



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO

11237

243

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO 1996 - 2001

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA

DRA. ANA KARLA MONZALVO LOPEZ
TUTOR Y ASESOR DE TESIS
DRA. AURORA MEDINA SANSON



México D.F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

“FEDERICO GOMEZ”

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

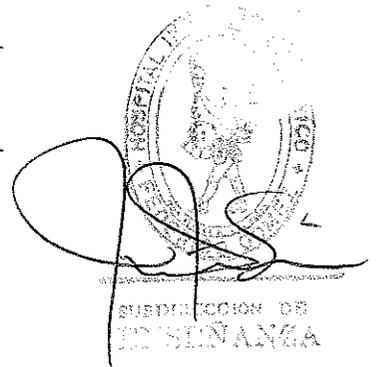
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

1996-2001

Tesis que para obtener el título de Especialista en Pediatría Médica presenta:

Dra. Ana Karla Monzalvo López

Asesor de Tesis: Dra. Aurora Medina Sanson



Septiembre de 2002

2002

AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente y también a mis padres que me han apoyado a lo largo de mi carrera y que han invertido tantas horas de su tiempo invaluable en mí; no solamente por la formación que me dieron sino también por la amistad existente entre nosotros.

A la Doctora Aurora Medina Sanson que me brindó apoyo incondicional y por el ejemplo profesional y humano que representa para todos nosotros.

INDICE

	Número de página
1. Agradecimientos	1
2. Índice	2
3. Antecedentes	3
4. Cuadros de los antecedentes	20
5. Planteamiento del problema	22
6. Justificación	22
7. Objetivos	22
8. Hipótesis	23
9. Material y métodos	24
10. Resultados	28
11. Tablas y gráficos	40
12. Discusión	49
13. Conclusiones	54
14. Referencias	56
15. Anexos	59

ANTECEDENTES

La Histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad poco comprendida hasta el momento, está constituida por diversas formas clínicas de pronósticos muy variados que van de la remisión espontánea a la defunción por enfermedad. En nuestro hospital los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans constituyen el 3.6% de la población pediátrica oncológica atendida (1). Mientras que algunos de ellos responden favorablemente al tratamiento primario, otros son resistentes a diversos esquemas o presentan recaída y algunos casos se comportan como multirresistentes con un alto índice de mortalidad. En el presente trabajo se presentan los pacientes de nuestro hospital diagnosticados y atendidos entre 1996 y 2001.

Introducción

Las enfermedades y síndromes incluidos bajo el nombre de histiocitosis se caracterizan por la infiltración y acumulación de células de la serie monocito - macrófago en los tejidos involucrados.

Clasificaciones

En 1987, la Sociedad de Histiocitosis, un organismo internacional integrado por clínicos, patólogos y científicos de laboratorio, fundado en este mismo año, propuso la clasificación de las histiocitosis en tres clases (2). Las histiocitosis de las dos primeras clases se consideraron reactivas, con células presentadoras

de antígenos en la primera y células procesadoras de antígenos en la clase II; con una tercera clase en la que se incluyeron las histiocitosis malignas. El cuadro 1 muestra la modificación a la clasificación original en la que se elimina el término contradictorio de linfoma histiocítico y las formas que solo se manifiestan en piel se cambiaron de la clase II a la IV (2).

Estadificación

El pronóstico de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans está directamente relacionada con los órganos involucrados. Aunque es más bien la disfunción de órganos críticos el factor pronóstico más importante. Lahey estableció la disfunción orgánica como criterio de alto riesgo considerando hígado (hipoproteïnemia, hiperbilirrubinemia, edema y ascitis), pulmón (tos, disnea, taquipnea o cianosis, neumotórax y derrame pleural que se deba a causas diferentes de enfermedades agudas) y médula ósea (con anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) para definir pronóstico en base a un sistema de puntaje (3). Sistemas de estadificación más recientes como el propuesto por Lavin y Osband combinaron empíricamente la puntuación de Lahey con la edad y la disfunción orgánica (4).

En base a esto la histiocitosis de Células de Langerhans se clasificó en localizada y diseminada y a su vez la diseminada en grupos de riesgo (cuadro 2). Definiendo como criterios de alto riesgo la edad menor de 2 años y la presencia de disfunción orgánica (hígado, médula ósea y/o pulmón).

La célula de Langerhans normal

Los histiocitos pueden ser divididas en dos grandes grupos: los fagocitos o células procesadoras de antígenos y las células presentadoras de antígenos o células dendríticas que incluyen a las células de Langerhans (5).

La célula de Langerhans normal reside primariamente en la epidermis, epitelios orobucal y vaginal y en los pulmones, representa 1-2 % de las células epidérmicas y juega un papel crítico en la inmunovigilancia (6). En la médula ósea el precursor CD34 positivo o célula pluripotencial, bajo el efecto de factor estimulante de colonias granulocito macrófago (FEC-GM) y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa), se diferencia en unidad formadora de colonias de la serie granulocito - macrófago. Esta última, a su vez, bajo el efecto de otro factor estimulante de colonias, da origen a la célula mieloblasto - monoblasto la cual puede diferenciarse a mielocito o monocito. El monocito es la forma circulante de los fagocitos, que bajo el estímulo del factor del FNT alfa y del FEM-GM puede sufrir diferenciación, según la naturaleza del estímulo, a macrófago (células de Kupfer en hígado, microglia, macrófagos pulmonares, etc.) o a célula presentadora de antígeno.

La célula de Langerhans residente de la piel, al ser estimulada antigénicamente, migra a los ganglios regionales donde presenta el antígeno a los linfocitos T CD4 + (en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase II) y se convierte en célula dendrítica interdigitante (5).

Historia

La célula principal de la enfermedad, denominada CL por Sigmund Merkel, fue descrita por primera vez en 1868 por el científico alemán Paul Langerhans (7).

En cuanto a la enfermedad, la primera descripción que data aproximadamente de 450 años antes de Cristo, se encontró en el *Corpus Hipocrates* (enfermedades II /I VII I) (7). En 1893 Alfred Hand Jr. reportó por primera vez un caso clásico de enfermedad predominantemente ósea y cutánea con diabetes insípida (7). Otros médicos como el Profesor Arthur Schuller en 1915 y en 1919 el Dr. Henry A. Christian reportaron casos similares (7).

En 1924 el Dr. Erick Letterer describió el caso de un niño de 6 meses con lesiones comparables pero con hepatoesplenomegalia ,disfunción pulmonar y hematológica. Basándose en los hallazgos de la autopsia, el autor concluyó que la enfermedad estaba relacionada con la proliferación de las células del sistema reticuloendotelial (7). En 1933. Sture A. Siwe, describió otro caso similar y los hallazgos microscópicos de la necropsia (7).

En 1953 Louis Lichtenstein creó el concepto de una nueva enfermedad a la que llamó histiocitosis X, cuyas diferentes formas de presentación habían sido consideradas previamente como entidades separadas (7). El advenimiento de la microscopía electrónica permitió a Birbeck en 1961 visualizar una estructura en el citoplasma de la CL que Breathnach en 1970 mediante estudios comparativos identificó en tejidos de pacientes con histiocitosis X (8).

Gracias a estos y otros hallazgos, en 1973 el Dr. Christian Nezelof y sus colaboradores acuñaron para la Histiocitosis X, el nombre de Histiocitosis de Células de Langerhans que fue reconocido oficialmente en 1987 por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (SIH) (8).

Epidemiología

La incidencia de la histiocitosis de células de Langerhans en la edad pediátrica, es de 1 caso por cada 200 000 por año. La mitad de los casos ocurren en pacientes entre 1 y 5 años de edad. La frecuencia es mayor en el sexo masculino con una proporción de 2:1. No hay diferencias geográficas ni étnicas. Solamente la enfermedad pulmonar aislada, es más frecuente en adultos, en la raza negra y se asocia en un 91% de los casos con el tabaquismo intenso (7).

Patogénesis

Se han propuesto diversas teorías para explicar la génesis de la HCL. Uno de los mecanismos propuestos es un trastorno en la regulación inmunológica de la proliferación de las CL(6). Se había sugerido que el factor desencadenante de la disregulación inmunológica podría ser un virus sin embargo, esta teoría se descartó al no encontrarse ninguna inclusión viral en los tejidos afectados.

Pero hallazgos recientes como el origen monoclonal de las células patológicas de la HCL sugieren un origen neoplásico (6). Sin embargo existen diversos argumentos en contra de la hipótesis neoplásica. Entre ellos están el frecuente buen pronóstico de los casos con las formas leves de la enfermedad, la alta

diferenciación de las CL patológicas, la ausencia de anomalías cromosómicas, la ausencia de anomalías en el DNA y el fracaso de la transferencia de la enfermedad por xenotransplante a animales inmunosuprimidos (7).

La célula de Langerhans normal y la célula de Langerhans patológica

La célula normal de Langerhans (CL), expresa receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina G y bajo determinadas circunstancias manifiesta receptores para el complemento y expresa al igual que las patológicas, la neuroproteína S- 100 y el antígeno CD1a (OKT6). (5)

Al microscopio de luz, con la tinción de hematoxilina - eosina, las células de Langerhans se observan como células de 12 micrómetros de diámetro, con acúmulos moderados de citoplasma rosa homogéneo. El núcleo usualmente está plegado, indentado y lobulado con un patrón irregular de cromatina granular y uno a tres nucleolos pequeños. Al microscopio electrónico se corrobora la presencia de gránulos de Birbeck (6). El cuadro 3 resume las diferencias entre la célula de Langerhans normal y patológica.

