



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11237

30



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

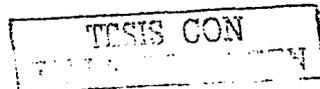
***"FACTORES PRONOSTICOS EN HISTIOCITOSIS DE
LANGERHANS"***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. MANUEL ALBERTO BELTRAN SALAS.



Hermosillo, Sonora a septiembre 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**FACTORES PRONÓSTICOS EN HISTIOCITOSIS DE
CÉLULAS DE LANGERHANS**

TESIS

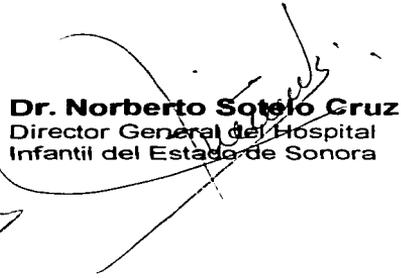
Que para obtener el diploma
en la especialidad de Pediatría

PRESENTA:

DR. MANUEL ALBERTO BELTRÁN SALAS



Dr. Ramiro García Alvarez
Director de Enseñanza e Investigación
y Profesor Titular del Curso



Dr. Norberto Sotelo Cruz
Director General del Hospital
Infantil del Estado de Sonora



Dr. Gilberto Covarrubias Espinosa
Asesor de Tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hermosillo, Sonora.

Octubre del 2003.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por haberme permitido realizar las metas propuestas y haberme acompañado en este recorrido.

A mis padres y hermanos.

Por su amor, su confianza, y la paciencia que me entregaron para ver cumplir mis deseos.

A mis amigos.

Por su ayuda y alegría que intervinieron para encontrar las mejores soluciones a mis grandes tropiezos.

A mis maestros.

Que por su sabiduría puedo contemplar un mejor futuro.

A mi asesor.

Dr. Gilberto Covarrubias por su paciencia y sabiduría en la realización de este trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	pág.
Resumen	
Introducción	1
Objetivos	23
Material y Métodos	24
Resultados	25
Conclusiones	39
Bibliografía	42

TRIPS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Histiocitosis es un término genérico utilizado para denominar un grupo de enfermedades de causa desconocida que tienen en común la presencia en los tejidos afectados de células del sistema mononuclear fagocítico, ya sean histiocitos alterados o proliferantes.

Aunque el tratamiento se relega con frecuencia al Oncólogo Pediátrico, la mayor parte de las histiocitosis no son malignas. El único procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia de la lesión, con presencia de células de Langerhans, y el hallazgo de los gránulos de Birbeck intracelulares mediante microscopía electrónica. Estos hallazgos pueden ser confirmados por la positividad de la tinción para ATPasa, proteína S-100 o alfa D-manosidasa, y por la demostración de determinantes antigénicos CD1a en la superficie de las células de la lesión.

Objetivos: Conocer los factores pronóstico más relevantes en morbimortalidad, en los pacientes diagnosticados con Histiocitosis de células de Langerhans.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos, en los que se estableció el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, durante su atención en el servicio de Oncología del HIES. En el periodo comprendido de 1986 al 2000.

Resultados: Se encontraron 27 pacientes con el diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, en el período comprendido del año 1986 al 2000, los cuales se dividieron para su estudio en 2 grupos: el primero considerado de alto riesgo, con un total de 8 pacientes, de los cuales 1 era menor de 1 año al momento del diagnóstico, y los otros 7 menores de 2 años, con un promedio de edad de 1.5 años. El segundo grupo de pacientes correspondía a los considerados de bajo riesgo, siendo un total de 19 pacientes, de los cuales 1 tenía menos de 1 año de edad al momento de hacer el diagnóstico, y el mayor con 14 años al ser diagnosticado, con un promedio de edad de 3.6 años. Se encontró una relación 1:1 hombre-mujer, en los 2 grupos. El tiempo de evolución para hacer el diagnóstico desde iniciada la sintomatología fue menor en el grupo de alto riesgo, con un promedio de 2.6 meses, en el grupo de bajo riesgo el promedio fue de 6 meses. La sintomatología presentada refería la presencia de un proceso sistémico, con afectación y disfunción orgánica en el grupo de alto riesgo, en el grupo de bajo riesgo la sintomatología fue benigna y en algunos casos se llegó al diagnóstico en forma incidental. A la exploración física se encontró hepato y esplenomegalia, además de adenomegalias en el casi 100% de pacientes del grupo de alto riesgo, en el grupo de bajo riesgo el dato principal fue la presencia de tumoración, seguido de lesiones dérmicas y adenomegalias. La mortalidad fue del 50% en el grupo de alto riesgo, en cuanto al grupo de bajo riesgo hay un 100% de sobrevida libre de enfermedad.

TLIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Histiocitosis es un término genérico utilizado para denominar un grupo de enfermedades de causa desconocida que tienen en común la presencia en los tejidos afectados de células del sistema mononuclear fagocítico, ya sean histiocitos alterados o proliferantes.

Se trata de un grupo de enfermedades difíciles de distinguir sobre una base clínica. La clasificación y el diagnóstico anatomopatológico son fundamentales ya que condicionan el enfoque terapéutico. Aunque el tratamiento se relega con frecuencia al Oncólogo Pediátrico, la mayor parte de las histiocitosis no son malignas.

En el presente trabajo no se analizarán histiocitosis secundarias, tales como la enfermedad de injerto contra el huésped, el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o las lipoidosis hereditarias. En el futuro las histiocitosis también podrán clasificarse según el proceso etiológico al que son secundarias, lo que no es posible actualmente.

Para comprender este grupo de enfermedades es necesario considerar el estudio del histiocito normal, célula del sistema mononuclear fagocítico (SMF) antiguamente denominado por Aschoff sistema retículo endotelial.

La denominación de fagocitos mononucleados fue propuesta por Van Furth en 1976 para subrayar la unidad de estos elementos y señalar al mismo tiempo su carácter dinámico. (1)

Estas células se originan en la médula ósea de un progenitor común granulomonocitario (CFU-GM o unidad formadora de colonias granulomonocitarias),

TRABAJOS CON
FALLA DE CUBIERTA

que da lugar a los precursores inmaduros(monoblasto y promonocitos), a raíz de las cuales se formarán dos líneas celulares:

- 1) Las células fagocíticas, procesadoras, o monocito circulante, perteneciente a la línea, que al alcanzar los tejidos sufre una primera diferenciación terminal y es identificado con diversos nombres según su localización: histiocito en sangre, macrófago al salir a los tejidos, célula de Kupffer en hígado, osteoclasto en hueso, etc., y,
- 2) Incluye las células dendríticas reticulares (fóliculo ganglionar), la célula de Langerhans, presente en la piel, y la célula interdigitada que ocupa el córtex profundo de los ganglios y de la unión corticomedular del timo y del bazo, así como la célula palmar, presente en los linfáticos aferentes de los ganglios. Son células poco fagocíticas y menos adherentes que el macrófago, pero realizan un contacto prolongado con las células T; intervienen en la captura de antígenos y en fenómenos de hipersensibilidad retardada. Están relacionadas con las regiones timo dependientes, fundamentales en el procesamiento del antígeno y potentes estimuladoras de reacciones leucocitarias mixtas.

