

11236  
36



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## "HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS EN OTORRINOLARINGOLOGIA"

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:  
LA ESPECIALIDAD DE:  
OTORRINOLARINGOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. JOSE JUAN VALDES NIEBLA

DIRECTOR DE TESIS,  
Dr. Gabriel Gutiérrez Bringas



**IMSS**

México, D. F.

1990



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.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
CLASIFICACION .....	3
ASPECTOS HISTORICOS .....	7
HISTORIA NATURAL .....	10
BIOQUIMICA Y BIOLOGIA DE LAS CELULAS DE LANGERHANS .	16
MANIFESTACIONES CLINICAS OTORRINOLARINGOLOGICAS ....	18
RADIOTERAPIA .....	21
QUIMIOTERAPIA .....	24
PRONOSTICO .....	28
ANALISIS DE 5 CASOS .....	31
CONCLUSIONES .....	42
BIBLIOGRAFIA .....	45

## I N T R O D U C C I O N

El objetivo de esta tesis es realizar una descripción completa y actualizada de la enfermedad conocida como Histiocitosis X, principalmente en el área de Otorrinolaringología.

El propósito del trabajo es describir la historia natural del padecimiento, los aspectos etiológicos, las manifestaciones patológicas y los criterios de diagnóstico generales y otorrinolaringológicos, así como el manejo terapéutico encaminado a conocer y comentar la eficacia de los diversos agentes quimioterapéuticos y radioterapéuticos.

La Histiocitosis X puede afectar muchos órganos y tejidos en todos los grupos de edad, en ambos sexos y ocurrir más frecuentemente en caucásicos. Los signos y síntomas observados en los pacientes están directamente relacionados con la infiltración de histiocitos de Langerhans, los cuales comprimen y desplazan tejidos normales, causando destrucción de éstos. La enfermedad tiende a ser benigna y autolimitada cuando la lesión afecta a un solo sitio; cuando más de un sitio es afectado, la e-

volución de la enfermedad puede ser crónica y severa. El curso crónico tiende a evolucionar por años, causando morbilidad significativa e incapacidad. La forma severa tiende a causar morbilidad importante y muerte temprana.

La razón de ésta revisión bibliográfica fué motivada durante mi adiestramiento en la residencia de Otorrinolaringología, por el escaso contacto de pacientes con dicha enfermedad, por ser un padecimiento de poca frecuencia, pero no por eso carente de importancia para nuestros pacientes, a los que debemos ofrecer las mejores oportunidades de diagnóstico y tratamiento.

## C L A S I F I C A C I O N

La Histiocitosis de células de Langerhans, término más descriptivo y recientemente aceptado para describir la enfermedad anteriormente conocida como Histiocitosis X ó más específicamente como granuloma eosinófilo, Enfermedad de Hand-Schüller-Christian y Enfermedad de Letterer-Siwe. Este nuevo término ha sido propuesto para referir a todos los histiocitos reactivos, caracterizados por "acumulación anormal o proliferación de células de Langerhans". Los problemas ocurrieron al tratar de unificar las relaciones entre esas tres entidades, - Lichtenstein en 1953 introdujo el concepto de que el -- granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schüller- -- Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe estaban in-- terrelacionados, refiriéndolo como una sola entidad patológica llamandola Histiocitosis X. La X referida al - factor etiológico desconocido. ( 3 )

En el pasado, se propusieron muchas teorías sobre la etiología y patogénesis de la Histiocitosis de células de Langerhans, incluyendo anomalías metabólicas, infección o neoplasias. (3). Esta enfermedad no muestra características malignas, tales como mitosis a-

normales del tumor de crecimiento rápido ó metastasis. Reportes recientes dan a conocer la teoría de que es una enfermedad de regulación y funcionalidad inmunológica. (3)

La clasificación de la Histiocitosis X dada por The Writing Group of the Histiocytosis Society la agrupa en tres clases. Esta clasificación está recomendada para estandarizar el diagnóstico y el manejo apropiado del paciente, también para usarla en publicaciones sobre la materia. La clasificación sobre Histiocitosis es tá abierta para cualquier cambio o crítica.

#### CLASE I. HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Previamente llamada Histiocitosis X, en las que el hallazgo distintivo incluye la presencia de células de Langerhans, se designa el diagnóstico cuando tenemos dos ó más de los siguientes criterios: Tinción para ATPasa positiva, proteína S-100 ó alfa D-monosidasa. El diagnóstico definitivo requiere el hallazgo de gránulos de Birbeck en las células lesionadas por microscopía electrónica o demostración de determinantes antigénicos de superficie T-6. Esta clasificación está basada en criterios histogenéticos y reemplaza el nombre de Histiocitosis X, granuloma eosinófilo, Enfermedad de Letterer

Siwe, Enfermedad de Hand-Schüller-Christian, Síndrome - de Hashimoto-Printzaker, Histiocitosis cútanea pura, - granulomatosis de células de Langerhans y el término de Reticuloendoteliosis no grasa. La etiopatogenia no es clara pero algunas evidencias sugieren que es una mani- festación de aberración inmunológica. (14)

#### CLASE II. HISTIOCITOSIS DE FAGOCITOS MONONUCLEARES.

Esta clase es diferente de las células de Langer- hans, en la cual característicamente los histiocitos no son células de Langerhans, las dos enfermedades más co- munes son la Linfohistiocitosis hemofagocítica, la cual es familiar y letal que se presenta con fiebre, signos con disfunción hepática, hepatoesplenomegalia, diatésis hemorrágica y manifestaciones neurológicas. La patogéne- sis es desconocida y las deficiencias inmunológicas se presentan en algunos casos. Y la otra es infección aso- ciada a síndrome hemofagocítico la cual no es familiar, pero el cuadro clínico es idéntico al anterior, solo con la evidencia de asociación con agentes infecciosos. (14)

#### CLASE III. ENFERMEDAD HISTIOCITICA MALIGNA.

Estas enfermedades son neoplásicas distintivas y

entre ellas se conocen a: Leucemia aguda monocítica,  
Histiocitosis Maligna y linfomas histiocíticos verdaderos (Sarcoma Histiocítico). (14)

## ASPECTOS HISTORICOS

La literatura ha sido testigo de la enorme cantidad de energía invertida en el esfuerzo por entender una enfermedad que por lo desconocida que resultaba llevó por más de 30 años una "X" en su nombre. (3,8)

