



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO.



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

**FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE
LANGERHANS. ANÁLISIS DE 10 AÑOS: 2003 – 2013.**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. INGRID CAROLINA MORALES RIVERA
RESIDENTE DE 4º. AÑO PEDIATRÍA
EMAIL: k_ro_lina@hotmail.com

TUTOR:

DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA
*Médico adscrito a servicio de Oncología Pediátrica,
UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México, DF.
Tel. 56276900 ext.*

ASESOR:

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
*Médico Adscrito a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México, DF.
Tel. 56276900 ext. 22501*



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.

TUTORES

**DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA
INVESTIGADOR RESPONSABLE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA HP CMN SIGLO XXI**

**DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR ASOCIADO
MÉDICO PEDIATRA HP CMN SIGLO XXI.**

INDICE

	PAGINA
Índice.....	3
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Objetivos.....	16
Hipótesis.....	17
Material y métodos.....	18
Diseño del estudio.....	18
Lugar del estudio.....	18
Población de estudio.....	18
Criterios de selección.....	18
Definición operativa de las variables.....	19
Descripción general del estudio	21
Aspectos éticos.....	22
Factibilidad.....	22
Resultados	23
Discusión.....	31
Conclusión.....	34
Cronograma de actividades.....	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	38

RESUMEN

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. ANÁLISIS DE 10 AÑOS: 200 – 2013.

Betanzos Cabrera Y¹, Villasis Keever MA², Morales Rivera IC³

INTRODUCCION

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) incluye una amplia gama de enfermedades que van desde una lesión ósea única hasta un proceso letal. En México se reporta una incidencia de 1 caso entre 200 000 niños menores de 15 años de edad. Se describe un pronóstico de supervivencia a 10 años de 88% y 20 años 77% teniendo supervivencia libre de enfermedad en un 30% a los 15 años. El pronóstico de supervivencia depende de dos factores fundamentales: la edad y la disfunción orgánica.

OBJETIVOS

Determinar la supervivencia global a 5 años en niños con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans.

Determinar cuáles son los factores pronósticos relacionados a la supervivencia de pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los 2003 y 2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico: cohorte retrospectiva, se incluyeron a 36 niños con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans atendidos entre los años 2003 y 2013, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión; pacientes menores de 17 años, ambos géneros, pacientes a quienes se realizó diagnóstico histopatológico de Histiocitosis clase I en este Hospital, que hubieran recibido 6 semanas de tratamiento inicial, pacientes con más de 2 meses de seguimiento en el Hospital. Se excluyeron a los pacientes que no hubieron completado tratamiento en este hospital y que no contaron con expediente clínico completo. Se elaboraron curvas de supervivencia de acuerdo a método actuarial. La comparación entre curvas se realizó con el estadístico Log-rank.

RESULTADOS

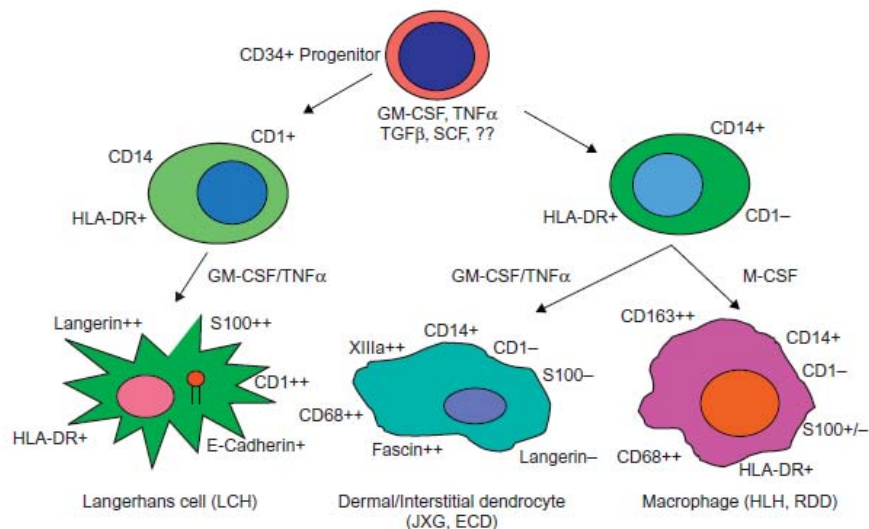
En nuestro estudio se incluyeron 38 pacientes de los cuales 2 fueron eliminados del estudio por no contar con el expediente clínico completo. Un total de 36 pacientes fueron estudiados. Siendo estos 20 (55.6%) del sexo masculino y 16 (44.4%) del sexo femenino. La supervivencia global a 5 años fue del 94% (N=36).. La supervivencia a 5 años en pacientes menores de 2 años fue del 91% y la de mayores de 2 años de 100%, se encontró que de acuerdo a número de órganos afectados tienen mayor supervivencia los pacientes que solo reportan 1-2 órganos con un 100%, en comparación con los que tiene afección a más de 3 órganos que se encontró una supervivencia del 87%.

CONCLUSIONES

La supervivencia global a 5 años fue del 94%. Los pacientes menores de 2 años tuvieron mayor afección multisistémica pero con involucro solo de 1-2 órganos de bajo riesgo, lo cual probablemente sea lo que eleve la supervivencia en nuestra población en comparación a otras series.

ANTECEDENTES

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) incluye una amplia gama de enfermedades que van desde una lesión ósea única hasta un proceso letal tipo leucemia, también hay formas intermedias de la enfermedad caracterizadas por lesiones de hueso, piel y membranas mucosas que se asocian a disfunción orgánica de forma variable. Es considerado un grupo de trastornos que tienen en común la proliferación de las células del sistema fagocítico mononuclear y del sistema de células dendríticas. Los histiocitos y las células dendríticas representan los principales tipos de células mononucleares no linfoides, ambas se encuentran involucradas en la respuesta inflamatoria inmune o no. Estas enfermedades tienen la característica de expresarse como una proliferación clonal y una acumulación excesiva de células de Langerhans patológica que tiene efectos sistémicos y locales. Es importante identificar ciertos signos y síntomas, así como resultados de laboratorio que en combinación específica con parámetros histológicos cumplen con los criterios diagnósticos para esta enfermedad (1)



Fuente: Lanzkowsky P et al. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fifth Edition 2011. P. 568

La Histiocitosis ha tenido múltiples clasificaciones a lo largo del tiempo, actualmente se considera a Histiocitosis clase I, al grupo de enfermedades que se originan a partir de histiocitos que característicamente tienen marcadores de superficie CD207. En este espectro de enfermedades se incluyen al granuloma eosinófilo (descrita en 1930 por el Dr. Mignon) el cual se considera una

enfermedad localizada a un solo hueso, siendo la lesión más benigna dentro de este grupo de enfermedades. También se incluye a la enfermedad de Hand-Schüller – Christian (Hand de 1905 a 1921, Schüller 1915 a 1938 y Christian 1920) esta enfermedad se presenta en preescolares con la triada característica de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas. La enfermedad de Letterer Siwe también se incluye en este grupo y fue descrita entre 1924 a 1936 por los médicos homónimos a donde se obtiene el nombre, tiene la característica de presentarse en lactantes con afección multiorgánica (hueso, piel, oído, ganglios, hígado, corteza adrenal e hipófisis).