Las células de Langerhans poseen un marcador ultraestructural, una estructura penta laminar, conocido como cuerpo de Langerhans o cuerpo de Birbeck.

La célula del SMF experimentan una renovación permanente, estimándose la producción medular de monocitos entre 50 000 y 100 000 células por hora.

Estas células poseen en común ciertas características citoenzimáticas e inmunohistoquímicas que facilitan su identificación (tablas 1 y 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES FAGOCÍTICAS. (1)

Núcleo indentado
Membrana ondulante
Adherencia al vidrio
Almacenaje lipídico
Formación de policariocitos
Equipamiento enzimático <ul style="list-style-type: none"> Esteretasas no específicas Peroxidasas (formas jóvenes) Lisozima Antitripsina Antiquimiotripsina
Cooperación inmunológica <ul style="list-style-type: none"> Receptores Fc y C3 Producción de interleukina 1 Eritrofagocitosis inmunodependiente Expresión de HLA-DR Expresión de OK-M1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS DE LAS HISTIOCITOSIS.(1)

Marcador	Histiocito ordinario	Célula Paracortical interdigitante	Célula de Langerhans normal y patológica
Esterasa no específica	+	-	-
Alfa-1 antitripsina	+	-	-
Manosidasa	-	+	+
S-100	-	+	+
T6/CD1	-	+	+
Leu M3	+	+	+
Cuerpos de Birbeck	-	-	+

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A las células de SMF se les reconoce en la actualidad tres funciones biológicas fundamentales:

En primer término, una gran actividad fagocitaria, con papel fundamental en la captura de partículas sólidas y sobre todo de microorganismos; en segundo lugar, un papel decisivo en el inicio y desarrollo de la respuesta inmune, concentrando y metabolizando los antígenos en contacto íntimo con células cercanas, elaborando los mediadores (interleukina1), y promoviendo la proliferación y transformación de células linfocitarias vecinas; por último, desarrollan una actividad secretora intensa, principalmente de hidrolasas, lisosoma, activador de Plasminógeno, prostaglandinas, fracciones del complemento, inhibidores de proteasas endógenas, etc.

Al poseer innumerables receptores de membrana, pueden provocar la activación del SMF factores muy variados: toxinas, bacterias, complejos inmunes, interferón, linfocinas, incluso el simple contacto con el vidrio.

El conocimiento de estas funciones biológicas e inmunológicas ayuda a comprender un buen número de manifestaciones, tales como eritrofagocitosis y consiguiente anemia, osteolisis, trombopenia, fibrinopenia y fiebre sensible a corticoides, que se producen tanto por la proliferación como por la activación del SMF, y que se observan en la mayor parte de las enfermedades del sistema.

En términos generales, cuanto más diferenciado está el histiocito, más crónica y benigna es la evolución del proceso.

CLASIFICACIÓN

En 1987 se propuso una nueva clasificación de las histiocitosis infantiles, de aplicación internacional. (1) La base de esta clasificación es su relación con la célula histiocitaria y reticular normal; se trata, pues, de una clasificación histológica, que conduce al diagnóstico definitivo de estas enfermedades.

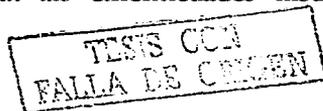
La clasificación no incluye todas las lesiones histiocíticas proliferativas del niño o del adulto, pero establece unas premisas para el diagnóstico de tales enfermedades. Las principales formas de histiocitosis se agrupan en tres clases:

La histiocitosis de **clase I** incluye la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), antiguamente denominada histiocitosis X, la célula de Langerhans normal es una célula presentadora de antígenos.

Las histiocitosis de **clase II** presentan en sus lesiones histiocitos o fagocitos mononucleares distintos de las células de Langerhans, en contraste con el predominio de una célula presentadora de antígenos en la histiocitosis de clase I, las histiocitosis de clase II se caracterizan por la acumulación de células procesadoras de antígenos, es decir, de macrófagos; en esta categoría se encuentra el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica, la histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dorfmann), el xantogranuloma y el reticulohistiocitoma.

También se han descrito síndromes hemofagocíticos en asociación con enfermedades malignas, como la leucemia linfoblástica aguda y crónica, el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin, y la leucemia mieloide crónica juvenil.

Finalmente las histiocitosis de **clase III** agrupan las enfermedades histiocíticas



malignas y los linfomas histiocitarios propiamente dichos (tabla 3).

Tabla 3. **CLASIFICACIÓN DE LAS HISTIOCIITOSIS INFANTILES.** (7)

Clase I	Clase II	Clase III
Histiocitosis de células de Langerhans	ENFERMEDADES Linfocitosis eritrofagocitaria familiar (LEF) Síndrome de hemofagocitosis asociada a infección (SHAI)	Histiocitosis maligna Leucemia monocítica aguda
Células de Langerhans con gránulos de Birbeck	CARACTERÍSTICAS CELULARES DE LAS LESIONES Macrófagos reactivos morfológicamente normales con eritrofagocitosis prominente	Proliferación neoplásica de células con características de monocitos/macrófagos o sus precursores
Tratamiento local en las lesiones aisladas; quimioterapia en la enfermedad diseminada	TRATAMIENTO Quimioterapia; trasplante de médula ósea alógena (experimental)	Quimioterapia antineoplásica, entre ellos antraciclinas

TESIS CON
FALLA DE COPIEN

Histiocitosis de clase I.

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) abarca a los trastornos que antes se englobaban bajo la denominación de histiocitosis X. (1,2)

En 1953 Linchtenstein sugirió que el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schuller-Christian y la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe eran variedades de una única entidad clínico patológica que afectaba a los histiocitos titulares. (1,2,3) Propuso entonces el término de histiocitosis X para englobar todo el espectro clínico de esta entidad. En la actualidad, esta enfermedad variada y fascinante sigue siendo un enigma en muchos aspectos, y aún es objeto de controversia.

Una de las incógnitas de la HCL es su etiología: aunque hasta el momento no se ha confirmado ninguna de las hipótesis emitidas, es probable que en la etiopatogenia de la enfermedad estén involucrados varios mecanismos. Los principales relacionan este síndrome con neoplasia, inmunodeficiencia o infección.

La clínica muy amplia, abarca desde síntomas mínimos relacionados con las lesiones (osteolisis, otitis crónica, diabetes insípida), hasta síntomas generalizados, incluyendo fiebre y pérdida de peso. La anatomía patológica confiere características comunes a la afección.

