevos cutáneos. Se conoce poco acerca del DNA medido por citometría de flujo en células de lesiones inflamatorias o reactivas. La aneuploidía se ha demostrado en el esófago de Barrett y en la mucosa de colon normal con colitis ulcerativa. Ambas condiciones, sin embargo, se sabe que poseen potencial maligno. En relación a los 2 casos de histiocitosis X antes mencionados, una posible fuente del DNA anormal podrían ser las células multinucleadas presentes en diferentes cantidades en todas las lesiones. El hallazgo de la aneuploidía en el DNA por citometría de flujo en las lesiones sin evidencia clínica e histológica de malignidad debe ser interpretado con precaución ya que puede sugerir una evolución clonal de poblaciones aneuploideas inestables.

4. SISTEMA DE ESTADIFICACION.

Los sistemas de estadificación han sido ampliamente utilizados para la clasificación de las enfermedades. La utilidad de la estadificación es la determinación del pronóstico. Esto refleja los principios de la estratificación, lo cual está bien reconocido para la ubicación de los pacientes y para el análisis de la información (46).

En 1975, el Dr. M. Eugene Lahey (7,37), introdujo el concepto de disfunción orgánica como valor pronóstico en la histiocitosis de células de Langerhans. De acuerdo con su definición, los pacientes se clasifican según si hay presencia o ausencia de al menos un órgano con disfunción al momento del diagnóstico (tabla IV).

Lahey estudió 83 pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans (37) reconociendo que a mayor número de

órganos involucrados, la respuesta a la quimioterapia disminuye y el índice de mortalidad aumenta, sin embargo, Lahey refiere que la disfunción orgánica es más significativa que el número de órganos involucrados.

En 1981, la Dra. Diane M Komp (7), estudia 151 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans de los cuales 59 tenían evidencia de disfunción de uno o más órganos y 92 no tenían. En el grupo de disfunción orgánica hubo 27 fallecimientos con una sobrevivida de 47 meses mientras que en el grupo sin disfunción orgánica se presentaron sólo 17 fallecimientos con una sobrevivida media de 145 meses con un valor de p para ambos de 0.002 apoyando estos resultados los estudios de Lahey.

En 1981, Greenberger (36) desarrolla un sistema clínico de estadificación (tabla V) sobre un estudio en 127 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y los resultados de la quimioterapia. El seguimiento se realizó con una media de 8 años con 20 pacientes seguidos por 22 años. La información indica que los pacientes diagnosticados antes de los 24 meses de edad tuvieron un significativo peor pronóstico (42% con sobrevivida a 10 años al momento del estudio) comparado con los pacientes mayores de 24 meses de edad (85%). Los pacientes con estadios I al III fueron frecuentemente controlados con agentes quimioterápicos únicos relativamente suaves y/o radiación local mientras que los pacientes con estadio IV fallecieron todos de enfermedad diseminada que no respondieron a quimioterápicos solos, en secuencia o en combinación. Los pacientes con estadio V (7 pacientes) se comportaron de manera similar a los estadios III y IV observándose en 3 de los 5 fallecidos progresión a leucemia aguda mielocítica como probable causa de muerte.

La Dra. Komp, en 1981 (7), propone un sistema de estadificación pronóstica basado en la estadificación funcional de Lahey (37) y agregando 2 factores más: la edad del paciente y su respuesta a la quimioterapia inicial, sin embargo, como la respuesta al tratamiento es un dato no presente en el momento del diagnóstico, la clasificación pronóstica la realizó tomando en cuenta los primeros dos factores (tabla VI). De los 151 pacientes estudiados con diagnóstico de histiocitosis X, 46 correspondían al grupo de bajo riesgo, 46 pacientes de riesgo intermedio y 59 pacientes de alto riesgo. a 75 meses de distancia del establecimiento del diagnóstico, la sobrevivida en los pacientes de bajo riesgo era del 90%, del 65% en los pacientes de riesgo intermedio y del 48% en los de alto riesgo.

TABLA IV. CRITERIOS DE DISFUNCION ORGANICA DE LAHEY.

HIGADO	Proteínas totales	< 5.5 gr/dL
	Albumina	< 2.5 gr/dL
	Bilirrubinas Totales	> 1.5 mg/dL
SISTEMA		
HEMATOPOYETICO	Hemoglobina	< 10 gr/dL
	Leucocitos	< 4000/mm ³
	Neutrófilos	< 1500/mm ³
	Plaquetas	< 100 000/mm ³
PULMONAR	Taquipnea	Tos
	Dísnea	Neumotórax
	Cianosis	Derrame pleural

Fuente: Lahey ME. Histiocytosis X. An Analysis of Prognostic Factors. *J of Pediatr* 1975; 87(2):184-9.

Lavin y Osband (46), proponen un sistema de estadificación clínica para la histiocitosis de células de Langerhans que considera varias variables pronósticas de este padecimiento (tabla VII) entre las que se incluyen edad de presentación (< 2 años versus > 2 años de edad), número de órganos involucrados (< 4 órganos versus 4 ó > órganos) y presencia o ausencia de disfunción orgánica (de acuerdo con el concepto de Lahey previamente definido). Los rangos de estadificación de I a IV están basados en el puntaje de 0 a 3. Los estadios (y puntajes) más altos están asociados con un pronóstico desfavorable. El presente sistema de estadificación pretende estandarizar los criterios para poder comparar los resultados de estudios en centros diferentes.

TABLA V. SISTEMA DE ESTADIFICACION CLINICA DE GREENBERGER.

Estadio	Descripción
I	a) Lesión ósea única. b) Lesiones múltiples en uno o varios huesos.
II	24 meses o más de edad al diagnóstico y: tener uno o más de los siguientes sistemas participando: Diabetes insípida; dientes y encía, ganglios linfáticos; piel; seborrea en cualquier sitio; participación pulmonar
leve (ejem	plo: infiltrados vistos en Rx sin síntomas pulmonares o consolidación gruesa); médula ósea focalmente positiva.
III	a) Edad menor a 24 meses al diagnóstico con cualquiera de los sistemas involucrados en II ó: b) Edad igual o mayor de 24 meses con participación hepática y/o esplénica; participación ganglionar masiva (ganglios mayores de 5x5x5cm en varios sitios arriba o abajo del diafragma; pulmón en panal de abeja (participación -- pulmonar mayor en todas las áreas con fibrosis aparente); médula ósea empaquetada.
IV	Bazo mayor de 6cm debajo del reborde costal y fiebre mayor de un mes con o sin cualquiera de los sistemas mencionados.
V	"Especial" - Monocitosis en sangre periférica mayor de -- 20% en la cuenta diferencial, además de los hallazgos del estadio III o IV.

Fuente: Greenberger JS. Results of Treatment of 127 Patients with - Systemic Histiocytosis. Medicine 1981; 60(5):311-38.

De los indicadores históricamente examinados, la edad y la disfunción orgánica al momento del diagnóstico continúan siendo los más confiables (50).

TABLA VI. ESTADIFICACION PRONOSTICA DE KOMP

Riesgo	Características
BAJO	Edad > 2 años sin disfunción orgánica.
INTERMEDIO	Edad < 2 años sin disfunción orgánica.
ALTO	Cualquier edad con disfunción orgánica.

Fuente: Komp DM. A Staging System for Histiocytosis X. Cancer 1981; 47(4):798-800.

TABLA VII. SISTEMA DE ESTADIFICACION CLINICA PARA HISTIOCITOSIS X DE LAVIN Y OSBAND

Variable	Número de puntos
Edad de presentación	
< 2 años	1
> 2 años	0
Número de órganos involucrados	
< 4 órganos	0
4 ó > órganos	1
Presencia de disfunción orgánica*	
No	0
Sí	1
Estadio**	Puntos totales
I	0
II	1
III	2
IV	3

*Hepática, pulmonar o hematopoyética.

**El estadio se determina por la suma de puntos de las 3 variables.
Fuente: Lavin PT and Osband ME. Evaluating the Role of Therapy in Histiocytosis X. Hematol Oncol Cl N Am 1987; 1(1):35-47.

La Histiocyte Society (45), ha definido los criterios objetivos para el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans (tabla VIII).

TABLA VIII. CRITERIOS DE LA HISTIOCYTE SOCIETY PARA EL DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

I Diagnóstico presuntivo

Estudio del material de biopsia teñido convencionalmente con hallazgos que son "consistentes" con aquellos definidos en la literatura.

II Diagnóstico

Un aumento del grado de confianza diagnóstica con el diagnóstico presuntivo más la presencia de 2 ó más de los siguientes criterios: Tinción positiva para ATPasa, Proteína S-100 o alfa manosidasa, unión a lectina de cacahuete.

III Diagnóstico definitivo

Demostración de los gránulos de Birbeck por microscopía electrónica o positividad para el determinante antigénico CD-1 (T6) sobre secciones de criostato en el contexto del diagnóstico presuntivo o el diagnóstico.

Fuente: Malone M. The Histiocytosis of Childhood. Histopathology 1991; 19:105-19.

5. TRATAMIENTO.

El manejo de la histiocitosis de células de Langerhans depende de los órganos involucrados y la extensión y severidad del padecimiento. Se ha utilizado la radioterapia, corticoides intralesionales y sistémicos, mostaza nitrogenada local, PUVA e inmunoterapia (55).