Debido a que las enfermedades anteriormente descritas compartían algunas características en 1953 Lichtenstein las agrupa bajo el nombre de histiocitosis X pues en todas ellas se encontraba proliferación inflamatoria reactiva sin hallar un agente específico aún. En 1961 Birbeck describe mediante microscopia electrónica algunas características en las células de Histiocitosis x que semejan células de Langerhans de la piel. La asociación directa entre células de Langerhans y las enfermedades conocidas previamente como Histiocitosis X se lleva a cabo por Nezeloff en 1973 y finalmente se adopta el término de Histiocitosis de Células de Langerhans(HCL). (2)

La epidemiología de la HCL se estima en 2 a 10 casos por millón en niños menores de 15 años, con relación hombre mujer 1:1. La edad media de presentación es de 30 meses, sin embargo se puede presentar desde el nacimiento hasta la 9ª década. (3)

En México se reporta una incidencia de 1 caso entre 200 000 niños menores de 15 años de edad con una relación hombre mujer de 1.3:1. Con una media de edad al diagnóstico de 31 meses. El 77.5% de los pacientes tenía menos de 3 años de edad. Solamente el 2.6% tenía mas de 11 años. Un cuarto de los pacientes tuvo menos de un año. Con afección a ganglios en un 31%, a hueso en un 47% de los casos y seguido de afección a piel con 51%, esplenomegalia 29 % y afección a médula ósea en 25.9 %, Hígado 1%. (4)

La etiología en la Histiocitosis de Células de Langerhans es desconocida a pesar de que algunas características sugieren cáncer, la alta incidencia de

remisión espontánea y algunas características histológicas contradicen esta posibilidad. Algunas alteraciones moleculares que se han encontrado es una disminución de linfocitos CD 8 circulantes con incremento en los linfocitos T CD4. Algunas otras características genéticas que se han estudiado son el acortamiento telomérico en las células de Histiocitosis de Células de Langerhans, lo cual es común en lesiones premalignas y en algunos tipos de cáncer. (5-6)

La HCL tiene un espectro amplio de presentación clínica y el pronóstico que varía dependiendo de lo anterior. En niños mayores, una afección a un solo órgano usualmente afecta huesos y podría presentar regresión espontánea o con mínimo tratamiento. En lactantes la afección más común es multisistémica, en algunas ocasiones con falla orgánica y afección constitucional con falla para crecer y fiebre. La mortalidad en este grupo de pacientes continúa siendo elevada. Cualquier órgano puede ser afectado por HCL, sin embargo aún no hay reportes de afección renal o adrenal. El sitio de afección más frecuente es hueso siendo el cráneo el más afectado, seguido por huesos largos y vértebras. La afección periorbitaria se presenta con proptosis pero sin afección de nervio óptico, al igual que la afección vertebral raramente ocasiona compromiso medular. Estas lesiones se pueden identificar fácilmente con Rayos X convencionales o gammagrama. En cuanto a la piel el exantema se presenta particularmente en lactantes, afectando pliegues principalmente. En cuanto a los ganglios linfáticos se afectan principalmente los de la región cervical, con incremento en el volumen y pueden llegar a afectar a ganglios mediastinales. El oído se afecta como una extensión de las lesiones dérmicas que se extienden al conducto auditivo externo y se pueden extender hasta afectar hueso y simular una mastoiditis. En cuanto a la médula ósea se pueden presentar con anemia crónica, alteraciones en la relación entre cd4 y cd8 puede presentarse en 70 % de los pacientes, puede cursar con pancitopenia como efecto de hepatoesplenomegalia y se asocia a peor pronóstico, aunque también puede presentarse falla medular por infiltración. La hepatomegalia y esplenomegalia se presentan de forma frecuente como dato de afección a estos órganos puede llegar a ocasionar obstrucción de la vía biliar simulando una colangitis esclerosante. En el pulmón la Histiocitosis se presenta como parte de

una enfermedad multisistémica, clínicamente los datos son muy inespecíficos sin embargo en la radiografía de tórax se pueden detectar de forma incidental observando sombra intersticial por granulaciones micronodulares. En la tomografía axial computarizada de tórax pueden parecer lesiones quísticas. La ruptura de bulas puede ser también un dato inicial. La diabetes insípida es la endocrinopatía más frecuente y puede preceder al diagnóstico de histiocitosis. La función de la hipófisis anterior puede verse comprometida en el 50 % de los pacientes. En el tracto gastrointestinal la afección oral ya sea de paladar o de mucosa gingival es común. También puede presentarse con malabsorción intestinal. (7)

La afectación de la enfermedad incluye ciertos órganos considerados como de alto riesgo (a), riesgo de morir (b) o desarrollo de complicaciones neurovegetativas más comúnmente llamadas lesiones de alto riesgo de sistema nervioso central. (8)

Definición de compromiso orgánico. Órganos de riesgo (8)	
Afección hematopoyética	Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia: Hemoglobina <10g/dl, niños <9g/dl (no incluye otras causas como déficit de hierro) • Leucopenia: leucocitos <4.0 x 10⁵/l • Trombocitopenia: plaquetas <100 x10⁹/l
Afección esplénica	Incremento > 2cm debajo de reborde costal a nivel de línea medio clavicular.
Afección hepática	Incremento de >3cm debajo de reborde costal línea medio clavicular y/o Disfunción hepática (hipoproteïnemia <55g/l, hipoalbuminemia <25g/l no relacionada a otras causas) Diagnóstico histopatológico.
Afección pulmonar	Típicos cambios de tomografía de tórax de alta resolución (con tomografía computada con multidetector a dosis bajas si está disponible) Diagnóstico citológico/histopatológico.
* Se define involucro de médula ósea a la presencia de CD1 en frotis de células de médula ósea. Se puede observar hematofagocitosis en casos severos progresivos.	