Patología

La lesión básica está formada por colecciones de células de Langerhans patológicas, células indeterminadas (se cree son precursoras de las células de Langerhans, expresan antígenos de superficie similares pero carecen de gránulos), células interdigerentes y macrófagos acompañados por linfocitos T,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con un número variable de histiocitos gigantes multinucleados y eosinófilos. Los granulocitos y células plasmáticas cuando están presentes se consideran reactivos. La característica de la lesión es la célula patológica que es similar a la CL normal pero que morfológicamente no es dendrítica.

Existen algunas diferencias en las características de las lesiones que se presentan en los distintos órganos.

Hueso: Hay predilección por los sitios hematopoyéticamente activos. En las lesiones antiguas, típicamente hay histiocitos multinucleados gigantes semejantes a osteoclastos y destrucción ósea, necrosis ocasionalmente extensa, hemorragia y abscesos eosinofílicos.

Piel: Agregados multifocales nodulares de células de Langerhans patológicas en la dermis papilar se acompañan de destrucción de la interfase dermoepidérmica y ulceración epidérmica ocasional. Solo ocasionalmente se pueden ver microabscesos intraepidérmicos y bulas. Es común la orientación de los histiocitos alrededor de las estructuras anexas (sobre todo los folículos pilosos). Los histiocitos están mezclados con un número variable de linfocitos T y eosinófilos (6).

Ganglios linfáticos y bazo: La linfadenopatía puede ser una lesión única que sea la manifestación de la enfermedad, un proceso local cuando es adyacente a las lesiones óseas o dérmicas o bien presentarse en forma diseminada. La

localización más frecuente es la región cervical, después inguinal, axilar, mediastinal y retroperitoneal. Las lesiones se componen de células de Langerhans patológicas y células dendríticas asociadas, linfocitos T y eosinófilos. Se han reportado dos patrones histológicos en los ganglios, el primero es de granulomas epitelioides compuesto por histiocitos, el segundo (de mal pronóstico), es de pérdida total de la arquitectura del ganglio predominantemente por células histiocitoides con alto índice proliferativo. La afección esplénica en la histiocitosis de células de Langerhans es idéntica a la de los ganglios linfáticos, pero hay menos células multinucleadas y rara vez se observan los gránulos de Birbeck. (6)

Pulmón: La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar primaria es rara en niños, y cuando se encuentra afección pulmonar en ellos, casi siempre se acompaña de afección de otros órganos. Las lesiones pulmonares clásicas son estrelladas, focales con infiltrados nodulares de 0.4 a 13 mm (en promedio 2.5 mm) separados por áreas de pulmón normal. Los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos están presentes en la mayoría de los especímenes y pueden ser numerosos, las células gigantes, los linfocitos y las células plasmáticas son variables. En la misma biopsia se observan lesiones en diferentes estadios. Los pacientes con enfermedad progresiva muestran confluencia de las cicatrices en panal de abeja y la apariencia es prácticamente indistinguible de la fibrosis idiopática intersticial. Debe tenerse cuidado en interpretar erróneamente la presencia de células de Langerhans en los pulmones ya que como parte de reacciones secundarias pueden encontrarse en diferentes patologías que afectan

al pulmón (6). Si se estudian las células del lavado bronquial se deberá encontrar más del 3% de células CD1a positivas. El método definitivo para el diagnóstico es la biopsia a cielo abierto (6).

Hígado: Las anomalías histológicas que se pueden encontrar en la biopsia de hígado son triaditis, presencia de célula de Kupfer activadas (crecimiento prominente interpretado como activación) o lesiones de histiocitosis de células de Langerhans similares a las encontradas en otros órganos. En asociación con triaditis se han reportado colangitis, proliferación ductal biliar y destrucción de los conductos biliares que conduce a cirrosis biliar. En cuanto al diagnóstico, debe considerarse que por su naturaleza focal, las lesiones hepáticas con frecuencia escapan a la biopsia con aguja, que la esteatosis cuando está presente es inespecífica y que los gránulos de Birbeck rara vez se encuentran en las células de las lesiones hepáticas (6).

Timo: En la forma focal existen agregados de células de Langerhans patológicas destructivas que sufren degeneración quística dentro de una glándula por lo demás de apariencia sana. En la forma diseminada hay pérdida de la demarcación corticomedular y daño a los corpúsculos de Hassall que involucionan o se mineralizan (6).

Médula ósea: Por lo general los frotis de aspirado de médula ósea no son concluyentes del diagnóstico porque las lesiones pueden no estar incluidas en la zona biopsiada o bien porque las células de Langerhans patológicas

sometidas a desecación y tinción de Wright no se distinguen adecuadamente del resto de las células. Cuando hay duda con la histología, la determinación de el antígeno de superficie CD1a es útil.

Sistema nervioso central: La disfunción neurológica ocurre en 1 a 4 % de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans con los sitios más frecuentemente afectados siendo el eje hipotálamo hipófisis, el hipotálamo y el cerebelo. La histopatología de las lesiones cerebrales es rara vez similar a las lesiones encontradas en otros sitios (6).

El tracto gastrointestinal: La infiltración gastrointestinal es poco frecuente en la HCL pero puede ocurrir en la enfermedad generalizada o como un proceso primario. Las lesiones en estomago, intestino delgado y grueso se asocian con vómito, diarrea y enteropatía perdedora de proteínas. La submucosa y la lámina propia son las más frecuentemente afectadas con atrofia mucosa y glandular y posible erosión. Se pueden ver agregados de eosinófilos en torno a las áreas de necrosis. (6)

Manifestaciones clínicas

Pueden ser muy variadas y van desde enfermedad localizada a la piel (con lesiones de dermatitis seborreica o purpúricas), hueso (predominantemente en niños mayores cuando es enfermedad localizada a hueso) o ganglios adyacentes a lesiones óseas o dérmicas, hasta cuadros graves de enfermedad diseminada con hepatoesplenomegalia, adenomegalias en diferentes sitios, afección de

médula ósea, pulmonar o hepática con o sin disfunción, cirrosis e insuficiencia hepática (9 y 10). Otros órganos y sistemas que pueden estar involucrados son oído, dientes, sistema nervioso central (con diabetes insípida o síntomas inespecíficos como déficit de atención y retraso en el desarrollo psicomotor), sistema endocrino, y en raras ocasiones, sistemas gastrointestinal y genitourinario (11).

Diagnóstico

El diagnóstico de la histiocitosis de células de Langerhans y de las demás histiocitosis requiere criterios clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos que fueron establecidos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis en 1987 (12).

1.-Diagnóstico Presuntivo: Hallazgos característicos en la microscopia e luz

2.- Diagnóstico Aproximado:

- a)Cambios morfológicos en microscopia de luz
- b)Con Dos o más tinciones suplementarias:
 - Adenosinatrifosfatasa
 - Proteína S-100
 - Alfa-d manosidasa
 - Lecitina de maní

3.- Diagnóstico Definitivo:

- Características de microscopia de luz
- Gránulos de de Birbeck en las lesiones (microscopia electrónica) y/o
- Tinción positiva para el antígeno CD1a en las células de la lesión (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El diagnóstico definitivo descansa en la demostración de las características inmunohistoquímicas de las células de Langerhans con la presencia de los gránulos de Birbeck. El otro requisito para el diagnóstico es la positividad para el antígeno CD1a. Además debe reconocerse que como la histiocitosis de células de Langerhans puede representar un espectro de maduración de la células de Langerhans en diferentes estadios, algunos de los marcadores pueden no estar siempre presentes.

Una vez hecho el diagnóstico, se define la extensión y el grado de disfunción de los órganos afectados y de esta manera se podrá estimar el pronóstico y determinar cual es el tratamiento más adecuado para cada caso.

La evaluación diagnóstica recomendada por al SIH comprenden los siguientes exámenes de laboratorio y estudios de imagen:

- Biometría hemática
- Pruebas de Función hepática
- Pruebas de Coagulación
- Osmolaridad urinaria (con prueba de privación de agua)
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
- Serie ósea
- Gamagrafía ósea con Tecnecio 99

Estudios especiales (de acuerdo a hallazgos en los estudios previos)

- Aspirado y biopsia de médula ósea
- Pruebas de función pulmonar
- Biopsia pulmonar
- Tránsito intestinal y biopsia
- Biopsia hepática
- TAC cerebral
- Ortopantografía
- Perfil hormonal específico
- Audiometría

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans es muy variable y depende del grado de afección y número de órganos involucrados. En muchos casos, la enfermedad es autolimitada. Los datos de mal pronóstico son la edad menor de 2 años y la presencia de disfunción orgánica (hígado, médula ósea y pulmones), particularmente la presencia de daño hepático al momento del diagnóstico. Los niños con múltiple afección orgánica tienen el peor pronóstico y muchos de ellos fallecen; afortunadamente constituyen menos del 15% de los casos de HCL.

Los pacientes que no responden a un esquema habitual o que sufren recaídas tienen un pronóstico pobre y para ellos se han diseñado esquemas de tratamiento cuya efectividad no ha sido completamente definido.

Tratamiento

Partiendo del hecho de que el pronóstico depende más de la forma de enfermedad que del tratamiento, se han hecho esfuerzos para estadificar a los pacientes al diagnóstico y poder, de esta forma, decidir que tipo de tratamiento se le ofrecerá a cada paciente (5).