El diagnóstico se confirma cuando la biopsia muestra la proliferación histiocitaria, de características no malignas, con la particularidad de que presenta unas inclusiones citoplasmáticas ultraestructurales conocidas con el nombre de 'cuerpo X' o gránulos de Birbeck; estas células expresan el antígeno CD1a y la proteína S-100. El pronóstico dependerá principalmente de la extensión y repercusión de la enfermedad, más que de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sus aspectos citológicos, que pueden ser casi idénticos en los extremos del espectro.

Por tanto, según los casos puede mantenerse al enfermo en observación posterior de establecer el diagnóstico, que en muchos casos es diagnóstico y terapéutico, o adoptar un tratamiento consistente en radiación leve de las lesiones, o en quimioterapia si la enfermedad está más extendida. El papel de la inmunoterapia parece cada vez más importante.

Por otra parte, hay que recordar que es una enfermedad con numerosas regresiones espontáneas.

La HCL es una enfermedad poco frecuente, se calcula una incidencia de alrededor de un caso por 200 000 niños y año (1). Se ha registrado en todos los grupos étnicos. Es más frecuente en los primeros años de la vida, así como en el sexo masculino, con una proporción varón / hembra de 2:1.

Tradicionalmente la HCL se ha catalogado como enfermedad neoplásica o paraneoplásica. Algunas de sus manifestaciones, como la infiltración y destrucción tisular, la diseminación, la evolución fatal en algunos casos y la respuesta en otros al tratamiento antineoplásico, sugieren malignidad. Hablan en contra la alta incidencia de remisiones espontáneas y algunas características histológicas, pues no existe evidencia de una proliferación "in situ" descontrolada proveniente de una población celular monoclonal, tal como se observa en la mayor parte de las neoplasias.

Tampoco hay una relación exacta entre el grado de diferenciación celular y el curso clínico de la enfermedad, ya que aun mismo patrón histológico se asocian manifestaciones muy variadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El hallazgo de histiocitos fuera de su localización normal (que para las células de Langerhans es la unión dermoepidérmica), así como la rápida regresión de las lesiones óseas, apunta hacia una alteración en la migración de los histiocitos más que a una proliferación 'in situ'.

Las técnicas de citometría de flujo también respaldan la hipótesis de enfermedad reactiva y no neoplásica.

Se descubren con frecuencia alteraciones inmunológicas en pacientes aquejados de HCL sin tratamiento inmunosupresor previo, pero no se sabe si existe una relación causa-efecto o si ambas circunstancias son coincidentes.

Es probable que la inmunodeficiencia sea el factor predisponente que permita la agresión por algún agente exógeno, frente al que se estimularía la proliferación de histiocitos y otras células como reacción a un fallo defensivo específico. En efecto, la mayoría de los pacientes con HCL poseen una deficiencia de linfocitos supresores (T8) y una proporción T4 T8 (colaboradores/supresores) aumentada; las remisiones espontáneas también van acompañadas de un retorno a la normalidad de esta proporción.

Se sabe que las células T supresoras detienen o terminan la excesiva respuesta frente al estímulo antigénico al desconectar la interacción macrófago-linfocito colaborador, y este fallo podría motivar una conducta celular anormal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOLOGÍA

La HCL se presenta habitualmente de forma esporádica; solo en casos muy raros existen evidencias de la implicación de factores genéticos o congénitos: se ha descrito en gemelos monocigotos; se ha descrito también un patrón familiar transmitido por herencia autonómica recesiva, generalmente en la forma clínica de Letterer-Siwe, asociada a alteraciones de la función inmune; así mismo, se han diagnosticado HCL en el periodo neonatal. (1)

La hipótesis de un origen infeccioso se basa en su parecido con las reticulosis infecciosas, especialmente con la histoplasmosis, y en que el cuerpo X recuerda a una partícula de inclusión vírica. Sin embargo, todos los intentos de aislar un agente patógeno de las lesiones o de lograr su transmisión han fracasado. (1)

ANATOMIA PATOLÓGICA

Los monocitos circulantes, las células epidérmicas de Langerhans, las células de Kupffer, los osteoblastos, las células de la microglia y los macrófagos alveolares son todos ellos histiocitos y derivan de una misma célula pluripotencial de la médula ósea. También se encuentran histiocitos en los ganglios linfáticos, bazo, pleura y peritoneo. Las enfermedades que afectan a este tipo de células tienen como es lógico un amplio espectro clínico. En efecto, la HCL puede afectar a la práctica totalidad de los órganos y tejidos del niño, en el siguiente orden de frecuencia: hueso, piel, ganglios, médula ósea, hígado, bazo y pulmón.

Las alteraciones son esencialmente destructivas y ocasionan lesiones osteolíticas,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bullas pulmonares y excoriaciones cutáneas, entre otras.

La alteración histológica, ya se trate de una enfermedad localizada o diseminada, es la misma: la proliferación de la célula de Langerhans. Dicha célula se localiza normalmente en la epidermis, los estudios citoquímicos, citoenzimáticos y ultraestructurales han demostrado que es idéntica a la encontrada en la HCL. Esta se caracteriza por presentar un núcleo lobulado, con profundas indentaciones, cromatina dispersa, nucléolo pequeño y citoplasma abundante, habitualmente eosinófilo.

Pueden observarse histiocitos multinucleados, especialmente en la afectación ganglionar. Las mitosis son raras o están ausentes. No existe una actividad fagocítica prominente, aunque en las formas crónicas puede existir captación de material lipídico, y aparecer el citoplasma de estos histiocitos con aspecto espumoso.

Por sus características histológicas puede afirmarse que no se trata de células malignas, sino de células reactivas no neoplásicas. Asociada a esta proliferación de células de Langerhans existe un granuloma complejo, con algunos focos de necrosis, que contiene linfocitos y abundantes polimorfonucleares, fundamentalmente eosinófilos. De ahí que se haya dado el nombre de granuloma eosinófilo a las lesiones localizadas.

En la enfermedad crónica los eosinófilos tienden a disminuir, en tal caso existe también tendencia a la fibrosis.

No se conoce bien el motivo por el cual los eosinófilos se asocian a la HCL aunque, al igual que el carácter granulomatoso, puede sugerir una reacción inmune local.

La microscopía electrónica de la célula de la HCL demuestra la presencia de una inclusión citoplasmática idéntica a la encontrada en la célula de Langerhans de la

epidermis, pero ausente en otros histiocitos normales. Este marcador ultraestructural de la HCL, con un aspecto característico de raqueta, recibe el nombre de gránulo de Birbeck, gránulo de Langerhans o 'cuerpo X'; su aspecto pentalaminar parece sugerir que deriva de alguna membrana celular.

Recientemente, las técnicas inmunohistoquímicas comprueban en las células de la HCL el antígeno CD1a (conocido inicialmente como antígeno OKT6), el Ifa t el HTA-1 (antígeno timocítico humano), y la presencia de una neuroproteína, la proteína S-100, ninguno de los cuales se encuentra en los histiocitos normales. Todos estos hallazgos identifican a la célula de Langerhans de la HCL como agente integrante del sistema celular dendrítico.