Todo inicia con el reporte de un niño con "poliuria y Tuberculosis" por Alfred Hand Jr. en 1903. Kay reportó un caso similar en 1905, seguido por dos casos de Schüller en 1915 sobre defectos craneales en niños. El siguiente contribuyente fué otro joven gigante de la observación clínica con 39 años de edad, Henry Asburry Christian quien escribió un artículo sobre "defectos en el hueso membranoso, exoftalmos y diabetes insípida, un síndrome poco común de disipituarismo". Fué hasta que el Dr. Hand quien por sí mismo en 1921 notó lo similar entre su caso y el reportado por Schüller, Christian y Kay por lo que revisó su especulación etiológica. Aunque el síndrome llegó mas tarde a ser conocido como la tríada de Christian (exoftalmos, defectos en hueso membranoso y diabetes insípida) ó Enfermedad de Hand-Schüller-Christian o tríada de Kay, ya que él, la llamó por primera vez como tal. (6,9)

Erich Letterer, un residente de Patología en la Universidad de Würzburg, estaba fuertemente influenciado por el trabajo de Aschoff. En 1924 a la edad de 29 años, describió una alteración no leucémica aguda y fulminante del sistema reticuloendotelial en un niño de 6 meses de edad. Nueve años después del reporte de Letterer, un Pediatra sueco de 36 años en la Universidad de Lund, con experiencia tanto en Medicina Interna como Anatomía y Bacteriología reportó un caso más. Revisando la literatura, Sture-Siwe concluyó que su caso, el caso de Letterer y otros dos más fueron únicos entre las reticuloendoteliosis no leucémicas a causa de la carencia de inclusiones lipídicas dentro de las células proliferantes descrita en casos del naciente - Síndrome de Hand-Schüller-Christian. El término de enfermedad de Letterer-Siwe fué usado por primera vez en 1939 por Abt, quien de nuevo enfatizó la carencia de lípidos en las células afectadas y proporcionó casos adicionales a la literatura. (6,9)

Fué hasta 1940 cuando se publicaron dos reportes de hueso solitario utilizándose el término de granuloma eosinófilo. Lichtenstein en particular puso a prueba el significado de las inclusiones lipídicas co-

mo determinante para separar el Síndrome de Hand-Schüller-Christian y la Enfermedad de Letterer-Siwe. En su clásico artículo de 1953 introdujo un concepto unificado según el cual todas éstas enfermedades deberían de ser incluidas bajo un concepto único de Histiocitosis X, Lichtenstein enfatizó que la presencia o ausencia de lípidos en las lesiones no era realmente de crucial importancia en la distinción de las formas aguda (Letterer - Siwe) y crónica (Hand-Schüller-Christian) y localizada (granuloma eosinófilo) de la enfermedad. (8,9)

Mientras que los primeros 50 años la literatura médica ha estado dedicada a las descripciones clinicopatológicas, los segundos 50 años, ha estado llena de ensayos clínicos de tratamientos como con extracto de hipófisis anterior, dieta baja en colesterol, extracto de paratiroides, insulina, tiroides disecada, aceite de Hígado, dieta alta en calcio, arsénico, comidas irradiadas, helioterapia, estrógenos, antibióticos, corticosteroides, agentes quelantes, antimetabólicos, vinca-alcaloides, derivados de la metilhidrazina, quimioterapia combinada, radioterapia, inmunoterapia y sin terapia alguna. (9)

## HISTORIA NATURAL

La historia natural de la Histiocitosis X depende principalmente del grado de extensión de la enfermedad incluido en el diagnóstico y de la edad del paciente. Muchos tejidos y órganos pueden ser afectados por la Histiocitosis X y la sintomatología en un paciente dado, puede variar substancialmente del tiempo afectado, puede haber uno o muchos sitios afectados, la enfermedad ocurre en todos los grupos de edad, puede estar presente al nacimiento u ocurrir en personas mayores de 60 años de edad, de cualquier manera, algunos extensos estudios han notado que el 50% o más de las lesiones ocurren en niños cuyas edades oscilan entre uno y 15 años. El pronóstico inicial es relativo a la edad, independientemente del sitio o extensión de la enfermedad. Los niños menores de un año de edad tienen un pobre pronóstico. (4, 10)

Esta enfermedad ocurre igualmente en hombres y mujeres, en todas las investigaciones se ha encontrado una diferencia racial, ocurriendo con mayor frecuencia en europeos del norte que en hispanos y raramente en negros. (6,10)

Sólo unas pocas, entre las múltiples lesiones ocurren muy frecuentemente. En los primeros 6 a 12 meses después del diagnóstico, lesiones adicionales pueden ocurrir ó la progresión de las lesiones presentes pueden ser observados. Lo más frecuente es que la enfermedad - continúa en una fase crónica por muchos años y la mayoría de los paciente sobreviven, aunque con frecuencia - la incapacidad es permanente. (9)

A continuación se mencionará las lesiones más -- frecuente en la Histiocitosis X: Los huesos planos son los más comunmente afectados, siendo principalmente los huesos de la bóveda craneal, otros sitios reportados -- son el femúr, la escápula, las costillas, la mandíbula y las vértebras. El dolor óseo, es frecuentemente referido y puede ser acompañado de dolor de téjidos blandos. Las alteraciones del calcio sérico, fósforo ó fosfatasa alcalina no están usualmente asociadas con ésta enfermedad. Radiológicamente, las lesiones óseas usualmente aparecen como sacabocados ó claramente demarcadas, en el cráneo ambas tablas son frecuentemente afectadas, con - mayor grado de destrucción la tabla externa que la tabla interna. Las lesiones vertebrales representan un problema especial por el tratamiento del daño a la médula espinal. Por lo general es afectado el cuerpo verte-

bral, con pérdida estructural y colapso de algún grado, aunque es rara la compresión medular y la parálisis, -- pueden estar presentes en la Histiocitosis X; en ésta - situación, la radiación es el tratamiento adecuado, dado que causa menor daño local que el curetaje o la inyección de corticosteroides. (3,6,10)

Las lesiones de la bóveda craneana pueden tener una extensión epidural y pueden diseminarse dentro de la substancia cerebral causando signos y síntomas neurológicos como cefalea, vértigo, ataxia, parestias, convulsiones, exoftalmos, disfagia, nistagmus y clonus. (6, 10)