El tratamiento de los pacientes que aparentemente tienen la enfermedad localizada a la piel puede ser innecesario porque muchas veces la regresión es espontánea. La aplicación de esteroide tópico es el paso inicial y si la lesión no responde se puede utilizar quimioterapia "suave" o bien mostaza nitrogenada tópica o incluso dosis bajas de radioterapia (12).

Una lesión localizada a hueso tiende a resolverse espontáneamente y sólo se trata cuando amenaza con dejar secuelas permanentes o cuando surgen consecuencias inaceptables como dolor intenso, incapacidad o deformidad, fracturas, pérdida de la audición o de dientes permanentes. La infiltración intralesional de esteroides (40-200 mg de metilprednisolona) ha sido reportada como efectiva, conveniente y segura en algunos casos. La radioterapia en bajas dosis (150 cGy/ día por 4 días) también ha sido utilizada para este propósito cuando otras medidas han fracasado.(12)

Cuando sólo los ganglios están afectados, el pronóstico es favorable y la mayoría de las veces la enfermedad remite sin necesidad de tratamiento (12).

Los síntomas de Diabetes insípida pueden tratarse con desmopresina (1-desamino-8-d-arginina vasopresina) (12).

Cuando la quimioterapia está indicada, es decir en las formas más agresivas de la enfermedad, se utilizan vinblastina con o sin etopósido y prednisona y en algunos casos dosis bajas de radiación. El uso crónico de esteroides debe evitarse por sus efectos indeseables y porque no se ha demostrado que mejore el pronóstico en forma significativa (5 y 13).

Datos acerca del valor de la quimioterapia alientan su uso si se consideran los resultados de un estudio no aleatorizado cooperativo en el que se utilizaron vinblastina, etoposido y prednisona. El inicio temprano del tratamiento disminuyó considerablemente las secuelas (particularmente el desarrollo de diabetes insípida), pero no mejoró la mortalidad global. (5).

En el caso de enfermedades sistémicas se han mostrado efectivos diferentes tipos de agentes antineoplásicos, entre los cuales están vinblastina (6 mg/m², intravenoso cada semana), etopósido (150 mg/m² /d, intravenoso por 3 días cada 3 semanas), con o sin esteroide.

Un número significativo de estos pacientes muestra resistencia al tratamiento mencionado y otros tantos sufren recaídas. Se han utilizado diferentes opciones terapéuticas en estos casos, pero aun no existe un consenso definitivo al respecto. Muchos niños con formas diseminadas de la enfermedad tienen una respuesta rápida al uso de ciclosporina, sin embargo con frecuencia hay reactivación de la enfermedad al suspenderla (14). El razonamiento para el uso de este fármaco proviene de sus efectos inmunosupresores e inmunomoduladores, con inhibición selectiva de la respuesta inmune celular y activación celular mediada por citocinas y se sugiere que al menos en parte actúa reduciendo la producción de citocinas.

Nuevos agentes terapéuticos incluyen la 2 clorodesoxyadenosina que es un agente tóxico para los monocitos tanto in vivo como in vitro y ha sido usado con éxito en el tratamiento de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans resistente al tratamiento convencional, este agente provee tanto un efecto citotóxico específico como un control sobre la liberación de citocinas (15, 16 y 17).

Un estudio en 9 hospitales españoles durante un periodo de 6 años (1993 a 1999) analizó la respuesta de 9 pacientes con enfermedad resistente o en recaída a quienes se les trató con 2 clorodesoxyadenosina. Todos los paciente tenían formas multisistémicas de la enfermedad y 4 de ellos tenían disfunción de cuando menos un órgano. La dosis de 2 clorodesoxyadenosina fue de 0.1 mg/kg por día por 5 días en la mayoría de los paciente. En dos casos se alcanzó la

remisión completa y en 4 remisión parcial. La toxicidad principal fue hematológica con trombocitopenia y neutropenia. Después de un seguimiento medio de 8 meses (rango de 2 a 17), dos pacientes continuaban con remisión completa, 4 en remisión parcial y uno tenía enfermedad activa. Los otros 2 murieron, uno por enfermedad progresiva y aspergilosis y el otro por sepsis. La probabilidad actuarial de supervivencia sin enfermedad y de supervivencia global fue de 58 y 71% respectivamente (18).

Otros tratamientos experimentales incluyen el trasplante de médula ósea que se considera para casos severos que no responden a otras formas de tratamiento.

Finalmente, el uso de los anticuerpos monoclonales (funcionan tanto como citotóxicos como como inmunomoduladores) se reportó por primera vez por Nelly y Pritchard; en su estudio CD1a fue utilizado como epítotope blanco (19) y actualmente ésta es una opción prometedora aun en fase de investigación (20).

CLASE I Histiocitosis de células de Langerhans.

CLASE II Linfohistiocitosis Hemofagocíticas

- Genética
- Esporádica

CLASE III Desórdenes histiocíticos malignos

- Leucemia monocítica aguda
- Histiocitosis maligna

CLASE IV Otros síndromes histiocíticos

- Histiocitosis de senos con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
- Xantogranuloma juvenil
- Reticulohistiocitoma

Cuadro 1.- Clasificación de “Writing Group of the Histiocytocyte Society” modificada

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS LOCALIZADA

- a.- Lesión en piel demostrada por biopsia sin ningún otro sitio de afección.
- b.- Lesiones monostóticas con o sin diabetes insípida, adenomegalias y lesiones en piel adyacentes.
- c.- Lesiones poliestóticas en más de dos huesos o más de dos lesiones en un hueso con o sin diabetes insípida, adenomegalias y lesiones de la piel adyacentes.

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS DISEMINADA

- a.- Afección de órganos viscerales con o sin lesiones óseas, diabetes insípida, ganglios adyacentes y lesiones dérmicas pero sin signos de disfunción orgánica de pulmón, hígado o sistema hematopoyético.
- b.- Afección de órganos viscerales con o sin lesiones óseas, diabetes insípida ganglios adyacentes y lesiones dérmicas con signos de disfunción de pulmón, hígado y/o sistema hematopoyético.

Cuadro 2 Clasificación de la Histiocitosis de células de Langerhans.

Característica	Célula de Langerhans normal	Célula HCL patológica
Forma	Dendrítica	Redonda
Actividad mitótica	-	+
Actividad fagocítica	-	+/-
Gránulos de Birbeck		
Número	+	++
Forma	curvilínea	Curvilínea o con ramas
Estructuras / forma de coma	-	+
Contexto inflamatorio	-	+
Fenotipo		
ATP asa	+	+
Manosidasa	+	+
Esterasa no específica	+	+
Enolasa no específica	+	+
Fosfatasa alcalina	-	+
Proteína S100	+	+
Antitripsina	-	-
Antiquimiotripsina	-	-
Aglutinina de maní	-	+
Marcadores inmunológicos		
CD1a	+	+
CD4	-	+
CD45	+	+
CD68	-	+ (+30%)
MHCII	+	++
IL-2R	-	+
INF-gama	-	+
Moléculas de adhesión		
CD2	-	++
CD44	+	++
CD54	+	++
CD58	+	++
CD11a	+	+/-
CD11b	+	-
CD11c	+	++
Antígeno i de sangre	+	-
Producción de citoquinas		
IL-1	+	++
FNT-alfa	+	++
GM-CSF	+	+a ++
IL3,IL4, IL8	Se desconoce	+a ++
Prostaglandinas	Se desconoce	++

Cuadro 3 Características de la célula de Langerhans normal y patológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta antes de 1996, todos los pacientes con HCL en el Hospital Infantil de México eran manejados con el mismo esquema. A partir de 1996 se modificó la conducta terapéutica, introduciendo la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, como base para la elección del tratamiento, empleando un esquema mas intenso en los pacientes de alto riesgo y un esquema de menor intensidad en los grupos de mejor pronóstico. Sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

JUSTIFICACION

Hemos hecho modificaciones al tratamiento de la HCL en nuestra institución, sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

El presente estudio va encaminado principalmente a evaluar los resultados en el tratamiento de HCL en nuestro hospital. Este análisis constituye el punto de partida para proponer modificaciones que repercutan en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con HCL.

OBJETIVOS

GENERALES

- Conocer los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con HCL en nuestro hospital en los últimos años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta antes de 1996, todos los pacientes con HCL en el Hospital Infantil de México eran manejados con el mismo esquema. A partir de 1996 se modificó la conducta terapéutica, introduciendo la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, como base para la elección del tratamiento, empleando un esquema mas intenso en los pacientes de alto riesgo y un esquema de menor intensidad en los grupos de mejor pronóstico. Sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

JUSTIFICACION

Hemos hecho modificaciones al tratamiento de la HCL en nuestra institución, sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

El presente estudio va encaminado principalmente a evaluar los resultados en el tratamiento de HCL en nuestro hospital. Este análisis constituye el punto de partida para proponer modificaciones que repercutan en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con HCL.

OBJETIVOS

GENERALES

- Conocer los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con HCL en nuestro hospital en los últimos años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta antes de 1996, todos los pacientes con HCL en el Hospital Infantil de México eran manejados con el mismo esquema. A partir de 1996 se modificó la conducta terapéutica, introduciendo la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, como base para la elección del tratamiento, empleando un esquema mas intenso en los pacientes de alto riesgo y un esquema de menor intensidad en los grupos de mejor pronóstico. Sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

JUSTIFICACION

Hemos hecho modificaciones al tratamiento de la HCL en nuestra institución, sin embargo no conocemos el impacto que ha tenido este cambio de conducta en la supervivencia de estos pacientes.