Las lesiones benignas están caracterizadas por una mezcla de eosinófilos e histiocitos. Los histiocitos generalmente predominan, con apariencia de hojas. Las lesiones malignas están caracterizadas por infiltración difusa o histiocitos individuales por todo el SRE. Estas células infiltran el SRE con relativa preservación de la arquitectura normal. Los histiocitos son grandes con abundante basofilia citoplasmática y relativa distensión de la membrana celular.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La sintomatología de la HCL en la edad pediátrica es variada, como cabe esperar de una enfermedad que puede afectar a todos los sistemas del organismo. Las formas localizadas cursan sin afectación del estado general, mientras que las diseminadas pueden mostrar síntomas relacionados con la afectación de distintos órganos. Estas

últimas; además, presentan con frecuencia hallazgos inespecíficos, como fiebre prolongada de origen desconocido, estancamiento ponderal o pérdida de peso progresiva, irritabilidad, letargia o diarrea prolongada.

Se ha propuesto un sistema de estaditaje por lesiones, por orden de frecuencia: 1) afectación monostótica exclusiva; 2) poliestótica; 3) ósea y de partes blandas; 4) ósea, visceral y de partes blandas; 5) exclusiva de partes blandas; 6) visceral y de partes blandas, 7) cutánea y visceral, con inmunodeficiencia.

Dicha clasificación no debe confundirse con los sistemas de estadio clínico (tabla 4)

Tabla 4. SISTEMA DE ESTADITAJE CLÍNICO PARA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. (2)

Variable	Puntos
Edad de presentación	
Menores de 2 años	0
Mayores de 2 años	1
Numero de órganos envueltos	
Menos de 4	0
Igual o mas de 4	1
Presencia de disfunción orgánica	
No	0
Si	1
Estadio	Puntos totales
I	0
II	1
III	2
IV	3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El valor de estadificar a los pacientes, es una guía de pronóstico y tratamiento, en una gran variedad de enfermedades malignas, ejemplo: enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, Neuroblastoma y Retinoblastoma. El estaditaje de estos enfermos esta hecho en base a la extensión de la enfermedad, edad del paciente, histología de la lesión o combinaciones de ellos.

Desde el punto de vista pronóstico, es muy importante distinguir la presentación orgánica antes mencionada, ya que, en varias publicaciones se ha hecho notar que la respuesta al tratamiento disminuía y la mortalidad aumentaba con el número de órganos envueltos (tabla 5). (1, 2, 4, 8)

Tabla 5. PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN BASE AL NÚMERO DE
ÓRGANOS IMPLICADOS. (%)

Número de órganos	Mortalidad (%)
1-2	0
3-4	35
5-6	60
7-8	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A continuación se describe la presentación por órganos con más frecuente afectación que puede ser local o de compromiso sistémico:

Afección ósea.

La afección ósea o múltiple es la forma mas frecuente de HCL localizada (mas de un tercio de los casos). Es característica su aparición en niños o adultos jóvenes. Además, en la HCL multisistémica se encuentra afección ósea en más del 70% de los casos. Puede tratarse de un hallazgo radiológico casual en un joven asintomático, aunque con frecuencia el paciente consulta por dolor con o sin otros signos inflamatorios. La radiología revelará una lesión osteolítica, única o múltiple, de márgenes irregulares y en general sin reacción perióstica. La localización preferente de las lesiones es en el cráneo, mandíbula, parrilla costal, pelvis y epífisis proximal de húmero y fémur. Es importante determinar por radiología simple y tomografía si existe afección de las partes blandas adyacentes a la lesión (circunstancia que indicaría que se trata de una forma clínica más agresiva) y descartar anatomopatológicamente neoplasias óseas malignas.

La coexistencia de otitis de repetición con lesiones descamativas del conducto auditivo externo es muy sugestiva de HCL, que suele confirmarse por la presencia de lesiones osteolíticas en la apófisis mastoides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Afección cutánea.

Más del 10% de las HCL localizadas afectan únicamente a la piel y más del 50% de las formas diseminadas presentan lesiones cutáneas, que son con frecuencia el motivo de consulta y el hallazgo que lleva al diagnóstico. El aspecto de las lesiones es eczematoso, con pápulas y vesículas, con fondo petequial, de predominio en zona lumbosacra y en pliegues. Debe diferenciarse bien de la psoriasis puesto que la distribución es distinta y su progresión también. La HCL no mejora con los tratamientos habituales de la dermatitis seborreica o la psoriasis. Durante su curso pueden aparecer lesiones pustulosas y sobre todo úlceras de evolución tórpida de predominio en pliegues inguinales, axilares y cráneo.

Afección pulmonar.

La HCL pulmonar localizada representa hasta un 20-30% de las formas de presentación en adultos jóvenes. Por tanto, el diagnóstico diferencial del infiltrado difuso intersticial en un paciente joven ha de incluir siempre la HCL. Puede tratarse de un hallazgo radiológico asintomático aunque suele cursar con tos seca persistente o taquipnea, con imágenes radiológicas de infiltrado bilateral en panal de abeja.

El cuadro puede evolucionar con la aparición de lesiones bullosas; en estos casos el neumotórax espontáneo es una complicación frecuente.

La evolución radiológica y la alteración de las pruebas funcionales respiratorias, son los dos signos principales de mal pronóstico. En un 60% de casos la imagen radiológica es un hallazgo aislado, sin alteraciones funcionales, y en estos casos el

pronóstico es excelente. Aunque el método diagnóstico de elección es la biopsia transbronquial, el lavado bronco alveolar puede ser suficiente si en él se pueden identificar células de Langerhans adecuadamente.

Sistema nervioso central.

Es necesario distinguir entre la afección localizada o difusa del sistema nervioso.

La forma localizada más característica, la enfermedad de Hand-Schuller-Christian, es propia de la edad infantil y afecta a la región hipotálamo-hipofisiaria, con o sin lesión ósea detectable en la silla turca.

La clásica tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones osteolíticas es la forma de presentación en cerca de la mitad de los casos. Esta forma de presentación es conocida desde la primera descripción de Hand en 1893, en un niño con poliuria y lesiones líticas en el cráneo.

La incidencia de diabetes insípida es de entre 20 y 50% en casos con formas sistémicas, y se estima su aparición cuando más del 80% del total de las células de los núcleos productores de hormona antidiurética están comprometidas.

En estos casos la afección del SNC es por contiguidad a una lesión ósea, y por tanto debe considerarse una presentación localizada y de buen pronóstico.

El hipocorticismismo y el hipotiroidismo aparecen en la mayoría de los casos, mientras que los déficit neurológicos o las crisis convulsivas son poco habituales. Por el contrario la afección cerebral o cerebelosa difusa es característicamente una forma agresiva de HCL y cursa con una clínica neurológica rápidamente evolutiva. La

TESIS CON
FALLA DE COPIAR

afección de las vías pontocerebelosas es la expresión inicial más frecuente de la HCL difusa del SNC y se traduce en ataxia, disartria, temblor, descoordinación motora y anomalías de los reflejos.