Los niños con enfermedad localizada con participación ósea raras veces experimentan diseminación del padecimiento a sitios extraesqueléticos y sus lesiones óseas generalmente responden al curetaje y/o bajas dosis de radiación. El tratamiento de niños con enfermedad más extendida ha incluido agentes antineoplásicos únicos o en combinación con índices de remisión del 50 al 60%. Existen reportes de remisiones espontáneas en niños menores de 2 años con enfermedad multisistémica. Sin embargo, cuando hay falla orgánica, los índices de mortalidad alcanzan el 100% (59).

Quimioterapia

La terapia para la histiocitosis de células de Langerhans fue solamente de apoyo hasta que se reconoció que la radioterapia era útil y aún curativa en lesiones óseas únicas o múltiples. Debido a que la forma diseminada fue considerada infecciosa en su etiología, los antibióticos fueron los primeros fármacos utilizados como terapia, pero posteriores estudios fallaron en demostrar que los antibióticos tenían algún efecto benéfico.

La quimioterapia de la histiocitosis nace poco tiempo después de iniciada la quimioterapia del cáncer en la década de 1945-1955. Después de su descubrimiento, la ACTH y los corticoides mostraron su efectividad al aminorar o curar las formas cutáneas y diseminadas de la enfermedad en algunos niños y hasta la fecha son utilizados como fármacos de primera elección (56). A principios de los 50's Farber utilizó mostaza nitrogenada y metotrexate en pacientes con enfermedad diseminada con algún éxito. Desde entonces, muchos estudios han demostrado la eficacia de una variedad de agentes quimioterápicos entre los que se incluyen vinblastina, vincristina, ciclofosfamida, clorambucil, 6-mercaptopurina y daunorrubicina. Recientemente, ensayos con etopósido han mostrado buenas respuestas (54,55). Todos estos agentes han mostrado ser curativos en algunos pacientes, pero ninguno ha mostrado ser curativo o paliativo en todos los pacientes estudiados. Por otra parte, la falla en la respuesta a uno más de los agentes mencionados no excluye la respuesta a otros agentes. Excepto cuando un corticoide es dado con un agente citotóxico, la quimioterapia combinada no tiene ventaja sobre la monoterapia (56).

Las lesiones solitarias del hueso raras veces son indicación para quimioterapia. La cirugía con o sin radioterapia es generalmente curativa para niños mayores. En niños más pequeños, sin embargo, una lesión solitaria como la participación aislada de la mastoides, puede ser indicativo de diseminación y la quimioterapia debería ser considerada.

En lesiones óseas multifocales, sin participación visceral, se puede utilizar la radioterapia sola. Sin embargo, el uso de quimioterapia debería ser considerada, especialmente en niños pequeños debido a que ellos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad diseminada y existe la necesidad de evitar las secuelas a largo plazo de la radioterapia.

Aunque se han reportado remisiones espontáneas en enfermedad diseminada, en la mayoría de los casos la enfermedad tiene un curso progresivo y la quimioterapia está casi siempre indicada en niños de todas las edades excluyendo solamente de este grupo a los niños con enfermedad de Hashimoto-Pritzker los cuales tienen remisión espontánea y no requieren terapia.

Si se toma la decisión de utilizar quimioterapia, la mayoría de los investigadores eligen iniciar la terapia con una combinación de prednisona por un mes y vinblastina semanal hasta que sea posible una evaluación de la respuesta, generalmente a los dos o tres meses después de iniciada la quimioterapia. Si existe progresión del padecimiento, después de 4 a 6 semanas de quimioterapia, está indicado un cambio de esquema con un agente o combinación de agentes diferentes. La elección de un segundo fármaco es a juicio del clínico. Los antimetabolitos o el etopósido se recomiendan generalmente. Los agentes alquilantes no son frecuentemente usados a causa de su potencial para provocar segundas neoplasias tardías.

Los fármacos antes mencionados son efectivos, cuando menos temporalmente, en 30 a 65% de los pacientes que han sido tratados. Las dosis usuales se muestran en la tabla IX.

Aunque el uso de los agentes quimioterápicos en la enfermedad multifocal o sistémica ha mejorado el pronóstico y la sobrevida de algunos niños con histiocitosis de células de Langerhans, el hecho es que muchos niños no sobreviven. Tal vez con el desarrollo de mejores técnicas diagnósticas, mejores sistemas de estadificación y el uso de inmunoterapia, se alcanzará un mejor resultado para estos niños. Al presente, sin embargo, la quimioterapia y la inmunoterapia son los tratamientos de elección (53).

Radioterapia.

La importancia de la radioterapia en el manejo de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans ha disminuido considerablemente. Este cambio ocurrió en la medida que el conocimiento de la historia natural de la enfermedad aumentó y se desarrollaron agentes terapéuticos eficaces.

Participación ósea.

La histiocitosis de células de Langerhans es una de las pocas condiciones en las cuales una serie ósea convencional es más sensible que una búsqueda con radioisótopos.

Si la evaluación revela una lesión ósea única, con frecuencia, el curetaje del sitio afectado resultará finalmente en curación y no será necesaria otra intervención. Más recientemente, la inyección del sitio afectado con esteroides ha probado ser altamente efectivo en revertir el padecimiento y llevarlo finalmente a la curación. En dichos casos, la radioterapia debería ser pospuesta hasta que exista clara evidencia de progresión de la enfermedad.

La radioterapia está indicada cuando la lesión se ha hecho más grande o en situaciones en las que la conducta expectante está contraindicada por consecuencias serias potenciales de la progresión de la enfermedad (ejemplo: participación vertebral con compromiso potencial de la médula espinal). En estos casos, un curso corto de radioterapia de 600 a 1000 rads fraccionado en dosis diarias de 200 rads es recomendable. Cuando son afectados múltiples huesos, el tratamiento se orientará generalmente a agentes sistémicos. Excepciones a esta regla incluyen situaciones donde clínicamente es necesario tratar sólo un sitio y el tratamiento por remoción quirúrgica, inyección o irradiación puede obviar el tratamiento con agentes sistémicos potencialmente más tóxicos. Asimismo, cuando el compromiso potencial de órganos críticos como los ojos y médula espinal, requiere asegurarse de una rápida respuesta terapéutica, la radioterapia deberá ser empleada (57).

Enfermedad en piel y mucosas.

La piel y los huesos son los tejidos más comunmente afectados en la histiocitosis de células de Langerhans. Raras veces las manifestaciones cutáneas justifican el tratamiento local con radiación. En contadas ocasiones, la participación crónica puede resultar en un área infectada y ulcerada y, si el padecimiento tiene pobre respuesta a la quimioterapia sistémica o si la infección persiste, la radioterapia localizada puede eliminar la histiocitosis en el área afectada, ésto puede permitir entonces el control de la infección permitiendo que la curación se lleve a cabo.

La participación de las encías, con frecuencia asociada a participación mandibular con "dientes flotantes" puede presentar serios problemas dentales, con o sin infección asociada. Cuando es necesario y apropiado, bajas dosis de irradiación (450 a 900 rad en 3 a 6 fracciones) revierten rápidamente los signos y síntomas permitiendo generalmente la retención de la dentadura que de otra manera se hubiera perdido (57).

Diabetes insípida.

La radioterapia está indicada en pacientes con diabetes insípida secundaria a histiocitosis de células de Langerhans. En forma ideal, cuando el tratamiento es instituido inmediatamente después de el establecimiento de los síntomas, se puede lograr la reversión y/o cesación del cuadro evitándole al paciente el tratamiento crónico con pitresina. La radioterapia se recomienda también para aquellos pacientes con una historia más prolongada del padecimiento para prevenir posterior desarrollo de signos y síntomas neuroendócrinos y de lesiones de la histiocitosis.

En general, un curso corto de radioterapia de 600 a 1200 rad en 3 a 8 fracciones es lo recomendado, siendo muy efectivo ya que la histiocitosis desaparece en casi todos los pacientes (36,57).

TABLA IX. FARMACOS UTILIZADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DE LA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Fármaco	Dosis mg/m ²	Efectos adversos
Vinblastina	6.5/Semana	Mielosupresión.
Metotrexate	60-120/2 Semanas 20-25/Semana	Ulceración mucosas, mielosupresión, daño hepático y pulmonar.
6-Mercaptopurina	50/Día	Mielosupresión, hepatotoxicidad.
Etopósido	100-150/Día por 3 días cada 3-4 semanas.	Hipertensión, mielosupresión, alergia.
Vincristina	1.5-2.0/Semana (dosis máxima)	Neurotoxicidad
Clorambucil	5-6/Día	Mielosupresión
Ciclofosfamida	90-150/Día	Mielosupresión

Fuente: Starling KA. Chemotherapy of Histiocytosis-X. Hematol Oncol Cl N Am 1987; 1(1):119-22.

Participación pulmonar y visceral.

Sólo unos cuantos pacientes con participación pulmonar extensa, enfermedad multisistémica y visceral, o ambos, han recibido radioterapia. En vista de la notable respuesta de la histiocitosis de células de Langerhans a la radiación, se ha sugerido el tratamiento corporal total en bajas dosis fraccionadas, similar al utilizado en pacientes con linfoma no Hodgkin nodular: 15 rads en 10 fracciones durante 5 semanas repartido en 2 sesiones

En general, un curso corto de radioterapia de 600 a 1200 rad en 3 a 8 fracciones es lo recomendado, siendo muy efectivo ya que la histiocitosis desaparece en casi todos los pacientes (36,57).