La afección de la encía no es rara cuando se presenta esta enfermedad, puede ocurrir en cualquier grupo de edad, pero es más frecuente en pacientes jóvenes. - Los síntomas orales, incluyen dolor e inflamación facial, pérdida prematura de los dientes, encías inflamadas con hemorragia y ulceración de la mucosa, puede haber destrucción del surco alveolar asociada con infiltración de las encías con histiocitos, con resultado de dientes "flotantes" en sus lugares de implantación. La mandíbula es frecuentemente afectada en pacientes mayo-

rea de 20 años, la lesión desarrollada es una masa palpable y dolorosa, la lesión mandibular es muy común -- cuando hay diseminación de la patología, en el estudio radiológico, las lesiones mandibulares consisten en áreas de destrucción radiolúcidas con márgenes bien definidas, la destrucción ósea del soporte alveolar es suficientemente severa para causar desplazamiento del diente. Las adenopatías cervicales es notada en todas las formas de lesión oral. (6,10)

La afección hepática como parte de la Histiocitosis X diseminada es muy común, ocurriendo hepatomegalia, elevación de las encías hepáticas, bilirrubinemia, también la diarrea es un síntoma frecuente de la forma diseminada de la Histiocitosis X, la quimioterapia es usualmente el tratamiento de elección y si hay ausencia de lesiones en otros órganos, la evolución es buena. (3,10)

La afección del oído usualmente ocurre como una otitis externa que no responde al tratamiento. La formación de un colesteatoma puede seguir a la otitis crónica, las secuelas a largo plazo pueden incluir sordera total o parcial. (10)

Las lesiones cutáneas son frecuentes en la Histiocitosis X, empiezan como lesiones vesiculopustulosas y pueden estar umbilicadas y tener un punto hemorrágico. el rash vesiculopustular tiende a ocurrir en las áreas retroauriculares, el cráneo, la axila, manos, pies y área interdigitales, en la forma diseminada de la enfermedad, el rash puede llegar a ser eritematoso, confluyente y maculopapular; tardíamente, las áreas desnudas pueden permitir la entrada de microorganismos y causar sepsis. (10)

La afección hematopoyética está asociada con la diseminación del padecimiento y ocurre más frecuentemente en infantes. La afección hematopoyética, de acuerdo a Lahey, es definida como un conteo de plaquetas menor de 100,000 por  $\text{mm}^3$ , el conteo de neutrófilos menor de 1500 por  $\text{mm}^3$ , y niveles de hemoglobina menores de 10 g por dl, estos hallazgos pueden ser secundarios a la infiltración histiocítica en el bazo causando hiperesplenismo y que además de que la médula ósea puede estar infiltrada con histiocitos causando disminución de la producción de células sanguíneas. (10)

Otros hallazgos debido a la infiltración anormal

de histiocitos en el hipotálamo y la hipófisis es la -  
diabetes insípida caracterizada por la deshidratación,  
polidipsia y poliuria, así como la talla baja debido a  
la deficiencia de la hormona de crecimiento. Otro órga-  
no que puede llegar a afectarse es el pulmón, presentando  
la siguiente sintomatología: Disnea, dolor torácico,  
tos, fiebre, pérdida de peso y hemoptisis. (5,10,12)

## BIOQUIMICA Y BIOLOGIA DE LAS CELULAS DE LANGERHANS

La característica patológica principal de la Histiocitosis X es una infiltración de células histiocíticas en varios órganos, especialmente el hueso, la piel, los ganglios linfáticos y el bazo. Debido a la semejanza de las células histiocíticas con las células de Langerhans, que por lo general se observa morfológicamente y citoquímicamente en la epidermis, se ha considerado a la Histiocitosis X un trastorno proliferativo de las células de Langerhans. (10)

La célula de Langerhans fué descrita por primera vez en 1868 por Langerhans, es una célula dendrítica diseminada entre los queratinocitos en la capa suprabasal de la epidermis, se cree que estas células se encuentran normalmente presentes en la piel, la mucosa, los ganglios linfáticos, el timo y el bazo. (1,6,12)

Las células de Langerhans tiene organelos citoplasmáticos característicos llamados "gránulos celulares de Langerhans", "cuerpos X" ó "gránulos de Birbeck", bajo condiciones patológicas, los gránulos de Birbeck -

se encuentran con mayor frecuencia en las células de la Histiocitosis X, pero también se han notado en casos de Histiocitosis Maligna, Histiocitoma Fibroso Maligno, -- Sarcoma de Células Reticulares y un subtipo específico de Linfoma, aunque se desconoce la función de los gránulos, existe un reporte de que quizá participan en el movimiento o presentación de antígenos Ia sobre la superficie de las células de Langerhans. Sin embargo, no se han detectado gránulos de Birbeck en otros tipos de células portadoras de Ia. Actualmente se piensa que las células de Langerhans se derivan de las células de la médula osea. (1,3,10)

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HISTIOCIITOSIS DE CELULAS  
DE LANGERHANS EN OTORRINOLARINGOLOGIA

En la histiocitosis de células de Langerhans, - los síntomas de la cabeza y el cuello son muy frecuen-- tes, por lo que el Otorrinolaringologo debe tener en -- mente ésta enfermedad ya que son muy comunes los proble-- mas como otitis media con o sin colesteatoma y/o sinu*ai* tis. (3,14)

Los síntomas más comunes presentados en esta en-- fermedad son los localizados en el cráneo y el cuero ca-- belludo, seguidos por otorrea. La enfermedad en el hue-- so se ha reportado siempre por ser la más frecuente, o-- curriendo en un 92%, siendo el hueso temporal el más a-- fectado. En niños crónicamente infectados de los oídos es común la destrucción de áreas mastoidens, el coles-- teatoma es el hallazgo más común en ellos, aunque tam-- bién se pueden acompañar mastoiditis con polipos; el -- síntoma otológico más frecuente es la otorrea, la cual no responde a la terapéutica médica, Coutle en 1984 in-- vestigó la diferencia entre los niños con Histiocitosis y estos con niños con colesteatoma cuando ambos presen--

taban otitis media crónica recurrente, él no encontró -  
diferencias clínicas, ni radiológicas, sin embargo una  
elevación de la velocidad de sedimentación eritrocita  
ria en ausencia de infección aguda fué sugestiva de Histiocitosis. (3,11)