Afección diseminada.

Se debe sospechar una forma diseminada de HCL ante la presencia de hepato y esplenomegalia, adenopatías y fiebre. La afección de la médula ósea es casi constante y se traduce en citopenias, que habitualmente son graves y con repercusión clínica. La insuficiencia hepática es un signo de pronóstico ominoso.

Otras localizaciones.

La afectación gastrointestinal sólo es relativamente frecuente en la primera infancia y el diagnóstico deberá ser anatomopatológico. Las localizaciones en tino, aparato genital o vías urinarias son excepcionales.

La presentación clínica de la HCL es extremadamente variable. En algunas ocasiones se tratará de un hallazgo anatomopatológico. El diagnóstico diferencial consistirá en diferenciar aquellos procesos crónicos y de evolución tórpida o recurrente, sospechosos de histiocitosis agresivas, de las de evolución aguda, acompañadas de una importante disfunción multiorgánica. Las primeras pueden ser uni o multifocales y tendrán presentaciones distintas según el o los órganos implicados, y compartirán un diagnóstico diferencial con procesos infecciosos o inflamatorios granulomatosos. Las segundas deben ser distinguidas de linfomas de alto grado y otras neoplasias agresivas

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

diseminadas. Existen síndromes característicos que nos deben hacer sospechar que nos encontramos ante una HCL.

La introducción de la quimioterapia tiene mejoría pronóstica. De cualquier forma, cerca del 20% de pacientes con HCL sistémica no responden a varios regímenes de quimioterapia y tienen un pronóstico extremadamente pobre. Esto fue confirmado por los resultados preliminares de el primer estudio internacional de HCL (6).

DIAGNOSTICO

El único procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia de la lesión, con presencia de células de Langerhans, y el hallazgo de los gránulos de Birbeck intracelulares mediante microscopía electrónica. Estos hallazgos pueden ser confirmados por la positividad de la tinción para ATPasa, proteína S-100 o alfa D-manosidasa, y por la demostración de determinantes antigénicos CD1a en la superficie de las células de la lesión.

PRONOSTICO

Los factores pronósticos han sido citados antes en Histiocitosis X, como la edad, aspecto, pero también existen otras variables, como son la disfunción de ciertos órganos y la apariencia histológica de la lesión, fue importante como pronóstico y guía terapéutica.

Si bien es cierto, existe disfunción de múltiples órganos, como el esqueleto (fracturas patológicas), el hipotálamo (diabetes insípida), o la gingiva (perdida de dientes), estas

son poco peligrosas para la vida, los que tienen mal pronóstico son la disfunción de hígado, pulmón y sistema hematopoyético.

Todos los pronósticos en pacientes con HCL han mejorado desde la introducción de la quimioterapia. Sin embargo revisando la literatura, es poco lo que se ha hecho en el tratamiento de la forma severa de la enfermedad, cerca del 20% de estos tienen un desenlace fatal, a pesar del tratamiento con diferentes regímenes terapéuticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6. PRONÓSTICO ⁹⁾

Los factores pronósticos incluyen:

1. Respuesta a la terapia inicial.
2. Edad al momento del diagnóstico (menos de 24 meses, 55-60% de mortalidad).
3. Número de órganos envueltos al momento del diagnóstico (tabla 5).
4. Disfunción orgánica (ejemplo: pulmón, hígado y médula ósea), son diagnóstico:

Disfunción orgánica	Mortalidad (%)
Presente	66
Ausente	4

5. Historia natural del tratamiento:

Grupo	Descripción	Mortalidad (%)
A	Sin progresión de la enfermedad después de 6-12 meses	0
B	Progresión de la enfermedad sin disfunción orgánica	20
C	Desarrollo de disfunción orgánica durante el curso de la enfermedad	100

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

OBJETIVOS

General:

Conocer los factores pronóstico más relevantes en morbilidad, en los pacientes diagnosticados con Histiocitosis de células de Langerhans.

Particulares:

1. Determinar en base a los antecedentes, historia clínica y examen físico completo, la evolución y pronóstico.
2. Conocer la sintomatología más común en este tipo de pacientes.
3. Determinar los órganos más comúnmente implicados y su relación con el pronóstico.
4. Conocer la localización más frecuente en los distintos tipos de afectación.
5. Conocer el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de hacer el diagnóstico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos, en los que se estableció el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, durante su atención en el servicio de Oncología del HIES.

Periodo de estudio: 1986 al 2000

Se revisó un listado del archivo propio del servicio de Oncología de los casos con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans.

De cada caso encontrado, se revisaron expedientes clínicos y se corrobora el diagnóstico histopatológico.

Los resultados se capturaron en un listado tipo machote, en los que se incluyo: factores pronóstico, antecedentes, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y evolución.

Los resultados obtenidos se muestran en tablas sencillas de porcentaje y frecuencia.

LINE CON
FALLA DE ONCEN

RESULTADOS

Se encontraron 27 pacientes con el diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans, en el período comprendido del año 1986 al 2000, los cuales se dividieron para su estudio en 2 grupos: el primero considerado de alto riesgo, con un total de 8 pacientes, de los cuales 1 era menor de 1 año al momento del diagnóstico, y los otros 7 menores de 2 años, con un promedio de edad de 1.5 años (Gráfica 1).

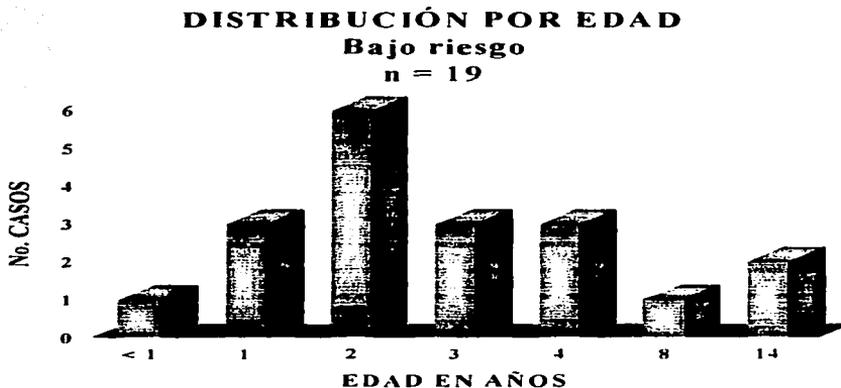
DISTRIBUCIÓN POR EDAD Alto riesgo n = 8



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

El segundo grupo de pacientes correspondía a los considerados de bajo riesgo, siendo un total de 19 pacientes, de los cuales 1 tenía menos de 1 año de edad al momento de hacer el diagnóstico, y el mayor con 14 años al ser diagnosticado, con un promedio de edad de 3.6 años(Grafica 2).



