



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y  
EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON  
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS  
TRATADOS CON EL PROTOCOLO NACIONAL EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ ANTONIO LEÓN ESPITIA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS,  
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON  
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS TRATADOS CON EL  
PROTOCOLO NACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

---

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

---

**DR. ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

---

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO  
TUTOR DE TESIS**

---

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS  
CO-TUTOR DE TESIS**

---

**DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY  
CO-TUTOR DE TESIS  
ASESOR METODOLÓGICO**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	15
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	16
HIPÓTESIS .....	17
OBJETIVO GENERAL .....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	17
MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES .....	19
RESULTADOS .....	25
DISCUSIÓN .....	30
RECURSOS .....	32
FINANCIAMIENTO .....	32
CONFLICTO DE INTERESES .....	33
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	33
CÁLCULO DE LA MUESTRA .....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	34
ASPECTOS ÉTICOS .....	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	35
ANEXO I: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	36
ANEXO II: PROTOCOLO NACIONAL PARA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS .....	40

ANEXO III: DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS .....	45
BIBLIOGRAFÍA .....	46

## ANTECEDENTES

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) comprende un grupo de entidades patológicas que tienen en común la proliferación de células del sistema mononuclear y que presentan lesiones formadas por células de características similares a las de la célula de Langerhans en la piel.

La primera descripción de HCL se realizó por el Dr. Thomas Smith en 1865. Él describió un niño de cuatro años de edad que murió a causa de tosferina y en la autopsia se revelaron lesiones eritematosas en piel y severas lesiones destructivas en cráneo. En 1868 Paul Langerhans describe en la epidermis una célula dendrítica no pigmentada que se consideró deriva de la médula ósea y representa la terminación periférica del sistema inmune.

En 1893, Alfred Hand en Philadelphia describe un caso de un niño de tres años de edad con exoftalmos, poliuria y polidipsia, aunque inicialmente la impresión diagnóstica fue de tuberculosis, en 1921 corrigió este diagnóstico. En 1915 Arthur Schüller describe dos niños con similares resultados sin la evidencia de tuberculosis. En 1920 Henry A. Christian describe una triada que consistía en lesiones craneales, diabetes insípida y exoftalmos. Este síndrome completo incluía visceromegalias y lesiones en la piel lo que actualmente se conoce como enfermedad de Hand-Schüller-Christian. (1)

William T. Green y Sidney Farber en 1942 vincularon el granuloma eosinofílico con la enfermedad de Letterer-Siwe y Hand-Schüller-Christian en base a los patrones histológicos casi idénticos.

En 1953 Liechtenstein observa que el componente subyacente de las manifestaciones era el histiocito, tras esta observación ha seguido el reconocimiento de muchos síndromes definidos por separado como entidad única de la enfermedad (ver cuadro 1). (2)

La HCL es una enfermedad poco frecuente, aproximadamente con una incidencia de 5 casos por millón en menores de 15 años, en el 2004. Se observa con mayor frecuencia en menores de tres años sin predominio de sexo. (3,10)

Los histiocitos: macrófagos y células dendríticas forman parte del sistema mononuclear fagocítico, antiguamente denominado por Aschoff sistema retículo endotelial. Ambas líneas celulares se originan de la médula ósea de un progenitor común pluripotencial hematopoyético. Las características fenotípicas de estas células dependen de citoquinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), interleucina 3 (IL 3), interleucina 4 (IL 4). Cada tejido adquiere un macrófago que recibe un nombre específico dependiendo de su localización: histiocito, macrófago, célula

de Kupffer, osteoclasto. Todas estas células muestran expresión de enzimas lisosomales: CD68, CD11c, CD14 y CD163. (4)

Las células dendríticas derivan fundamentalmente de un precursor CD 34+ que da lugar a una línea celular que expresa CD45RA, y esta a su vez da lugar a dos líneas celulares que se diferencian por la expresión de CD10 de donde se derivan los linfocitos y las células dendritas linfoides y de las CD10 negativas se derivan progenitores mieloides que darán lugar a los monocitos y macrófagos y de estos las células dendríticas mieloides. (4-5)

Las células histiocíticas tienen 3 funciones principales: actividad fagocitaria capturando partículas sólidas y microorganismos, forma parte del desarrollo de la respuesta inmune elaborando mediadores (IL 1) y promoviendo la proliferación y transformación de las células linfocitarias vecinas mediante el inicio y desarrollo de la respuesta inmune, y por último secreta hidrolasas, lisozimas, prostaglandinas, activador de plasminógeno, fracción del complemento, inhibidores de proteasas endógenas, etc. (5)

Los fagocitos poseen receptores que reconocen patrones estructurales asociados a agentes patógenos e inducen la endocitosis, opsonización y lisis mediada por el complemento. Si este proceso tiene lugar de una forma incorrecta, se produce inflamación tisular, vasculitis y el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, ya que los macrófagos activados liberan gran cantidad de citocinas. (5,6,7)

### **Epidemiología**

La incidencia de HCL se ha estimado de 2 -10 casos por millón en niños menores de 15 años. La edad media de presentación es de 30 meses y no tiene relación con el sexo. (8)

En EU se presentan aproximadamente 1200 casos nuevos por año, en México se realizó una serie en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) donde se encontraron 224 casos con diagnóstico anatómico-patológico de HCL a lo largo de 29 años, es decir, 7.7 nuevos casos por año. La distribución por género fue de 43.3 % de género femenino y 56.7% del sexo masculino con una relación hombre:mujer de 1.3:1. El promedio de edad al diagnóstico fue de 31 meses, con un espectro de 1 a 221 meses. (9)

### **Etiopatogenia**

Se desconoce la causa exacta por la que se desarrolla la HCL. Existen diferentes teorías sobre el desarrollo de esta enfermedad, una de ellas es la pérdida de heterocigosidad en los loci de los genes supresores de tumor, sin embargo esta teoría no ha sido confirmada. (6,7,8) Por otra parte se ha comprobado que en la génesis de la enfermedad existe una disregulación

inmune donde las células CD207+, permanecen fenotípicamente inmaduras provocando la producción de citocinas proinflamatorias y la consecuente actividad de células mieloides inmaduras. <sup>(10)</sup> No se ha identificado algún estímulo inmunológico específico que desencadene la enfermedad. Se ha sugerido que el virus del Epstein-Barr es la causa de la enfermedad e inclusive se ha relacionado con otros de la familia Herpes virus 6 y 9, virus del herpes simple y parvovirus. <sup>(3,10)</sup>

La etiología de la HCL sigue siendo desconocida, algunos estudios epidemiológicos han establecido factores de riesgo como la raza blanca e hispanos. Un estudio realizado por Venkatramani et al. del tipo casos y controles, eligió 60 pacientes con HCL y 150 niños al azar como controles no relacionados entre 2007-2009. Se les aplicó un cuestionario a todos con 22 preguntas por un entrevistador acerca de fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, género, lugar de origen, grupo étnico, historia familiar de cáncer de tiroides, exposición a cigarro ó alcohol, ocupación de los padres a pesticidas, infecciones maternas en el embarazo e historia de infecciones en menores de un año. Se encontró que causas como la exposición al humo de cigarro y alcoholismo durante el embarazo fueron controvertidas. Se sabe que una mayor exposición a contaminantes del aire y productos químicos juegan un papel importante para el desarrollo de esta enfermedad. La hipótesis de que podría haber asociación entre la exposición a ciertas partículas ambientales y ocupacionales como pesticidas, metales, polvo de madera y granito en el desarrollo de la HCL aún esa siendo estudiada en pacientes hispanos. <sup>(12)</sup>

Se ha considerado etiología infecciosa (vírica), neoplásica (por su capacidad para infiltrar y destrucción tisular) e inmunológica (por la expresión y elevada producción de diferentes citoquinas) lo que explica la predilección de la HCL por algunas localizaciones.

Las células de Langerhans expresan varios antígenos de leucocitos y macrófagos que incluyen el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I (HLA- A,B, C), CMH clase II (HLA-D), CD1a, CD1b, CD18 (b2 integrina), CD29 (b1 integrina), CD45, CD25 y CD4. También expresan proteína S-100, vimentina, E-caderina, y la molécula de adhesión intercelular ICAM- 1.<sup>(13)</sup>

### **Clasificación de las Histiocitosis**

En 1985 la Sociedad Internacional del Histiocito, propuso una nueva clasificación de la Histiocitosis infantil y las agrupa en 3 clases:

Clase I: incluye la HCL, antiguamente denominada Histiocitosis X.



Clase II: incluye la linfocitosis hemofagocítica, Histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dofman), el xantogranuloma y el reticulohistiocitoma.

Clase III: Histiocitosis malignas y los linfomas histiocitarios.

En 1997 se reclasificó por el comité de enfermedades histiocíticas de la OMS y la sociedad del Histiocito<sup>(11,13)</sup> catalogando en los siguientes grupos:

- 1) Enfermedades relacionadas con las células dendríticas, como la HCL y el xantogranuloma juvenil.
- 2) Enfermedades relacionadas con los macrófagos como la linfocitosis hemofagocítica y la enfermedad de Rosai-Dofman.
- 3) Enfermedades malignas de los histiocitos, como la Leucemia monocítica y el sarcoma histiocitario.