Otra sintomatología otorrinolaringológica poco  
frecuente son las adenomegalias del cuello, rinorrea, -  
hiperemia de encías, rinofaringitis, disfagia, epista--  
xis, otorragia, otalgia, odinofagia, estridor laríngeo,  
mucosa nasal edematosa, menos frecuente la parálisis fa  
cial, el vértigo y la pérdida auditiva sensorineural.  
(3,11,14)

La mayoría de los pacientes con ésta enfermedad,  
como ya se ha descrito son los niños, por lo que cuando  
a un niño se atiende con otitis media, rinitis o farin-  
gitis asociada con dermatitis, adenomegalia y/o espleno  
megalia, hay que pensar en la enfermedad de Histiocito-  
sis de Células de Langerhans, por lo que hay que comple  
tar su estudio clínico con radiografías de cráneo y mas  
toides, ya que un alto porcentaje presentan lesiones os  
teolíticas en esas zonas, por lo que cada niño con oti-  
tis media crónica y con lesiones osteolíticas de mastoi

des hay que estudiarlo integramente hasta descartar la  
posibilidad de Histiocitosis de Células de Langerhans.

(3,11,12)

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DE HISTIOCITOSIS  
DE CELULAS DE LANGERHANS

La radioterapia se usó en primera instancia en -  
casos de manifestaciones clínicas con afección múltiple  
afectando el hueso, el pulmón, los nódulos linfáticos y  
meninges. Con el incremento en el uso de agentes sisté-  
micos como la prednisona oral, agentes alquilantes y al-  
queloides, el uso de la radioterapia ha disminuído.

(10)

Los factores significativos en el pronóstico in-  
cluyen la edad del paciente cuando se realiza el diag-  
nóstico, el número de sitios afectados y la evidencia -  
de disfunción clínica de diversos órganos. (3,8,10)

En las manifestaciones óseas, la aplicación de  
esteroides parenterales en el sitio afectado, ha resul-  
tado ser muy efectivo, deteniendo el progreso y causan-  
do la regresión de la enfermedad, obteniendo una cicat-  
rización de primera intención. El tratamiento con ra-  
dioterapia será utilizado en última instancia, en caso  
de que exista un progreso evidente y claro de la enfer-

medad, solo estará contraindicada por los efectos secundarios y sus consecuencias, por ejemplo en el caso de - compromiso vertebral ya que involucraría la médula espinal. Se recomienda frecuentemente un tratamiento con -- cantidades de radioterapia que varían entre 600 y 1000 rads, distribuidas en dosis bajas de 200 rads diarios, -- aún dosis bajas (entre 450 y 600 rads) han demostrado -- ser efectivas en niños. (6,10)

Se observa predisposición de ciertos huesos a resultar mayormente afectados como órbitas, mastoides, -- mandíbula, cuerpos vertebrales y pelvis. (3)

En caso de existir manifestaciones orales como afección de encías, mandíbula, lesiones dentales con aflojamiento y movilidad de los órganos dentarios, gran pérdida de peso en los pacientes debido a la desnutrición por ingesta inadecuada, en estos casos la radioterapia a dosis bajas (450 a 900 rads en dosis fraccionadas: 3 a 6 fracciones) es efectiva y causa una rápida -- respuesta que se traduce en una regresión de la sintomatología. (6,10)

En pacientes jóvenes quizá exista un retraso en -

el crecimiento, especialmente en casos de que una misma región requiera tratamiento en más de una ocasión.

(10)

## QUIMIOTERAPIA DE LA HISTIOCIDTOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

La terapia para la Histiocitosis de células de Langerhans fué paliativa solamente, hasta que fué reconocido su valor curativo de la radioterapia en casos de lesiones unifocales ó multifocales del hueso. En la década de auge de la quimioterapia para el cáncer (1945 - 1955) se empezó a reconocer el papel antitumoral de la mostaza nitrogenada y del 5-Fluorouracil. En 1948 Farber y asociados publicaron el primer reporte de inducción en la remisión de la Leucemia aguda en niños, empezando así una era de la quimioterapia, así mismo el descubrimiento de la efectividad de los corticosteroides y de la ACTH, los cuales aminoraban, incluso curaban las formas cútaneas y la diseminación en niños, se empezaron a usar como terapéutica primaria. (10)

La mostaza nitrogenada fué el primer agente quimioterapéutico usado por la época de 1945 y a principios de los años 50. (10)

Se ha usado varios agentes quimioterapéuticos en

los que se ha demostrado una gran eficacia para el tratamiento de la Histiocitosis de células de Langerhans, entre ellos la mostaza nitrogenada y el metrotexate, otros como la vinblastina, vincristina, mercaptopurina y danorubivina. No existe ventaja alguna cuando se dá un sólo agente quimioterapéutico ó se dá terapia combinada excepto en los casos en que se dá un corticosteroide -- junto con un agente citotóxico. Las lesiones aisladas - de hueso son una indicación para proporcionarles quimio terapia, en casos de niños mayores se usa la combina--- ción cirugía-quimioterapia con ó sin radioterapia. En - lesiones multifocales de hueso sin compromiso visceral, la radioterapia puede ser usada como única modalidad te rapéutica, en niños debería considerarse el uso combina do de quimioterapia con radioterapia. (6)

Se han reportado remisiones espontáneas en casos de Histiocitosis X diseminada, en la mayoría de las veces la enfermedad sigue un curso progresivo y para es-- tos casos lo más indicado en niños de todas las edades es iniciar la quimioterapia. Al escoger la quimioterapia como base en el tratamiento, diversos investigado-- empiezan con una combinación de prednisona por un mes y vinblastina semanalmente hasta obtener una respuesta po

sitiva. La respuesta al tratamiento empieza usualmente 2 ó 3 meses después de que se ha iniciado la quimioterapia. (10)

Si existe una progresión obvia de la enfermedad después de 4 a 6 semanas de quimioterapia, está indicado el uso de un medicamento diferente ó alguna otra combinación. La elección de un segundo medicamento queda a discreción de cada médico. Las drogas recomendadas en combinación con la prednisona son las siguientes: Vinblastina, metrotexate, 6-mercaptopurina, vincristina, clorambucil y ciclofosfamida. (6,13)