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

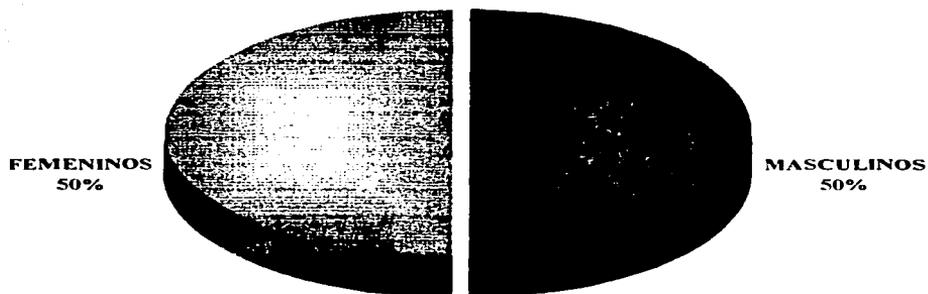
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a la distribución por sexo, en los pacientes de alto riesgo se encontró una relación 1:1 (Grafica 3).

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Alto riesgo

n = 8



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

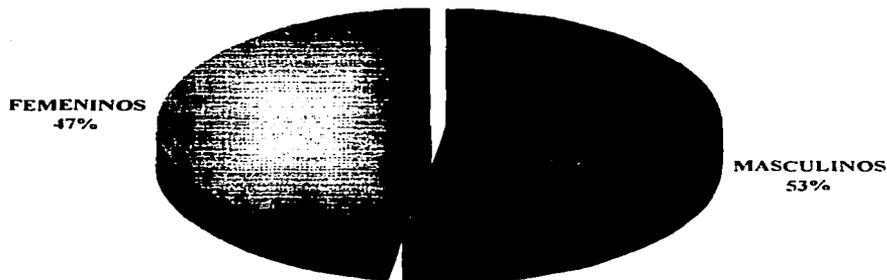
TESIS CON
FALLA DE CENSA

En los pacientes de bajo riesgo la relación hombre:mujer fue 1:1, lo que va en contra de lo establecido en la literatura, donde el predominio es masculino 2:1 (Grafica 4).

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Bajo riesgo

n = 19



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

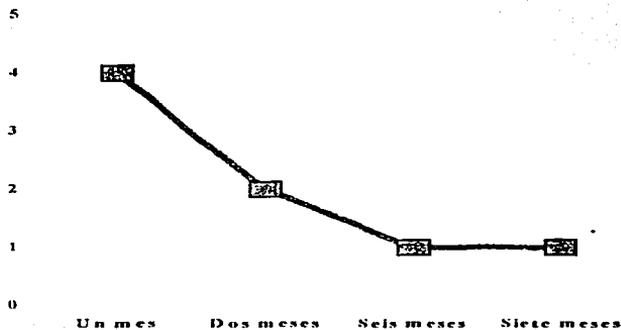
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los pacientes de alto riesgo se encontró menor tiempo de evolución desde iniciada la sintomatología, hasta el momento de hacer el diagnóstico, siendo 4 pacientes diagnosticados apenas con 1 mes de evolución, 2 pacientes a los 2 meses, 1 pacientes a los 6 meses y el último a los 7 meses, para un promedio de 2.6 meses(Gráfica 5).

TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Alto riesgo

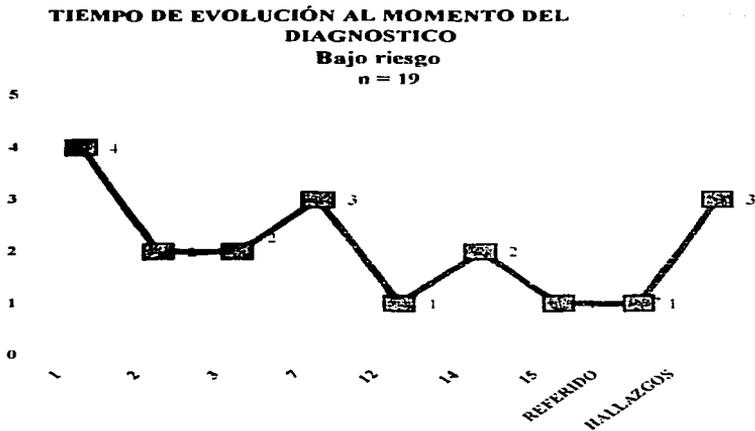
n = 8



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

En los pacientes de bajo riesgo el tiempo de evolución fue muy variable, siendo diagnosticados 4 pacientes al mes, y el de mayor tiempo de evolución con 15 meses, con un promedio de 6 meses(Gráfica 6).



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

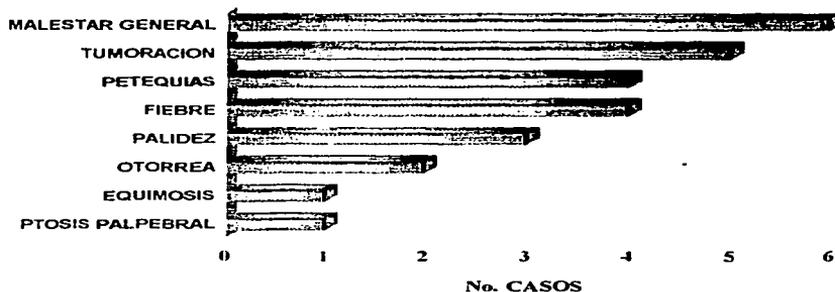
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

La sintomatología fue muy diferente para los 2 grupos, en los pacientes de alto riesgo la sintomatología señalaba la presencia de un proceso sistémico, 6 de 8 pacientes se encontraban con malestar general, manifestado por astenia, adinamia y pérdida de peso, 5 de 8 pacientes presentaban una tumoración, la cual se encontró principalmente en cabeza y cuello, 4 de 8 pacientes presentaron fiebre y la aparición de petequias, 3 pacientes con palidez, 2 con otorrea y 1 de 8 con equimosis y ptosis palpebral (Gráfica 7).

SINTOMATOLOGÍA INICIAL

Alto riesgo

n = 8



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

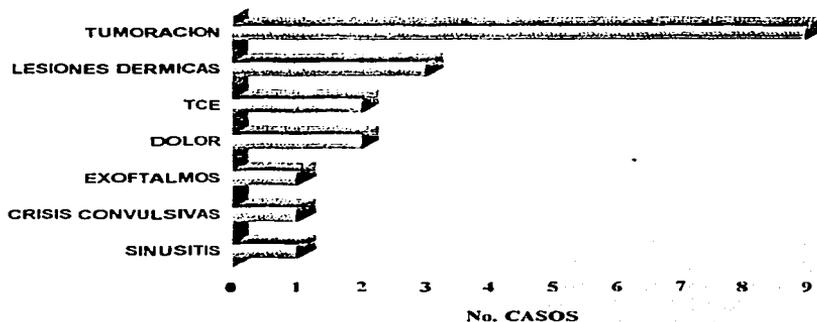
TESIS CON
FALLA DE CUBLEN

De los pacientes de bajo riesgo, la sintomatología fue benigna, y el motivo de consulta inicial fue en 9 pacientes por tumoración, localizada principalmente en cabeza y cuello, 3 pacientes acudieron por lesiones dérmicas, 2 pacientes por haber sufrido traumatismo craneoencefálico y 2 con dolor de extremidades, en ellos se encontró como hallazgo radiológico lesiones líticas, 1 paciente con exoftalmos, 1 paciente con sinusitis y otro con crisis convulsivas, a ellos de igual forma se encontró como hallazgo radiológico zonas líticas(Gráfica 8).