TABLA IX. FARMACOS UTILIZADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DE LA HISTIO-CITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Fármaco	Dosis mg/m ²	Efectos adversos
Vinblastina	6.5/Semana	Mielosupresión.
Metotrexate	60-120/2 Semanas 20-25/Semana	Ulceración mucosas, mielosupresión, da- ño hepático y pulmo nar.
6-Mercaptopurina	50/Día	Mielosupresión, hepatotoxicidad.
Etopósido	100-150/Día por 3 días cada 3-4 semanas.	Hipertensión, mielosupresión, alergia.
Vincristina	1.5-2.0/Semana (dosis máxima)	Neurotoxicidad
Clorambucil	5-6/Día	Mielosupresión
Ciclofosfamida	90-150/Día	Mielosupresión

Fuente: Starling KA. Chemotherapy of Histiocytosis-X. Hematol Oncol Cl N Am 1987; 1(1):119-22.

Participación pulmonar y visceral.

Sólo unos cuantos pacientes con participación pulmonar extensa, enfermedad multisistémica y visceral, o ambos, han recibido radioterapia. En vista de la notable respuesta de la histiocitosis de células de Langerhans a la radiación, se ha sugerido el tratamiento corporal total en bajas dosis fraccionadas, similar al utilizado en pacientes con linfoma no Hodgkin nodular: 15 rads en 10 fracciones durante 5 semanas repartido en 2 sesiones

semanales. Se ha observado una buena respuesta en pocos casos (59) y no existen estudios extensos sobre este tipo de manejo (57).

Inmunoterapia.

La inmunoterapia se basa y justifica en la demostración de anomalías inmunológicas en los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y su probable etiología en este sistema (40,41,42,43).

Los principales estudios de inmunoterapia se han realizado con supresin, una hormona tímica derivada del timo de ternera la cual induce específicamente la diferenciación y maduración de células T supresoras al inducir la expresión de los receptores de superficie de histamina H2.

Los pacientes tratados con supresin tuvieron un índice de remisión del 51% (15,58), una cifra similar a la alcanzada con el uso de esteroides y agentes citotóxicos. Las recaídas son igualmente frecuentes y los casos más severos no responden requiriendo otro tipo de terapia. Hasta el momento, la inmunoterapia con hormona tímica no ha probado ser mejor que la quimioterapia y/o radioterapia (58).

El uso de Interferon-alfa en la histiocitosis de células de Langerhans fue reportado por Jakobson en dos hermanos gemelos monocigotos (59). Los niños demostraron estabilización clínica y mejoría hematológica sostenida después de completar la terapia, por otra parte, Halton (59), reporta el caso de dos gemelos idénticos de un año de edad que no respondieron al tratamiento convencional con quimioterapia y extracto tímico por lo que recibieron IFN-alfa y posteriormente radiación corporal total sin ninguna respuesta falleciendo aproximadamente 2 años después.

El fundamento para el uso de IFN-alfa en la histiocitosis se basa en el efecto inmunomodulador que incrementa los linfocitos T supresores y en un efecto antiproliferativo directo en los tumores. Es conveniente hacer notar que se ha reportado que el interferón-gamma incrementa la producción de IL-1 en células de Langerhans de histiocitosis in vitro, por lo que se ha implicado a esta interleucina en la patogénesis de las lesiones óseas en la histiocitosis de células de Langerhans (59).

Mahmoud (28), trató 3 pacientes menores de 2 años de edad con histiocitosis de células de Langerhans con estadio clínico IV de acuerdo con la clasificación de Osband con ciclosporina a razón de 12mg/Kg/día vía oral. Los tres pacientes tuvieron respuestas parciales a la ciclosporina a los 2 meses de la terapia. La remisión completa se alcanzó agregando quimioterápicos relativamente no tóxicos (prednisona y vinblastina). La toxicidad

de la ciclosporina comprendió elevaciones leves y reversibles de la creatinina sérica y nitrógeno uréico. Según Mahmoud, los resultados sugieren que la ciclosporina puede significar una terapia efectiva y no mielosupresora en conjunto con tratamientos no agresivos utilizados actualmente para histiocitosis de células de Langerhans avanzadas. Como monoterapia, la ciclosporina produjo un objetivo e inmediato beneficio en tres pacientes consecutivos con estadio clínico IV. Hubo evidencia clara de regresión de la enfermedad en piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmones, timo y médula ósea. La disfunción pulmonar, hepática y Hematopoyética se resolvió rápidamente. De interés adicional fue la curación de la enfermedad pulmonar granulomatosa sin fibrosis o destrucción parenquimatosa residual, una secuela común de la terapia en pacientes con enfermedad progresiva tratado solamente con quimioterapia. Estas respuestas no pudieron ser atribuidas a remisión espontánea, la que raras veces ocurre en pacientes con disfunción orgánica.

El fundamento para la utilización de ciclosporina en niños con histiocitosis X avanzada de pobre pronóstico es su reconocido efecto inmunomodulador en la rama aferente del sistema inmune celular, especialmente la supresión de IL-2 e IFN-gamma. La deficiencia de células T supresoras, atribuible en parte a disfunción tímica y disminución de timulina (factor tímico) sérica (41), ha sido notada en muchos pacientes y podría estar involucrada en la incrementada proliferación y acumulación de células de Langerhans. Más aún, las células de Langerhans de los granulomas eosinófilos producen excesivas cantidades de IL-1 y PGE2 las cuales pueden causar resorción ósea a través de la activación de osteoclastos. Finalmente, la IL-1 causa la liberación de IL-2 e IFN-gamma de los linfocitos CD4, llevando a la estimulación de otros linfocitos e histiocitos no Langerhans. Por tanto, la histiocitosis de células de Langerhans multisistémica parece reflejar la activación o proliferación de histiocitos y linfocitos en tejidos distantes mediado por citoquinas en adición a la expansión de la población local de células de Langerhans (28).

Transplante de médula ósea.

A pesar del pronóstico favorable para la mayoría de los pacientes con esta enfermedad no neoplásica, en un pequeño número de pacientes, el padecimiento sigue un curso desfavorable a pesar de la quimioterapia y la radioterapia. Es en este último grupo de pacientes en quienes se considera indicado el transplante alogénico de médula ósea (60,61).

Stoll (60), describe el caso de un niño de 15 años con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans manifestada por lesiones óseas múltiples, anemia y diabetes insípida. Repetidas exacerbaciones requirieron de varios cursos de quimioterapia combinada y radioterapia local sin llegar a una remisión estable. Tres años después del diagnóstico el paciente recibió altas dosis

de quimioterapia más radioterapia seguida de trasplante de médula ósea de un hermano con HLA idéntico. Hasta 1990, el paciente se encontraba vivo y libre de enfermedad por más de 41 meses después del trasplante. Ringdén (61), describe otro caso de un niño de 11 años de edad con histiocitosis de células de Langerhans fulminante con respuesta parcial y recaída a radioterapia primeramente y después a quimioterapia combinada por lo que se decide admitirlo para trasplante de médula ósea. Recibió altas dosis de quimioterapia y radiación corporal total fraccionada, la médula, procedente de una hermana de 16 años de edad, fue HLA-A, HLA-B y HLA-DR compatible. Al momento del reporte, en 1987, el paciente se encuentra en excelentes condiciones, más de 2.5 años después del trasplante.

Según Stoll (61), la justificación para la terapia condicionante antes del trasplante es doble. Primero, las altas dosis de quimioterapia condicionante consiste de elementos que tienen un probado efecto antiproliferativo en la histiocitosis de células de Langerhans. Segundo, la hipótesis de que la proliferación de las células tallo de Langerhans debido a un defecto subyacente del sistema inmune sugeriría que la corrección de este defecto podría terminar con la amenazante proliferación de las células de Langerhans. Por otra parte, se ha observado que las células de Langerhans normales del recipiente son reemplazadas por células del mismo tipo del donador después del trasplante alogénico de médula ósea en otras enfermedades hematológicas por lo que se podría asumir que habrá un intercambio análogo de células sanas del donador por las células proliferantes en la histiocitosis de células de Langerhans.

Las complicaciones pulmonares son uno de los mayores problemas después del trasplante de médula ósea. Por tanto, es posible que los riesgos relacionados con el trasplante estén elevados en los casos de histiocitosis de células de Langerhans con participación pulmonar. Esto puede limitar la aplicación del trasplante a los casos de histiocitosis sin participación pulmonar (60).

Finalmente, es muy pronto para concluir que los pacientes de los dos casos antes mencionados han sido curados de la histiocitosis. En pacientes con histiocitosis de células de Langerhans que han tenido remisión mientras recibían quimioterapia, la enfermedad recurrió tan tarde como 13 ó 14 años después del diagnóstico (61).