El presente estudio va encaminado principalmente a evaluar los resultados en el tratamiento de HCL en nuestro hospital. Este análisis constituye el punto de partida para proponer modificaciones que repercutan en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con HCL.

OBJETIVOS

GENERALES

- Conocer los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con HCL en nuestro hospital en los últimos años.

- Determinar la supervivencia libre de evento y la sobrevida global de la población estudiada.

ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas de los pacientes al diagnóstico
- Determinar las proporciones de pacientes en cada grupo de riesgo
- Determinar la respuesta al tratamiento primario
- Determinar la respuesta a los tratamientos secundarios en caso de falta de respuesta
- Analizar el porcentaje de fracaso al tratamiento por características al diagnóstico
- Determinar la supervivencia global de la población
- Determinar la supervivencia libre de evento de acuerdo al grupo de riesgo
- Determinar la supervivencia libre de evento según el esquema empleado en el grupo de alto riesgo.

HIPOTESIS

La estratificación de los pacientes con HCL en nuestro hospital ha permitido obtener una tasa de supervivencia global semejante a la reportada en la literatura, especialmente en el grupo de bajo riesgo. Sin embargo, la supervivencia libre de evento para el grupo de alto riesgo, sigue siendo pobre,

- Determinar la supervivencia libre de evento y la sobrevida global de la población estudiada.

ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas de los pacientes al diagnóstico
- Determinar las proporciones de pacientes en cada grupo de riesgo
- Determinar la respuesta al tratamiento primario
- Determinar la respuesta a los tratamientos secundarios en caso de falta de respuesta
- Analizar el porcentaje de fracaso al tratamiento por características al diagnóstico
- Determinar la supervivencia global de la población
- Determinar la supervivencia libre de evento de acuerdo al grupo de riesgo
- Determinar la supervivencia libre de evento según el esquema empleado en el grupo de alto riesgo.

HIPOTESIS

La estratificación de los pacientes con HCL en nuestro hospital ha permitido obtener una tasa de supervivencia global semejante a la reportada en la literatura, especialmente en el grupo de bajo riesgo. Sin embargo, la supervivencia libre de evento para el grupo de alto riesgo, sigue siendo pobre,

con índices de mortalidad superiores a los reportados en los países desarrollados.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo, descriptivo, serie de casos.

VARIABLES EN ESTUDIO

- Edad: Menor o mayor de 2 años
- Género
- Órganos afectados al diagnóstico
- Disfunción orgánica
- Grupo de riesgo: alto o bajo
- Tratamiento empleado
- Respuesta al tratamiento
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia global

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Diagnóstico entre enero de 1996 y diciembre de 2001
- 2.- Diagnóstico histopatológico. Aproximado (con dos tinciones o más en microscopía de luz) o definitivo (gránulos de Birbeck o CD1a)

con índices de mortalidad superiores a los reportados en los países desarrollados.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo, descriptivo, serie de casos.

VARIABLES EN ESTUDIO

- Edad: Menor o mayor de 2 años
- Género
- Órganos afectados al diagnóstico
- Disfunción orgánica
- Grupo de riesgo: alto o bajo
- Tratamiento empleado
- Respuesta al tratamiento
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia global

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Diagnóstico entre enero de 1996 y diciembre de 2001
- 2.- Diagnóstico histopatológico. Aproximado (con dos tinciones o más en microscopía de luz) o definitivo (gránulos de Birbeck o CD1a)

3.- Edad: del nacimiento hasta los 17 años.

4.- Haber recibido el esquema de tratamiento completo elegido de acuerdo al grupo de riesgo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Expediente extraviado o incompleto

2.- Abandono temprano del tratamiento

3.- Defunción por causa no relacionada con la histiocitosis o su tratamiento

DEFINICIONES OPERACIONALES

Histiocitosis de células de Langerhans: Enfermedad que reúne los criterios diagnósticos de la sociedad de Histiocitosis.

Enfermedad localizada: afección de un solo órgano (piel, ganglios o hueso) o lesión ósea que puede ser única o múltiple y que puede estar acompañada de lesiones adyacentes locales en piel o ganglios linfáticos .

Enfermedad diseminada: uno o más órganos diferentes de piel, esqueleto y ganglios.

Enfermedad diseminada unisistémica: Enfermedad con afección visceral pero en un solo sistema con o sin disfunción.

Enfermedad diseminada multisistémica: Afección de dos o más órganos con o sin disfunción.

Disfunción orgánica: falla hepática (hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, edema, ascitis), de médula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia) o de pulmón (tos, disnea, cianosis, taquipnea, neumotórax, derrame pleural).

Alto riesgo: Edad menor de dos años y / o disfunción orgánica.

Bajo riesgo: Edad mayor de dos años y/o ausencia de disfunción orgánica.

Respuesta completa: Desaparición de todas las manifestaciones medibles de la enfermedad a excepción de diabetes insípida y lesiones óseas.

Respuesta parcial: resolución parcial medible de los síntomas y signos de la enfermedad.

Recaída: reaparición de algún síntoma atribuible a la enfermedad, después de haber conseguido remisión completa.

Enfermedad refractaria: falta de respuesta a tratamiento primario y un esquema alternativo de tratamiento.

Estatismo: Falta de modificación de las condiciones entre el diagnóstico y el fin del tratamiento.

Progresión: Afección de nuevos órganos previamente no involucrados o incremento en el tamaño de las lesiones ya existentes.

Supervivencia libre de evento: Tiempo transcurrido de la remisión a la recaída, muerte o abandono durante el tratamiento (se excluyeron los abandonos tempranos que ocurrieron antes de obtener remisión).

Supervivencia global: tiempo transcurrido del diagnóstico al último contacto independientemente de la condición del paciente.

Fracaso al tratamiento: Presencia de recaída, falta de respuesta o muerte en cualquier momento del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas. Análisis de Supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Epidemiología

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) atendidos en el Hospital Infantil de México (HIM) en el periodo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2001.

Durante los seis años analizados se registró un total de 50 pacientes con este diagnóstico, de ellos se excluyó un caso por extravío de un expediente. De estos 49 casos, 33 (67.3%) eran menores de 2 años. La edad media fue de 24.5 meses con un rango de 3 a 99 meses y una media de 19.5 meses; 32 (65.3%) era varones y 17 (34.7%) mujeres; 10 (21.4%) se clasificaron como enfermedad localizada y 39 (79.6%) como enfermedad diseminada de los cuales 34 (87%) eran de alto riesgo y 5 (13%) de bajo riesgo. Entre los 39 pacientes con enfermedad diseminada, había 24 (61.5%) que tenían disfunción de cuando menos un órgano al diagnóstico y 15 (38.5%) no la presentaban. El sitio más frecuente de disfunción fue el hígado, seguido por la médula ósea y el pulmón. De los 24 pacientes con disfunción orgánica, 10 (41.6%), tenían disfunción de un solo órgano, 12 (50%) de dos órganos y 2 (8.4%) de tres órganos al momento del diagnóstico.

Diecisiete de los 49 pacientes (35%) abandonaron tempranamente el tratamiento antes de poder evaluarse la respuesta y se excluyeron del estudio quedando 32 pacientes evaluables.

Este trabajo se concreta al análisis de estos 32 pacientes.

Describimos a continuación las características de estos 32 pacientes : 62.5%(20 pacientes) eran menores de 2 años, la edad media al diagnóstico fue de 24.8 meses con un rango de 3 a 99 meses y una media de 19.5; 68.7% (22 pacientes) eran varones y 31.3 % (10 pacientes) mujeres, 21.8% (7 pacientes) tenían enfermedad localizada y 78.2% (25 pacientes) enfermedad diseminada, de los cuales 88% (22 pacientes) se consideraron de alto riesgo y 12% (3pacientes) de bajo riesgo. De 25 pacientes con enfermedad diseminada, 16 (64%) cursaban con disfunción orgánica al momento del diagnóstico, de los cuales 50% (8 pacientes) tenían disfunción de un sólo órgano, 37.5% (6 pacientes) de 2 órganos y sólo 12.5 % (2 pacientes) manifestaban disfunción de 3 órganos al diagnóstico. El órgano que presentó con más frecuencia disfunción fue el hígado en 13 casos, seguido por médula ósea en 10 casos y pulmón en 3 casos (algunos pacientes presentaban disfunción de más de un órgano). La tabla 1 resume las características generales de estos 32 pacientes.

En el grupo de enfermedad localizada de 7 pacientes, el curetaje quirúrgico se utilizó en todos los casos y 1 de ellos también recibió radioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los 25 pacientes con enfermedad diseminada, 22 fueron considerados de alto riesgo y 3 de bajo riesgo; de los pacientes considerados de bajo riesgo, 1 recibió esquema para HCL de bajo riesgo y 2 recibieron un esquema similar al de la leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con ciclofosfamida. En el grupo de 22 pacientes de alto riesgo, 17 (77.2%) recibieron el esquema del HIM para HCL de AR, 2 (9%) recibieron el esquema similar al de LLA con ciclofosfamida, 1 (4.5%) recibió el esquema similar al de LLA con ciclofosfamida, 1 (4.5%) recibió el esquema con arabinósido C y etopósido y uno (4.5%) recibió el esquema con bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

De los pacientes con enfermedad diseminada de alto riesgo que recibieron como esquema inicial el esquema del HIM para HCL de AR, el 53% obtuvo remisión completa, 17.6% respuesta parcial, 11.8% tuvieron estatismo y 17.6% progresión de la enfermedad. De los que recibieron el esquema similar a la LLA de AR con ciclofosfamida, 100% tuvieron respuesta completa sin embargo todos ellos, tenían enfermedad sin disfunción al diagnóstico. De los pacientes manejados con el esquema similar a la LLA de AR sin ciclofosfamida, el 50% (1 paciente) presentó remisión y el resto (1 paciente) estatismo. El paciente que recibió el esquema de bleomicina - CHOP tuvo respuesta completa al tratamiento inicial y el paciente que recibió esquema con arabinósido C y etopósido presentó estatismo y falleció tempranamente por complicaciones infecciosas (ver tabla 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si se toma en cuenta la presencia de disfunción orgánica al diagnóstico para evaluar la evolución según el esquema inicial, de los 17 pacientes que recibieron el esquema del HIM para HCL de AR, 12 (70%) tenían disfunción orgánica al diagnóstico; de ellos, 9 (75%) presentaron fracaso del tratamiento con 1 recaída, 6 enfermedades refractarias (de las cuales 2 murieron) y 2 defunciones y solo 3 pacientes (25%) respondieron adecuadamente y se encuentran vivos libres de enfermedad. De los 5 pacientes que se encontraban sin disfunción al diagnóstico uno recayó (20%) y 4 (80%) respondieron al esquema (3 en forma total y uno en forma parcial) y están actualmente vivos libres de enfermedad (ver tabla 3).

Tres pacientes recibieron el esquema similar a LLA con o sin ciclofosfamida, ninguno tenía disfunción al diagnóstico; de ellos, 2 (66%) tuvieron buena evolución y 1 (33%) presentó falta de respuesta al tratamiento inicial (ver tabla 3), los 3 se encuentran vivos libres de enfermedad.

De los 2 pacientes que recibieron el esquema similar a la LLA de AR sin ciclofosfamida, uno presentaba disfunción orgánica al diagnóstico, este paciente falleció por toxicidad medicamentosa, sin respuesta al tratamiento y el otro paciente que no mostró disfunción al diagnóstico, presentó recaída temprana pero respondió posteriormente a un esquema alternativo y se encuentra vivo y libre de enfermedad a 48 meses de seguimiento (tabla 2).

El único paciente tratado con arabinósido C y etopósido como esquema primario presentó muerte temprana por toxicidad antes de finalizar el tratamiento inicial. El paciente tratado con BLEO - CHOP era un paciente masculino de 53 meses de edad que tenía al diagnóstico enfermedad diseminada con disfunción hematológica tuvo adecuada evolución con respuesta completa al esquema inicial, sobrevivió libre de enfermedad al último contacto y sin recaídas (tabla 2).

La figura 3 muestra la curva de supervivencia libre de evento en el grupo de alto riesgo, de acuerdo al esquema de tratamiento empleado.

Recaídas después del esquema primario

En el grupo de 25 pacientes con enfermedad diseminada se presentaron 4 recaídas, todas ellas ocurrieron en pacientes de alto riesgo, todos eran varones menores de 2 años y sólo uno de ellos presentaba disfunción orgánica (hepática) al diagnóstico. El tiempo medio de la remisión a la recaída de 16.5 meses, con un rango de 10 a 25 meses. De los pacientes que recayeron, uno recayó a piel, hueso, ganglios y médula ósea sin disfunción; uno recayó a piel, ganglios y pulmón con disfunción pulmonar; otro a hueso y médula ósea con disfunción hematológica y el último recayó a hueso en forma aislada.

El primer caso corresponde a un paciente de 13 meses de edad al momento de la presentación, con afección inicial de un hueso, ganglios cervicales, inguinales, torácicos y abdominales e hígado demostrados por tomografía

toracoabdominal, con disfunción hepática que se manejó con esquema para HCL de alto riesgo, alcanzando remisión completa a los 2 meses de tratamiento, la recaída ocurrió en piel, pulmón y ganglios (con disfunción pulmonar) al mes de terminado el tratamiento. El tratamiento de la recaída incluyó BLEO - CHOP obteniéndose respuesta parcial después de 6 ciclos, se cambió esquema a alfa interferón etopósido y doxorubicina, con progresión de la enfermedad después de dos ciclos por lo que se administraron 3 ciclos de etopósido y arabinósido C, sin respuesta se reinició el esquema para HCL de AR del HIM. Este paciente falleció por progresión después de la primera semana con este último esquema, 21 meses después de la remisión.

El segundo caso, un varón de 7 meses de edad al momento del diagnóstico, con afección inicial de piel extensa, ganglios cervicales, inguinales y axilares, con otomastoiditis y sin disfunción al diagnóstico, quien fue tratado con esquema de HCL de AR de HIM, alcanzó remisión completa a los 10 meses de tratamiento. La recaída ocurrió en piel, médula ósea, hígado, hueso y ganglios con disfunción hematológica, a los 13 meses de obtenida la remisión. El tratamiento en recaída fue con 2 ciclos de alfa interferón, etopósido y doxorubicina, sin respuesta falleciendo por complicaciones infecciosas después del segundo ciclo a los 15 meses del diagnóstico.

El tercer caso, corresponde a un paciente masculino de 2 meses de edad al diagnóstico, con afección a múltiples huesos y ambos oídos al diagnóstico que recibió esquema de tratamiento con esquema similar a LLA de AR sin

ciclofosfámidica, alcanzó remisión completa a los 2 meses de tratamiento recibiendo 7 meses con este esquema presentando recaída a hueso 15 meses después de concluido el tratamiento. El manejo en recaída fue con esquema de HCL de AR del HIM remitiendo la enfermedad después de 2 meses de tratamiento y está vivo a 19 meses de la segunda remisión.

El último caso, un varón de 15 meses de edad al diagnóstico con afección de piel y múltiples huesos incluyendo lesión extensa en órbita, sin disfunción, que recibió manejo con esquema similar a LLA de AR con ciclofosfámidica, alcanzó remisión a los 2 meses de tratamiento. La recaída se presentó en hueso parietal, con disfunción de médula ósea al mes de iniciada la vigilancia. El tratamiento en recaída fue un esquema de HCL de AR del HIM, obteniéndose respuesta completa después de 2 meses de tratamiento y actualmente está vivo, libre de enfermedad a 29 meses de la segunda remisión.

De los 4 pacientes que recayeron, sólo 2, fueron tratados con el esquema del Hospital Infantil de México para HCL de AR y el resto con esquemas similares a LLA de AR (uno de ellos con ciclofosfámidica y el otro sin ciclofosfámidica). Del total de pacientes que fueron tratados con el esquema del HIM para HCL de AR (17 pacientes), solo el 12% (2 pacientes) recayó, mientras que de los 5 pacientes que fueron tratados con esquemas similares a la LLA de AR, recayó el 40% (2 pacientes).

Enfermedad refractaria

Siete de los 25 pacientes con enfermedad diseminada desarrollaron enfermedad refractaria, 5 de ellos nunca respondieron al tratamiento a pesar de múltiples esquemas y 2 se comportaron como refractarios a tratamiento después de una recaída. Todos los pacientes que desarrollaron enfermedad refractaria fueron varones menores de 2 años, y todos fueron clasificados como portadores de enfermedad diseminada de alto riesgo. El tratamiento inicial había sido esquema de HCL de AR del HIM en los 7 casos. La respuesta en los 5 pacientes en que nunca se alcanzó remisión fue parcial en 2 casos y en 3 casos hubo progresión de la enfermedad. En los dos pacientes que se comportaron como refractarios después de recaída, hubo progresión a pesar de 3 esquemas en un caso y 4 en otro.

De los pacientes que respondieron a alguno de los esquemas utilizados, dos se encuentran libres de enfermedad los cuales alcanzaron remisión después del tercer esquema, y uno vivo con enfermedad aun en tratamiento que solo tuvo respuesta parcial. Los esquemas de última línea utilizados en los pacientes que respondieron en forma completa fueron, en un caso el de AR para HCL del HIM como esquema de tercera línea y en el otro, esquema de alfa interferón, etopósido y doxorubicina también como esquema de tercera línea. Dos pacientes han mostrado un comportamiento crónico, uno de ellos respondió parcialmente al esquema de 7ª línea con vincristina y prednisona, y el otro, con enfermedad está recibiendo tacrolimus como esquema de 6ª línea.

El número promedio de esquemas recibidos en los pacientes con enfermedad refractaria fue 3.5 con un rango de 3 a 7. Los pacientes con enfermedad refractaria que respondieron ya sea en forma parcial o total, lo hicieron a esquemas diferentes, por lo que ningún esquema de los empleados en enfermedad refractaria demostró ser constantemente efectivo.

Hubo dos defunciones en este grupo de pacientes que desarrollaron enfermedad refractaria. El primer caso, un paciente masculino de 13 meses al diagnóstico, con afección primaria de piel en múltiples sitios, múltiples huesos, ganglios cervicales, hígado y bazo, con disfunción hepática y pulmonar, que se clasificó al diagnóstico como HCL diseminada de alto riesgo por edad y por disfunción de dos órganos, fue manejado inicialmente con el esquema del Hospital Infantil de México para HCL de alto riesgo presentando progresión durante el tratamiento, con deterioro de la función hepática y respiratoria, atribuidos a la enfermedad además de deterioro neurológico progresivo y aparición de neumotórax espontáneo. Recibió un ciclo de alfa interferón, doxorubicina y etopósido, sin respuesta. Se demostró infiltración a pulmón por biopsia y se inició manejo con bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (BLEO - CHOP), cambiando esquema después de un ciclo por persistencia de los síntomas a arabinósido C y etopósido del cual recibió 3 cursos con respuesta solo inicial, falleciendo por progresión de la enfermedad.

El segundo paciente, de sexo masculino y de 12 meses de edad al diagnóstico, con afección de piel y hueso en múltiples sitios, ganglios cervicales e inguinales, hígado, bazo, oído, con disfunción hepática al diagnóstico, clasificado como HCL de alto riesgo por edad y disfunción orgánica, recibió como tratamiento inicial el esquema del Hospital Infantil de México para HCL de alto riesgo. Por presentar incremento de la hepatoesplenomegalia, las lesiones dérmicas y aumento en la ictericia, se decidió cambio de esquema 3 meses después, a alfa interferón, etopósido y doxorubicina, no se obtuvo respuesta alguna después de 10 ciclos, por lo que se cambió nuevamente el esquema a BLEO - CHOP, sin obtenerse respuesta; el paciente falleció por insuficiencia hepática después del segundo ciclo, la defunción fue atribuida principalmente a progresión de la enfermedad.

El tercer caso corresponde al paciente que desarrolló enfermedad refractaria después de recaída, en quien se hizo el diagnóstico a los 13 meses de edad, con afección en hueso único, ganglios cervicales, inguinales, torácicos y abdominales con compromiso de hígado y disfunción hepática. Este paciente se clasificó inicialmente como enfermedad diseminada por la presencia de ganglios en cavidad abdominal y torácica y de alto riesgo por disfunción hepática y por la edad; inicialmente recibió el esquema del HIM para HCL de AR obteniéndose buena respuesta. Al mes de iniciada la vigilancia presentó recaída a piel y pulmón con disfunción pulmonar. El tratamiento en recaída fue con BLEO - CHOP por cuatro ciclos, sin alcanzar remisión, ameritando posteriormente dos ciclos de alfa interferón, doxorubicina y etopósido, sin

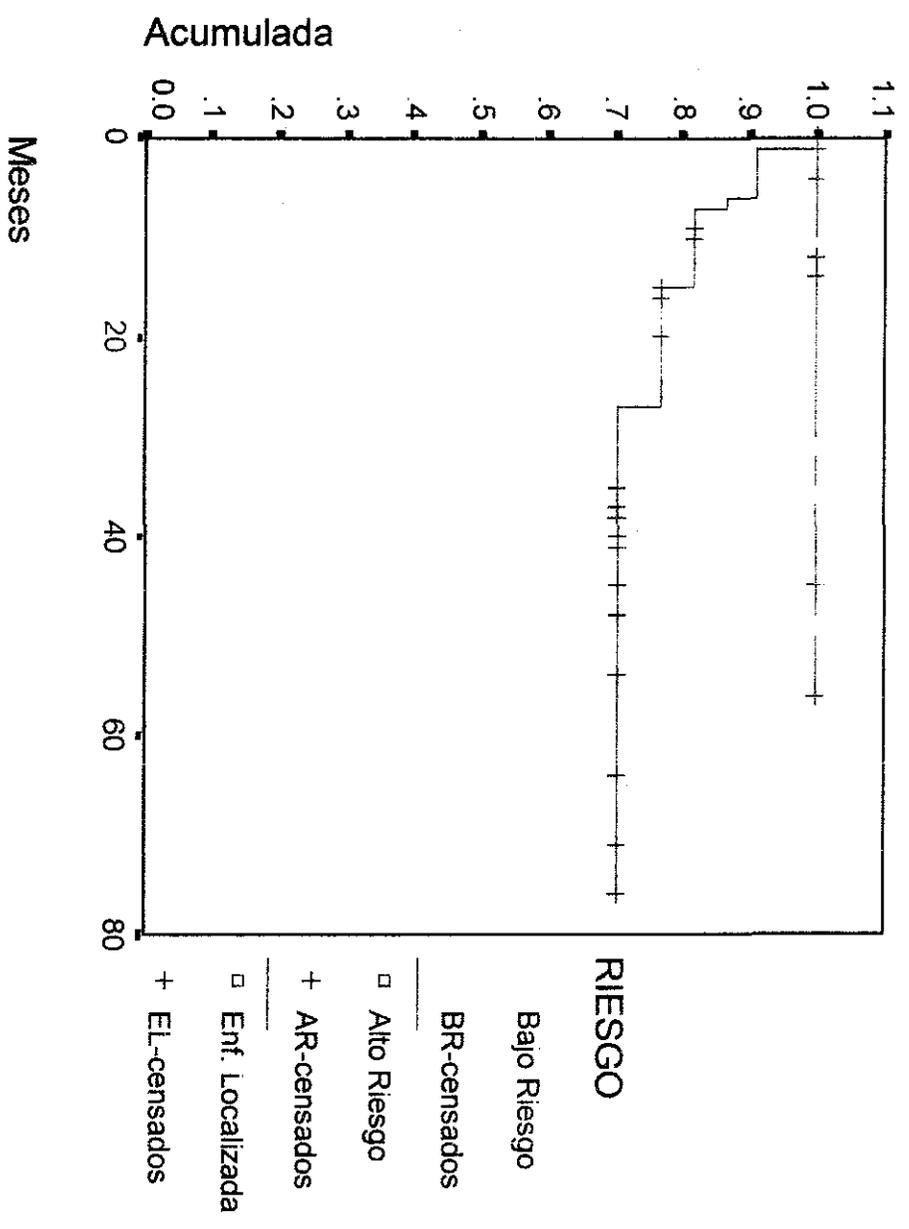
respuesta por lo que se cambió esquema a etopósido y arabinósido C del cual recibió 3 ciclos, sin éxito, cambiándose nuevamente al esquema del HIM para HCL de AR durante el cual falleció en estatismo después de la primera semana por complicaciones infecciosas severas con aspergilosis, sepsis y depresión medular importante así como daño hepático moderado. Se consideró muerte por toxicidad.

Dos de los pacientes con enfermedad refractaria alcanzaron remisión completa, ambos después del tercer esquema de tratamiento y los dos se encuentran vivos, libres de enfermedad. El primer caso, un varón de 11 meses edad al diagnóstico, con afección de piel, múltiples huesos, ganglios en el ángulo de la mandíbula, hígado y pulmón (por imagen radiográfica) con disfunción hepática, y atrofia cortico-subcortical en la tomografía de cráneo. Fue clasificado como HCL diseminada de alto riesgo por edad y disfunción hepática. Recibió tratamiento inicial con esquema del HIM para HCL de alto riesgo, mostrando respuesta parcial, sin embargo, a los 10 meses desarrolló síntomas respiratorios antes ausentes y se cambió esquema a etopósido y arabinósido C, con lo que no se obtuvo respuesta. Se cambió nuevamente a alfa interferón, doxorubicina y etopósido, obteniendo respuesta completa después de 6 ciclos y siendo el único paciente que tuvo una respuesta adecuada al esquema que incluye alfa interferón. A 40 meses de la remisión, el paciente se encuentra libre de enfermedad y sin tratamiento. El segundo caso, un varón de 11 meses de edad, con afección al diagnóstico de piel en diferentes sitios, múltiples huesos, hígado, médula ósea y oídos con disfunción hepática y hematológica se

clasificó como HCL diseminada de alto riesgo por edad y disfunción orgánica. Recibió inicialmente el esquema del Hospital Infantil de México para HCL de Alto riesgo, que se cambió por etopósido, doxorubicina y alfa interferón a 3 meses de tratamiento por falta de respuesta. Después de 6 ciclos de este esquema presenta nuevamente lesiones en piel y hepatomegalia y se inicia nuevamente esquema del Hospital Infantil de México para HCL de alto riesgo alcanzándose remisión completa y quedando en vigilancia después de 42 semanas de tratamiento, se encuentra libre de enfermedad en un seguimiento de 12 meses a partir de la remisión.

Se calcularon los porcentajes de fracaso para los pacientes de alto riesgo y para cada variedad de presentación de la enfermedad al diagnóstico que puede ser pronostica en cuanto al riesgo de fracaso. El porcentaje de fracaso calculado para los pacientes del grupo de alto riesgo fue 59%, para el grupo con disfunción orgánica 62.5%, para los pacientes con dos o tres órganos con disfunción 62.5%, para el grupo con disfunción hepática 69.2%, para los pacientes con disfunción hematológica (50%) y para los pacientes con disfunción pulmonar 33%. La presencia de disfunción hepática fue la que se relacionó con una mayor proporción de fracaso al tratamiento.

Supervivencia Global



Curva 2 Supervivencia global

DISCUSIÓN

Aunque han habido avances en el conocimiento de la histiocitosis de células de Langerhans, a la fecha este sigue siendo un padecimiento mal comprendido tanto por lo complejo y desconocido de su etiología como por lo impredecible de su comportamiento.

A pesar de la intensa búsqueda, no se han demostrado alteraciones citogenéticas consistentes, rearrreglos génicos o genomas virales en estas células de Langerhans y aunque se han demostrado niveles incrementados de citocinas e interleucinas específicas, no está claro que el problema primario sea una activación inmune anormal. Ni siquiera se está de acuerdo en si se trata de un proceso reactivo o neoplásico.

Por otra parte la HCL muestra un comportamiento biológico diverso, con un espectro clínico que va de la regresión espontánea a la rápida progresión, pasando por las formas de evolución aguda, estable y crónicas con múltiples recurrencias.

Este desconocimiento de la patogénesis y la heterogeneidad del padecimiento han llevado a la falta de consenso en los sistemas de clasificación y estadificación y todo esto a su vez a controversias terapéuticas.

Sin embargo, los resultados obtenidos por diferentes grupos han demostrado que aunque la respuesta al tratamiento es variada, impredecible e inconstante, empleando el principio de estratificación, el uso de quimioterapia pueden modificar el curso natural de la enfermedad, especialmente en los casos de enfermedad diseminada.

En el Hospital Infantil de México, hasta antes de 1996 no se estratificaba a los pacientes y con excepción de los casos de enfermedad localizada, el tratamiento era el mismo en todos los pacientes. Siguiendo esta conducta, las recaídas ocurrían en 38% de los casos y la frecuencia de Diabetes Insípida era de 15%.

A partir de 1996 se modificó esta estrategia, introduciendo en nuestro hospital la estratificación de los pacientes con HCL para separarlos en grupos de riesgo con el fin de administrar un esquema diferente a cada grupo. Ambos esquemas están basados en la efectividad reconocida de la vinblastina y el etopósido en conjunto con un esteroide, con mayores dosis de etopósido para el grupo de alto riesgo.

Los resultados de nuestra serie son consistentes en varios aspectos con los reportados en publicaciones previas (21 - 26). La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de HCL en el HIM fue de 24.5 meses, que es discretamente inferior a la reportada en otras series (30.2 meses de edad media al diagnóstico en el estudio francés de 348 pacientes). En cuanto al género, al igual que lo reportado en otros estudios, el masculino fue el predominante, con relación de 2:1 (es la relación habitual mencionada en la mayoría de los textos,

aunque la encontrada en el estudio francés de 348 pacientes fue de 56.4 % de pacientes del sexo masculino(26)). Encontramos también un predominio discreto del sexo masculino (9 pacientes de 16 ó 56%) en los casos de enfermedad diseminada, lo que también está de acuerdo con la mayoría de las publicaciones internacionales (23-26).

Los órganos más frecuentemente afectados al diagnóstico fueron los huesos (primero los del cráneo y después los huesos largos), la piel que con mayor frecuencia se manifestó como dermatitis seborreica en cuero cabelludo al igual que lo reportado en otras series (25 y 26). También como en otros reportes, el pulmón fue uno de los órganos afectados con menor frecuencia. No encontramos ningún caso de enfermedad limitada a pulmón que es lo esperado en general en la población pediátrica (25).

La edad menor de 2 años y la disfunción orgánica fueron los factores más relacionados con el fracaso en el tratamiento y particularmente con el desarrollo de enfermedad refractaria o recurrente. El sexo masculino parece haber estado presente en todos los casos de falla a tratamiento, sin embargo dada la notable prevalencia de pacientes de sexo masculino, es difícil establecer este como factor de mal pronóstico.

La presencia de disfunción hepática al diagnóstico fue la que se asoció con una proporción mayor de fracasos. Dicha proporción fue mas alta que la observada en pacientes de alto riesgo por otras causas. La proporción de fracasos en los

pacientes con disfunción hematológica y pulmonar fue menor a la del grupo de disfunción hepática.

El tratamiento en enfermedad diseminada de bajo riesgo se basó en vinblastina y prednisona en la mayoría de los casos. La supervivencia en este grupo, al igual que en enfermedad localizada y lo mismo que en otras series fue del 100%.

En enfermedad diseminada de alto riesgo, el esquema más frecuentemente empleado fue el de alto riesgo para HCL del HIM, que se basa principalmente en vinblastina, etopósido y esteroide por un tiempo de 52 semanas, agentes que han sido los más empleados en el mundo. La respuesta a este tratamiento fue adecuada en solo 53 % y en el 47% restante, hubo recaídas, enfermedad refractaria y defunciones (la mayor parte de ellas por toxicidad). Sin embargo dentro del grupo de pacientes de alto riesgo, este fue el esquema más efectivo.

Tanto en el grupo de recaída como en el de enfermedad refractaria todos los pacientes fueron menores de 2 años y de sexo masculino, lo que coincide con otros reportes.

La mortalidad en nuestro estudio fue del 21.8%, mientras que la reportada en el estudio de 314 pacientes de la clínica Mayo fue de 8.9 % y el del estudio francés de 348 pacientes fue de 10%. Esto se explica en parte porque los casos que llegan a nuestro hospital son casi siempre enfermedad diseminada de alto

riesgo, con solamente algunos casos de enfermedad localizada, que habitualmente son atendidos en otros centros. Por otra parte, la desnutrición y el bajo nivel cultural comunes entre nuestra población, los hacen más susceptibles al desarrollo de complicaciones (25 y 26).

En cuanto a las complicaciones a largo plazo, ninguno de los pacientes desarrolló diabetes insípida a diferencia de otras series en las cuales aun se presenta esta complicación (25).

Nuestros resultados muestran que hay diferencias pronosticas entre la afección con disfunción de los distintos órganos y el significado de las disfunciones pulmonar, hepática y hematológica parece ser notablemente distinto. Es probable que sea necesario estratificar aun mas a los pacientes distinguiendo quizá grupos de pronóstico intermedio y grupos de muy alto riesgo.

Existen ya algunas alternativas terapéuticas prometedoras, como es el caso de la 2-clorodeoxiadenosina (17 y 18), el uso de anticuerpos monoclonales y la terapia génica, pero quizá sea sólo el entendimiento de esta enfermedad lo que permita mejorar la sobrevida en los grupos de mal pronóstico. Mientras tanto, es necesario probar nuevas alternativas terapéuticas y deben realizarse estudios aleatorizados que evalúen medicamentos potencialmente útiles y hasta ahora no probados en estos casos, como podrían ser el topotecan, el taxol y quizá algunos útiles en Leucemias Agudas como es el caso de la L-Asparaginasa y el Metotrexate a altas dosis.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con HCL sin disfunción orgánica muestran en general buena respuesta a tratamiento y sobrevida prolongada.
2. La disfunción orgánica (particularmente la hepática), la edad menor de 2 años y la falta de respuesta inicial al tratamiento, constituyen los factores más importantes para predecir sobrevida prolongada.
3. La disfunción hepática parece ser de peor pronóstico que cualquier otra y la mayoría de estos pacientes presentan mala evolución independientemente del tratamiento empleado.
4. La presencia de disfunción hematológica y pulmonar no parecen relacionarse directamente con el pronóstico.
5. La estadificación de los pacientes aporta beneficios al disminuir la toxicidad en los de pacientes menor riesgo e incrementar la sobrevida en los de más alto riesgo.
6. De los esquemas utilizados, el de HCL de AR fue el más efectivo. Por el contrario el esquema similar al de LLA no fue efectivo en los casos de enfermedad de alto riesgo.

7. En enfermedad refractaria y en recaídas, ninguno de los esquemas empleados fue consistentemente efectivo.
8. Los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con HCL diseminada de alto riesgo en nuestro hospital se encuentran por debajo de lo reportado en la literatura internacional.
9. El tratamiento de la HCL sigue siendo empírico más que racional y la mejoría en la supervivencia dependerá de los avances en el entendimiento de este padecimiento aun enigmático.
10. Los malos resultados obtenidos en los pacientes de muy mal pronóstico hacen necesario probar nuevas alternativas terapéuticas y deben realizarse estudios aleatorizados que evalúen medicamentos potencialmente útiles y hasta ahora no probados en estos casos.

REFERENCIAS

1. Pritchard J, Broadbent V. Histiocytosis - an introduction. *Br. J. Cancer* 1994; 70 (Suppl. XXIII): S1-S3.
2. Writing Group of the Histiocyte Society (Chu T, d'Angio G, Favara B et al): Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1:208-9.
3. Lahey ME. Histiocytosis X: An analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975; 87:184-9.
4. Lavin PT, Osband ME: Evaluating the role of therapy in Histiocytosis X. *Hematol Oncol. Clin North Amer* 1987; 1:35-47.
5. Ladish S. The Histiocytosis. En: Pizzo PA, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd edition: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 615-31.
6. Schmitz L, Blaise E, Favara B. Nosology and pathology of Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol oncol Clin North Am* 1998; 12 (2):221-246.
7. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell Histiocytosis Research. Past, Present and future. *Hematol oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 385-406.
8. Lampert F. Langerhans Cell Histiocytosis Historical perspectives. *Hematol oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 213-219.
9. Arico M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 247-258.
10. Vasanta N. Cognitive outcome of long – term survivors of multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Med pediatr Oncol* 1999; 33: 510-514.
11. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH et al. Langerhans Cell Histiocytosis, central nervous system disease in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol oncol Clin North Am* 1998; 12 (2) 287-305.
12. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J. Pediatr* 1995; 127 (1):1-11.
13. Helmut G, A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell Histiocytosis. *J Pediatr* 2001. 138 (5)
14. Sako M, Hosoi G, et al. Successful remission induction in a case of disseminated and refractory Langerhans cell Histiocytosis with a combination

- of cyclosporine plus multi agents chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 510: 521.
15. Joshi S. Long Term Immune Deficiency in paciente with Langerhans cell Histiocytosis treated with 2-clorodesoxiadenosina. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33 (510). 523-529.
 16. Cole S. 2-clorodesoxiadenosina para adultos con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica. *Med Pediatr Oncol* 1999 33 (510) 512-517.
 17. Strine KC. 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of refractory or recurrent Langerhans' cell Histiocytosis in pediatric patients. *Med Pediatr* 1997, 29 (4) : 288-92.
 18. Grau J - Resultados del tratamiento con 2-clorodesoxiadenosina en la histiocitosis de células de Langerhans resistente o en recaída. Estudio de 9 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(9): 339-42.
 19. Kelly KM, Pritchard J. Monoclonal antibody therapy in Langerhans cell histiocytosis—feasible and reasonable? *Br J Cancer* 1994; 70(SXXIII): S54-55.
 20. Ladish, Helmut G. Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis- Evolution and Current Approaches. *Br J Cancer* 1994; 70, (suppl XXIII) S41-S46.
 21. Rivera Luna R, Alter Molchadsky N, Cardenas CardÃos R, Martinez Guerra G. Langerhans cell histiocytosis in children under 2 years of age. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26:334- 343.
 22. Raney R, D'Angio G. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17:20-28
 23. Sims DG. Histiocytosis X; follow-up of 43 cases. *Arch Dis Child* 1977; 52(6): 433-40.

24. Mary Ellen Avery, MD et al. The Course and Prognosis of Reticuloendotheliosis A Study of Forty Cases. *Am J Med*, 1957; 636-52.
25. Howath DM, Gilchrist GS, Mullan BP et al. Langerhans Cell Histiocytosis. Diagnosis, Natural History, Manegement, and Outcome. *Cancer* 1999; 85(10): 2278-2291.
26. The French Langerhans' Cell Study Group. Donadieu J, Thomas C, Brugieres L et al. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996; 75:17-24.

ANEXOS

ANEXO 1.- TRATAMIENTOS EMPLEADOS

TRATAMIENTO INICIAL

1.- QUIRURGICO

2.- RADIOTERAPIA

3.- QUIRURGICO Y RADIOTERAPIA

4.- BAJO RIESGO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

5.- ALTO RIESGO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

6.- ESQUEMA SIMILAR A LEUCEMIA DE ALTO RIESGO CON CICLO FOSFAMIDA

7.- ESQUEMA SIMILAR A LEUCEMIA DE ALTO RIESGO SIN CICLOFOSFAMIDA

8.- ARABINOSIDO C – ETOPOSIDO (ARABINOCIDO C 200 MGM2DIA, ETOPOSIDO 1000

MGM2DOSIS) ó BLEOMICINA CHOP (CICLOFOSFAMIDA: 600 MGM2 DOSIS, ADRIAMICINA

35 MGM2DOSIS, VINCRISTINA 2 MGM2DOSIS, PREDNISONA 40 MGM2DIA)

9.- TRATAMIENTO TOPICO

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE
LANGERHANS (ENFERMEDAD DISEMINADA) DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO (HIM)**

ESQUEMA DE BAJO RIESGO (BR)

SEMANAS 0-6

VINBLASTINA 6 mg/m² IV semanal por 6 dosis

PREDNISONA 60 mg/m²día (semanas 0-5) reducir dosis hasta suspender a partir de semana 4.

SEMANAS 6-8

ETOPOSIDO 300 mg/m² semanal por 3 dosis

ARABINOSIDO C 300 mg/m² semanal por 3 dosis

SEMANAS 9-12

METOTREXATE 1500 mg/m² cada 2 semanas por 2 dosis con ácido folínico

6- MERCAPTOPURINA 75 mg/m² día

SEMANAS 13-26

VINBLASTINA 6 mg/m² IV dosis única

PREDNISONA 60 mg/m²día por 7 días

6 MERCAPTOPURINA 40 mg/m² IM semanal por 3 dosis

METOTREXATE 40 mg/m² IM semanal por 3 dosis

SEMANAS 27-29

ETOPOSIDO 300 mg/m² semanal por 3 dosis

ARABINOSIDO C 300 mg/m² semanal por 3 dosis

SEMANAS 30-32

METOTREXATE 1500 mg/m² con ácido folínico cada 2 semanas por dos dosis

6 MERCAPTOPURINA 75 mg/m²día

SEMANAS 33-52

VINBLASTINA 6 mg/m² día por 7 días

PREDNISONA 60 mg/m² día por 7 días

6 MERCAPTOPURINA 75 mg/m² día por 21 días

METOTREXATE 40 mg/m² IM semanal por 3 dosis.

**ESQUEMA DE ALTO RIESGO (AR) DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO (HIM)
PARA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL).**

SEMANAS 0-6

VINBLASTINA 6 mg/m² IV semanal por 7 dosis

ETOPOSIDO 300 mg/m² cada 3 semanas por 3 dosis

PREDNISONA 40 mg/m²día (semanas 0-5) reducir dosis hasta suspender a partir de semana 4.

SEMANAS 7-13

METOTREXATE 1500 mg/m² en infusión de 6 horas con ácido polínico cada 2 semanas por 3 dosis

ARABINOSIDO C 1000 mg/m² en infusión de 24 horas cada 2 semanas por 3 dosis.

6- MERCAPTOPURINA 75 mg/m² día entre cada ciclo

SEMANAS 14-26

VINBLASTINA 6 mg/m² IV Dosis única

ETOPOSIDO 300 mg/m² IV dosis única

PREDNISONA 60 mg/m²día por 7 días

6 MERCAPTOPURINA 75 mg/m² día por 21 días

METOTREXATE 40 mg/m² IM semanal por 3 dosis

Repetir cada 28 días

SEMANAS 27-33

METOTREXATE 1500 mg/m² con ácido folínico cada 2 semanas por tres dosis con ácido folínico

ARABINOCIDO C 1000 mg/m² cada 2 semanas por tres dosis

6 MERCAPTOPURINA 75 mg/m²día entre cada ciclo

SEMANAS 34-52

VINBLASTINA 6 mg/m² IV dosis única

ETOPOSIDO 300 mg/m² IV dosis única

PREDNISONA 60 mg/m² día por 7 días

6 MERCAPTOPURINA 75 mg/m² día por 21 días

METOTREXATE 40 mg/m² IM semanal por 3 dosis.

Repetir cada 28 días

TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN RECAIDA Y ENFERMEDAD REFRACTARIA

1 - HCL AR

2.- INTERFERON ALFA (5 000 000 UI, ADRIAMICINA 34 MGM2DOY ETOPOSIDO 200 MGM2DOSIS

3.- BLEOMICINA CHOP (CICLOFOSFAMDA: 600 MGM2 DOSIS, ADRIAMICINA 35 MGM2DOSIS, VINCRISTINA 2 MGM2DOSIS, PREDNISONA 40 MGM2DIA)

4.- ARABINOCIDO C 200 MGM2DIA, ETOPOSIDO 1000 MGM2DOSIS

5.- ESQUEMA PARA LLA

6.- TACROLIMUS

7.- VINCRISTINA Y PEDNISONA

ANEXO 2.- HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACION

DATOS GENERALES

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____ FN: __ / __ / __

FECHA DE DIAGNOSTICO: __ / __ / __ No DE BIOPSIA: _____

TEJIDO (S) BIOPSIADO (S): _____

ESTADO AL DIAGNÓSTICO

CLASIFICACION DEL CASO:

Localizada	(1)
Diseminada	(2)

Alto riesgo	(1)
Bajo riesgo	(2)

Alto riesgo	Por edad	(1)
	Por disfunción orgánica	(2)
	Por edad y disfunción orgánica	(3)

DISFUNCION ORGÁNICA (higado:1, pulmón:2, médula osea: 3)

TRATAMIENTO INICIAL: _____

Fecha de inicio: __ / __ / __ Fecha de remisión o inicio de vigilancia: __ / __ / __

ABANDONÓ TRATAMIENTO: SI: _____ NO: _____ FECHA DE ABANDONO: __ / __ / __

RESPUESTA

R. COMPLETA (REMISIÓN)		(1)
R. PARCIAL	MUY BUENA R. PARCIAL	(2)
	SOLO RESPUESTA PARCIAL	(3)
ESTATISMO		(4)
PROGRESION		(5)

RECAIDAS

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE RECAIDA: __ / __ / __ SITIO PRINCIPAL DE RECAIDA: _____

DISFUNCION ORGÁNICA (higado:1, pulmón:2, médula osea: 3)

TRATAMIENTO EMPLEADO EN RECAIDA: _____

FALTA DE RESPUESTA FECHA: __ / __ / __

SITIO DE NO REMISIÓN O DE PROGRESIÓN: _____

ESQUEMA UTILIZADO: _____

ENFERMEDAD REFRACTARIA FECHA: __ / __ / __

SITIO DE NO REMISIÓN O DE PROGRESIÓN: _____

ESQUEMA UTILIZADO: _____

ULTIMO CONTACTO FECHA DEL ÚLTIMO CONTACTO: __ / __ / __

ESTADO AL MOMENTO DEL

ÚLTIMO CONTACTO:

VIVO LIBRE DE ENFERMEDAD	(1)
VIVO CON ENFERMEDAD	(2)
MUERTO POR OTRA CAUSA (CAUSA DE DEFUNCIÓN)	(3)
MUERTO POR ENFERMEDAD	(4)

TIEMPO TRANSCURRIDO (EN MESES):

DEL DIAGNOSTICO AL ULTIMO CONTACTO	
DE LA REMISIÓN AL EVENTO	