“Sitios especiales”.- En algunas situaciones, como lesiones odontológicas y vertebrales con extensión a tejidos blandos intraespinal, lesiones localizadas en sitios anatómicos críticamente funcionales. Las lesiones localizadas en estos sitios puede ser causa de riesgo inmediato para el paciente por que la potencial progresión de la enfermedad y el peligro de intentar una terapia total. Estas lesiones son consideradas enfermedad en “sitios especiales”. Enfermedad aislada en sitios especiales puede justificar terapia sistémica. (8)

Lesiones vertebrales sin extensión a tejidos blandos, ejemplo vertebra plana, no contemplados en lesiones en “sitios especiales”.

“Involucro a hueso craneofacial”. Lesiones en hueso orbital, temporal, mastoides, esfenoides, cigomático o hueso etmoidal; los senos maxilares o paranasales; o en fosa craneal con extensión a tejidos blandos.

“Afectación ocular” proptosis, exoftalmos, o lesiones en órbita, en hueso esfenoidal o cigomático.

“Afectación ótica” Otitis externa, otitis media, otorrea; Lesión en el hueso temporal, mastoides o hueso petroso.

“Afectación oral” Lesiones en mucosa oral, encías, hueso del paladar, maxila o mandíbula.

“Lesiones de riesgo en Sistema Nervioso Central” El reciente conocimientos sugiere una afectación prolongada a huesos craneales (excluyendo a los de la bóveda) predispuesto en pacientes que desarrollan Diabetes Insípida. Los pacientes con enfermedad multisistémica y afección craneofacial incrementan significativamente el riesgo de diabetes insípida durante su curso. (8)

La clasificación clínica hace diferencia entre la enfermedad unisistémica y la enfermedad multisistémica, una distinción basada en la extensión del compromiso al momento del diagnóstico. En la enfermedad unisistémica se presenta sólo un órgano o sistema involucrado como hueso (ya sea solo hueso o más de un hueso), piel, ganglios linfáticos (no así el nodo linfático de drenaje de otra lesión de histiocitosis), los pulmones, sistema nervioso central, sistema hipotálamo hipofisiario u otros tales como tiroides o del timo. En la enfermedad multisistémica

dos o más órganos o sistemas están involucrados con o sin compromiso de órganos de alto riesgo (que incluyen sistema hematopoyético, bazo e hígado). (9)

Clasificación clínica de la histiocitosis de células de Langerhans

Histiocitosis de células de langerhans enfermedad unisistémica	Un órgano/sistema involucrado (uni o multifocal): Hueso: unifocal (hueso único) o multifocal (> 1 hueso) Piel Nódulo linfático (no el drenaje de un nódulo linfático de otra lesión de histiocitosis de células de Langerhans) Pulmones Alteración de Sistema Nervioso Central/Hipotálamo-pituitaria. Otro (timo, tiroides)
Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica	2 o más órganos o sistemas involucrados Con o sin involucrar órganos de alto riesgo

Actualmente el diagnóstico provisional es por morfología característica y presencia de S100 con uno de los siguientes ATPasa, Alfa D manosidasa, Lecitina de cacahuete y el diagnóstico definitivo se hace por la demostración de CD207 o el hallazgo de los gránulos de birbeck por microscopia electrónica. (10)

Además del estudio histopatológico de forma inicial se debe realizar algunos estudios como biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, enzimas hepáticas, estudios de coagulación, radiografía de tórax, radiografía de huesos largos, osmolaridad urinaria. En pacientes con enfermedad multisistémica se debe realizar aspirado de médula ósea con tinción para CD1a. También se deben realizar estudios dependiendo de la sintomatología de base que el paciente presenta. Entre ellos encontramos la tomografía computarizada de tórax, pruebas de función pulmonar (siempre y cuando la edad lo permita), biopsias endoscópicas, biopsias hepáticas, evaluación endocrina en

las que se incluye prueba de privación de agua, pruebas dinámicas de la hipófisis anterior. (8-11)

El tratamiento actual está basado de acuerdo al protocolo de la sociedad del Histiocito HCL III, clasificando la paciente según el grupo de riesgo. (8)

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Afectación de uno o más órganos de riesgo (hígado, pulmón, medula ósea)	Enfermedad multisistémica, pero sin afectación de órgano de riesgo.	Enfermedad ósea unisistémica, multifocal o lesiones únicas de riesgo.

La guía de tratamiento de la sociedad del Histiocito sugiere según la reciente evidencia que el tratamiento tenga una duración de 12 meses, con el objetivo de reducir la tasa de reactivación comparado el tratamiento anterior el cual duraba 6 meses. Los pacientes con enfermedad multisistémica pueden tener un curso clínico variable. La combinación de prednisona y vinblastina ha sido efectiva con mínima toxicidad y es por lo tanto la terapia estándar inicial de todos los pacientes en quienes la terapia sistémica es indicada. En los pacientes con involucro de órganos de riesgo quienes no responden entre las primeras 6 semanas de terapia (especialmente en pacientes con evidencia clínica de progresión) han tenido un pronóstico desfavorable. Por lo que está justificada en ellos la terapia de intensificación. (11)

La primera línea de tratamiento, en la enfermedad multisistémica incluye una terapia inicial con vinblastina y prednisona, sin tener en cuenta el órgano de riesgo involucrado. Además la terapia depende de la respuesta del paciente al tratamiento inicial. Con el fin de determinar la respuesta a la terapia inicial, es necesario realizar una evaluación de la terapia inicial en un periodo de 6 semanas.

Así como ya se describió en el tratamiento en primera línea de la enfermedad multisistémica se basa en la asociación de vinblastina 6 mg/m² por vía intravenosa, bolso semanales durante 6 semanas, con prednisona 40 mg/m²/día por vía oral divididas en tres dosis durante 4 semanas y luego

disminuirla durante las siguientes 2 semanas. Después de las primeras 6 semanas de tratamiento, como se planteó anteriormente se debe reevaluar el estado de la enfermedad y continuar con el tratamiento que corresponda. Así se clasifica el estado de la enfermedad en ese momento como “Sin evidencia de enfermedad” en caso de completa resolución o regresión de la enfermedad (resolución de signos y síntomas); Enfermedad activa, que puede ser “progresión de la enfermedad” en caso de la progresión de signos y síntomas pero sin nuevas lesiones ó “enfermedad estable” en caso de que haya persistencia de signos y síntomas pero sin nuevas lesiones.