6. SECUELAS A LARGO PLAZO DE LA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

La sobrevida a largo plazo se puede asociar con actividad del padecimiento a largo plazo, incapacidad residual, daño orgánico o consecuencias de la terapia. La Dra. Diane M. Komp (35) hace la siguiente revisión:

De los niños con enfermedad generalizada que sobreviven cuando menos 5 años, muchos tienen actividad intermitente del padecimiento por largos periodos de tiempo. En un estudio realizado en 48 pacientes con enfermedad diseminada, la actividad del padecimiento varió de 3 meses a 15 años con una media de 5 años 8 meses. El 52% de los pacientes tuvieron enfermedad activa por 5 años o más.

Se observó incapacidad residual en más del 50% de los sobrevivientes. La mayoría de las incapacidades se observan en pacientes con enfermedad generalizada y participación ósea. Además, la mayoría de las incapacidades son vistas en pacientes cuyo padecimiento permanece latente por 5 años o más.

La falla pulmonar es la causa más común de muerte en los pacientes con sobrevida a largo plazo. En algunos casos la causa son infecciones por oportunistas como *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, aspergillus y *Pseudomonas aeruginosa*. Se debe distinguir entre el paciente con enfermedad ampliamente diseminada donde el pulmón es uno de los órganos involucrados y los pacientes con enfermedad crónica intermitente en quienes el infiltrado pulmonar, el panal de abeja o ambos, se desarrollan posteriormente. Este último grupo tiene poco riesgo de muerte de otro padecimiento que no sea la disfunción pulmonar.

En una serie de 55 pacientes con sobrevida a largo plazo, 17 tenían incapacidades diferentes a la diabetes insípida, 45% de ellos tenían lesiones craneales y 62% habían recibido radioterapia en algún área del cráneo. Entre las incapacidades se encuentran: alteraciones emocionales, bajo aprovechamiento escolar y desarrollo motor retardado como las más frecuentes. Otros menos frecuentes son: ataxia, signos del tracto piramidal y cambios conductuales englobados en un síndrome extrahipotalámico del sistema nervioso central.

Con las terapias actuales, se espera que aproximadamente el 67% de los niños y adolescentes con cáncer sobrevivan 5 o más años. Debido a la temprana edad de estos pacientes y, por tanto, su potencial longevidad, las secuelas a largo plazo del tratamiento pueden tener un significativo impacto en sus vidas.

Desde 1972, el Grupo de Estudio de Efectos Tardíos (LESG por sus siglas en inglés) ha recabado información sobre segunda neoplasia en pacientes en pacientes que fueron diagnosticados con un primer cáncer antes de los 16 años de edad. En el más reciente

reporte, se registraron 297 individuos con más de una neoplasia maligna, totalizando 308 tumores. De estos casos, 10 tenían un total de 3 tumores y 3 tenían un total de 4 tumores. La neoplasia más común fue el retinoblastoma seguido por la enfermedad de Hodgkin.

La revisión de los casos de LESG indican que la mayoría (68%) de las segundas neoplasias estaban asociadas con exposición a radiación. Las neoplasias más frecuentemente asociadas a la radiación fueron osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia/linfoma y cáncer de tiroides.

En un estudio realizado en el Reino Unido se encontró que el riesgo de segunda neoplasia, de acuerdo con el tipo de tratamiento, tenía un riesgo relativo de 3.9 para pacientes que no habían recibido ni radioterapia ni quimioterapia, 5.6 para pacientes irradiados pero sin quimioterapia y, 9.3 para pacientes que recibieron ambos, radioterapia y quimioterapia.

Los estudios más extensos indican que la incidencia acumulada de segundas neoplasias puede ser tan alta como 12% a 20 años de seguimiento del cáncer inicial. El elevado riesgo de segunda neoplasia permanece relativamente constante en el tiempo, pero el riesgo absoluto se incrementa sustancialmente en la medida que se alarga el tiempo de seguimiento.

Existen factores de riesgo relacionados con el tratamiento, tales como tumores sólidos dentro de los campos irradiados y leucemias secundarias al tratamiento con alquilantes.

El Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Aguda Mielocítica (SMD/LAM), se observa con más frecuencia después de la quimioterapia para enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Similarmente, el SMD/LAM se ha reportado después de la terapia con agentes alquilantes o inmunosupresores en padecimientos no malignos como artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn, policitemia vera, enfermedad de Behcet e HISTIOCITOSIS X. En estudios prospectivos controlados se demostró una incidencia 13 veces mayor de leucemia aguda cuando se utilizó clorambucil para controlar la eritrocitosis.

En general, los agentes alquilantes como el clorambucil y la mostaza nitrogenada están asociados a un mayor riesgo de SMD/LAM que los antimetabólicos como el metotrexate, sin embargo, se han implicado los quimioterápicos con todo tipo de mecanismo. Esta lista incluye actinomicina D, doxorubicina, azatioprina, busulfán, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, melfalán, metotrexate, mostaza nitrogenada, las nitrosureas, procarbazona y tiotepa. Recientemente, se ha relacionado al etopósido y tenipósido con el desarrollo de LAM en niños tratados por leucemia aguda linfoblástica.

El intervalo medio desde el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin al desarrollo de SMD/LAM promedia 73 meses. Numerosos estudios han mostrado el mayor riesgo (3-10%) en pacientes tratados con MOPP. Pacientes tratados con radiación sola o AVBD (Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbazina) no parecen tener un riesgo aumentado de leucemia.

En una revisión de 65 casos por Michels (47), sólo 50% de los casos de LAM pudieron ser clasificados por los criterios de la FAB, de los casos clasificables, la variante M2 fue el tipo más común. La vida media de todo el grupo fue de solo 4 meses. Los pacientes que presentaron LAM tuvieron una vida media de 3 meses, aquéllos con LAM que siguió al SMD vivieron 6 meses y los pacientes con SMD que no evolucionaron a LAM tuvieron una vida media de 4 meses (rango de menos de 1 mes a 38 meses). En este estudio no hubo diferencia en la sobrevida entre aquellos pacientes que recibieron quimioterapia y aquéllos que no fueron tratados. 30 a 50% de los pacientes con SMD evolucionaron a leucemia aguda, 30% fallecieron de sangrado y 20% de infección. Un pequeño subgrupo de pacientes más jóvenes con cariotipo normal y bajo porcentaje de blastos tuvieron una sobrevida media de 14 meses (48,49).

La Dra. Komp (35), reporta casos descritos de segunda neoplasia secundaria a radiación en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans que incluyen astrocitoma, meduloblastoma, meningioma, hepatoma, osteosarcoma y carcinoma de tiroides. En algunos casos la neoplasia apareció tiempo después en el sitio radiado.

Greenberger (36), en su revisión de 127 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans, encontró que 5 pacientes desarrollaron segunda neoplasia después del diagnóstico inicial de histiocitosis. Tres de ellos fallecieron de carcinoma anaplásico de tiroides, leucemia aguda mielocítica y carcinoma hepatocelular, respectivamente. Los otros dos pacientes, vivos al momento del estudio, tenían un diagnóstico reciente de leucemia aguda indiferenciada y carcinoma folicular de tiroides. Los dos pacientes que desarrollaron leucemia y el que desarrolló carcinoma foliculo-papilar de tiroides habían sido tratados con quimioterapia más radioterapia. El paciente con carcinoma anaplásico de tiroides fue tratado solamente con radioterapia. El paciente con hepatoma había sido tratado con clorambucil solamente, el hepatoma se desarrolló 14 años después del diagnóstico inicial. El carcinoma papilar de tiroides apareció 15 años después del diagnóstico inicial. Una de las leucemias fue LAM tipo M4 (FAB) y apareció 17 años después. El carcinoma de tiroides indiferenciado o anaplásico apareció 28 años después y la leucemia aguda indiferenciada apareció 5 años después del diagnóstico inicial.

La colangitis esclerosante primaria se ha descrito asociada a histiocitosis de células de Langerhans en adultos y hasta en un 15% de los casos pediátricos. Otros pueden desarrollar enfermedad

hepática terminal como resultado de los agentes quimioterápicos utilizados para el control del desorden primario.

Stieber (20), reporta dos niños y un adulto con historia de histiocitosis de células de Langerhans que recibieron trasplante ortotópico de hígado en la Universidad de Pittsburgh en 1984. El diagnóstico de histiocitosis precedió al de enfermedad hepática terminal en 5 a 15 años. Los tres habían recibido alguna forma de quimioterapia con éxito en controlar la enfermedad activa. En dos de los pacientes la hepatopatía terminal fue resultado directo de la histiocitosis. En el tercer paciente, la cirrosis fue el resultado del tratamiento quimioterápico con metotrexate. La histiocitosis parecía estar en completa remisión al momento del trasplante en los dos casos pediátricos, pero parecía estar activa al menos en el hígado por histología, en el caso adulto.

B. SITUACION ACTUAL.

La histiocitosis de células de Langerhans continúa siendo una enfermedad de baja frecuencia en todo el mundo sin haberse reconocido, hasta el momento, zonas endémicas o predominios raciales significativos. Su incidencia se estima en 0.2 a 0.5 casos por 100 000 niños por año (51). La etiología de la enfermedad continúa siendo incierta, considerándose por la mayoría de los investigadores un padecimiento proliferativo, no neoplásico ni maligno. En los últimos años se han identificado plenamente alteraciones del sistema inmune celular y humoral, pero principalmente en el celular. Al investigar la causa de las alteraciones inmunológicas, se sospecha nuevamente (como al inicio del reconocimiento de la enfermedad, hace poco menos de 100 años) de una etiología infecciosa, probablemente viral.

En la actualidad, es relativamente sencillo llegar al diagnóstico a través de un cuadro clínico sugerente confirmado por estudios de histopatología, microscopía electrónica e inmunohistoquímica. La historia natural del padecimiento varía desde las formas benignas a las agresivas y fulminantes, desde los cuadros con remisión espontánea a aquéllos con sobrevida corta.

Los primeros éxitos en el tratamiento se obtuvieron con radioterapia y quimioterapia, al principio con agentes quimioterápicos únicos y posteriormente con combinaciones de los mismos. Los efectos adversos tempranos y tardíos de la quimioterapia y radioterapia han obligado a seleccionar mejor los candidatos a este tipo de terapia y buscar otras alternativas como la cirugía en los casos de lesión única y localizada y otras alternativas más recientes como el uso de interferón-gamma o el trasplante de médula ósea en los casos de padecimiento agresivo con refractariedad a la quimioterapia. En las últimas 4 décadas, se han logrado mejorar los índices de remisión y sobrevida libre de enfermedad en forma considerable a través de una correcta selección

de las diferentes opciones de tratamiento, solas o combinadas, con las que actualmente se cuenta.

El reto actual sigue siendo la determinación exacta de la etiología del padecimiento, lo que permitirá una mejor orientación de la terapéutica que aumente los índices de curación y disminuya los efectos secundarios, principalmente las secuelas a largo plazo.

Por tal motivo, se decidió realizar el presente trabajo para conocer la incidencia y características del padecimiento en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México SSA.

C. OBJETIVOS.

1. Determinar la frecuencia de la histiocitosis de células de Langerhans en la edad infantil en el Hospital General de México SSA.
2. Determinar la frecuencia de las diferentes variedades de histiocitosis de las células de Langerhans

D. JUSTIFICACION.

La histiocitosis de células de Langerhans es un padecimiento raro, con baja incidencia reportada, sin embargo, en hospitales pediátricos de concentración se atienden un número considerable de casos al año que requieren de un diagnóstico acertado y oportuno de tal manera que el tratamiento ofrezca la posibilidad de remisión completa del padecimiento con sobrevida libre de enfermedad y eventualmente la curación.

Por otra parte, la baja incidencia de casos dificulta los estudios prospectivos amplios y significativos, lo que obliga a recurrir a los estudios retrospectivos y a darle valor a los estudios que, como el nuestro, presentan una imagen de nuestro medio.

II MATERIAL Y METODOS.

Material clínico.

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México de la SSA durante el periodo comprendido de Enero de 1982 a Mayo de 1993.

Para ser incluidos en el presente trabajo, los pacientes debían encontrarse en edad pediátrica, sin importar sexo y tener diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans en cualquiera de sus variedades.

No se incluyeron pacientes con alteraciones histiocitarias distintas a la histiocitosis de células de Langerhans.

Variables estudiadas.

Una vez obtenidos los casos de histiocitosis de células de Langerhans, se estudiaron las siguientes variables:

1. Edad: agrupándose en < 2 años y 2 años ó >.
2. Sexo: Masculino y femenino.
3. Variedad del padecimiento: Hand-Schüller-Christian, Letterer-Siwe, Granuloma Eosinófilo, otros.
4. Disfunción orgánica: Hígado, pulmón y médula ósea.
5. Tratamiento utilizado.
6. Respuesta al tratamiento: Remisión completa, remisión parcial, refractariedad.
7. Recaidas al tratamiento: Reactivación de la enfermedad.
8. Complicaciones de la quimioterapia: Complicaciones tempranas y tardías.

Una vez obtenidas las variables anteriores se procederá a investigar las siguientes:

9. Estadificación clínica: Propuesta por Lavin-Osband.
10. Estadificación pronóstica: Propuesta por Komp.

Análisis estadístico.

Se llevará a cabo un análisis estadístico descriptivo.

III. RESULTADOS.

En el presente estudio se obtuvo un total de 8 casos. En la tabla X se presentan los datos sobre síntomas y sistemas involucrados. En la tabla XI se presenta el diagnóstico, disfunción orgánica y la estadificación clínica y pronóstica. Se expone además un breve resumen de cada uno de los casos encontrados. El análisis estadístico no se realizó por el bajo número de casos.

CASO 1.

Paciente masculino de 2 años de edad, originario y residente del D.F. Sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento un años antes de su ingreso, a los 8 meses de edad con leve ataque al estado general, anorexia, pérdida de peso no cuantificada, dolor cervico-facial, cefalea, protrusión ocular bilateral, poliuria y polidipsia, aumento de volumen de mandíbula derecha con asimetría facial, exodoncias y exostosis biparietal con reblandecimiento.

A la exploración se encuentra peso 12.300Kg, Talla 86cm, FC 130x', FR 30x', T 37°C. Regulares condiciones generales, palidez de tegumentos ++, exostosis parietal bilateral, exoftalmos bilateral moderado, gingiva con algunas exodoncias, asimetría de cara a expensas de aumento de volumen de región mandibular derecha.

Laboratorio reporta BH con Hb 8.7, Hto 33, plaquetas 404 000, leucocitos 7700, monocitos 5, linfocitos 48, bandas 3, segmentados 44. Tiempos de coagulación normales con TTPa ligeramente alargado. Perfil bioquímico con azoados normales, PFH normales sin reporte de transaminasas. Densidad urinaria 1.021, osmolaridad urinaria 286mOsm/L. Rx de tórax sin evidencia de lesiones. Serie ósea con lesiones líticas en mandíbula del lado derecho, en columna en L3, iliaco, isquion y rama isquiopúbica izquierda, cráneo a nivel parietal. TAC de cráneo con destrucción del piso medio en cortes de silla turca. Biopsia de cresta iliaca: Histiocitosis X variedad Hand-Schüller-Christiana.

Inicia quimioterapia con esquema COP-BLEO recibiendo 18 ciclos mensuales con buena respuesta. Sin complicaciones durante el tratamiento, con sólo leve depresión de médula ósea. Actualmente tiene 6 años de edad con 5 de sobrevida libre de enfermedad. En suspensión electiva de tratamiento desde hace 5 años.

CASO 2.

Paciente masculino de 7 meses de edad, originario y residente del D.F. Sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento un mes antes de su ingreso con ataque al estado general, anorexia, pérdida de peso no cuantificada, fiebre hasta de 39°C, dermatitis seborrérica, posteriormente se agrega cuadro de bronconeumonía acompañado de tos productiva emetizante y nodulación infraauricular derecha desde el inicio del padecimiento, de crecimiento progresivo, indoloro, duro, hasta alcanzar un tamaño de 4x5cm.

A la exploración se encuentra peso 7.100Kg, Talla 68cm, FC 120x', FR 26x', T 38.5°C. Palidez marcada de tegumentos, candidiasis oral con zonas de hemorragia, gingiva hiperémica sin datos de infiltrado, dermatitis seborrérica en cabeza, hepatomegalia y esplenomegalia, adenomegalias submaxilares y axilares bilaterales menores de 1cm y en ingles bilaterales mayores de 1cm.

Laboratorio reporta BH con Hb 8.6, Hto 29, plaquetas 21 000, leucocitos 20 900, monocitos 3, linfocitos 12, eosinófilos 1, bandas 4, segmentados 80. Tiempos de coagulación normales. Perfil bioquímico con azoados anormales, TGO 110, fosfatasa alcalina 140, DHL normal. Gases arteriales: PH 7.29, PO2 63, PCO2 39.2, HCO3 19.2; biopsia de ganglio: Histiocitosis X variedad Letterer-Siwe. Rx de tórax con masa mediastinal, adenomegalias bilaterales mediastinales, infiltrado reticular bilateral. Gammagrama óseo normal.

Inicia quimioterapia con esquema COP-BLEO mensual recibiendo 18 ciclos con buena respuesta. Durante el tratamiento presenta infección de vías respiratorias altas y leve depresión de médula ósea. Actualmente tiene 6 años de edad con sobrevida libre de enfermedad y 5 años con suspensión electiva de tratamiento.

CASO 3.

Paciente femenino de 1 año de edad, originaria y residente del D.F. Sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento desde el nacimiento al presentar tumoraciones en rodilla derecha y región torácica posterior, ambas de 1cm de diámetro, de color café oscuro. A la edad de 7 meses se toma biopsia de las tumoraciones por institución privada y no recibe tratamiento hasta 6 meses después en que ingresa al Hospital General de México donde se realiza la revisión de laminillas.

A la exploración sólo se observa cicatriz por biopsia en rodilla y tórax. No adenomegalias ni vísceromegalias.

Laboratorio reporta BH con Hb 12.6, Hto 38, plaquetas cualitativamente normales, leucocitos 10 300, monocitos 2, linfocitos 62, eosinófilos 3, segmentados 33. Azoados normales, glucosa 37, TGO 81, Fosfatasa alcalina 439, DHL 1060. Densidad urinaria 1.030; biopsia de lesiones: Granuloma eosinófilo en piel de tórax y rodilla. Proteína S-100 positiva. Rx de tórax normal.

Serie ósea normal. Gammagrama óseo normal.

Se inicia quimioterapia con esquema COP-BLEO recibiendo 9 ciclos mensuales. Actualmente con 2 años de edad con sobrevida libre de enfermedad. Durante el tratamiento presentó infecciones leves de vías respiratorias y depresión leve de médula ósea. En suspensión electiva de tratamiento desde hace 8 meses.

CASO 4.

Paciente masculino de 2 años 7 meses de edad, originario y residente de Querétaro. Antecedente de padre con politelia. Inicia su padecimiento 4 meses antes de su ingreso con protrusión progresiva del globo ocular izquierdo, sin dolor ni alteraciones de la visión, exostosis de parietal derecho a expensas de masa que alcanzó 5cm de diámetro, epistaxis espontáneas que ceden también espontáneamente.

A la exploración, estado general aceptable, discreta palidez de tegumentos, epistaxis escasa, exostosis parieto-occipital derecha de 5cm de diámetro y 2cm de altura, exoftalmos izquierdo +++, adenomegalias en cuello e ingles, no hepatoesplenomegalia.

Laboratorio reporta BH con Hb 11.9, Hto 36, plaquetas cualitativamente normales. Azoados normales. TGO 47, DHL 842. Densidad urinaria 1.025; biopsia de cráneo: Histiocitosis X variedad Hand-Schüller-Christian. Serie ósea con lesiones líticas en cráneo. TAC de cráneo: Ocupación de la cámara orbitaria izquierda por una masa de tejido blando hiperdenso que involucra estructuras conales, grasa esclerótica, úvea y nervio óptico, cavidades paranasales y extensión intracraneana hacia la cara inferior del lóbulo frontal. Lesiones líticas en parietal posterior derecho, principalmente en tabla externa.

Inicia quimioterapia con COP-BLEO recibiendo 8 ciclos mensuales sin respuesta por lo que se cambia a vinblastina-VP16 cada 3 semanas. Durante su tratamiento ha presentado cuadros de infección de vías respiratorias altas y cuadro diarreico en una ocasión. Actualmente ha recibido 18 ciclos persistiendo el exoftalmos pero con buenas condiciones generales.

CASO 5.

Paciente masculino de 3 años de edad, originario y residente del D.F. Antecedente de abuela materna finada por cáncer mamario. Inicia su padecimiento un mes antes de su ingreso con leve ataque al estado general, anorexia, pérdida de peso de 1Kg, cefalea, dolor óseo en cráneo y tórax posterior, otitis media, dermatitis generalizada exantemática así como tumoración en tórax posterior y en región frontoparietal izquierda del cráneo.

A la exploración se encuentra peso 15.200Kg, Talla 100cm, FC 134x', FR 30x', T 37°C. Buen estado general, palidez discreta, dolor óseo en tórax a la palpación, exostosis craneal en región parietal izquierda, adenomegalia de 1cm en cuello, no hepatomegalia ni esplenomegalia.

Laboratorio reporta BH con Hb 12.8, Hto 40, plaquetas 268 000, leucocitos 6 500, monocitos 7, linfocitos 26, basófilos 13, neutrófilos 54. TGO 100, TGP 40. Azoados normales. Biopsia de lesión: Granuloma eosinófilo. Imagen por resonancia magnética: proceso neoplásico en T8-T7 con expansión a pedículos, láminas y apófisis espinosas sin infiltración a tejidos adyacentes. Gammagrafía ósea: tenue hipercaptación en región parietal izquierda, resto normal. Serie ósea: lesión lítica en parte media del parietal izquierdo, silla turca y huesos largos normales. Gammagrafía hepatoesplénica normal.

Inicia quimioterapia con esquema COP-BLEO recibiendo hasta el momento 6 ciclos mensuales encontrándose en remisión. No ha presentado durante su tratamiento complicaciones, excepto por leve depresión de médula ósea.

CASO 6.

Paciente masculino de 3 años de edad, originario y residente del D.F. Sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento 5 meses antes de su ingreso al hospital con claudicación a expensas de miembro pélvico izquierdo, de evolución progresiva y acompañándose de considerable aumento de la lordosis lumbar por lo que recibe tratamiento ortopédico sólo con mejoría parcial.

A la exploración se encuentra peso 12.500Kg, Talla 94cm, FC 90x', FR 28x', T 36.8°C. Buen estado general, dolor óseo a la palpación, endostosis en región parietal derecha del cráneo.

Laboratorio reporta BH con Hb 13.4, Hto 41, plaquetas normales, leucocitos 11 500, monocitos 12, linfocitos 32, eosinófilos 1, bandas 3, neutrófilos 52. Tiempos de coagulación normales. Azoados normales. TGO 44. Densidad urinaria normal. Biopsia de lesión craneal: Histiocitosis X. Rx de tórax: infiltración parahiliar. Serie ósea: osteolisis en región parietal derecha, aplastamiento de L1 con osteolisis.

Inicia quimioterapia con Vinblastina-Ciclofosfamida-Prednisona semanal por 8 semanas por 8 de descanso por 3 ciclos. Al terminar su primer ciclo se da de alta por mejoría continuando su manejo por la consulta externa. Durante su tratamiento presenta algunas infecciones de vías aéreas superiores y leve depresión de médula ósea. Un año después se considera curado y en vigilancia. Actualmente tiene 20 años de edad con sobrevida libre de enfermedad y en suspensión electiva de tratamiento desde hace 16 años.

CASO 7.

Paciente femenino de 7 meses de edad, originaria del D.F. con residencia en el estado de México. Sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento un mes antes de su ingreso con ataque al estado general, anorexia, pérdida de peso de 1Kg, diaforesis, fiebre, tos no productiva y dermatitis seborréica.

A la exploración con peso 7Kg, Talla 70cm, FC 170x', FR 70x', T 37.5°C. Regulares condiciones generales, palidez marcada, moderada cantidad de petequias en todo el cuerpo. Adenomegalias en cuello de 2.5cm e inguinales menores de 1cm, hepatomegalia 2-2-4cm debajo del reborde costal y esplenomegalia de 3cm debajo del reborde costal.

Laboratorio reporta BH con Hb 9.5, Hto 30, leucocitos 25 450, monocitos 2, linfocitos 25, bandas 12, segmentados 60, metamielocitos 1. TTPa 47". Glicemia 61.5, azoados normales, bilirrubinas totales 2.7, BD 1.35, BI 1.35. Aspirado de médula ósea: Blastos 2%. Hiper celular, megacariocitos normales, hiperplasia eritroide, depresión de serie granulocítica, aisladas células reticulares y blastos. Biopsia de ganglio: compatible con histiocitosis X.

Dos semanas después de su ingreso inicia quimioterapia con COP-BLEO mensual. Al término del ciclo 19 la paciente se encuentra totalmente asintomática y se completan 24 ciclos. Durante el tratamiento presenta algunas infecciones de vías respiratorias altas y leve depresión de médula ósea. Actualmente con 10 años de edad y con sobriedad libre de enfermedad y suspensión electiva de tratamiento desde hace 7 años.

CASO 8.

Paciente femenino de 8 meses de edad, originaria y residente del D.F. Antecedente de faringoamigdalitis de repetición y cuadros diarreicos frecuentes. Inicia su padecimiento 2 meses antes de su ingreso con ataque al estado general moderado y tumoración en fosa ilíaca izquierda.

A la exploración con peso 8Kg, Talla 65cm, FC 140x', FR 30x', T 37°C. Regulares condiciones generales, palidez importante de tegumentos, petequias diseminadas en escasa cantidad, edema moderado de párpados, manos y pies, hepatomegalia de 3-3-5cm debajo del reborde costal, esplenomegalia de 9cm debajo del reborde costal, adenomegalias submaxilares de 1 a 2cm.

Laboratorio reporta BH con Hb 6.8, Hto 23, plaquetas 121 000, leucocitos 8900, monocitos 4, linfocitos 45, bandas 12, segmentados 38, mielocitos 1. tiempos de coagulación normales. Albúmina 2.8, resto de perfil bioquímico normal. Aspirado de médula ósea: Blastos 2%. Hiper celular, reacción eritroblástica y rasgos megaloblastoides de serie roja y granulocitaria. Biopsia de ganglio: Histiocitosis X compatible con enfermedad de Letterer-Siwe. Rx de tórax normal. Serie ósea normal. Urografía excretora normal. Venocavigrafía normal.

Inicia quimioterapia con ciclofosfamida-prednisona por 8 meses con evolución tórpida y tendencia a empeorar por lo que se cambia el esquema a ciclofosfamida 25mg/día x 5 días cada semana y vincristina 0.4mg/semana por 4 meses observando mejoría un mes después persistiendo discreta esplenomegalia. Se inicia COP-BLEO mensual recibiendo 22 ciclos. Durante el tratamiento presenta con frecuencia cuadros infecciosos de vías respiratorias altas y ocasionalmente cuadros diarreicos. Actualmente tiene 13 años de edad con sobrevida libre de enfermedad y suspensión electiva de tratamiento desde hace 10 años.

El esquema de quimioterapia utilizado en todos los pacientes conocido como COP-BLEO, se describe a continuación:

CICLOFOSFAMIDA	50-100mg/m ² /día x 10 días vía oral ó 300mg/m ² /día en dosis única.
VINCRISTINA	2mg/m ² /día IV en dosis única sin pasar de 2mg/dosis.
PREDNISONA	60mg/m ² /día por 14 días vía oral.
BLEOMICINA	15U/m ² /día IV en dosis única.