SINTOMATOLOGÍA INICIAL

Bajo riesgo

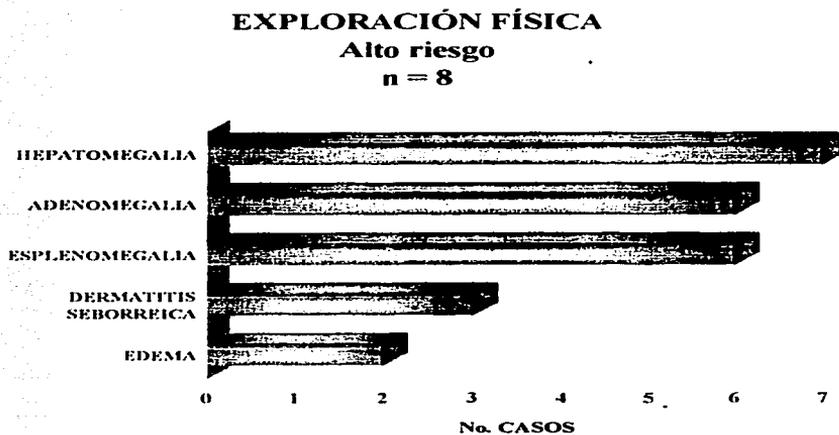
n = 19



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A la exploración física se encontraron datos muy diferentes en los 2 grupos. En los de alto riesgo 7 de 8 pacientes tenían hepatomegalia , 6 de 8 pacientes con adenomegalias y esplenomegalia, 3 pacientes con lesiones dérmicas y 2 pacientes con edema(Gráfica 9).



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

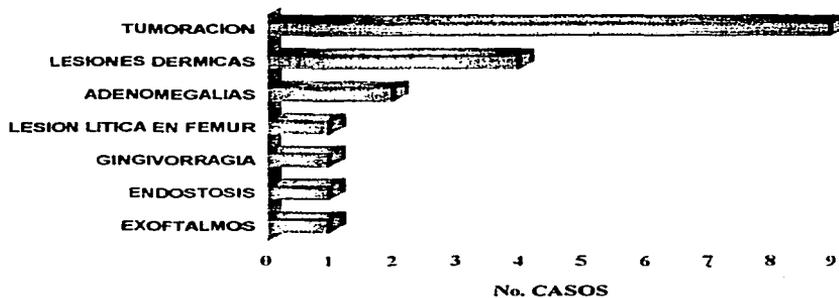
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el grupo de bajo riesgo, la exploración física inicial reveló como dato principal, tumoración en 9, principalmente en cabeza y cuello, lesiones dérmicas en 4 pacientes, adenomegalias en 2 pacientes, lesiones líticas en fémur, gingivorragia, endostosis y exoftalmos en 1 paciente(Gráfica 10).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Bajo riesgo

n = 19



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como está reportado en la literatura, la mortalidad en el grupo de pacientes de alto riesgo es alta, del total de pacientes, el 50% fallecieron, con un promedio de sobrevida de 4.2 meses, estando el resto de pacientes, vivos y en remisión completa, con un promedio de sobrevida libre de enfermedad de 12 años. De los pacientes fallecidos la causa directa se consideró en 3 de ellos la sepsis y 1 de ellos falleció por hemorragia masiva (Tabla 7).

Tabla 7. RESULTADO DEL TRATAMIENTO

Alto riesgo

n = 8

	No. CASOS	%
Muertos*	4	50
Sobrevida (meses)	3-6	
Promedio	4.2	
Vivos en remisión completa	4	50
Sobrevida libre de enfermedad (años)	3-16	
Promedio	12	

* 3 Sepsis

1 Hemorragia masiva

Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIIES.

TESIS CON
FALLA DE CENSOR

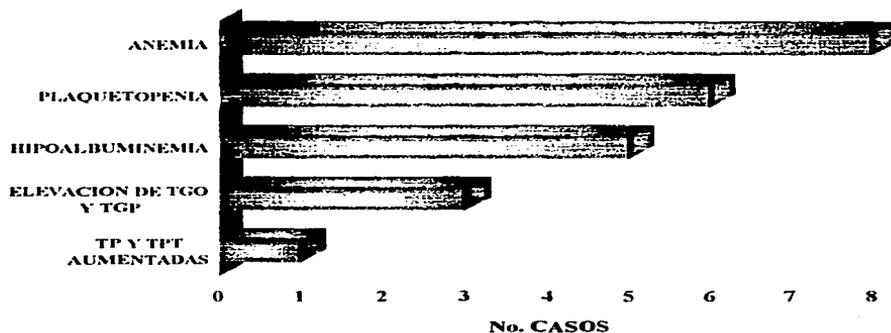
Se pudo corroborar alteraciones de laboratorio en el grupo de alto riesgo, encontrando en los 8 pacientes anemia(definida como la disminución de Hb por debajo de 10 gr/dl), en 6 pacientes plaquetopenia(definida como la disminución por debajo de 100,000/mm³), e hipoalbuminemia(considerada como menos de 2.5 gr/dl), con los cuales se puede confirmar disfunción orgánica, además se encontró elevación de las transaminasas y de los tiempos de coagulación en 3 y 1 pacientes respectivamente(Grafica 11).

En los pacientes de bajo riesgo no se encontraron alteraciones de laboratorio atribuibles a la patología en estudio.

ALTERACIONES DE LABORATORIO

Alto riesgo

n = 8



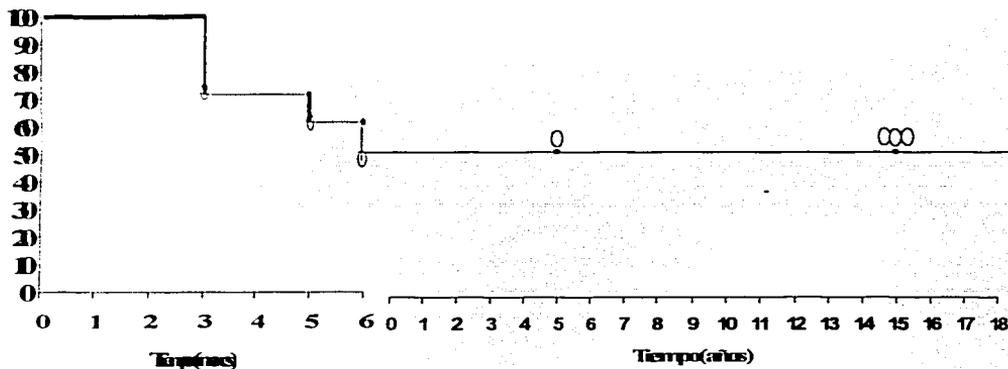
Fuente: Archivo clínico y bioestadística FHES.