Estos medicamentos han sido reportados como efectivos en un 30 a 65 % de los pacientes en quienes se ha usado. Los medicamentos anteriormente mencionados son mielosupresores a excepción de la vincristina por lo que los pacientes requerirán repetidos estudios medulares para monitorizar los niveles terapéuticos como su toxicidad, en estos casos se necesita descontinuar la terapia por un tiempo que permita la recuperación medular y en el caso de que la toxicidad sea intolerable, el medicamento debe ser descontinuado y substituido por otro. Así mismo el uso de quimioterapéuticos en casos -

de enfermedad multifocal y sistémica ha mejorado el pronóstico y promedio de vida de niños con Histiocitosis - de células de Langerhans. (6,10)

Estos medicamentos tanto solos como combinados no pueden ser considerados como la panacea. Quizás con el advenimiento de mejores técnicas diagnósticas y el uso de la inmunoterapia se alcancen mejores logros. En el presente la quimioterapia y la inmunoterapia son los tratamientos de elección en casos de Histiocitosis diseminada. (6)

## P R O N O S T I C O

El pronóstico sobre la Histiocitosis de células de Langerhans cambió notablemente con la introducción de la quimioterapia. Lahey en 1975 identificó y describió los factores que ayudan a predecir un buen o mal pronóstico, mencionando que "la respuesta a la terapia disminuye y el riesgo de la mortalidad aumenta cuando se incrementa el número de órganos involucrados. Es aparente que cuando el número de órganos involucrados - aumenta, la respuesta a la terapia tiende a disminuir, por lo tanto, el rango de la mortalidad tiende a aumentar en aquellos pacientes con alteración de la función del pulmón, hígado, sistema hematopoyético, pero no en aquellos que no tienen alteraciones". (3,9)

La disfunción hepática se considera cuando existe: Hipoproteinemia (menor de 5.5 g/dl de proteínas totales ó menor de 2.5 g/dl de albúmina), edema, ascitis\_ e hiperbilirrubinemia (mayor de 1.5 mg/dl de bilirrubina total y no atribuible a hemolisis). (3,8,9)

La disfunción pulmonar se considera cuando exis-

te taquipnea y/o disnea, cianosis, tos, neumotorax ó derrame pleural. La presencia de densidades radiológicas ó infiltraciones solas, no son interpretadas como evidencia de disfunción. (2,3,8,9)

La disfunción del sistema hematopoyético se considera cuando existe anemia (menor de 10 g/dl de hemoglobina), leucopenia (glóbulos blancos menor de 4,000 por  $\text{mm}^3$ ), neutropenia (neutrófilos menor de 1,500 por  $\text{mm}^3$ ) ó trombocitopenia (menor de 100,000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ ). (3,8,9)

Hay otras disfunciones en otros órganos como el sistema esquelético (fracturas patológicas), hipotálamo (diabetes insípida) ó afección de encías (pérdida de dientes). (8,9)

Buenas respuestas al tratamiento quimioterapéutico y radioterapéutico ocurren en aquellos pacientes sin disfunción orgánica aproximadamente en un 66%, lo opuesto en aquellos pacientes con disfunción orgánica aproximadamente en un 33%. (8,9)

La mayoría de los autores, agregan que la edad y

la extensión de la enfermedad afecta el pronóstico, la mortalidad en neonatos se ha reportado alta. El sistema de Greenberger se correlaciona con el sistema de Lahey y usa la edad en adición a la disfunción orgánica para determinar el estadio. (3)

La enfermedad localizada en la Histiocitosis de células de Langerhans se ha visto más comunmente en niños mayores, la cual tiene un excelente pronóstico y la enfermedad más generalizada ocurre con frecuencia en niños menores con muy mal pronóstico. La presencia del uso de los agentes quimioterapéuticos ha mejorado notablemente el pronóstico de ésta enfermedad. (6)

## ANALISIS DE 5 CASOS SOBRE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS CON MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS

Se realizó un estudio retrospectivo de 18 pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans pertenecientes al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en el período comprendido del 21 de Febrero de 1989 al 31 de Agosto de 1990, de los cuales se toman 5 de ellos con manifestaciones otorrinolaríngologicas.

Del total de pacientes analizados se descartaron 13 por no presentar sintomatología en la rama de Otorrinolaringología, haciendo énfasis en los 5 pacientes restantes de los cuales se obtuvo la siguiente información:

- Predominó el 60% de pacientes del sexo masculino y el 40% del sexo femenino. (Tabla y gráfica I)
- Existió una gran variabilidad en la presencia de edades ya que existe una fluctuación desde los 3 hasta los 14 años de edad, resultando con mayor predominio - la etapa escolar. (Tabla I)
- Los síntomas generales más frecuentes fueron la hepato

esplenomegalia, lesiones dérmicas y palidez de tegumen-  
tos y otros síntomas menos frecuentes como fiebre, as-  
tenia, adinamia y pérdida de peso, y en un solo caso,  
poliuria, polidipsia y edema palpebral. (Tabla y gráfi-  
ca II)

-Sobre las manifestaciones en Otorrinolaringología las  
más frecuentes fueron otorrea y adenomegalias, segui-  
das con menor frecuencia, hipoacusia, perforación de -  
la membrana timpánica, rinorrea y faringe hipérmica.  
(Tabla y gráfica III)

-Se apreció que las lesiones osteolíticas del cráneo y  
la infiltración difusa pulmonar son las más frecuen---  
tes. (Tabla y gráfica IV)

-Con respecto a la biopsia tomada a estos pacientes, el  
100% presentaron Histiocitosis X en la variedad de --  
Hand-Schüller-Christian. (Tabla y gráfica V)

-Y por último al total de pacientes se realizó quimiote-  
rapia, siendo nula la utilidad de cirugía y radioterapia.  
(Tabla y gráfica VI)