Los pacientes mayores de 2 años de edad fueron 3 y los menores de dos años de edad 5. se presentó un ligero predominio del sexo masculino (5 casos). En cuanto a las variedades del padecimiento, se encontraron 3 casos de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, 3 casos de enfermedad de Letterer-Siwe y 2 casos de granuloma eosinófilo.

La disfunción orgánica se presentó en 3 pacientes siendo los órganos afectados médula ósea, pulmón e hígado.

De acuerdo con la clasificación de Lavin-Osband, dos pacientes se encontraban en estadio I, tres en estadio II, uno en estadio III y dos en estadio IV.

En la estadificación pronóstica de Komp se encontraron 3 pacientes con bajo riesgo, dos pacientes con riesgo intermedio y tres pacientes con alto riesgo. Se observa una correlación con la estadificación clínica de Lavin-Osband. Los estadios más avanzados correspondieron con el alto riesgo, los estadios intermedios y bajos correspondieron con el mediano y bajo riesgo, respectivamente.

Siete pacientes integraron remisión completa en un lapso de tiempo que varió de 6 a 24 meses. Un paciente persiste con exoftalmos después de 8 ciclos de COP-BLEO sin respuesta y posteriormente 18 ciclos trisemanales con Vinblastina-VP16.

Un paciente presentó recaída a los 8 meses de tratamiento inicial con ciclofosfamida-prednisona, recibió posteriormente 22

ciclos mensuales de COP-BLEO y actualmente tiene 10 años de sobrevida libre de enfermedad. Siete pacientes se encuentran en suspensión electiva de tratamiento. El paciente con persistencia de exoftalmos continúa en tratamiento.

Las complicaciones fueron inmediatas y caracterizadas por infecciones respiratorias de vías superiores en 6 de los casos y cuadro diarreico en 2. Todos los pacientes presentaron mielosupresión discreta sin otras complicaciones que las ya señaladas. Hasta el momento, no se han presentado complicaciones tardías.

TABLA X

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

PACIENTE	SEXO	EDAD MESES	SINTOMAS	ORGANOS INVOLUCRADOS	CICLOS QUIMIOTERAPIA	RESULTADO (años)
1	M	9	EXOFTALMOS DOLOR OSEO POLIURIA, POLIDIPSIA	HUESO, CRANEO, EXODONCIAS, COLUMNNA, PELVIS SILLA TURCA	CFA, VINCR, BLEO PDS	* 5
2	M	6	FIEBRE TOS DOLOR OSEO SEBORREA	PIEL, NODULO INFRAURICULAR HIGADO, BAZO, GANGLIOS, MEDIASTINO	CFA, VINCR, BLEO PDS	* 5
3	F	0	NINGUNO	HIGADO, PIEL	CFA, VINCR, BLEO PDS	* 1
4	M	24	EXOFTALMOS IZQUIERDO	CRANEO OJO IZQUIERDO GANGLIOS	COP-BLEO VINBLASTINA VP16	REMISION PARCIAL
5	M	36	DOLOR OSEO OTITIS EXANTEMA	OIDO, CRANEO, PIEL, GANGLIOS HIGADO, COLUMNNA DORSAL	COP-BLEO	* 1
6	M	30	DOLOR OSEO	MEDIASTINO, CRA NEO, COLUMNNA	VINBLASTINA- PDS, CFA	* 14
7	F	6	FIEBRE, TOS, SEB ORREA	HIGADO, BAZO, GANGLIOS, PIEL	COP-BLEO	* 7
8	F	6	EDO. GRAL. EDEMA MANOS Y PIES	HIGADO, BAZO, GANGLIOS	CFA, COP-BLEO	* 10

* Sobrevida libre de enfermedad

TABLA XI

ESTADIFICACION CLINICA Y PRONOSTICA

PACIENTE	DIAGNOSTICO	ESTADIO CLINICO¹	DISFUNCION ORGANICA²	PRONOSTICO (RIESGO)³
1	HAND-SCHÜLLER CHRISTIAN	II	NO	INTERMEDIO
2	LETTERER-SIWE	IV	HEMATOPOYETICO PULMON	ALTO
3	GRANULOMA EOSINOFILO	II	NO	INTERMEDIO
4	HAND-SCHÜLLER CHRISTIAN	I	NO	BAJO
5	GRANULOMA EOSINOFILO	II	NO	BAJO
6	HAND-SCHÜLLER- CHRISTIAN	I	NO	BAJO
7	LETTERER-SIWE	IV	HEMATOPOYETICO , HIGADO	ALTO
8	LETTERER-SIWE	III	HIGADO	ALTO

1. De acuerdo con la Estadificación Clínica de Lavin-Osband.
2. Disfunción Orgánica propuesta por Lahey
3. Estadificación pronóstica propuesta por Komp.

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

IV. DISCUSION.

La presente revisión de 8 casos con histiocitosis de células de Langerhans es insuficiente para realizar un análisis general, sin embargo, al comparar los resultados con aquéllos de la literatura mundial, se observa un patrón muy similar. El padecimiento se presenta a edad temprana (Greenberger), con ligero predominio del grupo menor de 2 años de edad. En cuanto al sexo, se observa sólo un ligero predominio del masculino. En nuestro caso, 5 niños se encontraban por debajo de 2 años de edad y 5 eran masculinos.

El caso número 3 parece corresponder a una enfermedad de Hashimoto-Pritzker, sin embargo, en este paciente había participación hepática además de la piel, por otra parte, las lesiones dérmicas permanecían sin modificación después de 7 meses de edad y en la enfermedad de Hashimoto-Pritzker las lesiones desaparecen en forma espontánea aproximadamente a los 3.5 meses (34) por lo que se descarta dicho padecimiento.

Se detectaron las 3 principales variedades de la histiocitosis de células de Langerhans, sin predominio de ninguna. Por otra parte, Sartoris (9), refiere una incidencia mayor para el granuloma eosinófilo (60-80% de los casos) seguido de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian (15-40% de los casos) y siendo la menos frecuente la enfermedad de Letterer-Siwe (10% de los casos).

En todos los casos el tratamiento consistió en quimioterapia, ninguno recibió radioterapia o cirugía debido a que los dos pacientes con diagnóstico de granuloma eosinófilo tenían lesiones multifocales. Este criterio terapéutico concuerda con la mayoría de otros autores quienes limitan la radioterapia y/o cirugía (curetaje) a los casos de granuloma eosinófilo localizado y utilizan la quimioterapia sola o combinada para el padecimiento diseminado (54,55,59).

De los tres pacientes con enfermedad de Hand-Schüller-Christian, sólo uno presentó la triada característica de exoftalmos, diabetes insípida y lesión ósea, sin embargo, los estudios paraclínicos descartaron lesión neurohipofisiaria. Este hallazgo es concordante con lo que refiere la Dra. Komp y otros autores (12), donde la lesión ósea es la más frecuente (70-80% de los casos), la diabetes insípida se presenta en el 25-50% de los casos y el exoftalmos solamente en el 10% de los casos, por tanto, es más bien raro encontrar la triada completa. En nuestro caso, se descartó la diabetes insípida y se trataba de una polidipsia compulsiva.

La respuesta al tratamiento fue independiente de la estadificación clínica y pronóstica. El paciente con remisión parcial (caso 4) se clasificó como estadio clínico I con bajo riesgo. Fue el único caso que no respondió con remisión completa al esquema de COP-BLEO, sin embargo, excepto por la persistencia del exoftalmos, sus condiciones generales son buenas. El paciente del caso 7 fue clasificado como estadio clínico IV con alto riesgo. Aunque presentó recaída a los 8 meses de tratamiento, sucedió con un esquema diferente de inicio (ciclofosfamida-prednisona), una vez que se inició COP-BLEO para tratar la recaída, el paciente integró remisión completa, contando al momento de esta trabajo con 10 años de sobrevida libre de enfermedad.

Respecto a los resultados del tratamiento, los nuestros no concuerdan con los de otros autores como Halton (59), quien asegura que en los casos de enfermedad diseminada con falla orgánica, los índices de mortalidad alcanzan el 100%. Los tres pacientes que presentaron disfunción orgánica en nuestra serie, alcanzaron remisión completa después del tratamiento con COP-BLEO y en ninguno quedó secuela orgánica en pulmón, hígado o médula ósea, que fueron los órganos involucrados.

Llama la atención el número de remisiones completas alcanzadas con el esquema de COP-BLEO en esta revisión (7 de 8 casos) debido a que algunos autores como Starling (53) refieren un índice de remisión completa con posterior recaída del 30 al 65% de los pacientes tratados con quimioterapia combinada.

En general, todos los pacientes, excepto uno (caso 4), se encuentran vivos con sobrevida libre de enfermedad desde 1 a 14 años. Este resultado concuerda con los hallazgos de la Dra. Komp (7) en su casuística de 151 casos y de Greenberger (36) con 127 casos para los pacientes sin disfunción orgánica, sin embargo, la Dra. Komp reporta una sobrevida de 47 meses para los casos con disfunción orgánica y Greenberger una sobrevida del 42% de los casos con disfunción orgánica a 10 años. Los 3 pacientes con disfunción orgánica en nuestro caso, tienen una sobrevida libre de enfermedad de 60, 84 y 120 meses, respectivamente, al momento del estudio.