*Cuadro 1. Tipos de Histiocitosis*

ENFERMEDAD	EDAD	COMPROMISO CUTÁNEO	HALLAZGOS CLÍNICOS	CURSO	PRONÓSTICO
<i>Letterer Siwe</i>	50% < 6 meses  <2 años	90-100%	Fiebre, pérdida de peso, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, lesiones óseas y pulmonares	Agudo	Tasa de mortalidad aprox. 50-66%
<i>Hand- Schüller Christian</i>	2-6 años	50%	Lesiones óseas osteolíticas, diabetes insípida, exoftalmos, otitis	Sub-agudo a crónico	Tasa de mortalidad aprox. 50%
<i>Granuloma eosinófilo</i>	5-30 años	<10%	Lesiones óseas ó cutáneas solitarias	Crónico	Favorable
<i>Hashimoto Pritzker</i>	Congénita	100%	Solo lesiones cutáneas. No hay lesiones mucosas. Ausencia de hallazgos sistémicos.	Auto-resolutivo en un período de 3-4 meses	Excelente

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la histiocitosis dependen del sitio de infiltración, la edad en que se presenta y los órganos afectados.<sup>(14)</sup> Puede manifestarse desde una lesión ósea única encontrada como hallazgo, ó iniciar con múltiples manifestaciones sistémicas que puede tornarse grave, principalmente en lactantes.

Es habitual el inicio desde la infancia temprana de manifestaciones cutáneas, además de otitis medias de repetición, el dato inicial puede ser únicamente dermatitis seborreica o dermatitis del pañal y posteriormente agregarse otros datos sistémicos que ayudan al diagnóstico. <sup>(13,14,15)</sup>

En un estudio realizado en Turin Italia de 1968 al 2009, se enrolaron pacientes con diagnóstico de HCL, en total 129 pacientes fueron incluidos, 74% de los pacientes tenían afección monosistémica y 26% multisistémica, la media de edad fue de 4 años, todos los pacientes habían sido tratados con los regímenes actuales de tratamiento. En este estudio describen los sitios afectados en orden de frecuencia: hueso 72-80%, piel 60-70%, hígado 35%, bazo y ganglios 30-40%, médula ósea 30%, infiltración a SNC 5%. La afección más frecuente a nivel de SNC fue la hipófisis manifestado por diabetes insípida en 20% de los pacientes, y en un 3 a 5% hay alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y menos frecuente cerebelo. La supervivencia fue de 93% a 10 años de seguimiento. <sup>(15)</sup>

Lahey en 1962 propuso una escala de afección visceral, evaluando la disfunción orgánica a nivel medular, hepático y pulmonar (cuadro 2). <sup>(16)</sup>

*Cuadro 2. Criterios de Lahey*

Disfunción medular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia: Hemoglobina &lt; 10mg/dl</li><li>• Leucopenia: Leucocitos &lt; 4000 células por mm<sup>3</sup></li><li>• Neutropenia: neutrófilos &lt; 1500</li><li>• Trombocitopenia: plaquetas &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></li></ul>
Disfunción Hepática
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoproteinemia &lt; 5.5g/dl o albúmina &lt;2.5 g/dl</li><li>• Edema, ascitis</li><li>• Hiperbilirrubinemia no atribuible a hemólisis</li></ul>
Disfunción pulmonar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Disnea</li><li>• Taquipnea</li><li>• Cianosis</li><li>• Tos</li><li>• Derrame pleural</li></ul>

De acuerdo a los órganos afectados y la extensión de la enfermedad se clasifica a la HCL en tres grupos de riesgo:

1. Enfermedad multisistémica con uno o más órganos de riesgo afectados (hígado, bazo, pulmón y sistema hematopoyético).
2. De bajo riesgo. Enfermedad multisistémica sin órganos de riesgo afectados.
3. Enfermedad ósea multifocal y sitios especiales: vertebras con afección de tejido blando intraespinal, lesiones de SNC, órbitas, temporal, esfenoideas, cigomático, etmoides, maxilar.

El grupo de estudio de Histiocitosis inicialmente realizó un estudio retrospectivo de 1983 a 1993 y posteriormente prospectivo en donde se incluyeron pacientes de grupo de LCH II y LCH III; 1236 pacientes fueron incluidos en la base de datos, pero solo 176 (14%) tenían disfunción de la glándula pituitaria de los cuales 174 (98%) cursaron con diabetes insípida (DI); 50 casos (28%) de DI se diagnosticaron simultáneamente con involucro extrapituitario, seguido por involucro pituitario en 98 pacientes (57%) y solo 26 (15%) pacientes tuvieron diagnóstico aislado. En total se presentó DI en 4% de los pacientes al momento del diagnóstico, 7% ocurre concomitante con otra localización y 14% ocurre después del involucro extrapituitario. Otras anomalías endócrinas se describen en este estudio como la deficiencia de gonadotropina, panhipopituitarismo, deficiencia de hormona de crecimiento y tiroidea y síndrome hipotalámico. (17)

La sociedad del histiocito estableció características histopatológicas para realizar el diagnóstico definitivo obtenido de biopsia excisional o curetaje óseo:

- a) Gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica (en forma de raqueta o de bastón)
- b) Tipaje de las células lesionales para antígeno CD1a (Antígeno OKT6)
- c) Neuroproteína S-100.

Para la estadificación adecuada por grupos de riesgo es necesario realizar estudios de extensión, y clasificar de acuerdo al órgano afectado. En base a la extensión de la enfermedad y el grupo será el tratamiento establecido.

Inicialmente se deben realizar estudios completos de citometría hemática para descartar la disfunción hemática, además de ferritina, hierro, transferrina, pruebas de función hepáticas y renales. Además radiografía de tórax y serie ósea metastásica para valorar el involucro óseo, y posteriormente un gammagrama óseo. En pacientes con afección multisistémica o involucro a órganos de riesgo se debe realizar aspirado y biopsia de médula ósea. En caso de sospecha de afección pulmonar, está indicada una tomografía computarizada (TC) de tórax. (18)

En nuestro país se ha establecido un protocolo nacional para el tratamiento de la HCL de acuerdo a los grupos de riesgo. Se basa principalmente en antimetabolitos como el metotrexate (MTX), alcaloides de la vinca

principalmente vinblastina (VBL) y el uso de esteroide como prednisona (PDN). El tratamiento consiste en curso de inducción y posteriormente fase de mantenimiento, con un promedio de 24 a 52 semanas de tratamiento total (Ver anexo II).<sup>(18)</sup>

Aquellos pacientes con enfermedad que fallan después de dos cursos de quimioterapia con mala respuesta de las lesiones o persistencia de la disfunción de órgano afectado se consideran con enfermedad refractaria a tratamiento.<sup>(19)</sup> En estos pacientes lo recomendable es intensificación del tratamiento o cambio de esquema de quimioterapia. En el caso del protocolo nacional se considera refractariedad a tratamiento posterior a haber recibido 2 cursos de inducción a la remisión que es igual a 12 semanas de tratamiento.

Se han usado diversos agentes de quimioterapia solos o combinados para el tratamiento de la HCL, desde hace más de 20 años se han utilizado combinaciones con citarabina (ARAC), vincristina (VCR) y PDN. La justificación de utilizar ARAC en un inicio fue contra un posible agente viral como causa de la HCL, la VCR fue dada por sus propiedades y efectos anti-mitóticos y la PDN se administró con el fin de minimizar el proceso inflamatorio y la reacción autoinmune. (Ver anexo II) <sup>(20)</sup>

La sociedad del Histiocito desde 1991 ha realizado diversos estudios para el tratamiento de la HCL: el LCH I, II, III y actualmente el IV se está llevando a cabo. En el LCH I se inició con 148 pacientes no tratados previamente por HCL, la aleatorización fue para recibir un curso de 24 semanas de vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> IV semanal ó etopósido (VP16) 150mg/m<sup>2</sup> IV por 3 días cada 3 semanas, junto con un pulso inicial de esteroides ambos. En el LCH II se formaron dos grupos de acuerdo a la afección sistémica intensificando el tratamiento en estos. Se designo un brazo A el cual consistía en 6 semanas con PDN diaria y VBL semanal seguida de 18 semanas con 6-mercaptopurina (6MP) diariamente y dosis de VBL y PDN alternadas . En el brazo B se incluyeron 193 pacientes de alto riesgo asignados al azar, con VBL y PDN similar a brazo A pero agregando VP16 de forma semanal por 6 semanas y posteriormente cada tres semanas por seis ciclos más. Se compararon ambos grupos y se observaron resultados similares: respuesta rápida brazo A vs B: 63 / 71%. Supervivencia a 5 años fue de 74 vs 79% respectivamente, aunque con una p=0.26; la frecuencia de recaída para ambos grupos fue similar de hasta 46% y las secuelas permanentes encontradas de 43 vs 37%. Los pacientes menores de 2 años sin participación en el grupo de riesgo tuvieron 100% de supervivencia, y más temprana respuesta al tratamiento; también se observó que los pacientes que no tuvieron buena respuesta a las 6 semanas del tratamiento tuvieron mayor mortalidad. Comparando el LCH I con el LCH II, en este último se observó más rápida respuesta al tratamiento y disminución de la mortalidad principalmente en los pacientes con enfermedad multisistémica. <sup>(21)</sup>

En 2008 la Sociedad Americana de Hematología publicó un estudio donde compararon los tratamientos de cada uno de los ensayos realizados por la Sociedad del Histiocito y la eficacia de cada uno. Los pacientes elegibles tenían que tener estudios de histopatología confirmatorios, enfermedad

multisistémica, edad menor a 18 años y no haber recibido tratamiento. Se obtuvieron los consentimientos de acuerdo a la Declaración de Helsinki, de 98 instituciones pediátricas a través de 7 subcentros de estudio y fueron estratificados en dos grupos: de alto riesgo y bajo riesgo. Los pacientes eran de alto riesgo (objetivo de este estudio) ya fuera que tuvieran involucro de órganos de riesgo (pulmón, hígado y sistema hematopoyético ó bazo) ó <2 años al diagnóstico. Los pacientes de bajo riesgo eran aquellos >2 años y sin involucro de órganos de riesgo. Los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos: los del brazo A recibieron tratamiento inicial con PDN oral 40mg/m<sup>2</sup> diario en tres dosis por cuatro semanas con posterior reducción y VBL 6mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanal por seis semanas. Aquellos en el brazo B recibieron además VP16 150mg/m<sup>2</sup> semanal por seis semanas. La terapia de continuación fue con 6MP 50mg/m<sup>2</sup> VO, pulsos de PDN oral 40mg/m<sup>2</sup> diarios del día 1 al 5 y VBL 6mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas para el brazo A, con 150mg/m<sup>2</sup> de VP16 cada tres semanas agregado para el brazo B. La duración total fue de 24 semanas. En el LCH I se comparó la eficacia de la VBL y VP16, llegando a la conclusión de que son equivalentes a un solo agente en el tratamiento de pacientes con HCL multisistémica. Sin embargo tuvieron mala respuesta a la semana 6, con reactivaciones de la enfermedad o refractariedad y secuelas comparado con regímenes históricos más intensos (ARAC, PDN y VBL). Debido a estos resultados se agregó la combinación de PDN a la VBL en regímenes de tratamiento de primera línea en el LCH II y III. El régimen consta de uno o dos cursos de 6 semanas continuas (PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante cuatro semanas y VBL por vía intravenosa semanal), seguida de una fase de continuación (tres pulsos semanales de PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días, más una inyección de VBL). La adición de un tercer medicamento a la combinación estándar (VP16 en LCH-II y metotrexate (MTX) en LCH-III) no mejoró significativamente la supervivencia en el grupo de riesgo. La mortalidad restante en el grupo de bajo riesgo es de aproximadamente 20%, y hasta un 40% en el grupo de alto riesgo (p<0.001). (28)

Respecto al grupo de bajo riesgo, la comparación de los resultados del estudio LCH-II con los datos históricos sugieren que la tasa de reactivación restante es de aproximadamente 50%. Debido a esto para el LCH III se planteó la hipótesis de que esta reactivación o refractariedad de la enfermedad se puede reducir mediante la prolongación de la duración total del tratamiento. Para estudiar esta hipótesis, en el grupo de bajo riesgo de la terapia de mantenimiento se dió un total de tratamiento de 6 y 12 meses. Los criterios de elegibilidad fueron tanto para pacientes con y sin involucro de órganos de riesgo: edad <18 años, diagnóstico definitivo de HCL, involucro multisistémico, no haber recibido tratamiento sistémico previo y tener consentimiento informado. De abril 2001 a febrero 2008, se ingresaron al estudio 285 pacientes con afección a órganos de riesgo (RO) y 269 pacientes sin afección de órganos de riesgo. El 75% de los RO+ y 47% de los RO- eran menores de dos años. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos fueron igualmente distribuidas en ambos brazos de tratamiento y el involucro de los diferentes órganos de riesgo en los pacientes con enfermedad multisistémica y RO+ fue casi igual en los dos brazos de tratamiento. Se aleatorizaron 235 pacientes RO+ y 187 pacientes RO-. Fueron 6 de los RO+ y 14 de los RO- que no

contaban con revisión del diagnóstico histopatológico pero aun así fueron aleatorizados e incluidos en el análisis de acuerdo al principio intención a tratar. El análisis terminó el 31 de diciembre 2010 y la media de seguimiento fue 4.2 años. Los resultados de este último ensayo fueron publicados recientemente y sugirieron que el tratamiento de mantenimiento prolongado mejora la supervivencia libre de enfermedad significativamente. En este artículo se ha demostrado que la terapia sistémica en pacientes con alto riesgo está indicada para mejorar la supervivencia y que un régimen estándar consiste en una fase inicial intensiva por 6 a 12 semanas seguida de una fase de mantenimiento menos intensiva pero prolongado de al menos 12 meses. Actualmente el tratamiento empleado en México por el programa del seguro popular, se basa en el protocolo de tratamiento formulado por la Sociedad del Histiocito. (22)

En México, desde el 2007 se implementó el Protocolo Nacional para el tratamiento de los niños con cáncer, el cual en el apartado para manejo de histiocitosis de células de Langerhans, señala las modalidades de tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad utilizando varias armas terapéuticas. En caso de enfermedad localizada con lesión única está indicado el tratamiento quirúrgico con resección completa y en caso de no lograrse totalmente, el uso de braquiterapia.

Para los pacientes con enfermedad multisistémica ó multifocal se dividen a su vez en grupos de riesgo. En el grupo I son pacientes con afección multisistémica incluyendo órganos de riesgo (hígado, bazo, pulmón y/ó sistema hematopoyético). Se asignan dos brazos (A ó B) en forma aleatoria, el primero con VBL, PDN y 6MP, el segundo con VBL, PDN, 6MP, MTX. (ver anexo II).

En el grupo II son pacientes con afección multisistémica sin estar involucrados los órganos de riesgo, el tratamiento es con VBL y PDN.

En el grupo III son pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y lesiones óseas multifocales ó afección de "sitios especiales"(huesos craneofaciales con extensión a tumor intracraneal ó huesos vertebrales con tumor intraespinal). La primera evaluación en todos los grupos de riesgo es a la semana 6 de tratamiento antes de decidir continuar con el protocolo.

Dentro de los estudios que se requieren de acuerdo al protocolo Nacional se requieren al menos gammagrafía ósea, radiografías de todo el esqueleto y aspirado de médula ósea + biopsia con tinción de CD1a. Además puede solicitarse Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía de Alta Resolución (TACAR) pulmonar, ultrasonido hepático ó algún estudio adicional de así requerirlo de acuerdo a cada presentación clínica. (18)

## **Supervivencia global de la HCL**

El pronóstico está estrechamente ligado a la extensión de la enfermedad, a la presentación cuando hay involucro de órganos de riesgo (bazo, hígado y/ó médula ósea) y a la respuesta al tratamiento inicial. La designación de alto

riesgo es debido a la alta mortalidad (35%) en aquellos que no responden bien al tratamiento en las primeras seis semanas. Por muchos años, el pulmón se consideraba un órgano de alto riesgo, sin embargo el involucro de este órgano por sí solo actualmente ya no es considerado como riesgo considerable de muerte. (26)

En el último estudio ya publicado (LCH-III) realizado de abril 2001 a febrero 2008, se incluyeron 285 pacientes en el grupo RO+ y 269 en el RO-. Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. El grupo de alto riesgo (RO+) se aleatorizó en brazo A recibiendo PDN y VBL y brazo B que recibieron los mismos fármacos mas MTX. La supervivencia a 5 años en los pacientes RO+ en este estudio fue del 84%, muy similar y alta en ambos brazos (87% en brazo A, 82% en brazo B;  $P=0.36$ ). El estudio además arrojó otro hallazgo: el grado de respuesta a la semana 6 de tratamiento fue predictiva de supervivencia. Fue del 95% cuando la respuesta fue completa ó muy buena, 83% si era intermedia y solo 57% si era pobre respuesta ( $P=0.001$ ).

Todas las cifras de prevalencias y porcentajes respecto a la HCL se basan en bibliografía principalmente de Estados Unidos de América y la comunidad europea, además de ser una patología con una frecuencia relativamente baja al compararla con otros tipos de cáncer. En nuestro país no se contaba con unificación de criterios en cuanto al tratamiento de estos pacientes. A partir del año 2007 se implementó un protocolo único de tratamiento donde se describen las características que requieren tener los pacientes para ingresar al mismo, y en base a algoritmos y toma de decisiones se brinda un tratamiento con quimioterapia en base al riesgo de cada paciente. Sin embargo, no se han evaluado los resultados después de casi siete años de utilizar este esquema de tratamiento, conocido como Protocolo Nacional para HCL, por lo que creemos que es fundamental conocer las características de los pacientes de la población mexicana tratados así como la efectividad del tratamiento para poder compararlas con los protocolos que se siguen en otros países y en base a esto realizar un diagnóstico situacional para poder corregir ó reforzar las partes del esquema que así lo requieran, para alcanzar las tasas de supervivencia que se presumen en países desarrollados.

Por todo lo anterior creemos que es importante conocer las características clínicas, el tratamiento y la respuesta al mismo así como los eventos de muerte de los pacientes con HCL atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La histiocitosis representa un amplio espectro de enfermedades definidas por la implicación patológica de las células con funciones específicas en la fagocitosis y la presentación de antígenos. Como ya se ha descrito previamente se calcula una incidencia anual de 2 a 10 casos por millón en niños menores de 15 años .

En México, de acuerdo a un estudio publicado en el año 2014 por Rivera-Luna y cols, la HCL se engloba dentro de los tumores misceláneos del sistema reticular, con una incidencia de 3.9 casos por millón en el año 2010.

El cuadro clínico de la HCL es muy variado y depende del sitio de infiltración de los histiocitos, generalmente en hueso, órganos de riesgo y piel. Se caracteriza por la presencia de dermatitis descamativa generalizada, adenopatías, hepato-esplenomegalia, lesiones óseas y diabetes insípida. Dependiendo del grupo de riesgo de la enfermedad dependerá el tratamiento propuesto, pudiendo alcanzar tasas de supervivencia hasta del 95%.

Desde 2007 se implementó en México el Protocolo Nacional de tratamiento para HCL, incluido en el programa del Seguro Popular. Desde ese momento, no se ha realizado un análisis completo de las características de los pacientes tratados bajo este régimen, por lo cual desconocemos las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con HCL tratados en este Instituto, por lo que la realización de este estudio permitirá conocer la respuesta de los pacientes a este esquema de tratamiento.

## **JUSTIFICACION**

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad relativamente frecuente en la edad pediátrica, el tratamiento es a base de quimioterapia, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 95% en estos pacientes.

En cuanto a las complicaciones derivadas del tratamiento de esta patología reportadas en la literatura internacional, se encuentran las infecciosas (infección por *P. jirovecchi*, citomegalovirus, etc), las asociadas a transfusiones como enfermedad injerto contra huésped e infecciones por citomegalovirus así como reacciones de tipo anafilácticas. Además tenemos las asociadas a la aplasia medular secundaria a quimioterapia, como neutropenia febril y sangrados secundarios a trombocitopenia, así como síntomas relacionados a síndrome anémico. Otro tipo de complicaciones reportadas que es muy importante, es la neurotoxicidad secundaria a VBL, la cual incluso debe suspenderse ó realizarse ajuste de la dosis en caso de presentarla. Es importante conocer estas complicaciones en nuestra población, debido que al



encontrarnos en un país en vías de desarrollo, muchas de las veces los protocolos no pueden seguirse exactamente como están establecidos en países desarrollados por varios motivos, entre ellos la diferencia en los recursos de los hospitales, así como la educación y el grado de estudios de los familiares responsables de los pacientes, lo cual indudablemente repercute en la respuesta al tratamiento y en la aparición de complicaciones.

La realización de esta investigación podrá ayudarnos a conocer inicialmente las características demográficas de los pacientes con HCL en México, de lo cual existe información casi nula debido a los escasos reportes de la enfermedad en nuestra región, lo cual será de utilidad para poder conocer los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos para presentar la enfermedad. En segundo lugar podremos reportar y describir las complicaciones secundarias al tratamiento, de lo cual hasta la fecha no existen datos en nuestro país y necesitamos saber los resultados de dicho tratamiento en todos los pacientes que se han tratado desde hace ya más de siete años.

Finalmente nos ayudará a conocer los eventos de muerte en los niños con este diagnóstico, y de alguna manera el compararlos con los de los países desarrollados será de utilidad para analizar y hacer una autocrítica para tratar de realizar modificaciones con el objetivo de acercarnos a más altas tasas de curación.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes al diagnóstico de los pacientes pediátricos con HCL que reciben tratamiento de acuerdo al Protocolo Nacional atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2007 a diciembre del 2014?
2. ¿Cuáles son los eventos adversos más frecuentes derivados del tratamiento de los pacientes pediátricos con HCL que reciben tratamiento de acuerdo al Protocolo Nacional atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2007 a diciembre del 2014?
3. ¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con HCL que reciben tratamiento de acuerdo al Protocolo Nacional atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2007 a diciembre del 2014?

## **HIPÓTESIS**

1. Las características clínicas más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con HCL que reciben Protocolo Nacional de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: Afección a piel 55%, disfunción hepática 32% y adenomegalias 26%.
2. Los eventos adversos más frecuentes derivados del empleo del Protocolo Nacional de tratamiento serán: Síndrome de Cushing 20%, neutropenia y fiebre 15%, Neuropatía Periférica 5%.
3. Los eventos de muerte de los pacientes con HCL tratados con el Protocolo Nacional serán de 40% para pacientes dentro del grupo clínico I con afección a órganos de riesgo, de 20% para aquellos del grupo clínico II y <10% para el grupo clínico III.

## **OBJETIVO GENERAL**

1. Conocer las características clínicas y complicaciones derivadas del tratamiento más frecuentes de los pacientes pediátricos con HCL tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2014.
2. Conocer la frecuencia de de muerte de los pacientes pediátricos con HCL tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2014

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Conocer la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con HCL tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a abril del 2014.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **POBLACIÓN OBJETIVO**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL tratados con quimioterapia a base del Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2014.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de HCL, corroborado en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
3. Expedientes de pacientes con HCL que hayan acudido al servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2014.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, grupo de riesgo, características clínicas (dermatosis en cualquier lugar, adenopatías, otitis de repetición, fiebre, disfunción pulmonar, hepática y de médula ósea, diabetes insípida), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido al menos la inducción completa con el Protocolo Nacional de tratamiento y que se haya evaluado la respuesta en este en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad antes de que se haya realizado al menos una evaluación.
2. Pacientes con Síndromes Histiocíticos del grupo II o grupo III

## **DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES**

### Características clínicas

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Adeno- megalia</b>	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos (mayor a 1cm)	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm (ver anexo III)	Ausente / Presente
<b>Dermato- sis</b>	Enfermedad cutánea que incluyen los anexos de la piel	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física que demuestra la presencia de lesiones en piel descamativas (ver anexo III)	Ausente / Presente
<b>Tempe- ratura</b>	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca Termex	Grados centígrados
<b>Otitis</b>	Proceso inflamatorio del oído. Según su localización puede ser externa o media	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física y mediante otoscopia, con la presencia de otorrea y alteraciones en la membrana timpánica (ver anexo III)	Ausente / Presente
<b>Grupo de Riesgo</b>	Clasificación reconocida por la Sociedad del Histiocito, para determinar el riesgo de los pacientes con HCL	Cualitativa ordinal	<b>Grupo I.</b> Pacientes con enfermedad multisistémica con afección de órganos de riesgo <b>Grupo II.</b> Pacientes con afección	Grupo I Grupo II Grupo III

			multisistémica sin afección de órganos de riesgo <b>Grupo III.</b> Enfermedad ósea multifocal y sitios especiales	
<b>Afección de órganos por HCL</b>	PULMONAR Afección de pulmón por infiltración de HCL	Cualitativa nominal	Observación de infiltrado ó presencia de bulas que no se explique por otra causa en una TACAR pulmonar	1. Ninguna 2. Pulmonar 3. Hepática 4. Hematopoyética 5. Bazo
	HEPÁTICA Afección de hígado por infiltración de HCL		Hepatomegalia >3cm, disfunción hepática (hipoproteinemia <5.5g/dL, hipoalbuminemia <2.5g/dL no debidas a otra causa y/ó diagnóstico histopatológico	
	HEMATOPOYÉTICA Afección de la médula ósea por infiltración de HCL		Anemia (Hb <10, lactantes <9 no debida a otras causas) Leucopenia: leucocitos <4x10 <sup>9</sup> /l Neutropenia: neutrófilos <1.5x10 <sup>9</sup> /l Trombocitopenia: Plaquetas <100x10 <sup>9</sup> /l	
	BAZO Afección del bazo por infiltración de HCL		Esplenomegalia >2cm	
<b>Diabetes Insípida</b>	Alteración metabólica secundaria a deficiencia de hormona antidiurética	Cualitativa nominal dicotómica	Poliuria (>2ml/kg/hr) Hipernatremia (Na sérico >145) Densidad urinaria (<1.005 con tira urinaria)	Ausente / Presente
<b>Res- puesta al trata- miento</b>	Disminución del tamaño y/ó extensión de las lesiones documentado por: TAC, TACAR pulmonar, RMN, gamagrama óseo, PETCT, serie ósea, aspirado de médula ósea, normalización de parámetros de órganos de riesgo	Cuantitativa Continua	TAC, RMN, gamagrama óseo y aspirado de médula ósea. Comparación entre las lesiones tumoraes iniciales y su seguimiento. <b>Respuesta completa (RC):</b> sin lesiones <b>Respuesta parcial muy buena (RPMB):</b> reducción de las lesiones >90% pero <100% <b>Respuesta parcial (RP):</b> reducción de las lesiones del 50-90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa (RC)</li> <li>• Respuesta parcial muy buena (RPMV)</li> <li>• Respuesta parcial (RP)</li> <li>• Sin respuesta (SR)</li> <li>• Enfermedad progresiva (EP)</li> </ul>

			<p><b>Sin respuesta (SR):</b> sin lesiones nuevas. Reducción de lesiones &lt;50% pero incremento &lt;25% de lesiones preexistentes.</p> <p><b>Enfermedad progresiva (EP):</b> Cualquier lesión nueva ó incremento de cualquier lesión &gt;25% ó médula ósea positiva para tumor si previamente era negativa.</p>	
--	--	--	--	--

### Características de Laboratorio y Gabinete

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Hemoglobina</b>	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl
<b>Plaquetas</b>	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	u/L
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
<b>Leucocitos</b>	Representan el total de células blancas en un organismo	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra	u/L

			de 150 uL.	
<b>Fosfatasa Alcalina</b>	Enzima que procede de la ruptura normal de las células sanguíneas y de otros tejidos (hueso, hígado, etc)	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
<b>Bilirrubinas</b>	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos muertos	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
<b>Transaminasas</b>	Son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
<b>Albúmina</b>	Principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
<b>Proteínas</b>	Componentes oncóticos en el organismo encargadas de la síntesis de enzimas y sustancias nutritivas para el cuerpo	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
<b>Biopsia de Médula Ósea</b>	Es la extracción de tejido medular del interior del hueso. Se buscan con ayuda de un microscopio células producto de la infiltración por HCL mediante morfología e inmunohistoquímica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Células positivas para HCL dentro de la médula ósea	Ausente / Presente
<b>Radiografías Simple</b>	Prueba diagnóstica de carácter visual	Cuantitativa discreta	Número de lesiones en hueso y tamaño	Milímetros (mm)

	bidimensional obtenida a partir de la emisión de rayos X. Se buscan lesiones líticas secundaria a infiltración por HCL (imágenes radiolúcidas sobre el hueso)		de las mismas.	
<b>Tomografía axial computada</b>	Método imagenológico que utiliza rayos X para crear imágenes transversales del cuerpo por secciones. Se buscan imágenes hipodensas sobre los huesos y lesiones infiltrativas en órganos (hipo ó hiperdensidades)	Cuantitativa discreta	Número de lesiones en hueso y tamaño de las mismas. *Además, en otros órganos (pulmón, bazo, hígado, cerebro) se determina si hay ó no datos de infiltración buscando imágenes heterogéneas	mm
<b>Resonancia Magnética</b>	Consiste en la obtención de imágenes radiológicas mediante el empleo de un campo electromagnético y emisión de ondas de radio por parte de un escáner	Cuantitativa discreta	Presencia de lesiones heterogéneas con diferente intensidad en el estudio. Se utiliza un equipo General Electric Signa Excite de 1.5 Teslas. Se buscan cambios en la intensidad de las imágenes principalmente a nivel de cerebro y estructuras intracraneales	mm
<b>Gamagrama Óseo</b>	Examen imagenológico que muestra áreas de aumento o disminución de recambio del metabolismo óseo. Se evalúa buscando zonas de hipercaptación del radionúclido Tecnecio-99 en todos los huesos del paciente mediante rayos X y con ayuda de una gammacámara	Cuantitativa discreta	Zonas de hipercaptación del radionúclido en hueso. Se determina el número de regiones afectadas al diagnóstico, que es el 100% y en los estudios subsecuentes se hace una relación para determinar el porcentaje de respuesta de las lesiones	Porcentual
<b>PET</b>	Estudio de medicina nuclear que fusiona la	Cuantitativa discreta	Zonas de hipercaptación del radiofármaco sobre	Porcentual



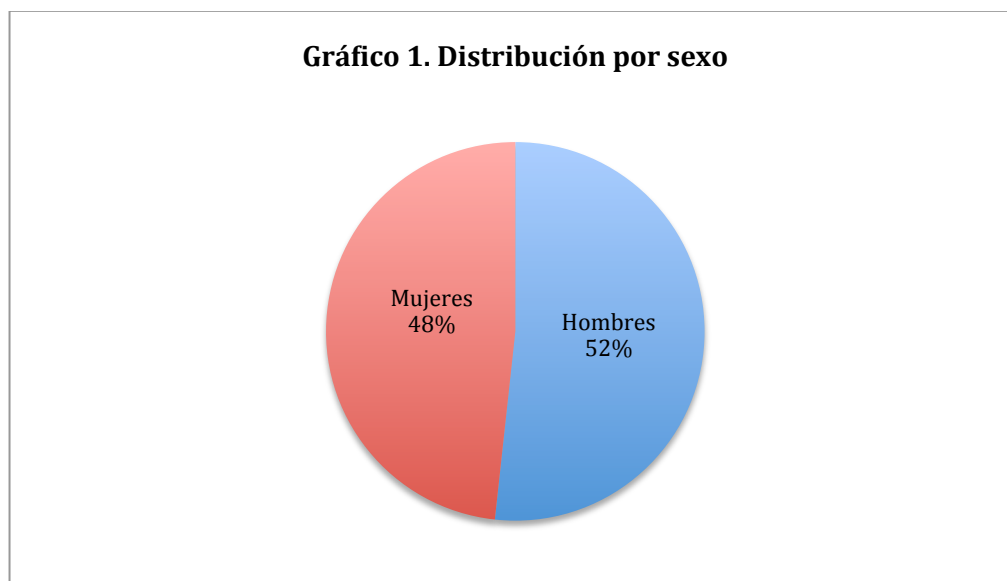
	obtención de imágenes con tomografía con el uso de un radiofármaco (FDG) ó (FNa) para observar las áreas de mayor metabolismo de la glucosa lo cual se traduce en actividad tumoral		tejido neoplásico. Se determina el número de regiones afectadas al diagnóstico, que es el 100% y en los estudios subsecuentes se hace una relación para determinar el porcentaje de respuesta de las lesiones	
--	---	--	---	--

#### DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

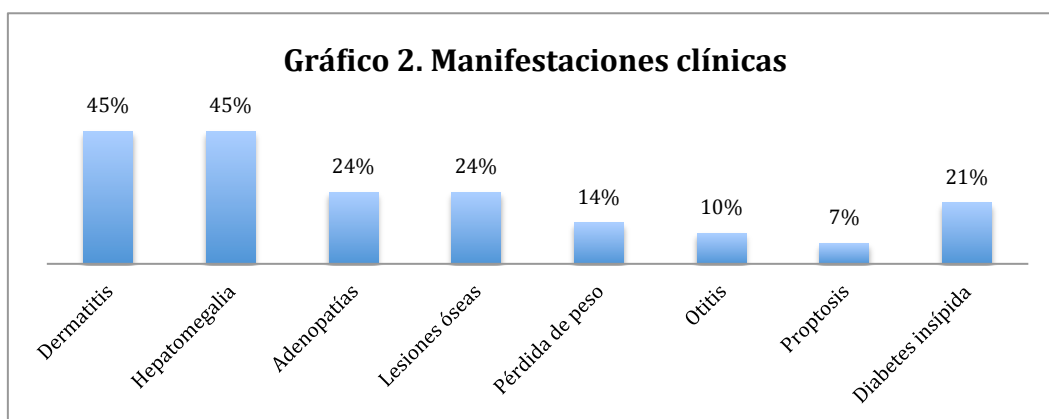
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Sexo</b>	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Exploración física	Masculino / femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Supervivencia libre de evento</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída (con un seguimiento de 5 años)	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Supervivencia global</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte (con un seguimiento de 5 años)	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

## RESULTADOS

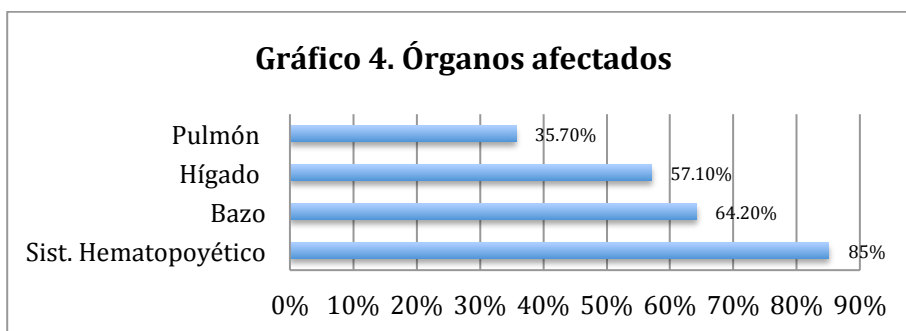
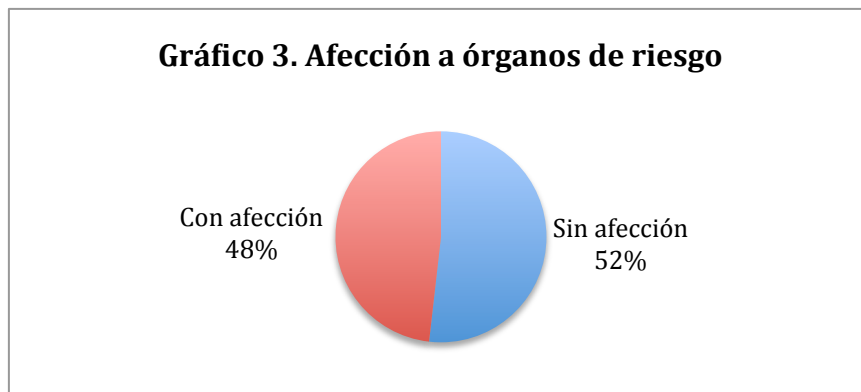
En el periodo de estudio de enero de 2007 a diciembre de 2014, se registraron nuevos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría 29 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Se encontraron 15 pacientes del sexo masculino y 14 del femenino, con una relación de 1.07:1 (Gráfico 1). La mediana de edad fue de 24 meses (rango de 4 a 180 meses).



En lo referente a las características clínicas de los pacientes antes de confirmarse el diagnóstico de HCL, el hallazgo más frecuente fue dermatitis (13/29, 44.8%) y hepatomegalia (13/29, 44.8%), seguidos de adenopatías (7/29, 24.1%) y lesiones óseas (7/29, 24.1%). Otros hallazgos fueron pérdida de peso (4/29, 13.8%), otitis (3/29, 10.3%) y proptosis (2/29, 6.9%). Solo 6 (20.6%) pacientes se presentaron con diabetes insípida (Gráfico 2).



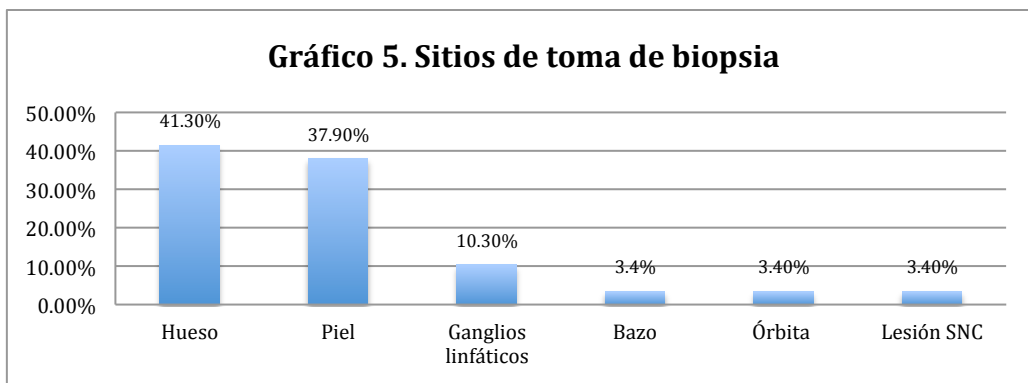
En cuanto a la afección de órganos de riesgo se encontró que 14 (48.2%) pacientes con disfunción de algún órgano, siendo el sistema hematopoyético el afectado con mayor frecuencia (12/14, 85%), y posteriormente bazo (9/14, 64.2%), hígado (8/14, 57.1%) y pulmón (5/14, 35.7%) (Gráficos 3 y 4).



A pesar de encontrarse disfunción hematológica en el 41.3% de todos los pacientes incluidos, la infiltración a médula ósea por células de Langerhans documentada por reporte de patología se vio solo en un paciente (3.4%).

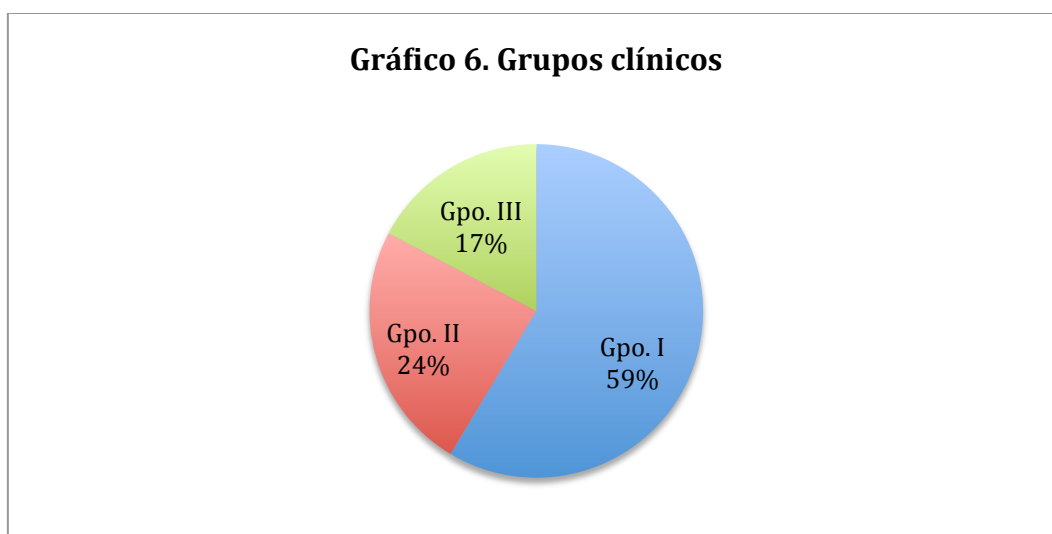
En cuanto a los valores de la biometría hemática más importantes, la media de presentación de cifras de hemoglobina fue de 10.5g/dL, leucocitos 11,500/mm<sup>3</sup> y plaquetas 331,600/mm<sup>3</sup>.

Debido a que es posible documentar la enfermedad histopatológicamente en prácticamente cualquier órgano afectado, la biopsia se obtuvo de hueso en 12 pacientes (41.3%), piel en 11 (37.9%), ganglios linfáticos (3/29, 10.3%), bazo (1/29, 3.4%), órbita (1/29, 3.4%) y lesión de sistema nervioso central (1/29, 3.4%) (Gráfico 5).



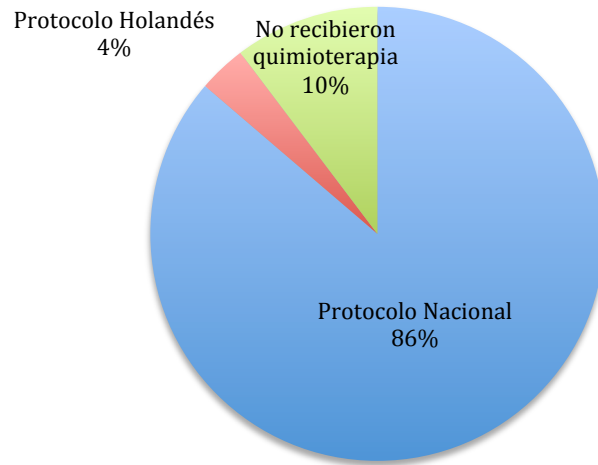
El marcador de inmunohistoquímica más utilizado sin duda es el CD1a, siendo positivos en 28/29 pacientes (96.5%), seguido de S100 (18/29, 62%) y CD207 (1/29, 2.4%).

El grupo de riesgo de los pacientes al momento del diagnóstico fueron: 17 pacientes (58.6%) fueron grupo I, 7 pacientes en el grupo II (24.1%) y 5 (17.3%) en el grupo III (Gráfico 6).

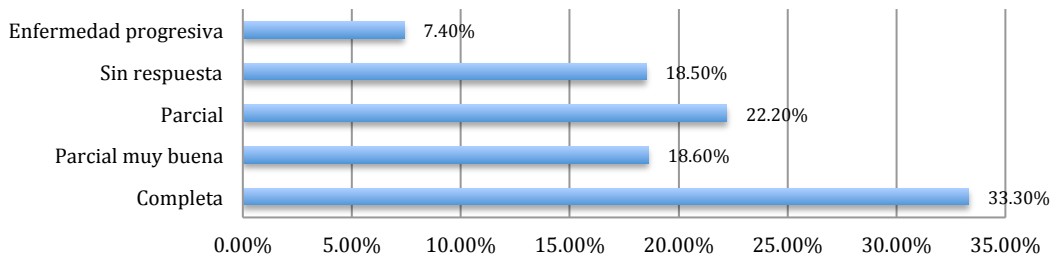


De acuerdo al tratamiento que recibieron como primera línea, 25 (86.2%) paciente fueron tratados con el Protocolo Nacional y un paciente (3.4%) con Protocolo Holandés. Tres pacientes (10.3%) no recibieron protocolo de quimioterapia por diversos motivos (2 fallecieron previo a tratamiento, 1 requirió solo tratamiento local por lesión ósea) (Gráfico 7). Recibieron la 1ª inducción 27/29 (93%) pacientes, y las respuestas fueron como sigue: respuesta completa (9/27, 33.3%), parcial muy buena (4/27, 14.8%), parcial (6/27, 22.2%), sin respuesta (5/27, 18.5%) y enfermedad progresiva (2/27, 7.4%). (Gráfico 8)

**Gráfico 7. Tratamiento recibido de quimioterapia**



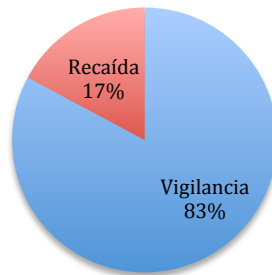
**Gráfico 8. Respuesta al tratamiento inicial (1a inducción)**



De los 29 pacientes del estudio, 6 cursaron con enfermedad refractaria al tratamiento y fueron tratados 5 con Protocolo Holandés como 2<sup>a</sup> línea y uno con cladribine. Las respuestas fueron: completa (2/6, 33.3%), sin respuesta (1/6, 16.6%) y enfermedad progresiva (2/6, 33.3%). De estos tres pacientes en los que no tuvo éxito la terapia de 2<sup>a</sup> línea, se rescataron con una 3<sup>a</sup> línea a base de: clofarabina (2/3, 66.6%) y ácido zolendróico (1/3, 33.3%), los tres mostrando respuesta completa ó parcial.

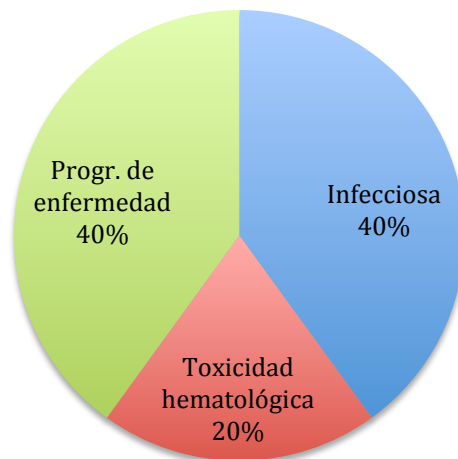
Ya que se trata de una enfermedad insidiosa y donde es frecuente observar recaídas, nosotros encontramos que 5 (17.2%) pacientes recayeron después de haber terminado tratamiento y encontrarse en la fase de vigilancia (Gráfica 9). Los sitios de recaída fueron hueso (1/5, 20%), seguidos de ganglios linfáticos, bazo, oído y órbita en las mismas proporciones. Las recaídas fueron tratadas con Protocolo Nacional nuevamente en un paciente (1/5, 20%), Protocolo Holandés (3/5, 60%) y un paciente (1/5, 20%) abandonó tratamiento. Todos los pacientes tratados tuvieron respuesta completa ó parcial muy buena.

**Gráfico 9. Recaídas**



En cuanto a eventos de muerte, en nuestra serie de pacientes hubo 5 defunciones (5/29, 17.2%), llamando la atención que todas fueron en pacientes  $\leq 24$  meses de edad. De las causas de muerte, dos fueron por proceso séptico (40%), una secundaria a toxicidad hematológica del tratamiento (20%) y dos por progresión de la enfermedad (40%) (Gráfica 10).

**Gráfico 10. Causas de muerte**



Finalmente la media de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico hasta el último contacto con el servicio de Oncología del instituto (supervivencia global) fue de 25.3 meses (con un rango de 0.1 a 70 meses). La media del tiempo desde el diagnóstico a la 1ª recaída en los pacientes

que tuvieron esta característica (supervivencia libre de evento) fue de 17.8 meses (con un rango de 4 a 28 meses).

## DISCUSIÓN

Como se ha mencionado previamente la HCL es una proliferación clonal reactiva de células dendríticas con un amplio rango de presentación, desde localizada (unisistémica) con pronóstico excelente hasta diseminada involucrando dos ó más sistemas (multisistémica). Cuando hay involucro de órganos de riesgo y/o el paciente tiene <2 años, la HCL multisistémica se ha considerado devastadora y cusa con un pronóstico fatal en la mayoría de los casos.

En nuestro estudio se registraron 29 pacientes en siete años, dando una incidencia anual de 4.1 casos por año. El predominio ligeramente del sexo masculino (relación cercana a 1) es algo también reportado en la literatura. La mediana de edad de 24 meses se acerca a la de 30 meses que se menciona en diversos libros acerca de la HCL.

Respecto a las manifestaciones clínicas, también observamos algo similar, encontrando en primer lugar las lesiones cutáneas, seguido de las óseas, sin embargo llama la atención el alto número de pacientes con adenopatías y hepatomegalia, casi similar a los casos de dermatitis.

Tratándose la diabetes insípida de un hallazgo frecuente en los pacientes con HCL, encontrándose hasta en el 8-12% de los casos de acuerdo al estudio LCH-III, en nuestro estudio se identificó hasta en el 21% de los pacientes.

De acuerdo a Gardner y cols., quienes realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, incluyendo pacientes <18 meses de edad con diagnóstico de HCL multisistémica, encontraron que la prevalencia de afección a órganos del riesgo fue tan alta hasta del 78%. Nosotros encontramos una prevalencia del 48% sin embargo incluimos pacientes tanto con afección unisistémica como multisistémica.

Los sitios más afectados fueron el sistema hematopoyético (85%) y el bazo (64%), mientras que en dicho estudio predominaron hígado y pulmón, siendo el sistema hematopoyético hasta el tercero mas afectado. Llama la atención que en nuestro trabajo a pesar de la alta prevalencia de disfunción del sistema hematopoyético, solo en un paciente se documentó la presencia de cels. de Langerhans por reporte patológico.

Respecto a los valores en la biometría hemática no encontramos algún hallazgo característico, y hay que recordar que son de utilidad para determinar la presencia de disfunción del sistema hematopoyético.

En lo referente al sitio de toma de biopsia, encontramos algo esperado en relación a las manifestaciones clínicas más frecuentes, siendo piel y hueso las más prevalentes. Otros sitios fueron bazo, ganglios e incluso una lesión aislada en SNC.

Para iniciar tratamiento es importante asignar a los pacientes uno de los tres grupos de riesgo. No hay mucha información acerca a la prevalencia de cada grupo al momento del diagnóstico de los pacientes, aunque se sabe que la afección a órganos de riesgo, como se mencionó en párrafos previos es alta, sobretodo en pacientes pequeños. En nuestros resultados el grupo 1 fue el más frecuente, lo cual correlaciona con la alta presencia de afección de órganos de riesgo que reportamos, seguido del grupo 2 y finalmente grupo 3.

El 86% de los 29 pacientes recibieron el Protocolo Nacional (basado en el LCH-III de la Sociedad del Histiocito) como primera línea, siendo el protocolo Holandés en segundo lugar. Las respuesta completa ó parcial luego de 6 semanas de inducción fue del 74%. El 7.4% de los pacientes cursaron con enfermedad refractaria al no haber respuesta luego de dos cursos de inducción.

Los pacientes con enfermedad refractaria fueron tratados con Protocolo Holandés ó con cladribine, acercándose la tasa de respuesta completa ó parcial a 50%. De los pacientes con pobre respuesta, se dio una tercera línea con ácido zolendrónico ó clofarabina, logrando respuesta completa/parcial en todos los casos.

Respecto a las recaídas, un tema muy importante por la evolución insidiosa de la enfermedad, de acuerdo al estudio de Gardner y cols. tuvieron una probabilidad por debajo del 50% de los pacientes, mientras que en la literatura mundial Keneth L. y cols. reporta una tasa de reactivación de 25-29%. Este porcentaje puede incrementarse hasta casi el 50% cuando hay enfermedad multisistémica y afección a órganos de riesgo. Se menciona que la gran mayoría de los pacientes con HCL serán curados, sin embargo muchos de ellos experimentarán d 2-4 recaídas a lo largo de su vida, requiriendo en ocasiones múltiples esquemas de quimioterapia. En el seguimiento de nuestro trabajo recayeron el 17% de los pacientes hasta el límite temporal del estudio.

Reportamos 5 defunciones en los 29 pacientes (17%), siendo las causas más frecuentes infecciosas y por enfermedad progresiva, y lamentablemente un paciente ni siquiera alcanzó a recibir tratamiento por la inestabilidad hemodinámica tan severa que le llevó a la muerte posteriormente.

Lanzkowsky y cols. reportan que los factores de mal pronóstico en la HCL son principalmente una mala respuesta al tratamiento inicial siendo el más importante, seguido de edad <24 meses (mortalidad 55-60%), el número de órganos afectados (1-2: 0%, 3-4: 35%, 5-6: 60% y 7-8: 100%), otro factor es la afección de órganos de riesgo (presente mortalidad 66% y ausente de 4%). Finalmente se reporta que de los pacientes en los que la enfermedad



progresa sin disfunción de órgano la mortalidad es del 20% pero si desarrollan disfunción en algún momento de su evolución es cercana al 100%. Lo anterior explica el porqué todas las defunciones que reportamos fueron en menores de 24 meses, confirmando que este es uno de los dos factores adversos más relevantes en los pacientes con HCL para su desenlace.

## **RECURSOS**

### **MATERIALES:**

- Expediente clínico (Estudios: histopatológico, de laboratorio e imagen, etc.)
- Hoja de recolección de datos
- Una computadora para la realización de la base de datos
- Hojas blancas
- Dos plumas

### **HUMANOS:**

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico así como seguimiento del estudio. Realizará al final de la recolección de datos el análisis de los mismos con la ayuda del asesor metodológico. Además su trabajo es asesorar al médico residente durante la recolección de datos, haciendo énfasis en los puntos mas importantes para la investigación.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

## **FINANCIAMIENTO**

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de HCL tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre del 2014.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se recabará de la información en una hoja de recolección de datos (ver anexo I) de acuerdo a las siguientes variables: clínicas (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas presencia de lesiones en piel, adenomegalias, lesión ósea, fiebre, pérdida de peso, disnea y polipnea), de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, proteínas); biopsia de médula ósea; estudios de imagen (Radiografías simples, tomografía simple, resonancia magnética, gammagrama óseo); esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (lesiones en piel, adenomegalias, deshidrogenasa láctica, estudios de laboratorio y gabinete). Así mismo se registraran las complicaciones que haya presentado el paciente durante el tratamiento.
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

## **CALCULO DE LA MUESTRA**

Por tratarse de una patología rara de la cual se presentan de 2-10 casos por millón de niños menores de 15 años, en el Servicio de Oncología se reciben en promedio 7 pacientes con HCL al año, por lo que se calcula que se incluirán 50 pacientes con este diagnóstico, dada la baja frecuencia de esta patología el tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans tratados con el protocolo del Seguro Popular de enero de 2007 a abril de 2014.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar ó mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad, peso, hemoglobina, plaquetas, bilirrubinas, AST, ALT, neutrófilos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, lesiones en piel, lesiones en hueso, respuesta al tratamiento).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, AST, ALT, bilirrubinas), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>					
Diseño metodológico del estudio	<i>Mayo- Agosto 2015</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Noviembre 2015</i>			
Recolección de datos			<i>Diciembre 2015</i>		
Análisis de resultados				<i>Enero 2016</i>	
Publicación de resultados					<i>Enero- Febrero 2016</i>

ANEXO I

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS,  
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON  
HISTIOCITOCIS DE CELULAS DE LANGERHANS TRATADOS CON EL  
PROTOCOLO NACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre

Registro: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ años

Edad actual: \_\_\_\_\_ años

Sexo: Masc  Fem   
nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (día/mes/año)

Fecha de

Fecha del diagnóstico: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (día/mes/año)

Diagnóstico

Histopatológico:

**Características Clínicas al diagnóstico:**

Dermatitis	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Alt. Respiratorias	Sí <input type="radio"/>
No <input type="radio"/>			
Adenopatía	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Hepatomegalia	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Esplenomegalia	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Lesiones óseas	Sí <input type="radio"/>
No <input type="radio"/>			
Diabetes insípida	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Otitis	Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/>

**Características de Laboratorio y afección a órganos de riesgo al diagnóstico:**

Ninguna 1	
Afección pulmonar	Cambios en TC • Infiltrado alveolar Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> • Bulas Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> • Bronquiectasias Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/>



## ANEXO I

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS,  
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON  
HISTIOCITOCIS DE CELULAS DE LANGERHANS TRATADOS CON EL  
PROTOCOLO NACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre

---

 Registro: \_\_\_\_\_

**Sitio de Biopsia:** Piel  Hueso  Ganglios  Hígado   
 Bazo  Pulmón  Otros  \_\_\_\_\_

**Imunohistoquímica:**

CD 1a  Gránulos de Biberk   
 S-100  a-D-manosidasa

**Protocolo Nacional**

Grupo de riesgo 1   
 Grupo de riesgo 2   
 Grupo de riesgo 3

**Respuesta al tratamiento:**

1  2  3  4  5

- |    |                                    |
|----|------------------------------------|
| 1. | Respuesta completa (RC)            |
| 2. | Respuesta parcial muy buena (RPMV) |
| 3. | Respuesta parcial (RP)             |
| 4. | Sin respuesta (SR)                 |
| 5. | Enfermedad progresiva (EP)         |

**Enfermedad Refractaria:** Sí  No

Fecha de refractariedad : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (dia/mes/año)

**Recaída de la enfermedad:** Sí  No

Fecha de recaída: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (dia/mes/año)





## ANEXO II

### PROTOCOLO NACIONAL PARA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

#### **GC1: Con afección a órganos de riesgo.**

- Brazo A: vinblastina, prednisona y 6 mercaptopurina
- Brazo B: vinblastina, prednisona, 6 mercaptopurina y metotrexate.

#### **Brazo A**

Tratamiento inicial curso 1 pacientes de “riesgo”, Brazo A

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	X	x	X	X	X	x
Prednisolona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y decisión de tratamiento

Tratamiento inicial curso 2 pacientes de “riesgo”, Brazo A

	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10	Sem 11	Sem 12
Vinblastina 6mg/m2/sem	X	x	X	X	X	X
Prednisona 40mg/m2/dia dias 1-3 semanal	Xxx	xxx	Xxx	xxx	Xxx	xxx

Evaluación a la semana 12 y decisión de tratamiento

Tratamiento de continuación para pacientes de “riesgo” Brazo A

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	X	X	X	X	X
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3	xxxxx	xxxxx	Xxxxx	xxxxx	Xxxxx	xxxxx	Xxxxx

sem									
6MP 50 mg/m2/d	xxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx
	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx
	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	X	X	X	X	X	x	x
Prednisona 40mg/m2 /dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	Xxxx x	xxxxx	Xxxx x	Xxxx x	xxxxx	xxxxx	xxxxx
6MP 50 mg/m2/d	xxxxx xx	xxxxx xx	Xxxx xxx	Xxxx xxx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx
	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx
	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx	xxxxx xx

### Brazo B

Tratamiento inicial curso 1 pacientes de "riesgo", Brazo B

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	X	x	X	X	X	x
Metotrexate 500 mg/m2 (+ rescate)	X		X		X	
Prednisona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y decisión de tratamiento

Tratamiento inicial curso 2 pacientes de "riesgo", Brazo B

	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10	Sem 11	Sem 12
Vinblastina 6mg/m2/sem	X	x	X	x	X	x
Metotrexate 500 mg/m2 (+ rescate)	X		X		X	

Prednisona 40mg/m2/dia dias 1-3 semanal	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Evaluación a la semana 12 y decisión de tratamiento

Tratamiento de continuación para pacientes de "riesgo" Brazo B

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	x	X	X	X	x
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	Xxxxx	xxxxx	xxxxx
6MP 50 mg/m2/d	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x	Xxxxxx x xxxxxxx xxxxxxx	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x
Mtx 20mg/m2 Dia 7 semanal	x x x	x x x	x x x	x x x	X x x	x x x	x x x

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	x	X	X	X	x	x	x
Prednisona 40mg/m2 /dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	Xxxx x	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
6MP 50 mg/m2/d	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx	xxxxx xx xxxxx xx xxxxx xx
Mtx	x								

20mg/m2 Dia 7 semanal	x x	x	x	x	x	x	x	x	x
		x	x	x	x	x	x	x	x
		x	x	x	x	x	x	x	x

**GC2: sin afección sistêmica, grupo de bajo riesgo.**

Tratamiento inicial pacientes de “bajo riesgo”

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	x	x	x	x	X	x
Prednisona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y randomización

Tratamiento de continuación para pacientes de “bajo riesgo”

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25 Pare LR6
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	x	x	X	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	Xxxxx	xxxxx	xxxxx

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	x	X	x	X	X	x	x Pare LR12
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x	xxxx x

NOTA: En la terapia inicial de 6 semanas la prednisona se administra diariamente como tabletas y la vinblastina como inyección IV semanal. En la terapia de continuación se dan pulsos de prednisona por los días 1-5 cada 3 semanas y vinblastina IV cada 3 semanas. En los pacientes con insuficiente respuesta al tratamiento inicial se continuará prednisona por los primeros 3

días cada semana y vinblastina semanal por 6 semanas. La duración completa del tratamiento será de 6 o 12 meses según la randomización.

**GC3: Lesiones óseas multifocales y SNC, intraespinal y huesos vertebrales.**

Tratamiento inicial pacientes de “bajo riesgo”, con lesiones óseas multifocales, y de “sitio especial”

	Semana 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	X	x	X	x	X	x
Prednisona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxxx	xxxxxxx	Xxxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y randomización

Plan de tratamiento de continuación para pacientes con lesiones óseas multifocales, y de “sitio especial”

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	X	x	x	x	X	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	Xxxxx	xxxxx	xxxxx

NOTA: En pacientes con insuficiente respuesta al tratamiento después de la semana 6, se darán 6 semanas adicionales con prednisona los días 1-3 de cada semana y vinblastina semanal. La terapia de continuación consistirá de 3 pulsos semanales de prednisona oral por 5 días y una inyección intravenosa de vinblastina, hasta completar 6 meses de tratamiento.

## ANEXO III

### DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS

**Adenomegalias:** luego de realizar una inspección detallada de sitios donde se conoce la existencia de ser regiones ganglionares (cuello, preauriculares, submandibulares, supraclaviculares, epitrocleares, axilares, inguinales, y popíteos), se procede a realizar palpación inicialmente superficial y cada vez mas profundas movimientos circulares para lograr delimitar la presencia de crecimientos ganglionares, calcular su diámetro y determinar la consistencia y características del mismo.

**Dermatosis:** se procede a descubrir al paciente por completo para poder realizar una inspección completa de piel y anexos, en busca de lesiones con cambios de coloración, descamación superficial , presencia de lesiones hiperpigmentadas, pápulas, vesículas ó xerosis en algún sitio prestando mayor cuidado a la piel cabelluda y a la zona del pañal.

**Otitis:** con el niño inmovilizado, se introduce un otoscopio con adecuada fuente de luz por el conducto auditivo externo hasta poder visualizar la membrana timpánica, hasta ser capaces de describir su integridad, coloración y la presencia de lesiones, así como la salida de material purulento en caso de observarse.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1) Bradford Hoover K, Rosenthal D, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007 36:95-104.
- 2) Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S. Extraosseous Langerhans cell Histiocytosis in children. *RadioGraphisc* 2008; 28: 707-726.
- 3) Langerhans cell Histiocytosis; Histiocyte society Evaluation and treatment guidelines; April 2009.
- 4) Dussama A, R Maarteen, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer treatment reviews* 2010 36: 354-59.
- 5) Krstovski N. Langerhans cell histiocytosis. *Pediatrics Today* 2011 7(2): 71-86.
- 6) Badalian G, Vergilio J, Degar B et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010 vol 116, no 11, 1825-26.
- 7) Cristiana E, Szuhai K, Van Elijk R, No Genomic Aberrations in Langerhans Cell Histiocytosis as Assessed by diverse Molecular Technologies. *Genes chromosomes and cancer* 2009 48: 239-249.
- 8) Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. Sixth Edition 2011. Pag. 703-716,
- 9) Zapata-Tarres M, Leal-Leal C, Rodríguez Jurado R, Rivera Luna R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Hosp Inf Méx* (Ene-Feb) 2003;60: 70-78.
- 10) Satter E, M.D., M.P.H. and Whitney A. High, M.D. Langerhans Cell Histiocytosis: A Review of the Current Recommendations of the Histiocyte society. *Pediatric Dermatology* 2008, Vol.25 No.3, 291-295.

- 11) Sierrasesúmaga L, Antillón F. Tratado de Oncología Pediátrica, Histiocitosis en la edad Pediátrica. Editorial Pearson 2005, Pag 417-440.
- 12) Venkatramani R, Rosenberg S et al. An Exploratory Epidemiological Study of Langerhans Cell Histiocytosis. Pediatric Blood & Cancer 2012, Volume 59, Issue 7, pages 1324–1326
- 13) Milena A, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. Rev Asoc Col Dermatol. 2009, Volumen 17, no 1, pág 34-44.
- 14) Rivera R et al. Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. 1ª edición, reimpresión 2006. Pag 289-299.
- 15) Postini A, Brach A, Pagano M. Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Years' Experience. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: 353–358.
- 16) Lahey ME. Histiocitosis X, an analysis of prognostic factors. J Pediatr 1975; 87: 184-189.
- 17) Marchand I, Azis M, Garel C. Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96 (9): pag. 1352-1360.
- 18) Rivera R et al. Protocolos técnicos cáncer en niños. Primera edición 2010. Pág 129-140.
- 19) Dussama A, R Maarten, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Cancer treatment reviews 2010 36: 354-59.
- 20) R. Maarten, MD, Kraker J. Cytosine – Arabinoside, Vincristine, and Prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: Experience at a single Institution. Medical and Pediatric Oncology 21: 265-270 (1993).



- 21) Minkov, Milen. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Current Treatment and Future Directions. *Pediatric drugs* April 2011 - Volume 13 - Issue 2 - pag 75-86
- 22) Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cel histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*, march 2008, Vol 111, No 5 ,pág: 2556-2562.
- 23) Rodríguez-Galindo, Jeng, Khuu and cols. Clofarabine in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):703-6.
- 24) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *European Journal of Cancer* 2005. 41: 2682-89.
- 25) Lai C-C, Huang W-C, Cheng S-N. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Transplantation* 2008: 12: 99–104.
- 26) Ronceray L, Potschger U, Janka G. Pulmonary involvement un pediatric onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr*. 2012 Jul; 161(1): 129-33
- 27) Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L. Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 2014, 14:790
- 28) Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006-5014