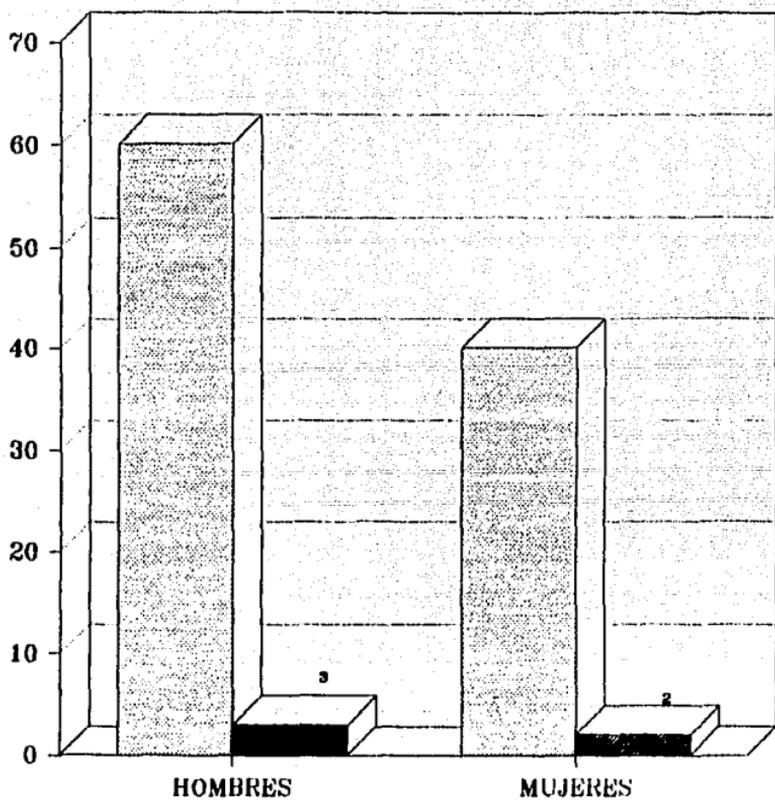
TABLA I

CASO	SEXO	EDAD
1	Masc.	3 años
2	Fem.	6 años
3	Masc.	11 años
4	Fem.	12 años
5	Masc.	14 años

TABLA II

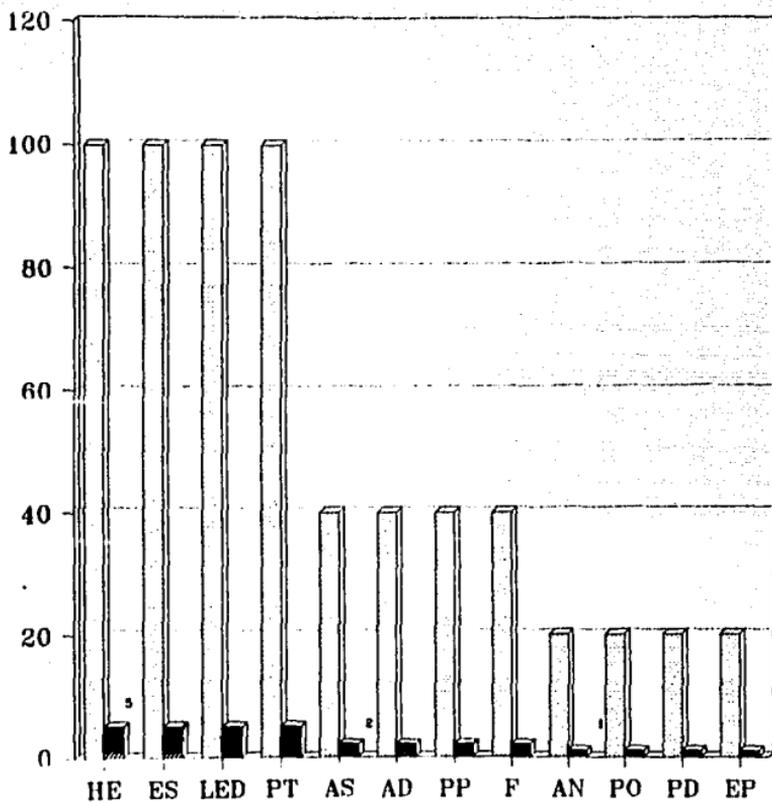
SINTOMAS GENERALES	CASOS	PORCENTAJE
Hepatomegalia	5	100%
Esplenomegalia	5	100%
Lesiones dérmicas	5	100%
Palidez tegumentos	5	100%
Astenia	2	40%
Adinamia	2	40%
Pérdida de Peso	2	40%
Fiebre	2	40%
Anemia	1	20%
Poliuria	1	20%
Polidipsia	1	20%
Edema Palpebral	1	20%

GRAFICA I  
SEXO



 % De Sexo     Numero de Individuos

GRAFICA II  
SINTOMAS GENERALES



□ % De Sintomatologia    ■ Numero de Casos

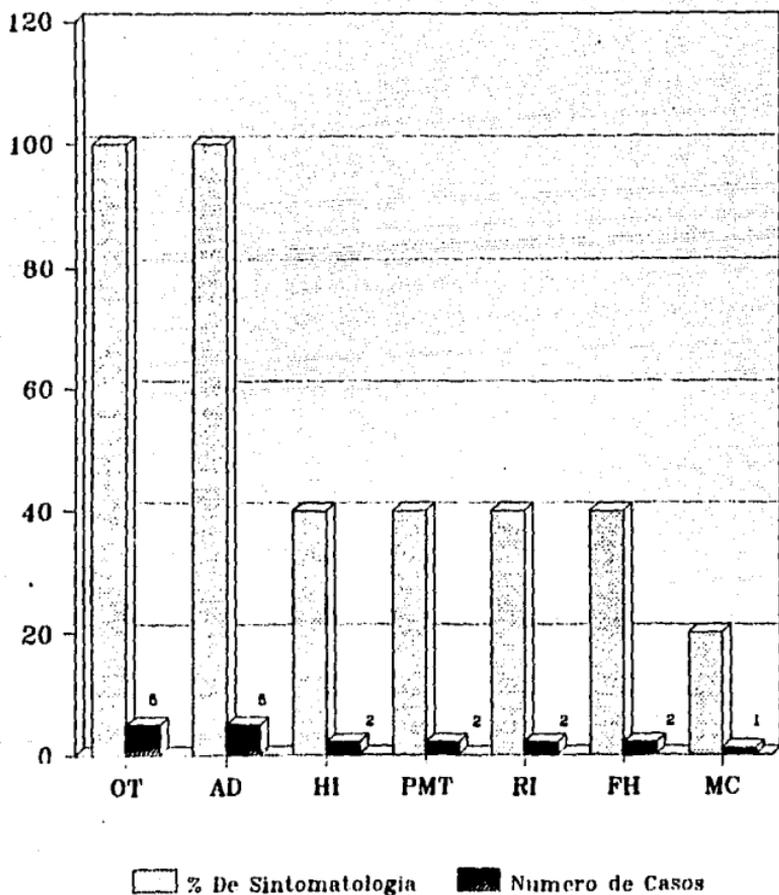
TABLA III

SINTOMAS ORL	CASOS	PORCENTAJE
Otorrea	5	100%
Adenomegalias	5	100%
Hipoacusia	2	40%
Perforación de membrana timp.	2	40%
Rinorrea	2	40%
Faringe hipere mica.	2	40%
Mucosa congestiva.	1	20%