Alrededor del 50% de los pacientes con sobrevida a largo plazo presentan secuelas tardías (35,47), sin embargo, en nuestro caso, ningún paciente ha presentado, hasta el momento, secuelas. Estos pacientes deberán continuar en vigilancia anual para poder detectar cualquier posible aparición de complicaciones tardías.

V. CONCLUSIONES.

a) Se encontraron 8 casos de histiocitosis de células de Langerhans en los últimos 10 años en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México de la SSA.

b) La frecuencia de las tres principales variedades de histiocitosis de células de Langerhans fue prácticamente igual entre ellas.

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. Christian HA. Defects in Membranous Bones, Exophtalmos and Diabetes Insipidus; An Unusual Syndrome of Dispituitarism. Med --- Clin North Am 1920; 3:849-53.
2. Abt AF, Denenholz EJ. Letterer-Siwe's Disease. Splenomegaly --- Associated with Widespread Hyperplasia of Nonlipoid-storing macrophages. Am J Dis Child 1936; 51:499-504.
3. Basset F. Pulmonary Histiocytosis X. Am Rev of Resp Dis 1978; - 118:811-20.
4. Basset F. L'Histiocytose X. La Presse Medicale 1966; 74:48-54.
5. Sajjad SM. Primary Pulmonary Histiocytosis X in Two Patients -- With Hodgkin's Disease. Thorax 1982; 37:110-3.
6. Nezelof C. Histiocytosis X. Histiogenetic Arguments for a Langerhans Cell Origin. Biomedicine 1973; 18:365-8.
7. Komp DM. A Staging System for Histiocytosis X. Cancer 1981; --- 47(4):798-800.
8. McLelland J. A Flow Cytometric Study of Langerhans Cell Histiocytosis. Br J Dermatol 1989; 120:485-91.
9. Sartoris DJ. Histiocytosis X: Rate and Pattern of Resolution of Osseus Lesions. Radiology 1984; 152:679-84.
10. Ornvold K. Flow Cytometric DNA Analysis of Lesions from 18 -- Children with Langerhans Cell Histiocytosis (Histiocytosis X). Am J of Pathol 1990; 136(6):1301-7.
11. Ha SY. Lung Involvement in Langerhan's Cell Histiocytosis: Prevalence, Clinical Features and Outcome. Pediatrics 1992; 89(3): 466-9.
12. Komp DM. Inflammatory and Malignant Histiocytosis. Williams W. - Hematology 4ta. Ed. 1990; pp. 895-902.
13. Ben-Ezra J. Malignant Histiocytosis X. Cancer 1991; 68(5):1050-60.
14. Osband ME. Histiocytosis X. Demostration of Abnormal Immunity, T-Cell Histamine H2-Receptor Deficiency and Succesful Treatment with Thymic Extract. N Engl J Med 1981; 304:146-53.
15. Davies EG. Thymic Hormone Therapy of Histiocytosis X?. N Engl J Med 1983; 309:493-4.

16. Halton J. Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis in Identical Twins Unresponsive to Recombinant Human alfa-Interferon -- and Total Body Irradiation. *Am J Ped Hematol/Oncol* 1992; 14(3): 269-72.
17. Komp DM. Langerhans Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 1987; --- 316(12):747-8.
18. McLelland J. Langerhans Cell Histiocytosis: The Case for Conservative Treatment. *Arch Dis Child* 1990; 65:301-3.
19. Otis CN. Histiocytosis X of the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3):555-8.
20. Stieber AC. Liver Transplantation in Patients with Langerhan's Cell Histiocytosis. *Transplantation* 1990; 50(2):338-40.
21. Rabkin MS. Flow-Cytometric-DNA Content of Histiocytosis X (Langerhans Cell Histiocytosis). *Am J Pathol* 1988; 131(2):283-9.
22. Kanitakis J. Congenital Self-Healing Histiocytosis (Hashimoto-Pritzker). *Cancer* 1988; 61(3):508-16.
23. Hocking WG. Multifocal Eosinophilic Granuloma. *Cancer* 1986; -- 58(4):840-2.
24. Santhosh-Kumar CR. Unusual Skin Tumors in Langerhan's Cell Histiocytosis. *Arch Dermatol* 1990; 126:1617-20.
25. Tsele E. Treatment of Adult Langerhans Cell Histiocytosis with Etoposide. *J Acad Dermatol* 1992; 27(1):61-4.
26. Goldberg NS. Histiocytosis X. Flow Cytometric DNA-Content and -Immunohistochemical and Ultrastructural Analysis. *Arch Dermatol* 1986; 122:446-50.
27. Foucar E. Urticating Histiocytosis: A Mast Cell-Rich Variant of Histiocytosis X. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(5):867-73.
28. Mahmoud HH. Cyclosporine Therapy for Advanced Langerhans Cell - Histiocytosis. *Blood* 1991; 77(4):721-5.
29. Favara BE. Histiocytosis X. *Hum Pathol* 1983; 14(8):663-76.
30. Sartoris DJ. Histiocytosis X: Rate and Pattern of Resolution of Osseus Lesions. *Radiology* 1984; 152:679-84.
31. Dean HJ. Growth Hormone Deficiency in Patients with Histiocytosis X. *J Pediatr* 1986; 109(4):615-8.

32. Dunger DB. The Frequency and Natural History of Diabetes Insipidus in Children with Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 1989; 321(17):1157-62.
33. Miano C. Disseminated Histiocytosis with Undetermined Langerhan's Cells Simulating an Acute Non Lymphoid Leukemia. *Haematologica* 1991; 76:240-2.
34. Divaris DXG. Congenital Self-Healing Histiocytosis. Report of Two Cases with Histochemical and Ultrastructural Studies. *Am J Dermatopathol* 1991; 13(5):481-7.
35. Komp DM. Long Term Sequelae of Histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1981; 3(2):165-8.
36. Greenberger JS. Results of Treatment of 127 Patients with Systemic Histiocytosis. *Medicine* 1981; 60(5):311-38.
37. Lahey ME. Histiocytosis X. An Analysis of Prognostic Factors. *J of Pediatr* 1975; 87(2):184-9.
38. Brauner MW. Pulmonary Histiocytosis X: Evaluation with High-Resolution CT. *Radiology* 1989; 172(1):255-8.
39. Santamaria M. Expression of Sialylated Leu-M1 -antigen in Histiocytosis X. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:211-6.
40. Lahey ME. Hypergammaglobulinemia in Histiocytosis X. *J of Pediatrics* 1985; 97(4):572-4.
41. Osband ME. Immunology of Histiocytosis-X. *Hematol Oncol Cl N Am* 1987; 1(1):49-61.
42. Komp DM. Concepts in Staging and Clinical Studies for Treatment of Langerhan's Cell Histiocytosis. *Seminars in Oncology* 1991; 18(1):18-23.
43. Osband ME. Histiocytosis X: Demonstration of Abnormal immunity, T-Cell Histamine-H2-Receptor Deficiency and Successful treatment with Thymic Extract. *N Engl J Med* 1981; 304:146-53.
44. Leikin S. Immunologic Parameters in Histiocytosis-X. *Cancer* 1973; 32:796-802.
45. Malone M. The Histiocytosis of Childhood. *Histopathology* 1991; 19:105-19.
46. Lavin PT and Osband ME. Evaluating the Role of Therapy in Histiocytosis X. *Hematol Oncol Cl N Am* 1987; 1(1):35-47.
47. Michels SD. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Clinical and Morphologic Study of 65 Cases. *Blood* 1985; 65:1364.

48. Robinson LL. Second Tumors After Treatment of Childhood Malignancies. *Hematol Oncol Cl N Am* 1993; 7(2):401-16.
49. Ballen KK. Treatment of Therapy-Related Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Cl N Am* 1993; 7(2):477-94.
50. Komp DM. Concepts in Staging and Clinical Studies for Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18(1):8-17.
51. Dehner LP. Morphologic Findings in the Histiocytic Syndromes. *Semin Oncol* 1991; 18(1):8-17.
52. Gianotti F. Histiocytic Syndromes: A Review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3):383-404.
53. Starling KA. Chemotherapy of Histiocytosis X. *Hematol Oncol Cl N Am* 1987; 1(1):119-22.
54. Hocking WG. Multifocal Eosinophilic Granuloma, Response of a -- Patient to Etoposide. *Cancer* 1986; 58:840-2.
55. Tsele E. Treatment of Adult Langerhans Cell Histiocytosis with Etoposide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(1):61-4.
56. McLelland J. Langerhans Cell Histiocytosis: The Case for Conservative Treatment. *Arch Dis Child* 1990; 65:301-3.
57. Cassady JR. Current Role of Radiation Therapy in the Management of Histiocytosis X. *Hematol Oncol Cl N Am* 1987; 1(1):123-9.
58. Osband ME. Immunotherapy of Histiocytosis X. *Hematol Oncol Cl N Am* 1987; 1(1):131-45.
59. Halton J. Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis in Identical Twins Unresponsive to Recombinant Human alpha-Interferon and Total body Irradiation. *Am J Ped Hematol Oncol* 1992; 14(3):269-72.
60. Stoll M. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer* 1990; 66:284-8.
61. Ringdén O. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Patient with Chemotherapy-Resistant Progressive Histiocytosis X. *N Engl J Med* 1987; 316(12):733-5.