Por otro lado la definición de respuesta al tratamiento se considera: Buena respuesta cuando no hay evidencia de enfermedad (especialmente en los órganos de riesgo) pero con algún signo de enfermedad activa todavía presente en otros sitios, el tratamiento con vinblastina y esteroide debe continuarse durante otras 6 semanas con: vinblastina 6 mg/m² por vía intravenosa bolo semanal y prednisona 40 mg/m²/día por vía oral en tres dosis divididas durante 3 días a la semana. Uno o dos cursos intensivos de acuerdo con el cronograma antes mencionado y debe ser seguida por una terapia de mantenimiento para una duración total de hasta 12 meses con vinblastina 6 mg/m² por vía intravenosa bolo cada 3 semanas, y prednisona 40 mg/m²/día por vía oral en tres dosis divididas durante 5 días cada 3 semanas y 6 mercaptopurina en una dosis de 50 mg/m²/día.(11)

Dentro de los factores pronósticos más importantes se tiene a la edad (menor o mayor a dos años) y la afección multiórganica (hematológica, hepática y pulmonar) con una mortalidad entre el 10 y 20 %. Lahey y Lucaya. (12, 13, 14, 15). En el año del 2002 la Sociedad del Histiocito realizó un estudio preliminar en el cual encontró que los factores pronósticos más importantes en el Estudio del HCL II fue el involucro de órganos de riesgo y respuesta al tratamiento inicial a la semana 6. (16,17)

Lahey fue el pionero en determinar los factores pronósticos utilizados actualmente, sus variables demuestran la severidad de la extensión de la enfermedad y su riesgo de mortalidad. Un estudio similar realizado en el Hospital

Infantil de Sonora en 2003, incluyó 30 pacientes en los que su mayoría fueron niños mayores de 2 años, presentando en su mayoría disfunción de 1-2 órganos, cuando se observó disfunción orgánica de más de 5 órganos se encontró una mortalidad de 85%, con lo que se observó que la disfunción orgánica es el principal factor de mal pronóstico en el niño con Histiocitosis independientemente del tratamiento. (18,19)

Se describe un pronóstico de sobrevida a 10 años de 88% y 20 años 77% teniendo supervivencia libre de enfermedad en un 30% a los 15 años. (20) El pronóstico de sobrevida depende de dos factores fundamentales: la edad y la disfunción orgánica. Aunque alguna vez se pensó que a una edad de menos de 2 años presagiaba un pronóstico precario, los datos del estudio LCH-II mostraron que los pacientes de 2 años de edad o menos sin compromiso de órganos de riesgo alto tuvieron la misma respuesta al tratamiento que los pacientes de más edad. El compromiso de los huesos craneofaciales como el orbital, mastoides y los temporales, se relaciona con un aumento en el riesgo de diabetes insípida además de un aumento en la frecuencia de la deficiencia de la hormona pituitaria anterior y problemas neurológicos. La respuesta al tratamiento entre las 6 y las 12 semanas ha mostrado ser un factor pronóstico más importante que la edad, la respuesta general al tratamiento se ve afectada por la duración e intensidad del mismo.(20)

Existe una correlación entre la mortalidad y el número de órganos afectados; de tal forma que cuando 1 o 2 órganos están tomados, la mortalidad es del 10%, mientras que cuando más de 2 son los involucrados la mortalidad llega a ser hasta del 90%. (21)

En la serie descrita de 34 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, durante un periodo de seguimiento promedio de 3.48 años, el 20.5% de los pacientes murieron en un periodo inferior a tres años, de ellos, el 71.4% tenían enfermedad multisistémica. (22)

JUSTIFICACIÓN

La Histiocitosis de Células de Langerhans es una enfermedad que por algunos autores inicia a ser considerada como una neoplasia maligna, por lo tanto su tratamiento ha variado de manera importante. Actualmente la sociedad internacional del Histiocito ha puesto las bases para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y que reciban un tratamiento de acuerdo al riesgo. En el HPCMN Siglo XXI es necesario conocer cual es la supervivencia global de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans y cuales son los factores pronósticos en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HCL es una enfermedad con un comportamiento que puede ser mortal. En México se encuentra dentro de las 10 primeras neoplasias que se presentan en la edad pediátrica. En el HPCMN Siglo XXI en los últimos 10 años no se tiene información sobre pronóstico de los niños con Histiocitosis atendidos en este hospital, por lo que surgen las siguientes:

Pregunta de Investigación:

1. ¿Cuál es la supervivencia global a 5 años en niños con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los 2003 al 2013?
2. ¿Cuáles son los factores pronósticos relacionados a la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los 2003 al 2013?

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la supervivencia global a 5 años en niños con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los 2003 al 2013.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar los factores pronósticos relacionados a la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los 2003 al 2013?

HIPÓTESIS GENERALES

1. La supervivencia a 5 años en niños con Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es mayor a 70% y se relaciona con la edad de presentación y el compromiso de órganos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Servicio de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HPCMN SXXI).

Diseño del estudio: observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico: cohorte retrospectiva

Población de estudio: Niños con diagnóstico de Histiocitosis atendidos entre los años 2003 a 2013.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 17 años.
- Ambos géneros.
- Pacientes a quienes se realizó diagnóstico histopatológico de Histiocitosis clase I en este Hospital.
- Expediente completo para establecer el curso clínico de la enfermedad.
- Que hayan recibido tratamiento en este Hospital.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no hayan completado tratamiento en este hospital.
- Expediente clínico incompleto

Tamaño de muestra:

Se estimó que era necesario estudiar a 70 pacientes. El cálculo se realizó para para la comparación de 2 curvas (grupos) de supervivencia, tomando en cuenta los siguientes supuestos: Alfa: 0.05, Beta: 0.20.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Sobrevida global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente	Tiempo de vida de los pacientes luego del diagnóstico realizado por el servicio de patología de HPCMXXI	Dependiente	Cuantitativa discreta	Meses
Sobrevida con desarrollo de recaída	Es el retorno de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un periodo de mejoría.	Periodo entre la suspensión de tratamiento y presencia de recaída.	Dependiente	Cuantitativa discreta.	Meses
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente registrada en el expediente al momento del diagnóstico	Independiente	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Género registrado en el expediente.	Universal	Cualitativa nominal	Masculino Femenino