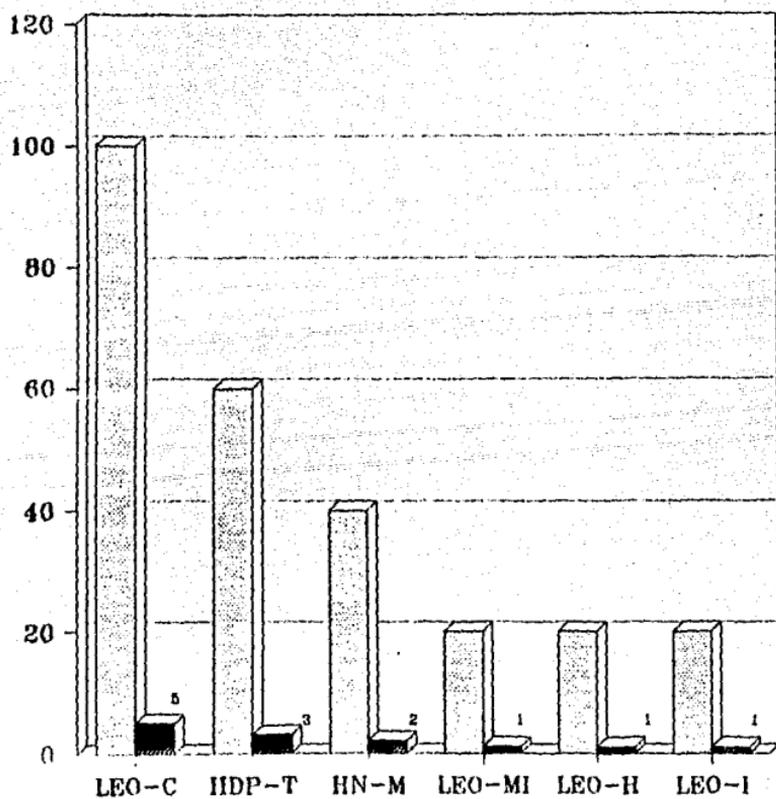
TABLA IV

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	CASOS	PORCENTAJE
CRANEO. Lesiones osteolíticas	5	100%
TORAX. Infiltración intersticial difusa pulmonar.	3	60%
MASTOIDES. Hiponeumatización.	2	40%
MAXILAR INFERIOR. Lesiones osteolíticas	1	20%
HUMERO. Lesiones osteolíticas	1	20%
ISQUION. Lesiones osteolíticas	1	20%

**GRAFICA III**  
**SINTOMAS OTORRINOLARINGOLOGICOS**



GRAFICA IV  
HALLAZGOS RADIOLOGICOS



% De Hallazgos
  Numero de Casos

ESTA TESIS  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA

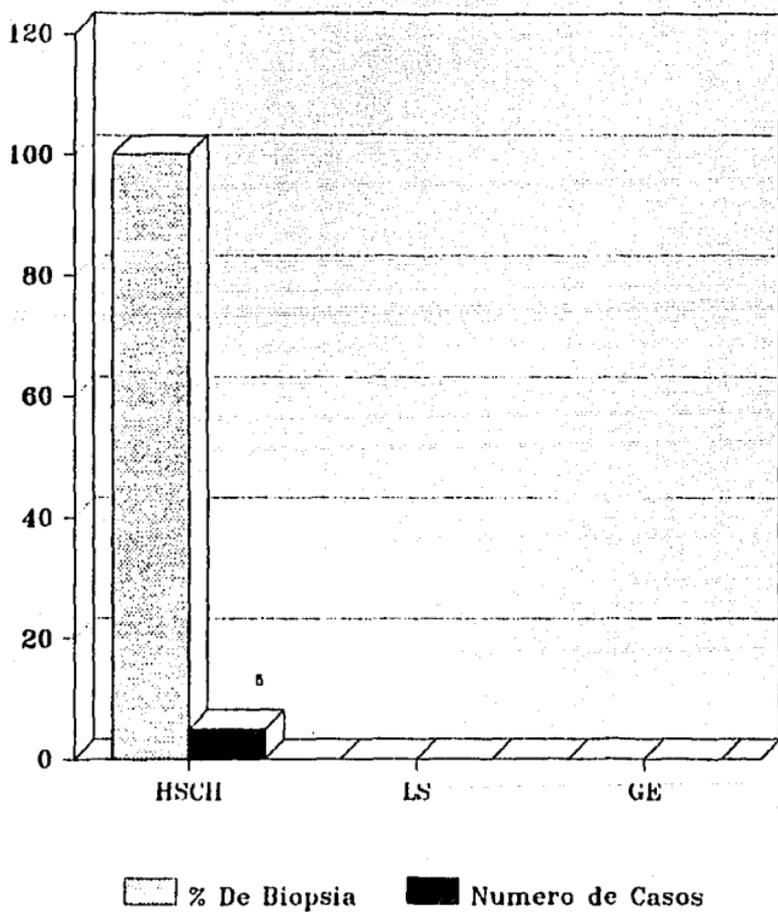
TABLA V

BIOPSIA	CASOS	PORCENTAJE
HISTIOCITOSIS X:		
Hand-Schüller-Christian	5	100%
Letterer-Siwe	0	0
Granuloma eosinófilo	0	0

