



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



**“EXPERIENCIA CLÍNICA, TERAPÉUTICA Y SOBREVIDA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS”**

TESIS

Para obtener el título de especialista en Hematología pediátrica

Presenta:

Beatriz Kazuko De la Herrán Arita
Residente de segundo año del Curso de Especialización en Hematología
Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Director de tesis:

Dr. José Luis Toro Castro
Médico Hematólogo adscrito al servicio de Hematología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Asesor metodológico:

Doctor en Ciencias Juan Carlos Barrera de León
Pediatra Neonatólogo. Doctor en Ciencias Médicas
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco. Agosto, 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.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1302 con número de registro **13 CI 14 020 254 002**
COFOPRO

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LDC. IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA
JALISCO, MEXICO

FECHA 02/08/2016

DR. JOSE LUIS TORO CASTRO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Experiencia clínica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en un periodo de 10 años

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-1302-38

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD GARANTADA

INDICE

PORTADA

1. IDENTIFICACION DE LOS AUTORES.....	4
2. RESUMEN.....	5
3. ABREVIATURAS.....	6
4. ANTECEDENTES.....	7
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
6. JUSTIFICACIÓN.....	21
7. OBJETIVOS.....	23
8. MATERIAL Y METODOS.....	24
- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	25
- DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	25
- CONSIDERACIONES ETICAS.....	26
- ANALISIS ESTADÍSTICO.....	27
- DEFINICION DE VARIABLES.....	28
- ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	32
9. RESULTADOS.....	33
10. DISCUSIÓN.....	43
11. CONCLUSIONES.....	47
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
13. ANEXOS.....	49

**DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

TÍTULO: “Experiencia clínica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con histiocitosis de células de Langerhans”.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

TESISTA

Dra. Beatriz Kazuko De la Herrán Arita.

Médico Residente de segundo año de Hematología pediátrica.

Hospital de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad.

Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.

Correo electrónico: herran_bety@hotmail.com.

Teléfono: 3316906989.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Toro Castro

Servicio de Hematología.

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.

Correo electrónico: torocjl@hotmail.com.

Teléfono 3668-3000.

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. en C. Juan Carlos Barrera de León.

Pediatra Neonatólogo. Doctor en Ciencias Médicas.

Jefe de División de Educación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad.

Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección: Belisario Domínguez #735, Colonia Independencia.

Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com.

Teléfono y fax: 3331378280. Ext 32696

RESUMEN

Introducción.- La Histiocitosis de células de Langerhans es una patología rara en el paciente pediátrico, que tiene una amplia gama de presentación, desde una forma leve que no requiere tratamiento hasta tener una evolución neoplásica, con afección a múltiples órganos. En la última década se han publicado numerosos estudios sobre las modalidades terapéuticas para esta enfermedad en niños, ya que tras el tratamiento, se han detectado múltiples complicaciones y alta tasa de mortalidad de hasta 20% en cohortes internacionales, sin existir reportada una en pacientes mexicanos en los últimos 10 años.

Objetivo.- Describir características clínicas, tratamiento, supervivencia y secuelas de pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en un centro de atención de tercer nivel en México.

Materiales y Métodos Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo durante un periodo de 10 años (Enero 2005-Junio 2015) en la población pediátrica de 0 años hasta 15 años 11 meses, con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans que hayan sido diagnosticados y tratados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS. Se incluyeron pacientes con seguimiento de al menos 12 meses. Se excluyeron aquellos con expediente clínico incompleto o falta de seguimiento. Se analizaron los resultados en SPSS versión 21.0, se utilizó prueba de chi cuadrada y Kaplan-Meier.

Resultados.- En el periodo comprendido de enero de 2005 a junio 2015 se identificaron un total de 36 (n) pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans que cumplieron con los criterios de inclusión. El 58% corresponden al género masculino (n=21). La mediana de edad de presentación al momento del diagnóstico de 20 meses (rango: 4 meses a 14 años). La presentación más frecuente fue la unisistémica en 23 casos (64%). El órgano con mayor afección fue hueso con 20 casos (55%). Hubo afección de órgano de riesgo en 8 pacientes (22%). Se reportó inmunohistoquímica positiva sólo en 19 casos (53%). El tratamiento utilizado fue en su mayoría con resección de la lesión y quimioterapia en 22 casos (61%). El protocolo de tratamiento más utilizado fue el HCL-III en 21 casos (58%). El tiempo total del tratamiento tuvo un promedio de 16 meses (rango: 0-36 meses). El tipo de respuesta presentada posterior a 6 semanas fue clasificada como "mejor" en 27 casos (75%). Se reportaron efectos secundarios en 12 casos (33%), ninguno relacionado con riesgo para la vida. Con complicaciones permanentes en 16 pacientes (44%). El tiempo de seguimiento fue en promedio de 5 años (rango de 1-9 años). Se presentaron un total de 13 recaídas (36%), de las cuales 4 continúan con actividad de la enfermedad y con tratamiento. Hubo 1 caso unisistémico unifocal que recayó a hueso. 2 casos unisistémicos multifocales que recayeron a otro órgano. Se reportó una defunción, con un total de 35 casos sobrevivientes (97%).

Conclusiones.- En la UMAE HP se debe de tener en mente a esta patología, que aunque es aún considerada como rara en nuestra institución, puede resultar en secuelas permanentes o incluso la muerte. Es necesario por lo tanto, una evaluación individualizada de cada paciente con un tratamiento personalizado a los riesgos, lo cual contribuirá para estudios y mejoras diagnóstico-terapéuticas para estos pacientes en un futuro.

3. ABREVIATURAS Y SIGLAS

Las abreviaturas y siglas a continuación se hacen mención por orden alfabético:

CD: Cúmulo de diferenciación

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente

ERK: Cinasas reguladas extracelularmente

HCL: Histiocitosis de células de Langerhans

HP: Hospital de pediatría

IV: Intravenoso

MAPK: Cinasas activadas por mitógenos

MO: Médula ósea

MP: Mercaptopurina

MTX: Metotrexate

OMS: Organización Mundial de la salud

PET: Tomografía por emisión de positrones

PDRCD: Por debajo de reborde costo-diafragmático

RMN: Resonancia magnética nuclear

RM: Resonancia magnética

TAC: Tomografía axial computarizada

TC99: Tecnecio 99

TP: Tiempo de protrombina

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

USG: Ultrasonografía

4. ANTECEDENTES

Las histiocitosis representan un grupo de enfermedades que tienen en común la proliferación reactiva o neoplásica de células del sistema mononuclear fagocítico y del sistema de células dendríticas. Los histiocitos y las células dendríticas representan dos de los principales tipos de células mononucleares no linfoides involucradas en las respuestas inmune e inflamatoria no inmune. ¹

HISTORIA

Inicialmente se describió esta patología en 1900, con reportes de niños con lesiones dermatológicas, lesiones óseas líticas y diabetes insípida, clasificándose como enfermedad de Hand-Schüller-Christian. También se reportaron lesiones de niños con inflamación hepática, esplénica y alteraciones en médula ósea, clasificándose como enfermedad de Letterer-Siwe. En 1950, Lichtenstein notó la histología común de estas lesiones como “granuloma eosinofílico”, postulando la hipótesis de una célula de origen en común, proponiendo el término de “Histiocitosis X” ya que aún se mantenía incierto este origen. En 1970, Nezelof descubrió la presencia de gránulos de Birbeck, una estructura citoplasmática asociada a langerina (CD207), en las células de HCL. Ya que los gránulos de Birbeck sólo se habían identificado en células de Langerhans en la epidermis, Nezelof hipotetizó que las histiocitosis X provenían de ahí, desde entonces recibe el nombre de Histiocitosis de células de Langerhans. ²

ETIOPATOGENIA

CLONALIDAD

Se ha demostrado que las células de algunas formas de histiocitosis son expansiones clonales, sin embargo no necesariamente implica un proceso maligno, pues en respuesta a citocinas puede producirse una proliferación clonal de histiocitos. Hasta el momento el concepto de malignidad ha sido aplicado solo en función del grupo clínico más agresivo y de la morfología aberrante que en

ocasiones se encuentra más que del reconocimiento de clonalidad y alteraciones en la diferenciación celular.

PAPEL DE LAS CITOCINAS

Las citocinas regulan el crecimiento y diferenciación celular de las células hematopoyéticas e inmunocompetentes al unirse a receptores específicos en las células blanco. Activadores pueden hacer que estas células liberen citocinas o que dejen de secretar otras lo que lleva a transformación celular, proliferación fagocitosis y otras funciones. Los histiocitos y las células dendríticas están sujetos a esta regulación por activadores, por lo que se ha sugerido que la enfermedad puede estar relacionada con citocinas implicándose un comportamiento aberrante de estas células, con activación exagerada de citocinas o pérdida del control de la activación.

VIRUS

Se ha postulado que la HCL puede ser el resultado reactivo de una infección viral que induce a las células de Langerhans a proliferar con o sin participación de citocinas. Un virus determinado podría activar histiocitos y también alterar la inmunoregulación de la proliferación histiocítica ulterior. Al inactivar el linfocito T supresor se amplificaría la respuesta inmune a la infección primaria.

MUTACIONES SOMÁTICAS EN GENES MAPK

El descubrimiento y validación de mutaciones recurrentes en el gen BRAF-V600E en más del 50% de las lesiones de HCL, fueron un hito en el entendimiento de la patogénesis. BRAF, es una cinasa central de la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK en inglés), regula funciones celulares críticas. La mutación BRAF-V600E induce una activación de la vía ERK/MAPK y de las proteínas ERK (cinasa regulada extracelularmente). Otras mutaciones en genes MAPK asociadas a lesiones de HCL, incluyen ARAF y ERBB3.

Aunque la mutación en BRAF-V600E se presenta en varias malignidades, también se presenta en lesiones benignas, como en nevos melanocíticos.³

La significancia de un ERK hiperactivo y la patogénesis de la HCL se apoya por la habilidad de expresarse de manera distinta según el fenotipo de la enfermedad. Por ejemplo, en un fenotipo atenuado, la mutación BRAF-V600E se encuentra en un solo tejido y está controlada por un promotor de *langerina*, sin embargo, en HCL de alto riesgo, se encontró la mutación en tejidos específicos pero también en células hematopoyéticas de médula ósea, es decir en precursores de las células, lo que se traduce en una enfermedad más diseminada.

CLASIFICACIÓN

A partir de 1987, la Sociedad Internacional de Histiocitosis agrupó con el nombre de Histiocitosis de Células de Langerhans al grupo de padecimientos que Lichtenstein había denominado en 1959 Histiocitosis X, y que abarcaba tres síndromes Histiocíticos descritos desde fines del siglo pasado y principios del presente: Granuloma Eosinófilo, Enfermedad de Hand-Schüller-Christian y Enfermedad de Letterer-Siwe.⁴

Con fines operativos, tanto la Sociedad Internacional de Histiocitosis y la OMS, utilizan la siguiente clasificación que divide en tres categorías a los síndromes Histiocíticos:

Clase I

Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL)

Clase II

Linfohistiocitosis Hemafagocítica reactiva y familiar

Histiocitosis Sinusoidal con Linfadenopatía Masiva

Xantulogranuloma Juvenil

Reticulohistiocitoma

Clase III

Desórdenes Malignos de los Histiocitos

Leucemias Monocítica Aguda (FAB M5)

Histiocitosis Maligna

Linfoma Histiocítico

La categoría I que engloba a las Histiocitosis de células de Langerhans, se refiere a lesiones que comparten la histología común de células dendríticas CD1a⁺/CD207⁺ con características morfológicas entre un infiltrado inflamatorio.

EPIDEMIOLOGIA

Las HCL pueden presentarse desde el nacimiento hasta la vejez con un pico entre 1 y 3 años de edad. Es dos veces más frecuente en el sexo masculino. No parece haber diferencias raciales en la incidencia, aunque el patrón de presentación si tiene variaciones geográficas. Es un problema clínico mayor con una incidencia reportada de 5 casos por millón en niños, similar al Linfoma de Hodgkin en la edad pediátrica. Se ha reportado que los pacientes con Histiocitosis unisistémica son mayores que los afectados multisistémicamente.^{5,6}

Existe un estudio epidemiológico publicado en el boletín médico del Hospital Infantil de México en 2002, donde se estudiaron 224 casos de niños con diagnóstico anatomopatológico de HCL en un periodo de 30 años. Se reporta un predominio en el género masculino de 56%, edad promedio de 31 meses y tiempo de evolución promedio de 6.3 meses, con mortalidad del 4%.¹

Actualmente en México no se tiene una base de datos sobre la incidencia ni prevalencia de esta enfermedad, ni sobre el pronóstico o evolución de estos pacientes en los últimos 10 años.

PRESENTACION CLINICA

La HCL tiene un amplio espectro clínico y su pronóstico está relacionado con la forma de presentación. Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser afectados por HCL, aunque no se ha reportado casos de participación renal, suprarrenal, vesical o gonadal. El diagnóstico es uno muy retador, ya que se deben tener en cuenta los múltiples diagnósticos diferenciales según la presentación clínica de cada paciente.

La media de tiempo para el diagnóstico inicial puede exceder incluso más de 3 meses desde el inicio de los síntomas.⁷

El elemento más importante para el diagnóstico es la biopsia de la lesión, la cual debe expresar en su superficie CD207 (langerina) y CD1a, así como S100.

Se debe de evaluar inicialmente la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los estudios para pacientes con reciente diagnóstico deben incluir: radiografía de cráneo, radiografías de huesos largos, radiografía de tórax, citometría hemática completa, enzimas hepáticas. El PET scan es efectivo para identificar lesiones. El ultrasonido o la Resonancia magnética pueden identificar lesiones en pacientes con sospecha de lesión hepática. La tomografía se utiliza para valorar lesiones en órbita, mastoides, esfenoides y hueso temporal. Para valorar lesiones cerebrales, pituitaria, vértebras, médula espinal y pelvis, la resonancia magnética es más efectiva. Se debe realizar además aspirado de médula ósea en pacientes menores de 2 años o cualquier paciente con citopenias. Se realiza endoscopia con biopsia en pacientes con evidencia de malabsorción.⁷

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación actual diferencia entre enfermedad unisistémica y enfermedad multisistémica, basada en la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico.

ENFERMEDAD LIMITADA (UNISISTÉMICA)

Puede presentarse como lesión única o con participación de un solo sistema. En los niños mayores es común la enfermedad en un solo sistema, que regularmente afecta hueso y por lo general requiere manejo mínimo e incluso puede revertir espontáneamente, también se ha reportado HCL a piel o ganglios linfáticos.

ENFERMEDAD DISEMINADA (MULTISISTÉMICA)

Con afección de dos o más órganos, o sistemas, con o sin involucro de órganos de riesgo.

En los lactantes la presentación más frecuente es multisistémica, en ocasiones incluso con falla orgánica. Por lo regular, se presentan con lesiones de alto riesgo, que incluyen lesiones en hígado, bazo y/o médula ósea.

Órganos o sistemas afectados:

Hueso

La participación ósea se presenta característicamente como un aumento de volumen que puede ser o no doloroso, el cráneo es el sitio más afectado, seguido por los huesos largos, planos y vértebras. Puede haber infiltración con aumento de volumen en los tejidos adyacentes. La enfermedad periorbitaria generalmente se presenta con proptosis. La compresión medular es una complicación rara cuando existe compromiso vertebral.

Las radiografías muestran lesiones osteolíticas bien definidas, rodeadas por un halo de esclerosis si el defecto ha comenzado a reparar. La reacción perióstica puede llegar a ser excesiva y simular malignidad.

Piel

La participación de la piel es particularmente común en lactante y puede ser difícil de distinguir de la dermatitis seborrética, afecta la piel cabelluda, región inguinal, periné, pliegues axilares, cuello y región lumbosacra. En ocasiones pueden encontrarse lesiones purpuriformes, localizadas generalmente en tronco.

Ganglios linfáticos

Los ganglios cervicales son los más comúnmente afectados y pueden alcanzar tamaño masivo, pueden estar afectadas también otras regiones ganglionares como mediastino, abdomen y anillo de Waldeyer.

Oídos

Es frecuente la participación de este sitio, ya sea por extensión de la dermatitis hacia el conducto auditivo externo causando otitis externa o por pólipos de tejido histiocítico que se extiende hacia el canal a partir de una lesión ósea. Los huesos de la mastoides pueden estar afectados, semejar una mastoiditis o manifestarse como otitis media de repetición, que puede causar sordera.

Médula Ósea

Es frecuente encontrar anemia Moderada de la "enfermedad crónica" que puede estar relacionada con pobre apetito, participación intestinal de la enfermedad o alguna otra causa indirecta. La pancitopenia secundaria a invasión a la médula ósea ocurre particularmente en lactantes y está generalmente asociada con

hepatoesplenomegalia. El aspirado de MO muestra infiltración ya sea con macrófagos hemafagocíticos, células de Langerhans o ambos.

Hígado y Bazo

La hepatoesplenomegalia son hallazgos frecuentes. Pueden acompañarse de falla hepática manifestada por ascitis y/o edema debidos a hipoalbuminemia, sangrado por coagulopatía con TP y/o TTP prolongados. La ictericia obstructiva es rara y se asocia con una imagen histológica que semeja colangitis esclerosantes. Es rara la infiltración a la vesícula.

La esplenomegalia masiva generalmente es componente de enfermedad sistémica y es común que esté asociada a pancitopenia.

Pulmón

La participación pulmonar en niños es casi siempre parte de enfermedad multisistémica. Puede ser asintomática o manifestarse con dificultad respiratoria de grado variable. Las radiografías de tórax característicamente muestran un infiltrado intersticial debido a granulaciones micronodulares, puede haber bulas como resultado de cavitación en los nódulos fibróticos que al romperse pueden ocasionar neumotórax. En la TAC los nódulos pueden aparecer quísticos. Las pruebas de función respiratoria muestran disminución de la capacidad pulmonar total y de la distensión pulmonar. El diagnóstico se confirma por biopsia o lavado bronquial.

Sistema Endócrino

La endrocrinopatía más frecuente es la Diabetes Insípida. Deben realizarse pruebas de deprivación de agua y de ser posible determinación de niveles de vasopresina. La RM es el estudio de elección para investigar infiltración. También puede estar comprometida la función de la hipófisis anterior en la mitad de los casos en que existe Diabetes Insípida, siendo la hormona de crecimiento la más afectada.

Tracto Gastrointestinal

Es común la ulceración de la mucosa del paladar y las encías generalmente sin lesión ósea adyacente. Puede haber infiltración del tracto gastrointestinal causante de malabsorción sin embargo, esto sólo es demostrable mediante biopsia, que no es un procedimiento de rutina.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

EXAMENES DE LABORATORIO Y ESTUDIOS DE IMAGEN INICIALES

Biometría Hemática Completa, Pruebas de Función Hepática, Pruebas de Coagulación Osmolaridad urinaria (con prueba de privación de agua), Radiografía posteroanterior y lateral de tórax, Serie ósea, Gammagrafía ósea con T99.

ESTUDIOS ESPECIALES

ASPIRADO Y BIOPSIA DE MEDULA OSEA: indicada cuando se encuentren alteraciones en la biometría hemática.

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR: ante la presencia de taquipnea, dificultad respiratoria o una placa de tórax anormal.

BIOPSIA PULMONAR: precedida por lavado Bronquial (obviando la biopsia en caso de que éste último sea diagnóstico): pacientes con radiografías anormales en quienes la quimioterapia esté siendo considerada o para excluir infecciones por oportunistas.

TRANSITO INTESTINAL Y BIOPSIA: diarrea crónica inexplicable o falla para crecer. Evidencia de malabsorción.

BIOPSIA HEPATICA: disfunción hepática incluyendo hipoproteinemia no causada por enteropatía perdedora de proteínas para diferencia HCL activa del hígado de cirrosis.

TAC CEREBRAL/EJE HIPOTALAMO HIPOSIFIS: simple y contrastada: cuando existan alteraciones hormonales, visuales y neurológicas -

ORTOPANTOGRAFIA: cuando existan lesiones orales

PERFIL HORMONAL ESPECIFICO: por talla baja, detención del crecimiento, diabetes insípida, síndromes hipotalámicos, galactorrea, pubertad precoz o retardada, alteraciones tomográficas o en RM del eje hipotálamo hipófisis

AUDIOMETRIA: otorrea o sordera.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Establecer el diagnóstico de HCL depende altamente de la sospecha inicial. Con la amplia variedad de presentación de desórdenes histiocíticos, se debe realizar un

diagnóstico diferencial. Pueden ir desde una dermatitis seborrémica y otitis media crónica, hasta leucemias agudas, linfomas, síndromes mieloproliferativos, enfermedades de depósito y tumores sólidos.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad. Ya que se ha reportado en múltiples estudios que una sola lesión ósea tiende a resolverse espontáneamente.⁷

En estos casos, la biopsia-legrado de la lesión, además de proporcionar el diagnóstico tiene un papel curativo. Cuando solo está involucrado un órgano o tejido, la mayoría de los pacientes se recuperan sin tratamiento.

El manejo de los pacientes con lesiones limitadas a la piel puede ser exclusivamente con esteroides o mostaza nitrogenada tópicos.

El tratamiento óptimo para la Histiocitosis de células de Langerhans diseminada no está completamente claro, planteándose la cuestión de si este debe dirigirse a destruir células anormales mediante el uso de citotóxicos o bien modificar el comportamiento de las subpoblaciones celulares con el empleo de citocinas.

Una alternativa práctica es dividir a los pacientes en grupos de riesgo en base a factores pronósticos, incluyendo en el grupo de alto riesgo a cualquiera que presente un factor adverso.

El protocolo actualmente utilizado de manera internacional por la Sociedad del Histiocito es el LCH III.⁸ (Anexo 2)

La Sociedad del Histiocito está formada por expertos en el ámbito de desórdenes histiocíticos pediátricos de la Unión Europea y de Norteamérica, quienes han establecido las pautas terapéuticas actuales para esta patología. Este protocolo se basa en los protocolos previos LCH I (1991-1995) y LCH II (1996-2001). El tercer protocolo (LCH III) fue realizado de 2001-2008, en este estudio se evalúa la eficacia al incrementar la intensidad al añadir metotrexate en pacientes con involucro de órganos de riesgo, además de tener una duración de 12 meses de tratamiento. En pacientes sin involucro de órganos de riesgo se evaluó el impacto de la terapia de 6

meses contra 12 meses totales. Actualmente se lleva a cabo el protocolo de estudio LCH IV, iniciado en 2011, aún pendiente de resultados. El protocolo de quimioterapia se basa en estratégicamente tratar acorde al grupo de riesgo:

- Grupo 1 Multisistémicos con riesgo: pacientes con involucro de uno o más órganos de riesgo
- Grupo 2 Multisistémicos riesgo habitual: pacientes con involucro a múltiples órganos sin involucro de órganos de riesgo.
- Grupo 3 Unisistémicos: pacientes con enfermedad ósea multifocal, pacientes con involucro a SNC, tejidos blandos o lesión vertebral con extensión intraespinal.

Órganos de riesgo

Hematopoyético	Bazo	Hígado
Hb<10 (lactantes <9.0) Leucocitos <4,000 Plaquetas <100,000	Esplenomegalia 2 cm PDRCI comprobado por USG.	- Hepatomegalia >3 cm PDRCD probado por USG. - Datos de disfunción hepática (elevación de transaminasas, hipoalbuminemia).

TRATAMIENTO

Grupo 1

Inducción: Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas con reducción en dos semanas. Vinblastina 6 mgm2 semanal por 6 semanas. MTX 500 mgm2día en infusión de 24 hrs. 10% en infusión de 1 hora, 90% en infusión de 23 horas las semanas 1, 3,5. Rescate con leucovorin 12 mgm2 oral a la hora 48 y 54 de la infusión. Si el paciente no presenta remisión completa repetir el mismo esquema. Si presenta remisión completa, iniciar el mantenimiento.

Mantenimiento: 6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. Vinblastina 6 mgm2 IV en bolo cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. MTX 20 mgm2 VO semanal hasta completar 12 meses.

Grupo 2

Inducción: Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas, reducción en dos semanas. Vinblastina 6 mgm2 semanal por 6. Si el paciente no presenta remisión completa, repetir mismo esquema sin descanso. Si el paciente presenta remisión completa inicia mantenimiento 6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. Vinblastina 6 mgm2 IV en bolo cada 21 días hasta completar 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Grupo 3

Inducción Prednisona 40 mgm2día por 4 semanas, reducción en dos semanas. Vinblastina 6 mgm2 semanal por 6. Si el paciente no presenta remisión completa, repetir mismo esquema sin descanso. Si el paciente presenta remisión completa inicia mantenimiento. Mantenimiento: 6MP 50 mgm2día VO a completar 12 meses desde el inicio del tratamiento. Prednisona 40 mgm2día por 5 días cada 21 días hasta completar 6 meses desde el inicio del tratamiento. Vinblastina 6 mgm2 IV en bolo cada 21 días hasta completar 6 meses desde el inicio del tratamiento.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Después de las 6 semanas de tratamiento inicial a base de vinblastina y prednisona, se debe reevaluar el estatus de la enfermedad y continuar con el tratamiento acorde al resultado.⁹

La evaluación de la respuesta al tratamiento se clasifica como:

“Mejor” en caso de resolución o regresión completa de la enfermedad inicial.

“Peor” en caso de progresión de la enfermedad.

“Intermedia” en caso de mantenerse estable o respuesta mixta con nuevas lesiones en un sitio y regresión en otro. Existen otros métodos para valorar la respuesta, como el score de actividad de la enfermedad.

En caso de refractariedad al tratamiento, en especial cuando existe alteración hematológica o hepática, aunque rara, pone en riesgo la vida del paciente. Se han planteado distintos esquemas de quimioterapia en estos casos, entre los más estudiados es utilizar una combinación de quimioterapia con cladribina (2-CdA) y

citarabina (Ara-C) o trasplante de células hematopoyéticas con régimen de intensidad reducida. En caso de sólo tener afección sin involucro de órganos de riesgo, se sugiere uso de monoterapia con cladribina.¹⁰

EFFECTOS ADVERSOS A CORTO Y LARGO PLAZO

Aunque esta enfermedad es predominantemente benigna y tratable, puede resultar a corto y largo plazo con varios tejidos afectados con secuelas. Es por lo tanto muy importante dar seguimiento y monitorización a estos pacientes

Las complicaciones aparecen hasta en un 30-50% de los pacientes con HCL. Las más comunes son alteraciones ortopédicas, disfunción auditiva, diabetes insípida, cicatrices cutáneas y defectos neuropsicológicos (ansiedad, depresión).¹¹

Los pacientes con enfermedad multisistémica, involucro craneofacial o reactivación, tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes insípida. Se recomienda examinación neurológica regular y realizar RM para evaluar lesiones de SNC y para evidenciar posible neurodegeneración en pacientes con diabetes insípida recién diagnosticada.¹²

Otras secuelas incluyen disfunción pulmonar crónica, cirrosis hepática, neoplasias malignas secundarias como leucemia linfoblástica o tumores sólidos y retardo en el crecimiento.

PRONÓSTICO

Más de la mitad de los pacientes menores de 2 años con HCL diseminada y/o con disfunción orgánica, van a morir de la enfermedad.

En los casos unisistémicos, pueden llegar a ser autolimitados y en caso de requerir tratamiento, tienen generalmente un pronóstico excelente. El seguimiento se debe realizar después del tratamiento, cada 6 meses por un periodo de al menos 3 años.

En los casos multisistémicos, tienen un pronóstico variable, especialmente en pacientes en los extremos de edad; 60% de estos tienen un curso crónico, 30% logran remisión completa y 10 % mueren de la enfermedad.¹³

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS ¹⁴

- Edad menor de 2 años: se asocia a inmadurez de órganos y del sistema inmune.
- Respuesta inicial lenta al tratamiento o progresión de la enfermedad en las primeras 6-12 semanas de tratamiento: Se reporta en estos casos altas tasas de recaída y/o refractariedad.
- Afectación de órganos de riesgo: bazo, hígado y /o médula ósea.
- Disfunción de 3 ó más sistemas.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Histiocitosis de células de Langerhans es una patología con una incidencia reportada a nivel mundial en la población pediátrica muy similar a enfermedades de alto impacto como los son los linfomas.

Los protocolos diagnósticos y terapéuticos utilizados en esta población se han modificado ampliamente en los últimos 10 años, habiendo sido aplicados y estudiados en población europea, asiática y de Norteamérica. Sin embargo, tanto en México como en otros países de Latinoamérica, la información sobre este tema es muy limitada y los pacientes con esta enfermedad no cuentan con un seguimiento de forma documentada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia clínica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en la UMAE CMN de Occidente?

6. JUSTIFICACIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) afecta a pacientes pediátricos con una presentación clínica variable, por lo tanto el tratamiento en estos pacientes es muy variable en el departamento de Hematología de la UMAE del Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. La terapéutica óptima aún no está bien definida, por lo tanto existe discrepancia en el tratamiento a elegir, ya sea quirúrgico, médico o incluso únicamente observación. Actualmente no existen guías o series de casos sobre esta enfermedad en pacientes pediátricos mexicanos en los últimos 10 años.

Magnitud:

La HCL tiene una prevalencia de 5 casos por millón, similar a la reportada en otras patologías pediátricas como la anemia aplásica adquirida y el linfoma de Hodgkin. Con una incidencia máxima entre los 1-3 años de edad. En México se desconoce la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Con una alta tasa de mortalidad de hasta un 20% en reportes de casos a nivel mundial.

La HCL en la UMAE Hospital de Pediatría es una patología que se observa de manera frecuente en esta institución, ya que es un centro de referencia del occidente de México, con un estimado de hasta 5 casos por año. Es indispensable saber la incidencia real de esta patología, así como la terapéutica empleada y la sobrevida de estos pacientes en esta unidad.

Trascendencia:

Este estudio fue el primero en realizarse en un hospital de tercer nivel en los últimos 10 años. Este conocimiento sentará un precedente y servirá como referencia para mejorar la calidad de atención del paciente con Histiocitosis de células de Langerhans, contribuyendo a crear estrategias diagnósticas y terapéuticas en estos pacientes, así como para dar a conocer la sobrevida y complicaciones que este tipo de pacientes presentan tras el tratamiento que se da en este hospital con los protocolos previos y los actualmente utilizados. Esto servirá como futura referencia para posteriores líneas de investigación en el tema.

Factibilidad:

El servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de CMNO, es un centro de concentración del país, realizando el diagnóstico de manera inicial en esta unidad y dando seguimiento de manera regular en los últimos años. De acuerdo al registro en archivo se han diagnosticado aproximadamente 40 casos de Histiocitosis de células de Langerhans en un periodo de 10 años, aunque se desconoce la cifra real. Se contó con todas las herramientas y recursos tanto humanos, tecnológicos y la infraestructura necesaria para realizar tanto el diagnóstico clínico como histopatológico, así como para dar el tratamiento actualizado para esta patología, por lo que se contaba con registros adecuados de estos pacientes.

Vulnerabilidad:

Por ser un estudio retrospectivo, estuvo sujeto a la disponibilidad de la información que se encontró en el expediente clínico, lo cual implica la omisión del reporte de ciertos parámetros. Dado el tipo de diseño no fue posible realizar comparación de grupos. Los hallazgos fueron basados en la población intrahospitalaria, no pudiendo ser extrapolados a los de la población en general de nuestro país.

7. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución clínica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en un centro de atención de tercer nivel en México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la frecuencia de Histiocitosis de células de Langerhans en la población pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría CMNO.
2. Describir la presentación clínica y características sociodemográficas al momento del diagnóstico.
3. Identificar el tipo de tratamiento llevado a cabo, dosis y duración en pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.
4. Establecer respuesta terapéutica, sobrevida y complicaciones secundarias tanto de la enfermedad como del tratamiento recibido en pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Retrospectivo, descriptivo.

Universo de trabajo:

Población pediátrica con rango de 0-15 años 11 meses, referida a la unidad de tercer nivel en la que se haya establecido el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans y que hayan sido tratados en esta unidad, en un periodo de 10 años.

Lugar de estudio:

Se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, México.

Temporalidad:

Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans que fueron diagnosticados, tratados y se les haya dado seguimiento en el hospital de pediatría CMNO en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Junio 2015, a partir de la aprobación del protocolo en el 2016.

Tamaño de la muestra:

Ya que se realizó un censo, no se requirió de cálculo de tamaño de muestra.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia de casos consecutivos.

8.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico tanto clínico como histopatológico de Histiocitosis de células de Langerhans.
- Pacientes con edad comprendida entre los 0 meses a los 15 años 11 meses de edad.
- Pacientes que contaban con los datos completos o variables de interés en el expediente clínico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no contaban con expediente clínico completo.

8.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Previa autorización del personal correspondiente, se tomaron los expedientes que se encontraron en archivo de esta institución UMAE HP CMNO, que contaban con el diagnóstico de base Histiocitosis de células de Langerhans según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), donde se describía el diagnóstico histopatológico, el tratamiento administrado y que se les haya dado seguimiento durante al menos 12 meses. No se requirió autorización o consentimiento informado para revisión de expedientes.

- Primera fase: recopilación de datos del paciente (nombre, apellidos, seguro social, etc) de los archivos clínicos.
- Segunda fase: Se obtuvieron datos de las historias clínicas de los pacientes del archivo de la UMAE Pediatría, mediante la ficha técnica del estudio (Anexo 4).
- Tercera fase: Se realizó el análisis de las variables mediante programa estadístico SPSS, los resultados fueron expresados en forma de gráficas, tablas y redacción.

8.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación que se llevó a cabo, se sujetó a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13,14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, es considerada como tipo I, investigación sin riesgo, en la cual no se realizó ninguna intervención, ni interacción directa con los pacientes, únicamente se realizó la recolección de información de expedientes clínicos.

La presente investigación no requirió de consentimiento bajo información debido a lo expresado anteriormente. Dentro de las consideraciones éticas se respetaron lineamientos importantes como lo son el anonimato y la confidencialidad.

El estudio está respaldado por las premisas de investigación internacional establecidas en Helsinki. El protocolo fue sometido al comité local de investigación para su autorización con número de registro: R-2016-1302-38.

Confidencialidad: Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial.

Todos los datos obtenidos serán utilizados para brindar conocimiento a las sociedades científicas a fin de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

8.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada.
- Se realizó un recuento de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se calcularon mediana y los rangos en caso de curva no simétrica o bien medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica de los datos.
- La base de datos se realizó en Excel 2015.
- Los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 21.0).

8.5 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Duración del tratamiento
- Efectos adversos del tratamiento
- Complicaciones de la enfermedad
- Respuesta al tratamiento
- Sobrevida global

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Sexo y edad del paciente
- Tipo de tratamiento utilizado
- Clasificación de la enfermedad

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Escala	Estadística	Indicador
Sexo	División del género humano en dos grupos, mujer u hombre	Condición aceptada como hombre y mujer	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Mediana y rangos	En años: 1,2,3...
Clasificación de Histiocitosis de células de Langerhans	Grupo de enfermedades que tienen en común la proliferación reactiva o neoplásica de células del sistema mononuclear fagocítico y del sistema de células dendríticas.	Extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. Afección de un solo órgano o dos o más sistemas del cuerpo humano	Cualitativa Nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Unisistémica 2= Multisistémica
Afección de órgano de riesgo	Involucro de órganos considerados como de mal pronóstico en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans.	Afección del sistema hematopoyético bazo o hígado al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Ninguno 2=Hematológico 3=Bazo 4= Hígado 5= Hematológico y Bazo 6= Hematológico e hígado 7= Bazo e hígado 8= Hematológico, bazo e hígado
Tratamiento utilizado	Medida terapéutica utilizada inicialmente al momento del diagnóstico, pudiendo ser farmacológica, quirúrgica, radioterapia.	Terapéutica utilizada para tratar la enfermedad al momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Farmacológico 2= Quirúrgico 3= Radioterapia 4= Farmacológico y quirúrgico. 5= Farmacológica, quirúrgica y radioterapia

					6= Observación
Protocolo terapéutico	Documento usado en el ámbito de la sanidad que contiene información que sirve como una guía de tratamiento de situaciones o enfermedades relevantes.	Guía terapéutica utilizada para decidir la pauta terapéutica.	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= HCL-I 2= HCL-II 3= HCL-III 4= JLSG-02 5= Otro
Duración del tratamiento	Tiempo transcurrido entre el comienzo y el fin del tratamiento, medido en semanas.	Periodo de tiempo en que se administró tratamiento.	Cuantitativa nominal	Medidas de tendencia central y dispersión	Número de meses
Respuesta terapéutica	Reacción ante un estímulo.	Reacción del paciente ante el tratamiento. Después de 6-12 semanas. - Mejor: resolución completa o regresión de lesión inicial. - Intermedio: sin cambios o con regresión de lesión inicial y progresión de otra. - Peor: Progresión de lesión inicial.	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Mejor 2= Intermedia 3= Peor
Estado actual del paciente	Signos y síntomas del paciente al momento de la evaluación.	Respuesta terapéutica actual. 1.No activa: sin evidencia de la enfermedad 2.Activa	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= No activa 2=Activa

		2.1 Regresiva 2.2 Estable 2.3 Progresiva			
Recaída o progresión de la enfermedad	Empeoramiento que se experimenta en una enfermedad de la que se estaba recuperando.	Reaparición de lesiones tras resolución de lesión o afección inicial.	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Si 2= No
Complicaciones	Efecto no deseable que se presenta durante el curso de una enfermedad, debida a la misma enfermedad, un procedimiento o tratamiento.	Signos y síntomas no deseados que se produjeron durante y después del diagnóstico de HCL.	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes	1= Ninguna 2= Reacción alérgica 3= Ortopédica 4= Disfunción auditiva 5= Diabetes insípida 6= Disfunción pulmonar 7= Alteración hepática 8= Defectos neuropsicológicos 9= Retardo en el crecimiento 10= Neoplasia maligna secundaria 11= Otro
Sobrevida	Probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo	Meses transcurridos desde el diagnóstico de Histiocitosis de Langerhans hasta 12 meses de seguimiento	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central y dispersión	Años

8.6 DESARROLLO DEL PROYECTO

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

HUMANOS

Se contó con la participación del investigador principal y asociado con experiencia en la realización de protocolos, tesis y en la recolección de información. Se contó con un tesista, que es un médico residente en formación en el curso de especialización en hematología pediátrica, quien fue encargado conjuntamente con el resto del equipo, de la recolección de información.

MATERIALES

1. Hoja de recolección de datos elaborada por los investigadores.
2. Equipo de cómputo, en donde se realizó la captación y realización de base de datos correspondiente.
3. Programa estadístico.
4. Bolígrafos, lápices, fotocopias, impresora y tinta de impresión.

FINANCIAMIENTO

Los gastos derivados de la presente investigación, quedaron a cargo en su totalidad del investigador principal, asociado y tesista sin generar ningún costo para la institución donde se realizó. La realización del presente estudio no requirió de recursos adicionales, los gastos necesarios para la elaboración del manuscrito de tesis derivado de la investigación, quedaron a cargo del investigador principal y el alumno.

FACTIBILIDAD

El presente proyecto de investigación tuvo una factibilidad alta, debido a que el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de occidente, siendo un centro de concentración del país, ha realizado en los últimos años un número considerable de diagnósticos de Histiocitosis de células de Langerhans, teniendo un seguimiento constante de sus pacientes. Se contó además con el apoyo del personal del servicio de hematología para el acceso a información de los expedientes.

9. RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero de 2005 a junio 2015 se identificaron un total de 92 pacientes con diagnóstico de enfermedades relacionadas con síndromes histiocíticos en la UMAE del Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. De este total, 44 (47%) de los pacientes tuvieron un diagnóstico de Histiocitosis clase I o Histiocitosis de células de Langerhans, de los cuales 36 (40%) cumplieron con los criterios de inclusión, representando el universo de estudio del presente trabajo.

Con respecto a las características sociodemográficas de la población, 21 (58%) fueron pacientes masculinos, y 15 (42%) fueron pacientes del género femenino. (Gráfica 1). La media de edad de presentación al momento del diagnóstico de 30.6 meses y mediana de 20 meses (rango 4 meses a 14 años) (tabla 1). Con un pico de presentación en el rango de 1-4 años de edad, siendo los 2 años la edad de presentación más frecuente en un 33% (Gráfica 2).

Gráfica 1. Incidencia de casos de HCL por género.

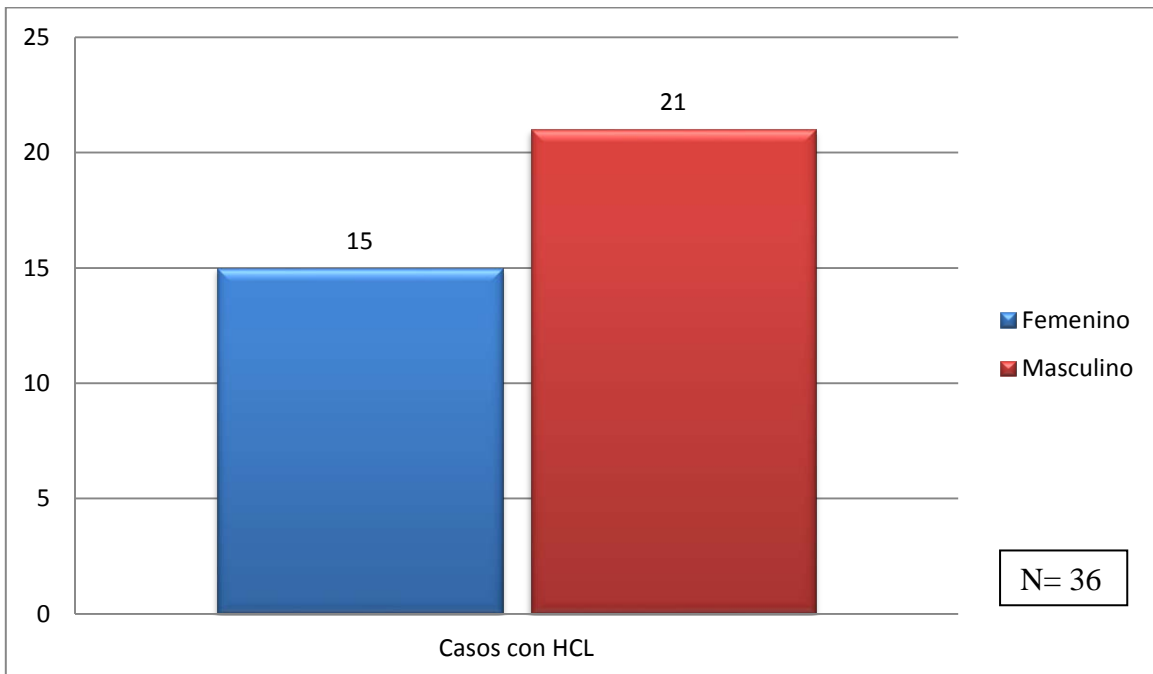
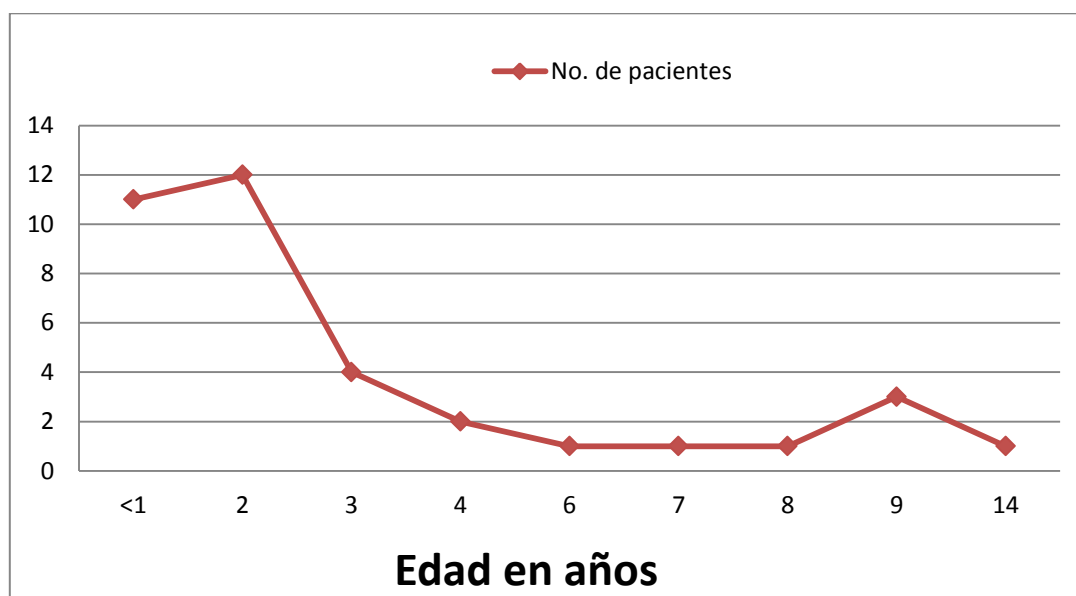


Tabla 1. Rangos de edad de presentación de HCL al diagnóstico.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<1 año	11	31
1-4 años	18	50
5-9 años	6	16
10-15 años	1	3
0-15 años (total)	36	100%

Gráfica 2. Incidencia de casos de HCL por edad.



En cuanto al género y la edad, se presentó el diagnóstico de HCL con mayor frecuencia en el sexo masculino en el rango de edad de 1-4 años, con un índice de 1.5:1 casos de HCL del género masculino respecto al femenino (tabla 2).

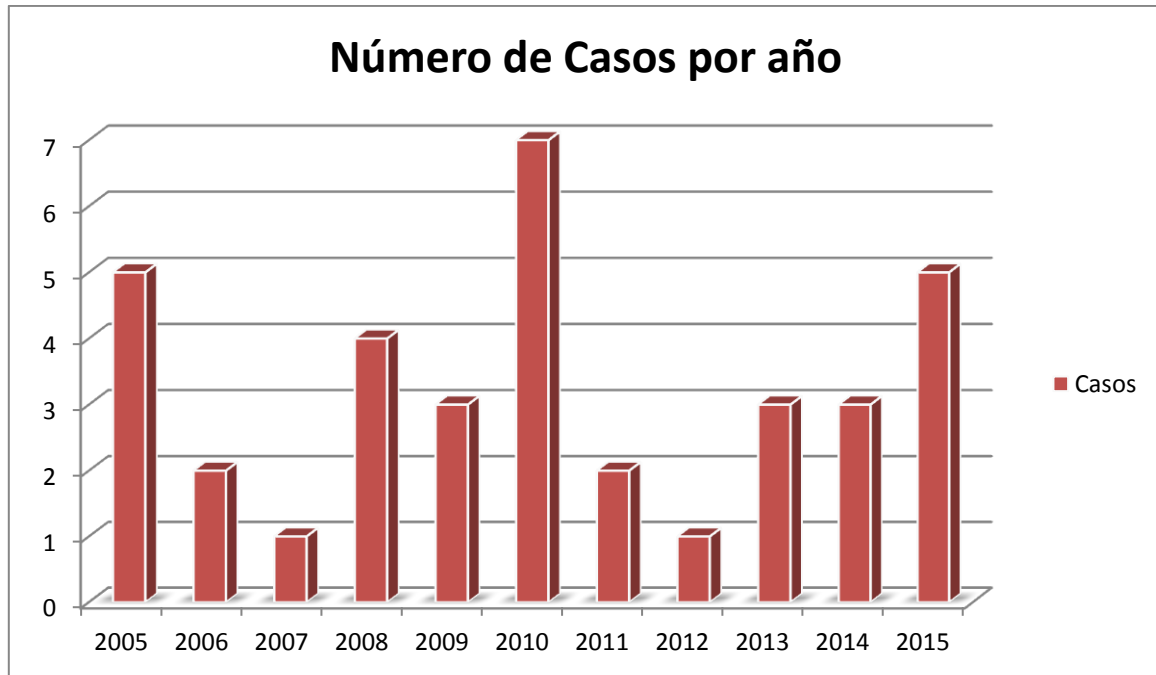
Tabla 2. Incidencia de HCL por edad y género.

	Edad (años)				Total
	<1	1-4	5-9	10-15	
Femenino	4	8	2	1	15
Masculino	7	10	4	0	21
Ambos	11	18	6	1	36
Índice (M:F)	1.7:1	1.25:1	2:1	1:2	1.5:1

M: Masculino F: Femenino

Se revisaron casos presentados en un periodo de 10 años, desde inicios del 2005 a inicios del 2015. El año de mayor presentación fue en el 2010, con 7 casos diagnosticados. (Gráfica 3).

Gráfica 3. Incidencia de casos de HCL por año del diagnóstico.



La presentación por tipo de enfermedad, fue en su mayoría unisistémica en 23 casos (64%) y con presentación multisistémica en 13 casos (36%). (Tabla 3).

El órgano con mayor tasa de afección fue hueso con 20 casos en total (55%), en segundo lugar fue ganglio con 9 casos (25%) y piel en tercer lugar con 6 casos (17%), el resto de sitios de presentación inicial incluyen a pulmón, oído y órganos de riesgo (hígado, bazo y hematológico. (Tabla 3).

De los casos multisistémicos incluyendo órgano de riesgo afectado, sólo en 1 caso (14%) de los 8 que se presentaron, hubo lesión ósea al diagnóstico. (Tabla 3).

Tabla 3. Sitio de presentación al diagnóstico

Órgano afectado	Frecuencia	Porcentaje
Hueso	15	41.7
Ganglio	5	13.8
Piel	2	5.6
Pulmón	1	2.8
Más de 3 órganos (OR+)	5	13.8
Piel y OR(+)	2	5.6
Ganglio y OR(+)	1	2.8
Hueso y ganglio	1	2.8
Hueso y piel	1	2.8
Ganglio y piel	1	2.8
Hueso y pulmón	1	2.8
Hueso y oído	1	2.8
Total	36	100%

OR: órgano de riesgo (bazo, hígado y/o hematológico)

Columna en sombreado: sitios de presentación unisistémicos.

La forma de presentación más frecuente por género y tipo de enfermedad, fue en el sexo masculino con casos unisistémicos con 8 casos totales (22%), en el rango de 1-4 años de edad. (Tabla 4).

Tabla 4. Incidencia por género y tipo de enfermedad

Edad (años)	Femenino			Masculino			Total
	US	MS	Total	US	MS	Total	
<1	2	2	4	3	4	6	11
1-4	4	4	8	8	2	10	18
5-9	1	1	2	4	0	4	6
10-15	1	0	1	0	0	0	1
Total 0-15	8	7	15	15	6	21	36

US: Unisistémico MS: Multisistémico

La incidencia de presentación más frecuente por clasificación de la enfermedad y rango de edad fue la unisistémica ósea unifocal en el rango de 1-4 años de edad. En clasificación unisistémica el sitio de afección más frecuente fue lesión ósea, del total de 20 casos, se presentó de manera unifocal en 16 casos (80%). En clasificación multisistémica, existió afección de órgano de riesgo en 8 casos (62%). (Tabla 5).

Tabla 5. Incidencia por tipo de enfermedad, clasificación y rango de edad.

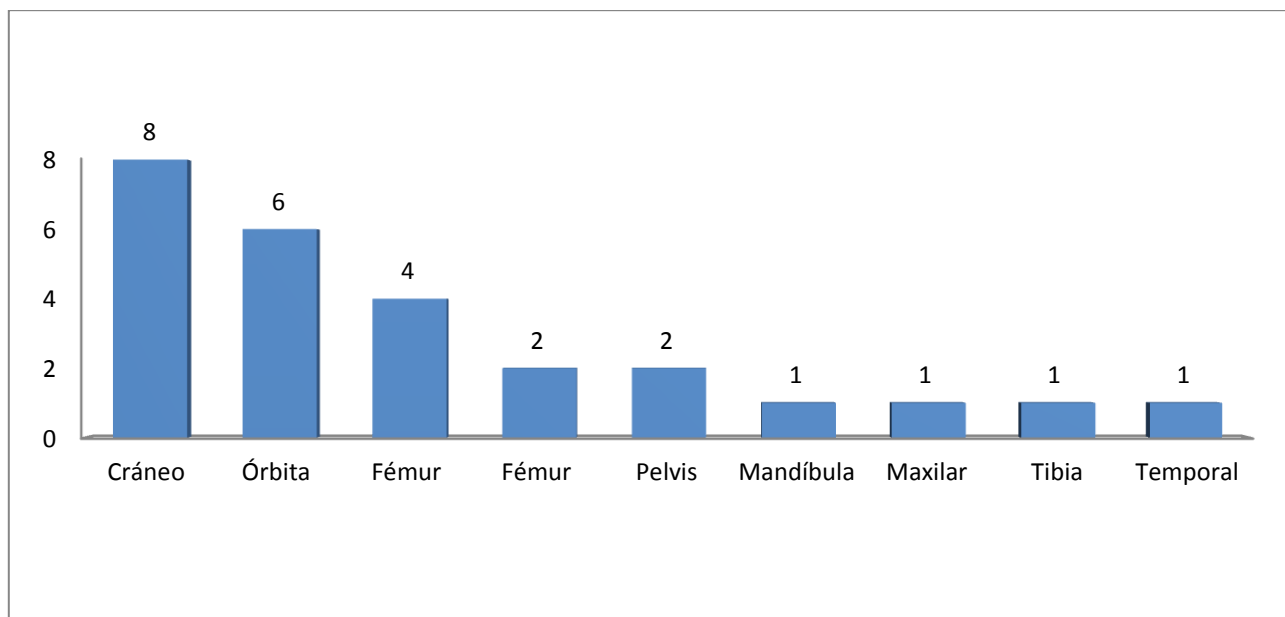
Edad (años)	Unisistémica			Multisistémica			Total	
	Ósea		Otro	Total	OR (+)	OR (-)		Total
	UF	MF						
<1	4	1	0	5	5	1	6	11
1-4	10	2	0	12	2	4	6	18
5-9	1	1	3	5	1	0	1	6
10-15	1	0	0	1	0	0	0	1
Total	16	4	3	23	8	5	13	36

UF: Unifocal MF: Multifocal

OR+: Órgano de riesgo involucrado OR-: Órgano de riesgo no involucrado

Del total de 20 casos con afección ósea, el sitio con mayor afección fue cráneo en 8 pacientes (40%), en segundo lugar fue órbita con 6 casos (30%) y en tercer lugar fémur con 4 casos (20%).

Gráfica 4. Frecuencia y distribución de lesiones óseas unifocales y multifocales por sitio de presentación



En el total de los 36 casos, se reportó inmunohistoquímica sólo en 19 casos (53%). De éstos, los marcadores reportados como positivos fueron S100 en 10 casos (28%), S-100 y CD1a en 8 casos (22%) y otros marcadores positivos en un caso (2.8%). (Tabla 6).

Tabla 6. Expresión de marcadores de Inmuno-histoquímica reportados en casos de HCL

Marcador	Positivo
S-100	10
S-100 y CD1a	8
CD207	0
CD1a	0
Otro	1

El tipo de tratamiento utilizado en casos de HCL, fue en su mayoría con resección de la lesión y quimioterapia en 22 casos (61%), seguido por quimioterapia en 9 casos (25%), observación en 3 casos (8%) y quirúrgico en 2 casos (5%). (Tabla 7).

Según clasificación de la enfermedad, en caso de ser unisistémico se realizó resección y quimioterapia en 17 casos (74%) a diferencia de los casos multisistémicos en el cual se utilizó esta terapéutica en 5 casos (38%), con una p significativa de 0.02. En casos multisistémicos, la terapéutica predilecta fue la quimioterapia como monoterapia. (Tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento establecido al momento del diagnóstico inicial por clasificación de la enfermedad

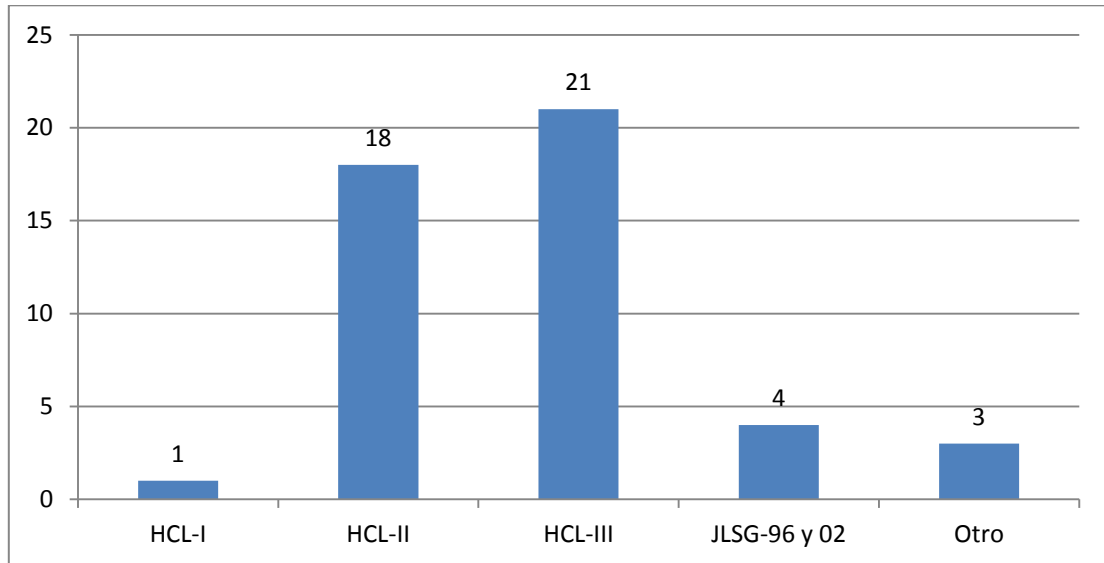
Terapéutica	Número de casos		
	US	MS	Total
Quimioterapia	2	7	9
Resección de lesión	2	0	2
Quimioterapia y Resección	17	5	22
Observación	2	1	3
Radioterapia	0	0	0
Total	23	13	36

US: Unisistémico MS: Multisistémico

P 0.022

El protocolo de tratamiento más utilizado, tanto inicialmente como en caso de recaída, fue el HCL-III en 21 casos (58%), seguido por el HCL-II en 18 casos. (Gráfica 5).

Gráfica 5. Protocolo de tratamiento utilizado tanto en el diagnóstico como en caso de recaídas o refractariedad



El tiempo total del tratamiento desde el momento del diagnóstico hasta la resolución tuvo un promedio de 16 meses (rango 0-36 meses). Con una mayor frecuencia de presentación en el rango de 12-24 meses en 13 casos (36%) seguida por la de 6 meses con 12 casos (33%), siendo más afectados los del género masculino tanto unisistémicos como multisistémicos pero sin encontrarse significancia estadística. (Tabla 8).

Tabla 8. Duración del tratamiento desde el momento del diagnóstico por género y clasificación de la enfermedad

Tiempo meses	Femenino		Masculino		Total
	US	MS	US	MS	
<= 6	3	2	7	0	12
6-12	3	1	3	1	8
12-24	2	3	4	4	13
24-36	0	1	1	1	3
>36	0	0	0	0	0
Total	8	7	15	6	36

US: Unisistémico MS: Multisistémico

El tipo de respuesta presentada posterior a 6 semanas de iniciado el tratamiento fue clasificada como “mejor” en 27 casos (75%), “intermedia” en 8 casos (22%) y “peor” en 1 caso (3%). (Tabla 9).

En el género femenino se reportó una respuesta “mejor” en 13 casos (86%). En el género masculino se tuvo una respuesta “mejor” en 14 casos (67%). (Tabla 9).

Tabla 9. Respuesta al tratamiento tras 6 semanas desde el diagnóstico inicial por género y tipo de enfermedad

Respuesta	Femenino			Masculino			Total
	US	MS	Total	US	MS	Total	
Mejor	7	6	13	12	2	14	27
Intermedia	1	1	2	3	3	6	8
Peor	0	0	0	0	1	1	1

US: Unisistémico MS: Multisistémico

Presentaron recaída o progresión de la enfermedad un total de 13 casos (36%). El promedio de edad en casos de recaída fue de 2 años (rango 4 meses a 9 años). Los sitios de presentación de recaída fueron similares al sitio original de lesión al momento del diagnóstico. La clasificación de la enfermedad inicial en los casos que presentaron recaída, fue multisistémica en 8 casos (62%). Del total de casos (n=36), actualmente se encuentran con estatus de enfermedad activa 4 (11%) de los cuales el 100% presentó recaída, el resto se encuentran con estatus no activo. (Tabla 10).

Tabla 10. Sitios de lesión original al diagnóstico y sitio de reactivación en casos de recaída

No. Caso	Edad al Dx	Sitio original de lesión	Sitio de reactivación	Clasificación	Estatus actual
5	5 meses	Piel y Hueso (cráneo)	Piel	MS	NA
12	2 años	Hueso (cadera)	Hueso (cráneo y fémur)	US	NA
13	4 meses	Piel y OR(+)	Piel	MS	NA
14	4 años	Hueso (cadera)	Hueso (sacro)	US	NA
19	6 meses	Ganglio	Ganglio	US	NA
25	1 año	Hueso (órbita, fémur, maxilar)	Piel	US	NA
27	2 años	Piel y hueso (órbita)	Órbita	MS	NA

29	3 años	Hueso (órbita y temporal)	Ganglio	MS	A
30	6 meses	Piel, Ganglio, OR(+)	Hematológico	MS	A
32	10 meses	Hueso (cráneo), ganglio, oído, OR(+)	Piel, hematológico	MS	A
33	7 años	Piel, ganglio, hematológico	Hematológico	MS	NA
34	9 años	Pulmón	Pulmón	US	A
35	3 años	Hueso (cráneo y órbita), pituitaria, OR(+)	Órbita	MS	NA

Dx: diagnóstico US: unisistémico MS: multisistémico

NA: no activa A: activa OR (+): Órgano de riesgo afectado

Se presentaron distintas complicaciones, reportándose efectos secundarios en 12 casos (33%), ninguno relacionado con riesgo para la vida. A largo plazo, se presentaron distintas complicaciones permanente en 16 pacientes (44%), entre las que destacan como principal las alteraciones neuropsicológicas en 5 casos (13.8%), en segundo lugar diabetes insípida en 3 casos (8%). (Tabla 11).

Tabla 11. Complicaciones presentadas por sistema y clasificación de la enfermedad

Complicación	Clasificación de enfermedad		Total
	US	MS	
Ninguna	14	6	20
Diabetes insípida	2	1	3
Falla de medro	1	0	1
Deficiencia hormonal TSH/ GH / FSH/ ACTH	0	1	1
Ortopédica	1	0	1
Auditiva	0	1	1
Oftalmológica	0	0	0
Pulmonar	0	2	2
Hepática	0	0	0
Neuropsicológica	3	2	5
Neoplasia secundaria	1	0	1
Otro	0	1	1

US: Unisistémico MS: Multisistémico

TSH: Hormona estimulante de tiroides

GH: Hormona de crecimiento

FSH: Hormona folículo estimulante

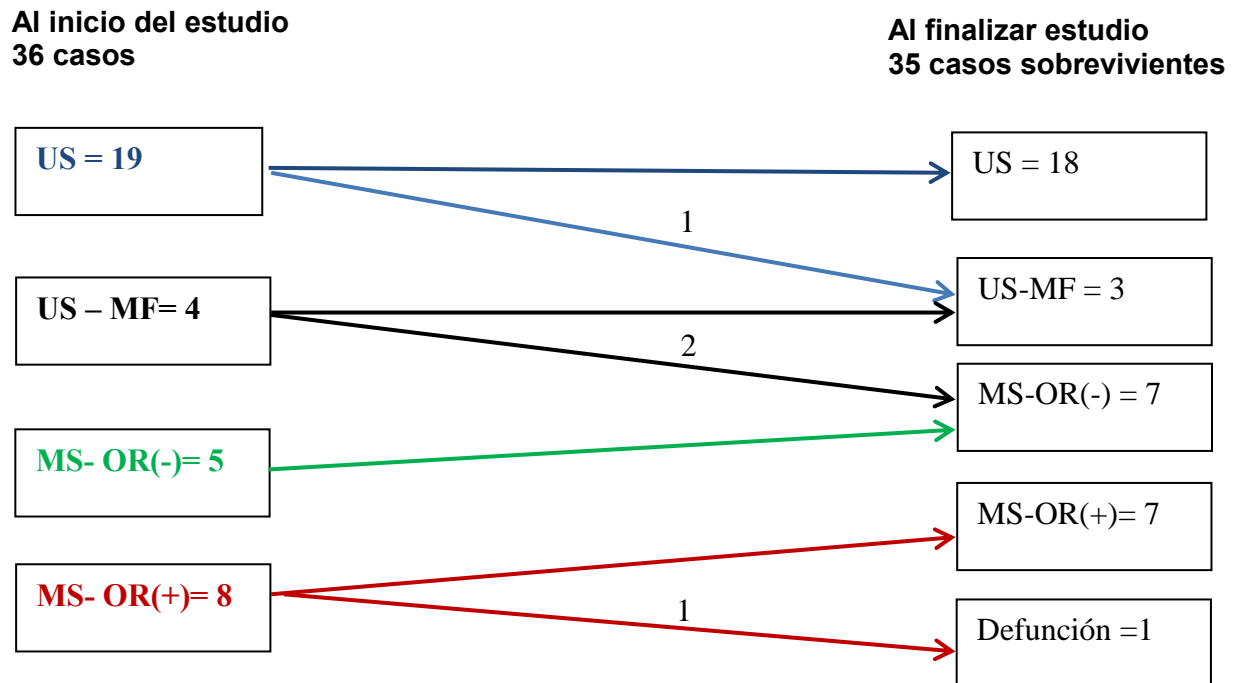
ACTH: Hormona adrenocorticotropa

Hubo un fallecimiento (3%) relacionado con la enfermedad, del género femenino, menor de 1 año de edad, clasificación de enfermedad multisistémica. (Tabla 11).

Tabla 11. Muerte relacionada con la enfermedad por género y grupo etario

Edad en años	Femenino	Masculino
<1	1	0
1-4	0	0
4-10	0	0
10-15	0	0

Gráfica 6. Desarrollo de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la última revisión



10. DISCUSIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente, sin embargo en la edad pediátrica, tiene una incidencia similar a la de enfermedades de alto impacto como el linfoma de Hodgkin.⁷

Las estrategias terapéuticas han sido ampliamente propuestas por varios grupos de estudio internacional, realizándose modificaciones en los últimos 10 años, ya que aún existen discrepancias al momento de tomar decisiones terapéuticas, dado el amplio rango de presentación clínica en estos pacientes, así como de respuesta variable al tratamiento.⁸ Existe además un grupo de pacientes de alto riesgo, que no presentan adecuada respuesta, presentan recaída o progresión de la enfermedad y con reportes de tasas de mortalidad tan altas de hasta 20%.⁷

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, el tratamiento, la tasa de supervivencia y las secuelas posteriores al tratamiento de pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en un centro de atención de tercer nivel en México.

Se identificaron un total de 92 pacientes con enfermedades relacionadas a síndromes histiocíticos, de los cuales 44 (47%) tuvieron un diagnóstico clínico y/o histopatológico de Histiocitosis clase I. Del total de éstos, 36 (40%) cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. Esto nos da una incidencia de 3.6 casos por año, siendo ésta una incidencia similar e incluso mayor que otras patologías presentadas en el servicio de Hematología pediátrica, como el linfoma de Hodgkin y Anemia Aplásica.⁵

El 58% de los pacientes con HCL pertenecen al género masculino con una proporción de 1.5:1 respecto femenino, similar a lo reportado en la literatura.⁵ El pico de presentación de HCL es de 5 años, en nuestro estudio, la edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 20 meses (rango 0-15 años).

En cuanto a la presentación clínica, nuestro estudio fue similar a lo reportado en cohortes previas, ya que la mayoría (64%) de los pacientes tuvieron afección unisistémica inicial y el órgano principalmente afectado fue hueso, dentro de la afección ósea, se presentaron lesiones principalmente en cráneo.¹ Otros sitios comunes de presentación fueron ganglio y piel. Existió compromiso de al menos un órgano de riesgo en el 22% de los pacientes.

Actualmente se toma como criterio diagnóstico la presencia de marcadores de superficie como lo son el CD1a, el cual en nuestro estudio se reporta positivo sólo en 8 casos (22%) y en ningún caso se reporta CD207 positivo o negativo, siendo que en series de casos a nivel internacional, en el 100% de los casos se reportan estos marcadores para realizar el diagnóstico definitivo.^{1,7}

Esto es algo que se tomará en cuenta para comentarse con el servicio de patología de nuestra institución, así como a los directivos y personal involucrado, puesto que realizar este diagnóstico tendrá como consecuencia la posible necesidad de administrarse quimioterapia, con todos los riesgos que esto implica.

El tratamiento utilizado en su mayoría fue quimioterapia y resección de la lesión hasta en un 62%, seguido por quimioterapia únicamente. Se reportó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos de clasificación unisistémica y multisistémica, ya que en ésta última sólo se utilizó la modalidad de resección y quimioterapia en un 38% ($p= 0.002$). Esto puede ser explicado, ya que en la presentación unisistémica, la lesión principal fue ósea, la cual se puede resolver únicamente con resección quirúrgica y en ciertos casos se opta por añadir quimioterapia, sin embargo en casos multisistémicos, en este estudio sólo se reportó lesión ósea en 1 paciente (14%), por lo que no existió la necesidad de recurrir tan frecuentemente a cirugía, pero siempre a quimioterapia. En ninguno de nuestros pacientes se decidió optar por tratamiento a base de radioterapia, actualmente en desuso a nivel internacional.⁷

Se utilizó quimioterapia en 31 pacientes (86%), siendo el protocolo de tratamiento más utilizado el HCL-III propuesto por la Sociedad del Histiocito. Éste protocolo fue publicado en el 2009 y es el más ampliamente utilizado a nivel mundial, por lo que esto nos podría explicar la frecuencia de su uso en nuestra población.⁸

Se evaluó la respuesta terapéutica a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, reportándose como “mejor” en 75% de los pacientes de manera global. Se observó una mayor tasa de “mejor” respuesta en el género femenino (86%) respecto al género masculino (67%), sin ser estadísticamente significativo. No hubo diferencia en la tasa de respuesta inicial entre la presentación unisistémica o multisistémica, lo cual llama la atención, ya que se esperaría que en los casos con presentación unisistémica, se tuviera una respuesta superior, siendo que los órganos afectados fueron hueso, ganglio y piel y sólo en un caso se presentó en pulmón; esto podría ser evaluado con otro estudio de factores de riesgo asociados a esta respuesta.

El periodo de tratamiento tuvo un promedio de 16 meses. En 5 pacientes se realizó únicamente resección de la lesión o únicamente observación, lo que nos da el rango de 0 meses; en el resto, se tuvo un rango de 6-36 meses de tratamiento. El promedio de los protocolos de tratamiento actualmente es de 6-12 meses, entonces el que se haya extendido el periodo terapéutico puede ser explicado por los casos que presentaron recaída o mala respuesta terapéutica, que ameritaron extender el periodo o incluso cambiar el protocolo de quimioterapia, lo cual fue necesario en 8 pacientes (22%).

Presentaron recaída o progresión de la enfermedad un total de 13 casos (36%), lo que nos habla de la agresividad de la enfermedad, importante recalcarlo ya que en muchas ocasiones se piensa en HCL como una enfermedad benigna y fácil de tratar. El promedio de edad en los casos de recaída fue de 2 años, similar a lo reportado en la literatura. La clasificación de la enfermedad inicial en estos casos, fue multisistémica en el 62%, lo cual si fue esperado dado el mayor riesgo de mal pronóstico reportado así como por la asociación con órgano de riesgo.

Las complicaciones a largo plazo se reportan hasta en un 30-50% de pacientes, en nuestro estudio se reportaron en el 44% de los pacientes.¹¹

Diabetes insípida es la complicación de esta patología que más frecuente se reporta, sin embargo en nuestro estudio, la complicación principal fue la afección neuropsicológica caracterizada con ansiedad, depresión y déficit intelectual; en segundo lugar diabetes insípida, requiriendo seguimiento por servicio de endocrinología.¹²

Llama la atención que una paciente presentó neoplasia secundaria (Linfoma no Hodgkin), ya que presentó antecedente 2 años previos el diagnóstico de HCL unisistémico unifocal a nivel submandibular, por lo que se administró quimioterapia únicamente durante 6 meses, sugiriendo que la presentación no fue secundaria a quimioterapia y si posiblemente secundaria a alguna alteración genética.

Se ha publicado en ciertos grupos de estudio que la tasa de mortalidad en menores de 2 años con HCL diseminada y/o con disfunción orgánica es de hasta un 50%, sin embargo en nuestro estudio sólo se reporta 1 defunción (14%), paciente femenino de 4 meses de edad con HCL diseminada y falla orgánica.

Durante el tiempo de estudio con promedio de 5 años de manera global, se diagnosticaron y trataron 36 casos de HCL en pacientes pediátricos. Se presentaron un total de 13 recaídas, de las cuales 4 continúan con actividad de la enfermedad y con tratamiento. Hubo 1 caso unisistémico unifocal que recayó nuevamente a hueso y 2 casos unisistémicos multifocales que recayeron a otro órgano, actualmente en vigilancia. Se reportó sólo una defunción, por lo que no se consideró necesario utilizar el análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier. Con un total de 35 casos sobrevivientes (97%), lo cual se traduce en que la HCL en nuestra población tiene un pronóstico bueno a largo plazo con la terapéutica empleada en esta institución.

11. CONCLUSIONES

La Histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad considerada como rara, tanto por su baja incidencia como por presentar una etiología incierta, incluso previamente llamada "histiocitosis X" por la incertidumbre de su origen.

En la población pediátrica de CMNO, esta patología se reporta con una tasa de incidencia de 3-4 casos por año, con pacientes desde 4 meses hasta 14 años de edad, con presentaciones clínicas muy variadas, desde una lesión dérmica hasta infiltración a más de 5 órganos.

El tratamiento por el que se opta depende de la clasificación inicial y su respuesta inicial, en nuestro centro se reporta el uso del protocolo HCL-III en la mayoría de los casos, con una tasa de respuesta inicial del 75% y sobrevida a los 12 meses de seguimiento de 97%. En los casos en que se presentó recaída o mala respuesta a las 6 semanas, se realizó extensión del tratamiento o cambio de protocolo, ya utilizándose protocolos de salvamento y con adecuada respuesta. Con reporte de complicaciones a largo plazo de hasta 44%.

Por lo tanto, en la UMAE HP se debe de tener en mente esta patología como diagnóstico diferencial en pacientes con esta gama de presentaciones y edades, ya que aunque aún es considerada como rara en nuestra institución, puede resultar en secuelas permanentes o incluso la muerte. Es necesario por lo tanto, una evaluación individualizada de cada paciente con un tratamiento personalizado acorde a los riesgos, lo cual contribuirá para estudios clínicos de importancia para estos pacientes en un futuro.

Considerándose con los resultados reportados, que en nuestra institución es factible tratar a todos los pacientes con HCL, esperándose una adecuada respuesta y sobrevida.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Zapata Tarres MM. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia en niños en el instituto Nacional de Pediatría en 30 años. Bol Med Hosp Infant Mex 2003; 60(1) : 70-78]
2. Nezelof C. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine. 1973;18 (5): 365-371.
3. Davies H, Mutaciones of the BRAF gene in human cáncer. Nature 2002; 417(6892): 949-954.
4. Writting Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987; 1: 208-209.
5. Guyot-Goubin. Pediatr Blood Cancer 2008;51 (1): 71-75.
6. Stalemark H, Pediatr Blood Cancer 2008;51 (1): 76-81.
7. Allen CE. How I treat Langerhans cells histocytosis. Blood. 2015 Jul 2;126(1):26-35.
8. Donadieu J. Histiocyte Society evaluation and treatment Guidelines April 2009. 9-12.
9. Donadieu J, A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2004;43: 770-776.
10. Gadner H. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood June 2013(121-25):5006-5013.
11. Haupt R. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. Peidatr Blood Cancer. 2004 May. 42(5):438-444.
12. Grois N. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2006. 46(2):228-233.
13. Lahey E. Histiocytosis X- analysis of prognostic factors. J Pediatr. 195. 87(2):184-189.
14. Satter EK. Langerhans cells histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. Pediatr Dermatol. 2008.25(3):291-295.

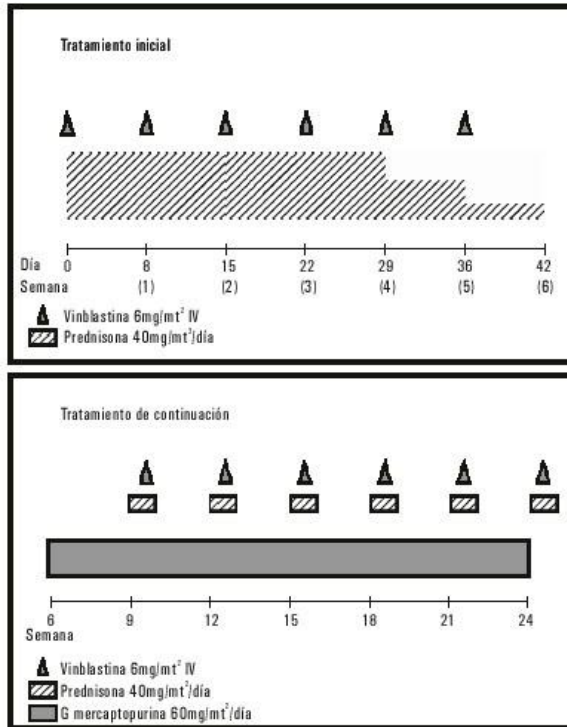
13. ANEXOS

13.1 Cronograma de actividades

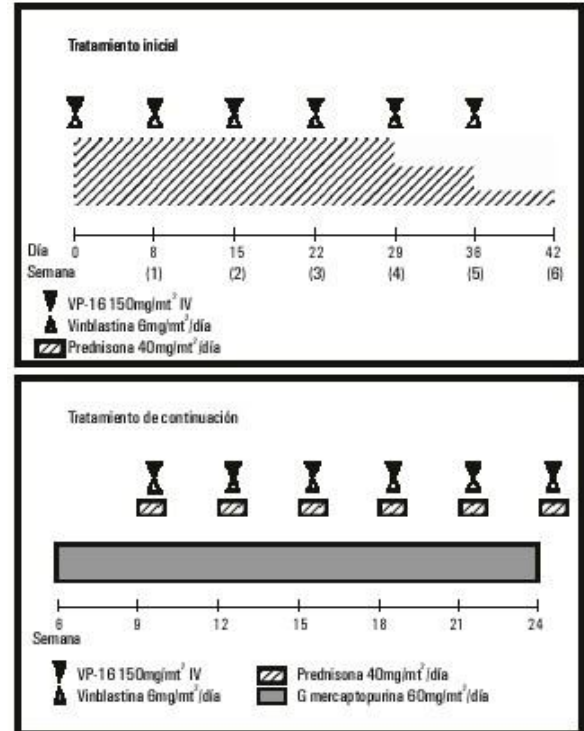
ACTIVIDAD/ MES	MAYO 2016	JUNIO 2016	JULIO 2016	AGOSTO 2016	SEPTIEMBRE 2016
Elaboración Protocolo de Investigación	X	X			
Subir a plataforma		X	X		
Evaluación de protocolo			X		
Recolección de Datos			X		
Resultados y Conclusiones				X	
Presentación de tesis					X

13.2 Protocolo de tratamiento HCL-II

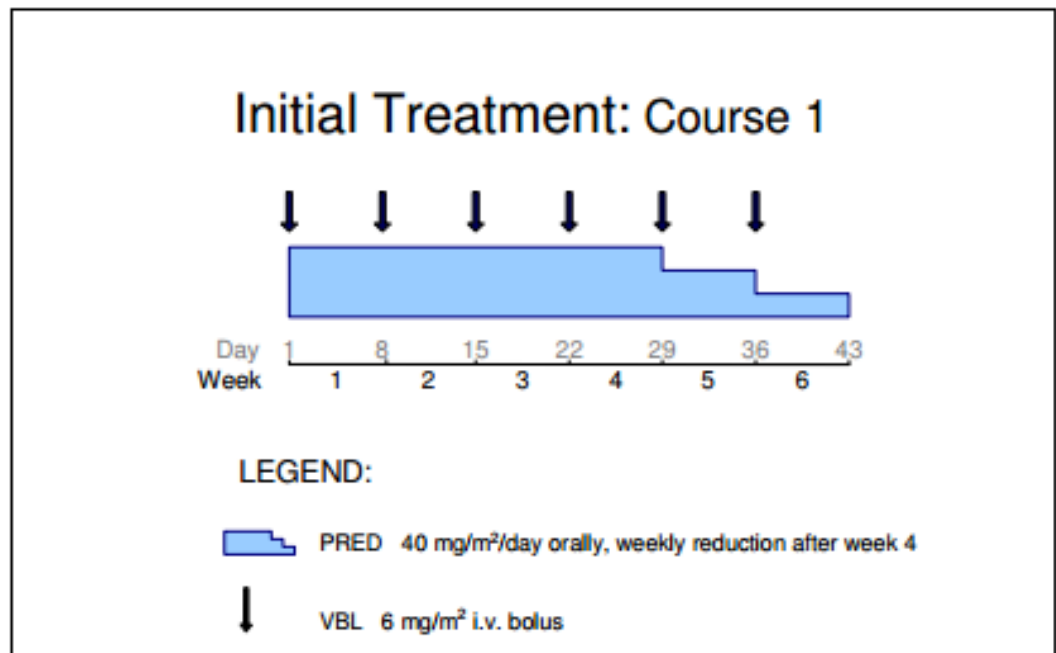
RAMA A



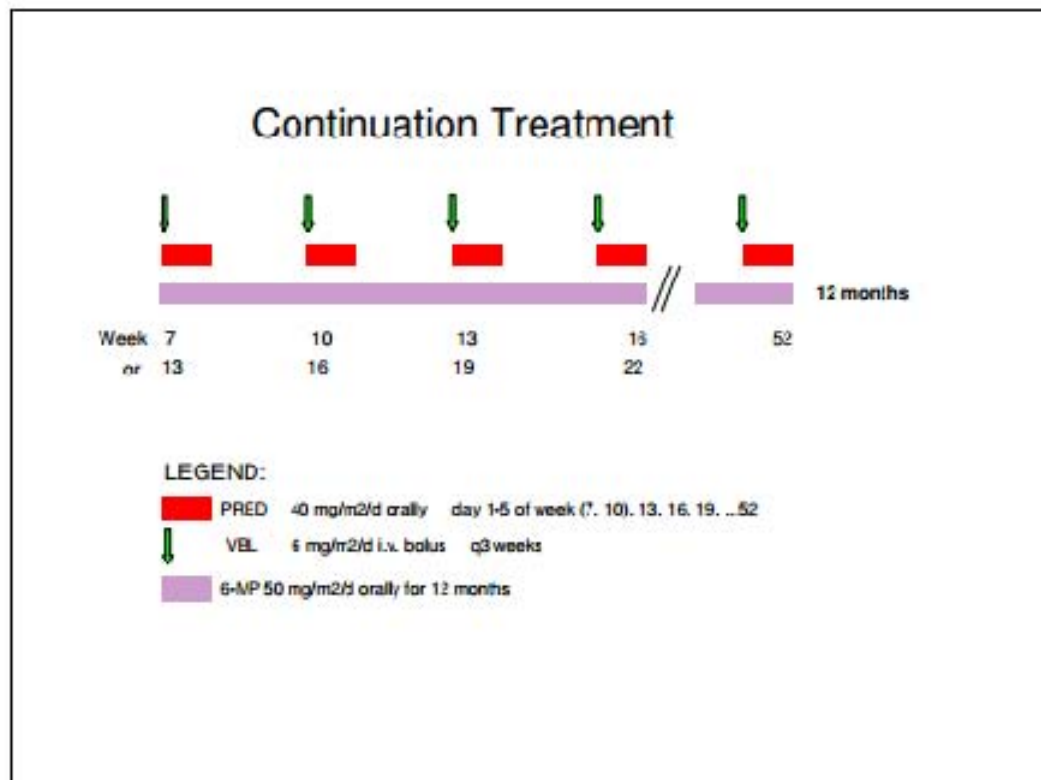
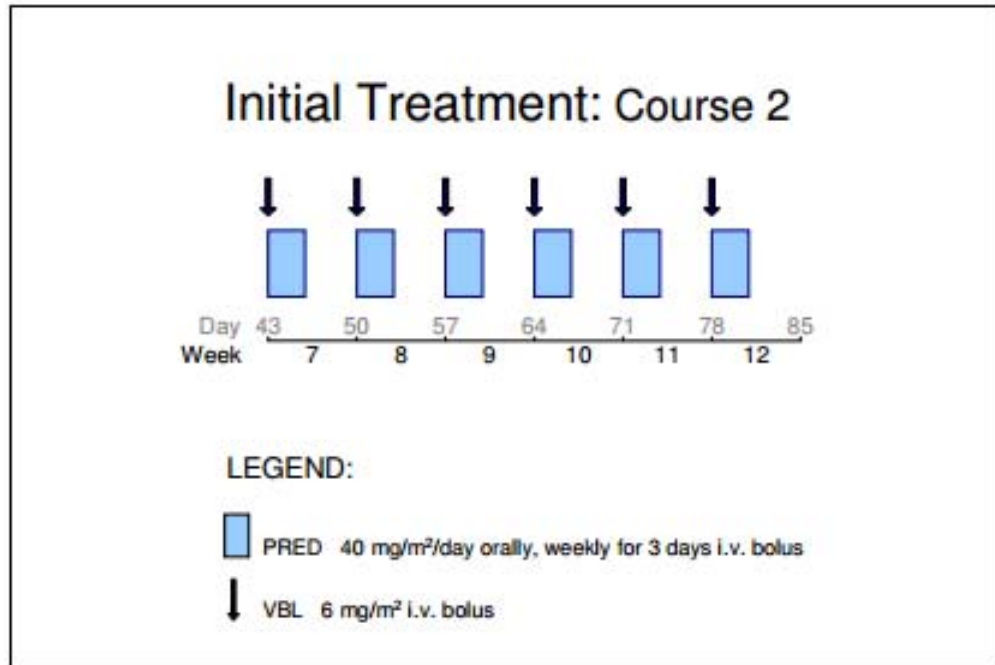
RAMA B



13.3 Protocolo de tratamiento HCL-III



13.3 Protocolo de tratamiento HCL-III



13.4 Hoja de recolección de datos

Título de tesis

“Experiencia clínica, terapéutica y sobrevida en pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans en un periodo de 10 años”

1. Nombre: _____
2. Número de afiliación: _____
3. Edad al diagnóstico: _____ (en años)
4. Año del diagnóstico: _____
5. Género:
1= Femenino
2= Masculino
6. Clasificación de la enfermedad:
1= Unisistémica
2= Multisistémica
7. Afectación de órgano de riesgo:
1= Ninguno
2= Hematológico
3= Bazo
4= Hígado
5= Hígado y bazo
6= Hígado y hematológico
7= Bazo y hematológico
8= Hígado, bazo y hematológico
8. Lesión ósea
1= Si 2= No
Hueso afectado: _____
9. Inmunohistoquímica positiva reportada:
1= Si 2= No
Marcador de superficie positivo: _____
10. Tratamiento establecido al momento del diagnóstico inicial:
1= Farmacológico
2= Quirúrgico
3= Radioterapia

- 4= Farmacológico y quirúrgico
 - 5= Farmacológico, quirúrgico y radioterapia
 - 6= Observación
11. Protocolo de tratamiento utilizado:
- 1= HCL-I
 - 2= HCL-II
 - 3= HCL-III
 - 4= JLSG-02
 - 5= Otro
12. Duración del tratamiento: _____ (en meses)
13. Respuesta terapéutica después de 6 semanas del tratamiento inicial:
- 1= Mejor
 - 2= Intermedia
 - 3= Peor
14. Estado actual de la respuesta terapéutica del paciente:
- 1= No activa
 - 2= Activa
15. Recaída o progresión de la enfermedad:
- 1= Sí En caso positivo, a que órgano: _____
 - 2= No
16. Complicaciones durante el curso de la enfermedad:
- 1= Ninguna
 - 2= Reacción alérgica
 - 3= Ortopédica
 - 4= Auditiva
 - 5= Diabetes insípida
 - 6= Pulmonar
 - 7= Hepática
 - 8= Neuropsicológicos
 - 9= Falla de medro
 - 10= Neoplasia secundaria
 - 11= Otro
17. Muerte relacionada con la enfermedad
- 1= Si
 - 2= No
18. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la fecha: _____ (años)