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Enfermedad multisistémica	Involucro de uno o más órganos	2 o más órganos o sistemas involucrados considerando los órganos de alto riesgo (médula ósea, hígado, bazo y pulmón)	Independiente	Cualitativa nominal	Si 2 o mas órganos
Respuesta al tratamiento a la semana 6	Resolución de la enfermedad a la semana 6 de tratamiento	Resolución de signos y síntomas a la semana 6 de tratamiento.	Independiente	Cualitativa nominal	Sin evidencia de enfermedad
Enfermedad unisistémica	Involucro de un solo órgano (que no involucre órganos de riesgo)	Un órgano/sistema involucrado (uni o multifocal): Hueso: unifocal(hueso único) o multifocal (>1 hueso) piel	Independiente	Cualitativa nominal	Presencia de órgano afectado Ausencia de órgano afectado

Descripción General del Estudio

1. El inicio del estudio será a partir de la autorización por el Comité Local De Investigación En Salud.
2. Se identificará en la base de datos de la consulta externa Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría aquellos pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans por cuadro clínico y estudio histopatológico.
3. Posteriormente se procederá a revisar los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, vaciando los datos obtenidos del mismo a una hoja de recolección de datos. (Anexo 2)
4. Todos los datos se registrarán en una base de datos para su posterior análisis estadístico.
5. Al término, se realizará el escrito de los resultados finales para elaboración de tesis correspondiente.

Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva: Los datos se presentan de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cuantitativas se presentarán como mediana y valores mínimo y máximo. Las variables nominales como frecuencias simples y porcentajes.

Estadística inferencial: Se elaboraron curvas de supervivencia de acuerdo a método actuarial.

La comparación entre curvas se realizo con el estadístico Log-rank.

Los análisis se llevarán a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud artículo 17 el estudio corresponde a un protocolo de investigación sin riesgo, ya que solamente se consultarán los expedientes de los pacientes; por la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requiere consentimiento informado.

Toda la información referente a la identidad del paciente no se revelará ni divulgará. Antes inicio del estudio, el proyecto será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Médico residente de la especialidad de Pediatría, quien se encargará de la identificación, captación y recolección de los datos, durante el tiempo en el que realice el presente protocolo. Asesores para la conducción apropiada del proyecto.

Recursos materiales: se empleara papel y lápiz para recolección de datos y computadora para la captura de los mismos.

Recursos financieros: no se requieren; los gastos que pudieran generarse durante la realización del estudio serán absorbidos por los investigadores.

RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron 38 pacientes de los cuales 2 fueron eliminados del estudio por no contar con el expediente clínico completo. Un total de 36 pacientes fueron estudiados.

De los 36 pacientes 20 (55.6%) fueron del sexo masculino y 16 (44.4%) del sexo femenino, con una relación hombre: mujer de 1.2:1 a favor del sexo masculino.

La distribución por edad con una mediana de 20 meses (4 – 92 meses). La afección por órganos fueron los siguientes: 32 (88.9%) tuvieron afección a hueso, 17 (47.2%) a piel, 10 (27.8%) a médula ósea, Hígado 10 (27.8%), pulmón 5 (13.9%), ganglio 17(47.2%) respectivamente. Se encontró que 8(22.1%) pacientes presentaron enfermedad unisistémica y 28 (77.7%) tuvieron enfermedad multisistémica. (**Tabla 1**).

Tabla No.1

Variable	
Edad	20 meses (4-92) m
Sexo	F 16 (44.4%) M 20 (55.6%)
Afección	Hueso 32 (88.9%) Piel 17(47.2%) Ganglio 17 (47.2%) Médula ósea 10 (27.8%) Hígado 10 (27.8%) Pulmón 5 (13.9%)
Enfermedad	Unisistémica 8 (22.1%) Multisistémica 28 (77.7%)

Se analizaron los grupos de manera independiente de acuerdo a los factores pronósticos de Lahey y a la sociedad internacional del Histiocito, de acuerdo a edad, número de órganos involucrados y si eran órganos de alto o bajo riesgo, con respecto al grupo de menores de 2 años fueron 24(66.6%), de los cuales 22(91.6%) con enfermedad multisistémica y 2(8.3%) enfermedad unisistémica, el número de órganos afectados son: 1-2 en 14(54.1%), 3-4 en 5(25%) y 5-6 en

6(20.8%), se presento afección a órgano de alto riesgo en 11(45.8%) pacientes y de bajo riesgo 13(52%). (**Tabla 2**)

Tabla No. 2

Pacientes menores de 2 años (N=24)		
Enfermedad multisistémica	22	91.6%
Enfermedad unisistémica	2	8.3%
Numero de órganos involucrados	1-2 (13)	54.1%
	3-4 (6)	25%
	5-6 (5)	20.8%
Órgano de alto riesgo	11	45.8%
Órgano bajo riesgo	13	52%

En cuanto a los pacientes mayores de 2 años fueron 12(33.3%) de los cuales 5(41.6%) con presentación multisistémica y 7(58.3%) enfermedad unisistémica, el numero de órganos afectados son: 1-2 en 9(75%), 3-4 en 3(25%) y 5-6 (0), se presento afección a órgano de alto riesgo en 3(25%) pacientes y de bajo riesgo 9(75%). (**Tabla 3**).

Tabla No. 3

Pacientes mayores de 2 años (N=12)		
Enfermedad multisistémica	5	41.6%
Enfermedad unisistémica	7	58.3%
Numero de órganos involucrados	1-2 (9)	75%
	3-4 (3)	25%
	5-6	
Órgano de alto riesgo	3	25%
Órgano de bajo riesgo	9	75%

Respecto a la respuesta al tratamiento de primera línea a la semana 6 de tratamiento, 25 (69.4%) pacientes tuvieron respuesta favorable, 10 (27.3%) sin respuesta favorable y solo se reportó 1 (2.7%) paciente que tuvo abandono del tratamiento a la semana 6.

De los 36 pacientes, 20 (55.5%) presentaron recaída y 16 (44.4%) no la presentaron, reportando una supervivencia global a 5 años de 91.6% y la supervivencia con presencia de recaída (**Tabla No.4**)

Tabla No.4

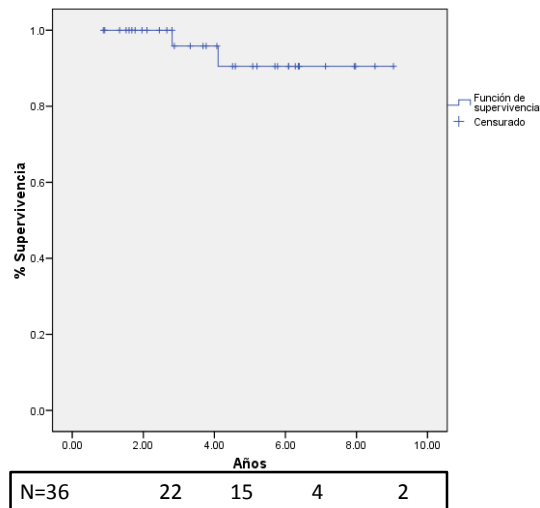
Respuesta a las 6 semanas de tratamiento	Si 25 (69.4%) No 10 (27.8%) Abandono 1(2.7%)
Recaída	Si 20 (55.6%) No 16 (44.4%)
Supervivencia global	91.6%
Supervivencia con desarrollo de recaída	90%

De los pacientes que se encontraban en tratamiento, 2 pacientes fallecieron. El primer paciente dentro del grupo de alto riesgo multisistémica, se le realizó trasplante de hígado y presento rechazo a injerto y choque séptico secundario. El segundo paciente también pertenecía al grupo de alto riesgo multisistémico por progresión de la enfermedad.

A continuación se describen los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de acuerdo al análisis de las curvas del método actuarial.

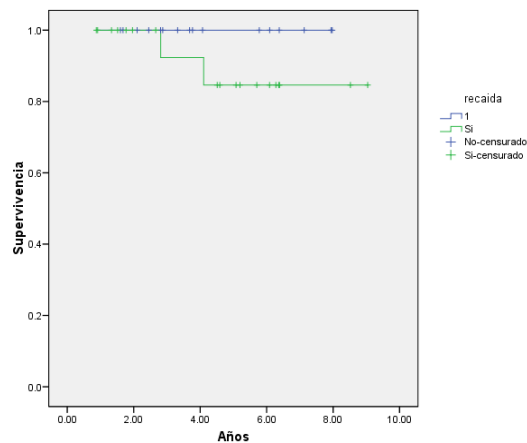
La supervivencia global a 5 años fue del 94% (N=36).

Fig. 1. Supervivencia global de 36 niños con Histiocitosis de Langerhans



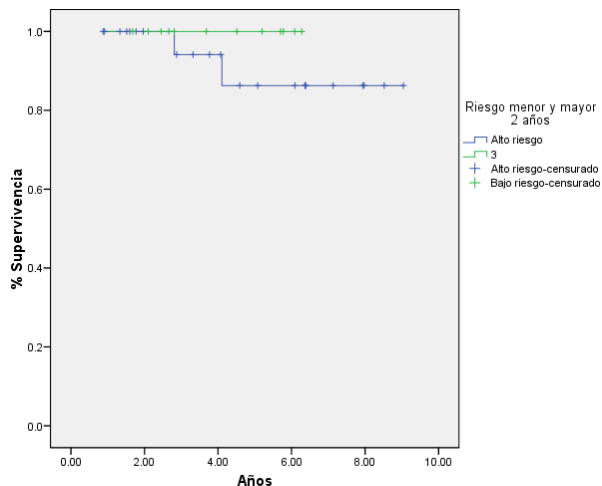
La supervivencia con desarrollo de recaída a 5 años fue del 90% P=0.024. (Fig.2)

Fig. 2. Supervivencia con desarrollo de recaída de niños con Histiocitosis de Langerhans.



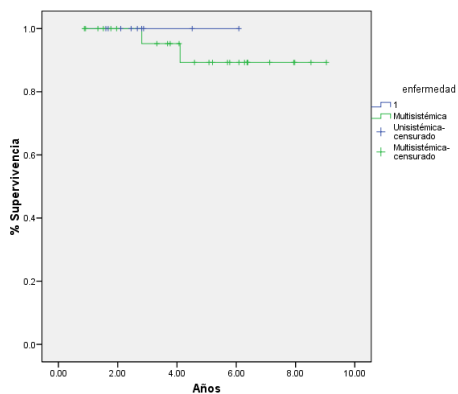
Se encontró que la probabilidad de supervivencia de acuerdo a la edad menor de 2 años de 91.6% en comparación del 100% de los pacientes que tienen más de 2 años. $P= 0.34$ (Fig.3)

Fig. 3. Supervivencia de niños con histiocitosis de Langerhans, de acuerdo a la edad (mayor y menor de 2 años).



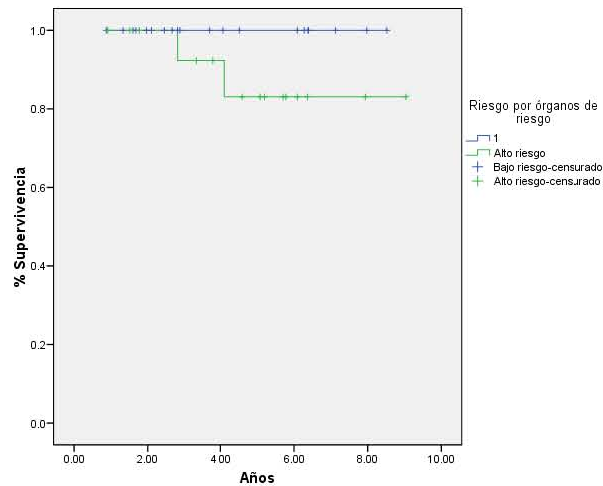
De acuerdo a la presentación de la enfermedad se encontró que los pacientes que presentaron enfermedad multisistémica tienen una supervivencia a 5 años del 92% en comparación con el 100% de los pacientes que tuvieron enfermedad unisistémica. $P= 0.60$ (fig.4)

Fig. 4. Supervivencia de niños con Histiocitosis de Langerhans, con enfermedad unisistémica y multisistémica



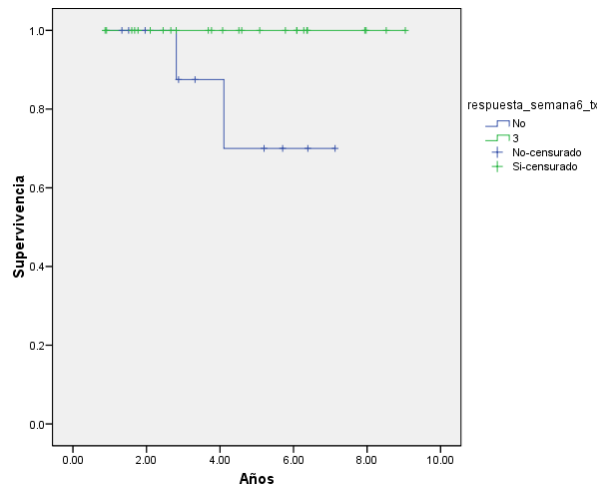
La supervivencia a 5 años que se describe en relación al involucro de órganos de riesgo considerando como órgano de riesgo (hígado, pulmón y medula ósea), es del 87% en comparación con el 100% de los pacientes que no presentaron afección a órgano de riesgo. P= 0.20 (Fig.5)

Fig. 5. Supervivencia de niños con Histiocitosis de Langerhans, de acuerdo a involucro de órganos de mayor riesgo.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con respuesta al tratamiento oncológico en las primeras 6 semanas fue del 81%, $P= 0.03$. (Fig.7)

Fig. 7. Supervivencia de niños con Histiocitosis de Langerhans, de acuerdo a la respuesta al tratamiento en primera 6 semanas.



Se analizo por separado la supervivencia a 5 años de los niños menores de 2 años en relación con la presentación de enfermedad multisistémica y unisistémica y con el numero de órganos afectados, con afección unisistémica se reporta una supervivencia de 100% y con enfermedad multisistémica se reporta supervivencia de 85% (**fig.8**). En relación con el numero de órganos afectados 1-2 encontramos una supervivencia del 100% y con más de 3 órganos involucrados se reporta una supervivencia del 78%. (**Fig.9**)

Fig. 8. Supervivencia de niños con Histiocitosis de células de Langerhans menores de 2 años con enfermedad (unisistémica vs. multisistémica).

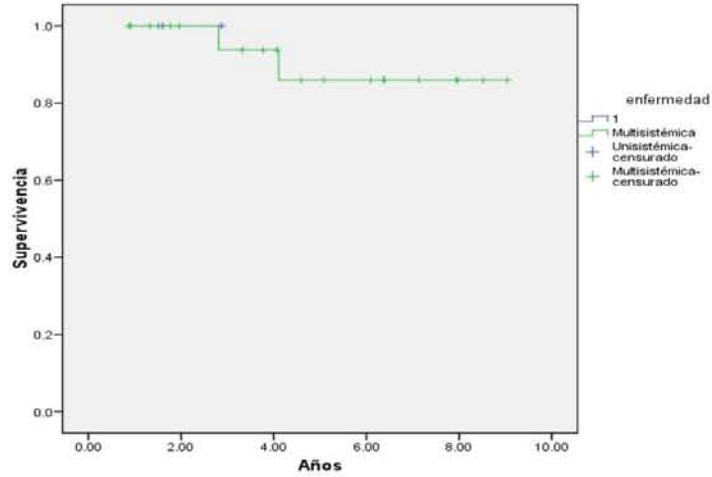
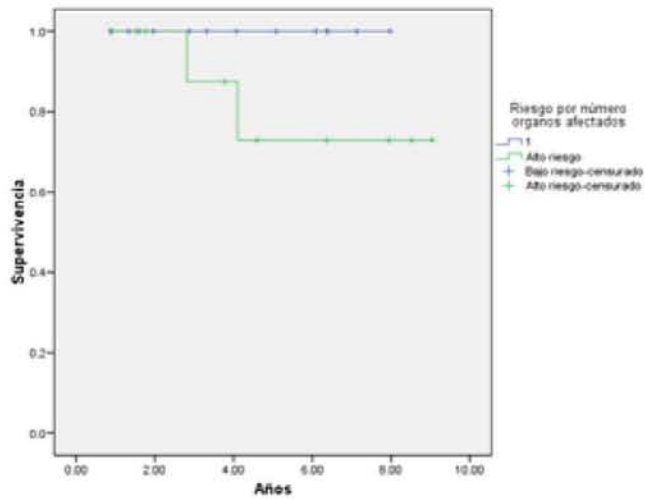


Fig. 9. Supervivencia de niños con Histiocitosis de Células de Langerhans menores de 2 años, de acuerdo con número órganos afectados 1-2 y mas 3 órganos.



DISCUSION

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) forma parte de un grupo de enfermedades que se caracterizan por proliferación, acumulación e infiltración localizada o generalizada de células del sistema mononuclear fagocítico. Puede ser manifestada por una lesión localizada del hueso de regresión espontánea o desorden multisistémico de evolución fatal.

Lahey propuso una escala de afección visceral y de la diseminación de la enfermedad con relación al pronóstico, la edad en el momento del diagnóstico y del cuadro clínico inicial; los niños con menos de 2 años de edad y disfunción hepática, pulmonar o de la médula ósea, tiene mal pronóstico. A pesar que la clasificación propuesta por Lahey de factores pronósticos es de 1981 es la que considera vigente hasta la actualidad, se describen estudios como el realizado por Willis y colaboradores en donde utilizan de base a la presentación clínica como el compromiso a piel, enfermedad monostótica, poliestótica o multisistémica, sin embargo no se han mostrado tanta utilidad por su falta de reproducibilidad. Existe correlación lineal entre mortalidad y el número de órganos afectados, los pacientes con enfermedad localizada en hueso, ausencia de disfunciones y el patrón histológico con fibrosis y necrosis tienen un excelente pronóstico.

Carstensen H, describió una relación 1:1 (Hombre: Mujer) de la presentación de la Histiocitosis.

Rendón G, en un estudio retrospectivo realizado en Sonora incluyendo 30 pacientes con HCL donde encontró una distribución por sexo 1.2: 1 a favor del sexo femenino. (17) En nuestra población estudiada encontramos que 16 (44.4%) fueron mujeres y 20 (55.6%) hombre, con una relación de 1.2:1 con predominio para el sexo masculino; la cual coincide con lo reportado por Zapata M, en un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en donde se describe una relación hombre-mujer de 1.3:1 a favor del sexo masculino.

La edad de presentación que Carstensen H. describió fue de 30 meses, en nuestro estudio encontramos una mediana de presentación de 20 meses con un mínimo de edad de 4 meses y máximo de 92 meses; Zapata M. reporta una distribución por edad de 1 a 221 meses y promedio de 31 meses. (4) Es

importante destacar que 24 pacientes fueron de alto riesgo por edad menor de 2 años y solo 12 pacientes fueron mayores de 2 años. En el estudio realizado por Zapata M. y colaboradores reportan que el 80% de su población estudiada fue menor de 3 años y el 26% menor de 1 año.

Con relación al sitio de afección de la enfermedad se encontró similitud en los órganos afectados con respecto a los reportes internacionales y nacionales en donde el órgano más dañado es el hueso, seguido de la piel y posteriormente órganos del sistema fagocítico mononuclear. (4) El sitio de afección ósea predominante que encontramos en nuestros pacientes fue el cráneo en 24(75%) pacientes en lo que hace de gran importancia conocer ya que es de relevancia clínica para sospechar el diagnóstico de HCL. Como lo encontrado por Zapata M, en el estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría.

También se analizaron los factores pronósticos descritos en la literatura y propuestos por Lahey en los sitios de afección de alto riesgo encontrando en nuestra población estudiada afección a medula ósea de 27.8%, hígado 27.8%, pulmón 13.9%, según los reportes publicados por Zapata M, en su muestra estudiada encontró que el 31.4% presentó disfunción de medula ósea, seguido de la hepática en 12.9% y pulmonar en 5.4%. (4)

Respecto a la presentación de la enfermedad unisistémica encontramos que de los 36 pacientes estudiados en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI se presentó en 8(22.1%) y la enfermedad multisistémica en 28(77.1%), lo cual se correlaciona con lo reportado en un estudio realizado por la Universidad Nacional de Colombia en donde se reporta para enfermedad unisistémica 33% de los pacientes con diagnóstico de HCL y el 67% en enfermedad multisistémica.

La supervivencia global a 5 años de enfermedad se observa en un 94%. Gardner y colaboradores reportan una supervivencia de 84% a 5 años en la población estudiada; al comparar nuestros resultados se observa una mayor supervivencia, lo cual se puede considerar ya que a pesar de tener enfermedad multisistémica predomina la afección de solo 1 a 2 órganos, lo cual de acuerdo a la mortalidad según Lahey se

considera que de 1-2 órganos la mortalidad es de 0%, 3-4 órganos 35%, 5-6 órganos 60%, 7-8 100%.

En algunas series como en la descrita por Garden et al. tuvieron buena respuesta a la semana 6 de tratamiento en un 63%, ellos encontraron que al igual que en nuestro estudio la persistencia de la enfermedad activa después de la semana 6 de tratamiento es el factor pronóstico en segundo de importancia.

CONCLUSION

- La supervivencia global a 5 años fue del 94%.
- Existe relación entre la sobrevida global con la respuesta a tratamiento oncológico a las 6 semanas siendo estadísticamente significativa en nuestro estudio.
- Los pacientes menores de 2 años tuvieron mayor afección multisistémica pero con involucro solo de 1-2 órganos de bajo riesgo, lo cual probablemente sea lo que eleve la supervivencia en nuestra población en comparación a otras series.
- La supervivencia libre de enfermedad fue de 4.3 años.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO - JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	XXX			
REGISTRO DEL PROTOCOLO		XXX		
REGISTRO DE PACIENTES			XXX	
RECOPILOCIÓN DE DATOS			XXX	
ANÁLISIS DE DATOS			XXX	
ELABORACIÓN DE TESIS			XXX	XXX
PRESENTACIÓN TESIS				XXX

BIBLIOGRAFIA

1. Annels NE y Maarten ER. Langerhans Cell Histiocytosis - Clinical and Research Update. 2007: SIOP Conference - International Society of Paediatric Oncology Mumbai, India. Págs 100-5.
2. Egeler M. The Langerhans Cell Histiocytosis x files Revealed. *Br J Hematol.* 2002; 116: 3-9.
3. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark, 1975-89. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:387- 21388.
4. Zapata TM, Leal LC, Rodriguez JR, Rivera LR. Histiocitosis de Celulas de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños en el instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60: 70-8.
5. Bechan G, Meeker A, De Marzo A, Et al. Telomere length shortening in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 2007; 140: 420- 428.
6. GI Bechan, RM Egeler, RJ Arceci. A Survey of Cell Biology. *Biology of Langerhans Cells and Langerhans Cell Histiocytosis. Internat Rev Cytology.* 2006; 254:1–43.
7. Broadbent V, Egeler M, Nesbit M. Langerhans Cell Histiocytosis- Clinical and Epidemiological Aspects. *Br J Cancer.* 1994; 70: S-11-S16.
8. Evaluation and treatment guidelines. Histiocyte Society. April 2009
9. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60:175-84.
10. Favara B, Jaffe R. The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer.* 1994. 70: S17-S23.
11. Writing group of the Histiocyte society. Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. 2002.

12. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans Cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Ped Oncol*. 2001; 37: 1-7.
13. Lahey ME, Histiocytosis X. An analysis of prognostic factors, *J Pediatr* 1975; 87: 184-189.
14. Satter E, High W. Langerhans Cell Histiocytosis: a Review of the Current Recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25: 291-295.
15. Osses AR, Gonzalez BS, Aguirre ZM, et al. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar: Caso clínico. *Rev Med Chile* 2011; 139: 230-235.
16. LCH-III PROTOCOL—2ND VERSION. Histiocyte Society 2002
17. Rendon GH, Covarrubias EG, Beltran SM. Factores pronósticos en histiocitosis de células de Langerhans. Reporte de 30 casos. *Bol Clin Hosp Edo Son* 2003; 20:89-95.
18. Vizcaya M. Histiocitosis X o de células de Langerhans. A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol* 2005;17:103-106.
19. Navarro L, Peña N. Histiocitosis X. *Rev Soc Bol Ped*. 2001; 40:70-72.
20. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans's cell histiocytosis. *J. Pediatr* 2001; 138: 728-34
21. Svarch E, Arteaga R, Pavon V, et al. Las Histiocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001; 17: 151-63.
22. Toro A, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009; 17:33-44.
23. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al.: Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 121 (25): 5006-14, 2013.

ANEXO 1

DEFINICION Y ABREVIATURAS	
Factor pronostico	Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación o la probabilidad de que la enfermedad recurra.
Factor de riesgo	Condición particular que incrementar la posibilidad de desarrollar una patología. Algo que puede aumentar la probabilidad de padecer una enfermedad.
Vigilancia	Observación detallada de la afección de un paciente sin administrarle ningún tratamiento.
Remisión completa o respuesta completa	Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. No siempre significa que se haya curado.
Remision parcial o respuesta parcial	Disminución del tamaño de un tumor o en el grado del cáncer en el cuerpo en respuesta al tratamiento.
Recaida	Retorno de una enfermedad o de los síntomas y signos de una enfermedad después de un periodo de mejoría.
Supervivencia	Periodo a partir de la fecha del diagnostico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta el final de la vida.
FUENTE: National Cancer Institute.	
HCL	Histiocitosis de Células de Langerhans
CMN	Centro Médico Nacional
HPCMN	Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional