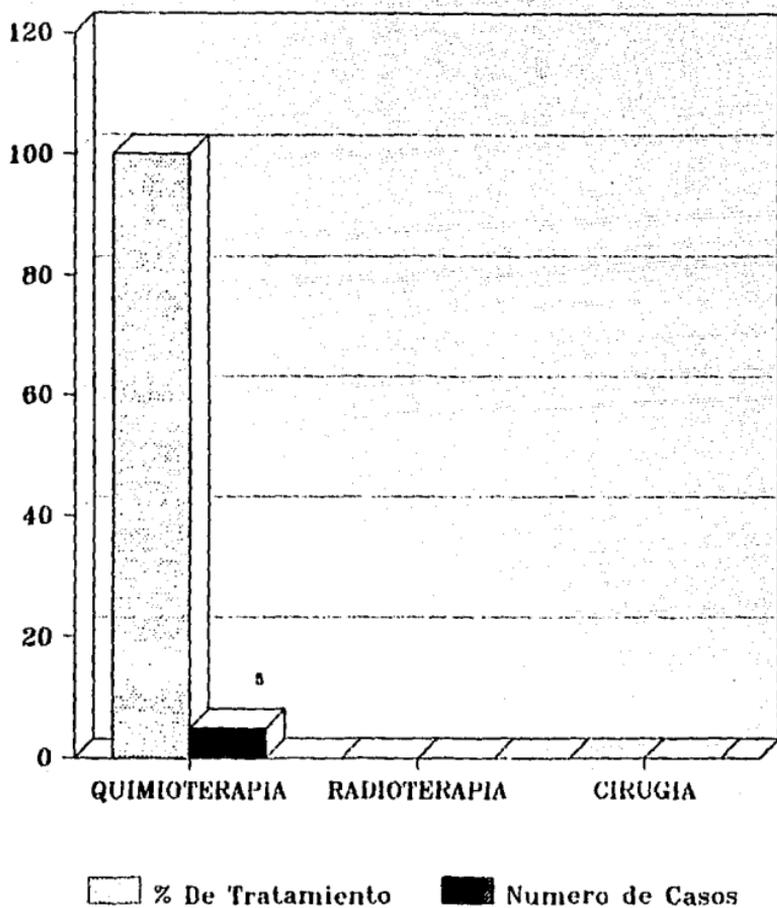
TABLA VI

TRATAMIENTO	CASOS	PORCENTAJE
Quimioterapia	5	100%
Radioterapia	0	0
Cirugía	0	0

GRAFICA V  
BIOPSIA ( HISTIOCIDTOSIS X )



GRAFICA VI  
TRATAMIENTO



## C O N C L U S I O N E S

1. El término de Histiocitosis de Células de Langerhans ha sido aceptado para reemplazar el término de Histiocitosis X, usado por 34 años.

2. En la Histiocitosis de Células de Langerhans su etiología es desconocida y no hay diferencia significativa en relación al sexo.

3. Histológicamente los gránulos de Birbeck en condiciones patológicas se encuentra con mayor frecuencia en la Histiocitosis de Células de Langerhans.

4. El hueso temporal es el más afectado de la bóveda craneal en la Histiocitosis de Células de Langerhans presentando lesiones osteolíticas.

5. El síntoma otológico más frecuente en la Histiocitosis de Células de Langerhans es la otorrea, la cual no responde al tratamiento habitual.

6. Se han demostrado gran eficacia para el trata

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

1. Ankjaergaard O. Atypical histiocytic granuloma with eosinophilia. The journal of Laringology and Otolology. Vol 102. June 1988. 543-545
2. Avilés A. Histiocitosis X del pulmón. Informe de dos casos. Rev. Med. IMSS. Vol. 27. 1989. 277-279.
3. Anonsen C. Langerhans'S Cell Histiocytosis of the Head and Neck. Laryngoscope. Vol. 97. May 1987. -- 537-541.
4. Chavdhry A. Ultraestructural Study of Letterer-Siwe Disease in three infants, one complicated by Pneumocystosis. Journal of Oral Medicine. Vol. 38. No. 2. 1983. 47-54.
5. Jacquet G. Maladie Hand-Schüller-Christian Avec localisation tumorale dans lafosse postérieure. La -- Presse Medicale. Vol. 17. No. 17. 1988. 855-857.
6. Kenneth A. Histiocytosis X. Clinical Pediatrics On-

miento de la Histiocitosis de Células de Langerhans con varios agentes quimioterapéuticos, entre ellos la Vinblastina, Vincristina, Metrotexate, 6-Mercaptopurina, Clorambucil, Ciclofosfamida, etc.

7. En lesiones aisladas se recomienda el tratamiento quirúrgico combinado con quimioterapia con ó sin radioterapia.

8. Los factores en el pronóstico incluyen la edad del paciente, número de sitios afectados y evidencia de disfunción clínica de diversos órganos.

9. Es importante el estudio radiológico de cráneo, ya que nos puede orientar al pensar en ésta enfermedad al presenciar zonas osteolíticas en ellas.

10. La biopsia es el diagnóstico definitivo en ésta enfermedad, por la presencia de células de Langerhans y gránulos de Birbeck en sitios no habituales normalmente.

11. Hay que tener en mente ésta enfermedad para establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

no ya que es alta la tasa de mortalidad.

12. El papel del Otorrinolaringólogo es además de prevenir las infecciones secundarias, tratar las ya establecidas.

13. Del estudio y análisis de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans con manifestaciones en Otorrinolaringología se concluyó lo siguiente:

a) Hay predominio del sexo masculino, con gran variabilidad respecto a la edad, siendo con mayor frecuencia la etapa escolar.

b) Las manifestaciones en Otorrinolaringología más frecuentes son la otorrea y adenomegalias, estando de acuerdo con la literatura.

c) Los estudios radiológicos de cráneo demostraron zonas osteolíticas en todos los casos.

d) La biopsia demostró mayor predominancia la Histiocitosis X en la variedad de Hand-Schüller-Christian.

e) La quimioterapia es el tratamiento de elección predominante, en éste estudio realizado.

- cology, The C.U. Morby Company. 1984. 498-513.
7. Kornblut A. Symposium on granulomatosis disorders of the head and neck. The Otolaryngologic Clinics of -- North American. Vol. 15. No. 3. 1982. 635-647.
  8. Lahey M. Histiocytosis X an analysis of prognostic - factors. The Journal of Pediatrics. Vol. 87. No. 2. 1975. 184-189.
  9. Lahey M. Histiocytosis X. Comparasion of three treat ment regimens. Journal of Pediatrics. Vol. 87. 1975. 179-183.
  10. Osband M. Histiocytosis X. Hematology Oncology Cli-- nics of North American. Vol. 1. No.1. 1987. 1-163.
  11. Smoler J. Otolaryngologic Manifestations of Histiocy tosis X. The Laryngoscope. Vol. 81. NO. 12. 1971. 1903-1911.
  12. Soler P. Immunocytochemical characterization of pul- monary Histiocytosis. American Journal of Pathology. 1985. 118-435.

13. Starling K. Chlorambucil in Histiocytosis X. Journal Pediatrics. 1983. Vol. 96. 1983. 266-268.
14. Starling K. Histiocytosis. Clinical Pediatric Oncology. 1985. 498-512.
15. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis Syndromes in Children. The Lancet. 1987. 208-209.