TESIS CON
FALLA DE CUBRAN

En el grupo de pacientes de alto riesgo se presentaron los 2 primeros fallecimientos a los 3 meses de realizado el diagnóstico, otro fallecimiento a los 5 meses y otro a los 6 meses, siendo el tiempo de evolución de los restantes 4 pacientes de 3, 13, 14 y 15 años de supervivencia libre de enfermedad(Gráfica 12).

CURVA DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Alto riesgo

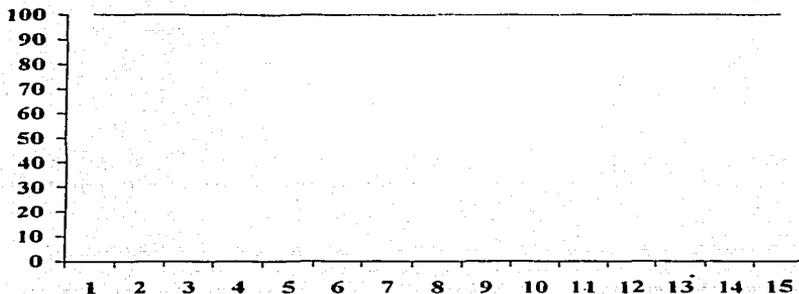


Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

En el grupo de bajo riesgo no se presentaron defunciones, y tenemos el 100% libre de enfermedad, con una sobrevida de 6 a 15 años, y un promedio de 12 años (gráfica 13).

CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Bajo riesgo



Fuente: Archivo clínico y bioestadística HIES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La Histiocitosis de Células de Langerhans es una enfermedad que predomina en la infancia, estando reportado en la literatura un predominio del sexo masculino 2:1, siendo sus manifestaciones muy variadas según el tipo y número de afectación a órganos, y la disfunción o no que en ellos se presente, con una mortalidad alrededor del 20% en los pacientes de alto riesgo.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se estudiaron 27 casos de pacientes con dicho diagnóstico, encontrando a 8 de ellos como pacientes de alto riesgo, con las siguientes características:

Primero, los 8 pacientes eran menores de 2 años, lo que va de acuerdo a la literatura existente, y contrariamente a ella no se encontró predominio de sexo, siendo la relación hombre:mujer 1:1 en nuestro hospital.

Segundo, las manifestaciones y datos clínicos presentados por los pacientes son de la suficiente gravedad como para llamar la atención tanto de los padres como del personal médico, por lo que el diagnóstico suele realizarse en periodos cortos de evolución, nosotros encontramos que de los 8 pacientes 4 se diagnosticaron en el primer mes de iniciada su sintomatología, 2 a los 2 meses, uno a los 6 meses y otro a los 7 meses.

Tercero, los hallazgos suelen ser inespecíficos, pero nos hablan de proceso sistémico, como fiebre prolongada de origen desconocido, estancamiento o pérdida de peso, irritabilidad o letargia, o diarrea prolongada, además de malestar general, manifestado como astenia, adinamia, e hiporexia, que junto con la pérdida de peso fueron la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO
DE LA BIBLIOTECA

sintomatología mas comúnmente encontrada, y con datos clinicos y de laboratorio de afectación a órganos.

El encontrar a la exploración física hepato y esplenomegalia, adenomegalias y fiebre, nos debe hacer sospechar la presencia de una forma diseminada de Histiocitosis de Células de Langerhans, como fueron los casos encontrados, donde 7 de 8 pacientes tenían hepatomegalia y 6 de 8 pacientes con esplenomegalia, además de 6 de 8 pacientes con adenomegalias.

En cuanto al resultado del tratamiento, en los pacientes de alto riesgo, en 4 de ellos no hubo respuesta favorable y fallecieron, con un promedio de sobrevida posterior al diagnóstico de 4.2 meses, para un porcentaje del 50% de mortalidad, que es mayor a lo descrito en las diferentes publicaciones, siendo el número de pacientes pequeño para poder omitir conclusiones al respecto.

No todos los pacientes con alteraciones de laboratorio se consideraron con disfunción orgánica, siendo diagnóstico de disfunción los siguientes parámetros: anemia (menos de 10gr/dl), plaquetopenia (menos de 100,000/mm³) y la hipoalbuminemia (menos de 2.5gr/dl).

En los pacientes de bajo riesgo, se encontró al igual que en la literatura, que las edades de presentación son de predominio en niños mayores, con un promedio de edad de 3.6 años, y contrariamente a lo descrito no se encontró predominio de sexo, con una relación hombre:mujer 1:1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El motivo de consulta en estos pacientes es por síntomas inespecíficos, que nos habla de procesos localizados, siendo el hueso el órgano mas comúnmente implicados. El diagnóstico se realiza en un periodo mas prolongado desde iniciada la sintomatología, lo cual no tiene relación con la sobrevida, ya que independientemente al tiempo de evolución, que fue muy variable, desde 1 mes, hasta 15 meses, no se presentaron defunciones, pero si tiene relación con la aparición de secuelas, que mas comúnmente fueron por destrucción ósea.

El motivo de consulta, para la mayoría, fue la presencia de una tumoración, en cabeza, cuello y extremidades inferiores principalmente, y después en orden de importancia las lesiones dérmicas.

Se encontró que antes de establecer el diagnóstico, fueron tratados con diagnósticos diversos, los más comunes como dermatitis seborreica, y otitis crónica, lo que nos habla del poco conocimiento respecto a la enfermedad por parte de la comunidad médica, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Sierra-Sesumaga L. Oncología Pediátrica, Editorial interamericana, McGraw-Hill, 1ra Ed, 1992, capítulo 25: 641-663.
2. Romero Carlos. Diabetes insípida infantil por histiocitos de células de Langerhans, Interes de la RM selar con gadolinio, Febrero del 2000.
3. Oriola A. Histiocitosis de células de Langerhans, JANO EMC, 1999; Número 1314: P. 70.
4. Pino Alfonso. Histiocitosis de células de Langerhans. Diagnóstico por biopsia transbronquial. Revista cubana de medicina 2000 ; 39(4) : 258-60.
5. Lahey M.E. Histiocytosis X — an analysis of prognostic factors, J. PEDIATRICS, 1975; vol. 87, pp 184-189.
6. Minkov M. Cyclosporine A Therapy for Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis, Medical and Pediatric Oncology 1999; 33: 482-485.
7. Nelson, Tratado de Pediatría. 15.a Edición, 1998 vol. II, capítulo 660, 2487-2489.
8. Tesis, Histiocitosis X, experiencia de 10 años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, Febrero 1989.
9. Lanzkowsky Philip. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, third edition, Cap. 22: 587-588.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN