



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE DEFICIENCIAS HORMONALES EN HIPOFISIS ANTERIOR
EN UN GRUPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES INSIPIDA
CENTRAL E HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

CARLA VIVIANA GONZALEZ MUÑOZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA

CIUDAD DE MÉXICO, 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



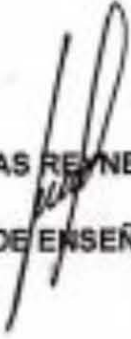
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


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.

**FRECUENCIA DE DEFICIENCIAS HORMONALES EN HIPOFISIS ANTERIOR
EN UN GRUPO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIABETES INSIPIDA
CENTRAL E HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.**


DR. JOSÉ NICOLAS REÑES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


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


DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRIOLOGÍA PEDIATRICA



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS

TABLA DE CONTENIDO

MARCO TEORICO.....	5
INTRODUCCION.....	5
EPIDEMIOLOGIA.....	6
PATOGENESIS.....	7
DIAGNOSTICO.....	8
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	8
Lesiones óseas:.....	9
Lesiones Dérmicas.....	10
Afecciones Pulmonares.....	10
Afección Hematopoyética.....	10
Afección en Bazo e Hígado.....	10
Afección Hipotálamo – Hipófisis.....	11
Afección sistema nervioso central.....	12
Otras Lesiones.....	12
TRATAMIENTO.....	13
LCH uni - sistémica:.....	14
HCL multisistémica:.....	14
Reactivación y secuelas permanentes:.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
OBJETIVOS.....	19
GENERAL.....	19
ESPECIFICOS.....	19
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	20
POBLACIÓN.....	20
POBLACIÓN OBJETIVO:.....	20
POBLACIÓN ELEGIBLE.....	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
MATERIAL Y METODOS	22
METODOLOGÍA.....	22
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
RECURSOS	26
Materiales	26
Humanos	26
RESULTADOS	27
DISCUSION.....	33
FINANCIAMIENTO	35
CONFLICTO DE INTERESES.....	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
Cronograma de actividades.....	38
Referencias.....	39

FRECUENCIA DE DEFICIENCIAS HORMONALES EN HIPOFISIS ANTERIOR EN UN GRUPO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIABETES INSIPIDA CENTRAL E HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.

Autor: Dra. Carla Viviana González Muñoz

Tutor: Dra. Lissette Arguinzoniz Valenzuela

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

Las Histiocitosis representan un grupo de desórdenes proliferativos que tienen a CD34+ como progenitor común en la médula ósea. Dentro de las histiocitosis con manifestaciones cutáneas existen tres grupos: 1. Histiocitosis de células de Langerhans (HCL), 2. Celulas Mononucleares/Macrófagos, 3. Dérmico-dendrocítico/células dendríticas. (Goodman WT 2017.)

Histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), antes llamada histiocitosis X, es caracterizada por acumulación y proliferación clonal de células dendríticas en diferentes órganos, son morfológicamente similares a las células de Langerhans de la epidermis, tiene expresión de inmunofenotipo positivo para la proteína S100, CD1a, Langerina. (Vaiani E 2017)

La HCL es considerada como una enfermedad sistémica inmunológica, ya que produce activación errante de citocinas proinflamatorias y adhesión celular, llevando a estimulación de la cascada de la inflamación (Makras P 2007)

Puede afectar cualquier órgano o sistema, siendo más frecuente en piel, hueso, nódulos linfáticos. Sus manifestaciones clínicas varían de acuerdo al grado de infiltración pudiendo expresarse desde una enfermedad auto limitada a hueso

hasta una enfermedad rápidamente progresiva y fatal. Usualmente se manifiesta como una enfermedad crónica con períodos de reactivación. (3)

EPIDEMIOLOGIA

Actualmente el cáncer en edad pediátrica es considerado como un problema prioritario de salud a nivel mundial, a partir de esto se han creado políticas para reducir la mortalidad infantil por esta causa. En países considerados con ingresos per cápita bajo-medio, en el grupo entre 5-14 años la mortalidad por cáncer fue 6.0 % - 18.6% respectivamente. (C.-G. C.-A. Rivera-Luna R 2013)

En el 2017, un estudio realizado en Ciudad de México reportó que la mortalidad por patología oncológica en edad pediátrica, se encontraba en 5.3/100,000 por año. Al realizar el análisis según grupos etáreos la tasa de mortalidad más alta se encontró en el grupo entre 0 – 4 años y el menor en el grupo entre 15-18 años. En cuanto a la Presentación por géneros se encontró diagnóstico de cáncer en 55% masculino y 45% Femenino.

La HCL puede presentarse a cualquier edad, teniendo un pico entre 1 y 3 años de edad ((Makras P 2007), (Morimoto A 2014). No parece haber diferencias raciales en la incidencia, aunque el patrón de presentación si tiene variaciones geográficas. (Vaiani E 2017). Solo el 1% de pacientes presentan antecedentes familiares. (Morimoto A 2014).

La incidencia estimada de la HCL es de 8,9 casos por millón de niños menores de 15 años por año, con una edad media al diagnóstico de 3 años, siendo dos veces más frecuente en el sexo masculino. (Makras P 2007) . En Japón se ha estimado que anualmente 70 niños nuevos son diagnosticados de HCL. (Rigaud C 2016).

En un estudio realizado en México se reportaron 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL a lo largo de 29 años, es decir 7,7 casos nuevos por

año. En este estudio la distribución por género fue 56,7% del sexo masculino. (V.-H. L.-T.-C.-O. Rivera-Luna R 2017)

La enfermedad unisistémica lleva cerca del 70% del total de los casos, de donde el 10% de los casos son multisistémicos con compromiso a órganos de riesgo.

PATOGENESIS

Histológicamente es similar a las células epidérmicas de Langerhans con expresión en antígenos CD1 y/o CD 207 en inmunohistoquímica. (Vaiani E 2017). Sin embargo la mutación BRAF es encontrada en de la mitad de los pacientes con LCH. Probablemente es la única enfermedad que en la que se combina oncogénesis y disregulación inmunológica crónica. (Vaiani E 2017)

Las células de Langerhans son las únicas células dendríticas que co-expresan Notch 1 y Jagged 1-2. La señalización de Notch 1 ayuda a mantener las células de LCH en estado inmaduro.

Existen hipótesis que proponen que el Notch 1 puede contribuir a la patogénesis de LCH, esta teoría tiene soporte al haber reporte de casos donde primero se presentó leucemia linfoblástica y posteriormente LCH identificando una mutación activadora de Notch 1. (Kaltsas GA 2000)

Las lesiones de LCH no solo contienen células de Langerhans sino también linfocitos T, macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos, osteoclastos. Se ha reportado que las células de Langerhans de pacientes con enfermedad multifocal expresan CXCR4, llevando esto a activación del antígeno presentador y de las células T lo que lleva a estimulación de citosinas proinflamatorias. (Kaltsas GA 2000), (Haupt R 2013).

DIAGNOSTICO

Las lesiones de HCL están compuestas de células de 12-15µm de diámetro con citoplasma eosinofílico abundante. El núcleo de estas células es irregular con pliegues prominentes, cromatina fina y nucleótidos indiferenciados, además es característico el compromiso a nivel de sinusoides. Para confirmar el diagnóstico se debe evaluar las características inmunofenotípicas de estas lesiones. (Harmon CM 2015)

Inmunohistoquímica es el proceso mediante el cual se puede identificar proteínas (antígenos) en los tejidos en los cuales se utiliza anticuerpos unidos a una enzima o tinte fluorescentes específicos, que se activan al producirse una reacción antígeno-anticuerpo. El inmunofenotipo característico de la HCL incluye expresión de CD1a, S100, Langerina (CD207), la expresión de CD68 es variable. (Goodman WT 2017.)

En Microscopía electrónica, se puede observar unas estructuras citoplasmáticas alargadas que miden entre 200 – 400nm y sin conocidos como gránulos de Birbeck (Harmon CM 2015), al realizar la inmunohistoquímica se ha visto tiene relación con la presencia de CD1+. (Haupt R 2013).

Es también considerada una patología oncológica ya que se ha identificado mutación del oncogen BRAF V600E en un 25-65% de los casos. Dicha mutación produce activación de la vía MAPK (Mitogen-activated protein kinase). La presencia de esta mutación se ha visto asociado con un aumento en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. (Harmon CM 2015), (Huo Z 2016)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La HCL puede afectar a cualquier órgano por lo que su presentación clínica puede tener una sintomatología muy amplia y esto depende de su presentación al inicio.

La nueva clasificación de la HCL se basa en un sistema de clasificación que se basa en el tipo de lesiones, número de sitios involucrados (único o multisistémica /local o multifocal) y si la enfermedad implica órganos de riesgo (sistema Hematopoyético, hígado o bazo). Esta clasificación es la bases para el tratamiento practicado actualmente. (Makras P 2007) (García Gallo MS 2010).

Clasificación clínica de los pacientes con HCL de acuerdo a la sociedad del Histiocito.

GRUPO CLINICO	SISTEMA AFECTADO	ORGANO AFECTADO
1	Pacientes con riesgo multisistémico.	Cualquier órgano de riesgo
2	Pacientes con bajo riesgo sistémico.	+/- 2 órganos que no sean de riesgo
3	Único sistema: -Multifocal -Sitio especial	+/- 2 lesiones en un órgano o en sitio especial
-	Único sistema Unifocal o localizado	Una lesión en un órgano

Lesiones óseas:

Están presentes en el 80% de los pacientes siendo el cráneo el sitio más frecuentemente afectado al inicio de la enfermedad, se puede identificar también afectación en columna, extremidades, pelvis, costillas. (Morimoto A 2014)

Cuando una lesión está ubicada únicamente en hueso suele tener una evolución indolente y puede hasta haber resolución espontánea. (Vaiani E 2017), Con la evolución de la enfermedad puede presentarse nueva sintomatología asociada a la afectación a órganos continuos a la afectación ósea primaria. Alteración visual – exoftalmos (compromiso en órbita),

hipoacusia (mastoides), pérdida dental (mandíbula), Lesión de la médula espinal (compromiso a nivel vertebral) (Morimoto A 2014).

Lesiones Dérmicas:

Su afección se ve en el 50% de pacientes, la mayoría de ellos lactantes. Pueden presentarse con eritema, pápulas, nódulos, petequias, vesículas, erupciones similares a las seborreicas. Muchos de los pacientes con afección en piel tendrán afección multisistémica por lo que se debe buscar afección visceral. (Morimoto A 2014), (Haupt R 2013).

Afecciones Pulmonares

Suele ser parte de la presentación multisistémica. Puede manifestarse como tos, disnea, derrame pleural, neumotórax a repetición. Al realizar tomografía se logra evidenciar opacidades micronodulares así como nódulos y una imagen de panal de abejas. En adultos su aparición está asociada a la exposición de humo de tabaco por lo que al suspender el tabaco las lesiones tienden a desaparecer. (Morimoto A 2014), (Haupt R 2013).

Afección Hematopoyética

Se observa en la enfermedad multisistémica y diseminada donde se pueden encontrar anemia severa y trombocitopenia comúnmente secundarias a síndrome hemofagocítico lo cual suele tener un curso fatal.

Se considera que su compromiso entra en el grupo de órganos de riesgo por la alta mortalidad con la que se acompaña. (Morimoto A 2014), (Haupt R 2013).

Afección en Bazo e Hígado

Ocurre en el 20% de los pacientes y se caracteriza por organomegalia y disfunción hepática. La afección puede desencadenar fibrosis periportal desencadenando colangitis esclerosante e hipertensión portal. (Morimoto A 2014), (Haupt R 2013).

Afección Hipotálamo – Hipófisis

HCL en Hipotálamo-Hipófisis como presentación aislada es muy rara pero frecuentemente pacientes con HCL sistémica presentan infiltración hipofisiaria. Infiltración del eje Hipotálamo – Hipófisis ha sido reportado en un 5-50% de autopsias de paciente con HCL. (Kaltsas GA 2000)

El compromiso en hipófisis anterior es esperable con el transcurso de la enfermedad, sin embargo las alteraciones en la funcionalidad de adeno-hipófisis no necesariamente se encuentran asociados con alteración radiológicas evidentes en dicha zona. (Morimoto A 2014), (Haupt R 2013).

Las manifestaciones endócrinas en HCL tienen particular predilección por el compromiso en el eje Hipotálamo-Hipófisis, con más frecuencia se presenta como diabetes Insípida, pudiendo también encontrarse algún grado de disfunción de adenohipófisis. Estas manifestaciones suelen ser parte de una presentación MS. (Kaltsas GA 2000), (Huo Z 2016).

La Diabetes Insípida (DI) es la endocrinopatía más frecuentemente asociada con HCL reportándose una incidencia de 15-30. (Kurtulmus N 2015). DI puede manifestarse ya sea antes del diagnóstico de LCH o durante el curso de la enfermedad, adicionalmente se ha descrito que los paciente con DI tienen mayor riesgo de desarrollar deficiencias hormonales debidas a alteraciones en adeno-hipófisis. (1,8,14). Donadieu et al. describe un riesgo a los 5 y 10 años de desarrollar déficit de hormona de crecimiento de 34.7 y 53.7%, respectivamente. (Vaiani E 2017).

La deficiencia que más frecuentemente se presenta es la diabetes insípida la cual puede ser la primera manifestación de HCL o presentarse con el transcurso de la enfermedad. (Nanduri VR 2000). Los pacientes en los que más se ha reportado deficiencias son en aquellos con lesiones óseas en

cráneo o huesos cráneo-faciales. En paciente con enfermedad multisistémica se ha reportado hasta 50% de incidencia de diabetes insípida central.

(Morimoto A 2014)

Los reportes sobre infiltración en las células del eje hipotálamo – hipófisis es muy variado (5-30%). La deficiencia en hormona de crecimiento es la más deficiencia más frecuente en hipófisis anterior, 60% de los pacientes con HCL y diabetes insípida central. Otras deficiencias como TSH; ACTH son menos frecuentes presentándose en un 13 y 8% de paciente respectivamente.

Pueden presentarse en un mismo paciente HCL y cáncer papilar de tiroides lo cual hasta en la mitad de casos ((Kurtulmus N 2015), (Xia C-X 2012;), (Yap WM 2001;), ha sido reportado se encuentra asociado a una mutación del proto onco gen BRAF. (Haupt R 2013)

Afección sistema nervioso central

Puede desarrollarse a lo largo de la enfermedad siendo más frecuente su presentación en paciente con lesiones de riesgo neurológico (lesiones en la bóveda craneana) suele tener una evolución neuro-degenerativa. (Haupt R 2013).

Otras Lesiones

En infiltración de mucosa oral su puede encontrar lesiones ulcerativas o exudado de las encías.

Gastrointestinal: vómito, dolor abdominal, constipación, diarrea, malabsorción de nutrientes.

Timo: identificado mediante tomografía como calcificaciones y aumento del volumen. (Haupt R 2013) (Huo Z 2016).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HCL está encaminado hacia los cambios en el concepto de la enfermedad y la comprensión de la patogénesis de esta. Los estudios retrospectivos de Lahey, mostraron que, aunque muchos órganos pueden albergar la proliferación de células patógenas, sólo si la función del órgano fue interrumpido era de importancia pronóstica.

Los pacientes con enfermedad de sistema único, confinado a un solo sitio, por lo general sólo requieren terapia local u observación. Los pacientes con enfermedad más extensa requieren terapia sistémica; varios grupos han explorados los enfoques basados en el riesgo.

Desde hace más de 20 años se han utilizado combinaciones de agentes quimioterápicos para el tratamiento de HCL, así tenemos a citarabina, vincristina y prednisona.

Desde 2007 en México 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 (MXT), alcaloides de la vinca; principalmente vincristina (VBL) y el uso de esteroides como prednisona (PDN).

El tratamiento consiste en un curso de inducción posteriormente fase de mantenimiento con un promedio de 24 a 52 semanas totales de tratamiento. A las 6 semanas de iniciado el tratamiento se realiza la primera evaluación lo cual es un delimitante para decidir continuar con el protocolo.

Pacientes con HCL que fallan al tratamiento después de dos cursos daría e quimioterapia con mala respuesta de las lesiones o persistencia de la disfunción del órgano afectado, son considerados como enfermedad refractaria al tratamiento. En estos casos lo recomendable es intensificar el tratamiento o realizar cambio de esquema de quimioterapia. En el protocolo nacional se considera refractario la tratamiento posterior a haber recibido dos cursos de inducción a la remisión, lo cual se dá en Semanas de tratamiento.

El pronóstico está ligado a la extensión de la enfermedad, a la presentación de inicio (compromiso de órganos de riesgo; bazo, hígado, médula ósea) y a la respuesta al tratamiento inicial.

La mortalidad de la LCH depende de la afección inicial que esta tenga. En niños con enfermedad unistémica sin afección en órganos de riesgo se ha reportado una mortalidad menor al 5%. Por otro lado en los pacientes con enfermedad multisistémica con compromiso a órganos de riesgo a pesar de recibir un tratamiento intenso pueden presentar una mortalidad de hasta 30%. (Vaiani E 2017), (Haupt R 2013).

Es importante realizar un diagnóstico oportuno ya que la presentación multisistémica se asocia con 20-50% de mortalidad, dependiendo del tipo y grado de afección tisular. (Makras P 2007).

LCH uni - sistémica:

Pacientes con afección ósea única se puede dar únicamente vigilancia ya que la mayoría evolucionan hacia la cura espontánea. Afección a órganos de riesgo en CNS o afección multifocal en hueso, se recomienda iniciar quimioterapia y corticoesteroide por 6-12 meses.

1. Piel, corticoesteroide local. Seguimiento permanente por tener un alto riesgo de evolucionar a enfermedad multisistémica.

HCL multisistémica: El objetivo es mejorar la supervivencia y reducir las secuelas a largo plazo. El tratamiento de elección es la quimioterapia con corticoesteroide, a pesar de lo cual los pacientes con compromiso en órganos de riesgo tienen una mortalidad de 16-36%. (Vaiani E 2017), (Haupt R 2013).

Reactivación y secuelas permanentes:

Se ha descrito (Vaiani E 2017), (Haupt R 2013), que al menos la mitad de los pacientes con enfermedad multisistémica presentan reactivación, alguno de ellos con múltiples episodios. La mayoría de estos eventos ocurren durante los dos primeros años posterior al diagnóstico.

La mayoría de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento y sobreviven a la reactivación pero la probabilidad de tener secuelas permanentes es más común. (Vaiani E 2017)

De los pacientes con enfermedad multisistémica se ha descrito hasta un 70% de secuelas permanentes dentro de ello encontramos: diabetes insípida, problemas ortopédicos, hipoacusia, alteraciones neurológicas, pérdidas dentales, fibrosis pulmonar, hipertensión portal y déficit hormonal pituitario siendo el más común el déficit de hormona de crecimiento. (Haupt R 2013), (Dabas A 2016).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HCL es considerada como una enfermedad sistémica inmunológica, ya que produce activación errante de citocinas proinflamatorias y adhesión celular, llevando a estimulación de la cascada de la inflamación (Makras P 2007). Tiene una incidencia estimada de 8,9 casos por millón en niños menores de 15 años por año, cuya edad media al diagnóstico de 3 años. En los últimos 30 años en México en el Instituto Nacional de Pediatría se han reportado 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL lo cual corresponde a 7,7 casos nuevos por año. Los pacientes afectados con más frecuencia fueron menores de 3 años siendo el 80% de los casos, dato que coincide con lo reportado en otras referencias. (Zapata Tarrés M 2003)

La manifestación endocrinológicas más frecuente (15-50%) es la diabetes insípida (DI) (Vaiani E 2017). En este grupo de pacientes se ha descrito deficiencias hormonales en hipofisis anterior hasta en un 20%, en su mayoría asociado a DI. Además se ha reportado que 51% de pacientes con DI desarrollarán algún otro déficit hormonal hipofisiario en el transcurso de los primeros dos años posteriores al diagnóstico de DI. (Gordon MS 2016).

Con respecto a los déficit hormonales en hipofisis anterior en pacientes con HCL + DI, el déficit de hormona de crecimiento tiene la mayor prevalencia (60%), seguido de gonadotropinas 55%, TSH en 13%, ACTH 8%.

En este estudio se busca describir y analizar de manera retrospectiva la evolución en la función en hipofisis anterior en aquellos pacientes con diagnóstico establecido de HCL y diabetes insípida en el Instituto Nacional de Pediatría.

La HCL puede conllevar graves secuelas que impidan la adecuada inserción del paciente en la sociedad, la identificación e intervención oportuna de cualquier tipo de déficit a nivel hipofisiario disminuye el riesgo de morbi – mortalidad y por ende los costos en salud pública. Se considera importante realizar este trabajo ya que no se cuenta con estudios previos que caracterices las variables aquí estudiadas.

JUSTIFICACIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (LCH) se caracteriza por una proliferación de células dendríticas cuyo origen es monoclonal. Pueden afectarse la mayoría de órganos y sistemas del cuerpo, siendo más frecuente en hueso (80%), piel (33%), hipófisis (25%). Otros órganos afectados con menor frecuencia son hígado, bazo, pulmones, Sistema hematopoyético (15%), Sistema nervioso central (2-4%) (Vaiani E 2017).

Se ha reportado en la bibliografía que la infiltración al eje hipotálamo - hipófisis en autopsias de pacientes con LCH llega hasta un 5%. Siendo la diabetes insípida la alteración endocrinológica más comúnmente reportada 15-50%. (Vaiani E 2017).

A pesar de ser una entidad que cada vez se diagnostica con más frecuencia, sus patologías asociadas aún son poco conocidas. Las deficiencias en hipófisis anterior han sido estudiadas muy poco y en la mayoría de los casos se encuentran asociadas a compromiso en el sistema nervioso central, teniendo también como factor determinante para la aparición de estas deficiencias la presencia de hallazgos patológicos de la resonancia magnética de hipotálamo – hipófisis. (Dabas A 2016).

En un estudio realizado en Argentina se ha reportado la asociación de ciertos factores como predictores de deficiencias en hipófisis anterior (Vaiani E 2017). En este estudio buscamos determinar la frecuencia y tipo de alteraciones hormonales en hipófisis anterior en pacientes con HCL y diabetes insípida para a partir de esto tener un diagnóstico e intervención oportuna.

La intervención a tiempo ayuda a prevenir complicaciones y por ende ayuda a disminuir el costo de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en los pacientes con HCL y diabetes insípida que son atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017?
2. ¿Cuál es el déficit hormonal más frecuente en los pacientes con HCL y diabetes insípida que son atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017?
3. ¿Cuál es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de diabetes insípida y el diagnóstico de otro déficit hormonal en pacientes atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017?
4. ¿Cuál es la frecuencia de déficit hormonal en GH, LH/FSH, TSH-ACTH en pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017?

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características clínicas más frecuentes en los pacientes con HCL y diabetes insípida que son atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017

ESPECIFICOS

Describir las características clínicas en pacientes pediátricos con HCL y diabetes insípida que son atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017.

Conocer cuál es el déficit hormonal más frecuente en los pacientes con HCL y diabetes insípida que son atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017.

Describir cuál es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de diabetes insípida y el diagnóstico de otro déficit hormonal en pacientes atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017.

Conocer cuál es la frecuencia de déficit hormonal en GH, LH/FSH, TSH-ACTH en pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en la consulta externa de los servicios de Endocrinología – Oncología en el período enero 2007-diciembre 2017

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio transversal, observacional, retrospectivo, descriptivo.

POBLACIÓN

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos, con diagnóstico confirmado de Histiocitos de Langerhans y Diabetes Insípida que reciben atención en los servicios de Endocrinología y Oncología de un hospital pediátrico de tercer nivel de atención en la ciudad de México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Expedientes de pacientes pediátricos, con diagnóstico de Histiocitos de Langerhans que realizaron su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido entre el 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2017.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Es un estudio retrospectivo, observacional por lo que la muestra será a conveniencia y se trabajará con las historias clínicas de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el período estipulado del 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2017.

El departamento de archivo clínico registra anualmente un aproximado de 20 casos nuevos de HCL atendidos en consulta externa de Endocrinología – Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. Internacionalmente se reporta que hasta un 50% (Vaiani E 2017). De los pacientes con HCL desarrollan DI en el curso de su enfermedad, de estos pacientes se estima que hasta un 20%

desarrollen algún déficit hormonal en hipófisis anterior, por lo que se espera incluir 20 pacientes en el período de estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad al momento del diagnóstico de Histiocitos de Langerhans y cuyo seguimiento se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período 1 de enero 2007 – 31 de Diciembre 2017.
- Expedientes de pacientes con Histiocitosis de Langerhans que además presentaron diabetes insípida.
- Expedientes de pacientes con Histiocitosis de Langerhans de ambos sexo
- Expedientes de pacientes sin tratamiento previo con algún hormonal de efecto sobre eje hipotálamo-hipófisis- al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
- Pacientes con patología Endocrina asociada diferente a los objetivos de estudio
- Pacientes que tengan otros síndromes histiocíticos

MATERIAL Y METODOS

METODOLOGÍA

Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizara una base de datos de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Langerhans, atendidos en los servicios de Endocrinología y Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2017.

Se realizará un listado de la edad de aparición de Histiocitosis de Langerhans Edad cronológica y tiempo transcurrido después de diagnóstico de LCH para la aparición de Diabetes insípida.

Se realizará una recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico de histiocitosis por histopatológico, así como criterios clínicos y bioquímicos de diabetes insípida).

Se creará una base de datos con base en la hoja de cálculo Excel y posteriormente el análisis se realizará en el programa STATA.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Fecha de nacimiento	Tiempo especificado por el día, mes y año en que nace una persona.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de diagnóstico de LCH	Fecha en la cual se hace diagnóstico de Histiocitosis de Langerhans, confirmado por estudio histopatológico.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de diagnóstico de Diabetes Insípida	Fecha en la cual se realiza diagnóstico de Diabetes Insípida como parte del seguimiento del paciente con Histiocitosis de Langerhans.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Género	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	Femenino Masculino
Radioterapia	Radiación recibida a la región Hipotálamo – Hipófisis como parte del tratamiento de LCH	Nominal	Greys

Presentación clínica	Forma clínica de presentación de la enfermedad al momento del diagnóstico: Unisistémica, Multisistémica con afección o no a órganos de riesgo (RO)	Nominal	Unisistémica Multisistémica RO +, RO-
Recaída	Presencia de uno o más episodios durante su seguimiento	Nominal	Ausente Presente
Resonancia Magnética	Resonancia magnética realizada al momento de diagnóstico de LCH donde se busca alteraciones neurológicas como engrosamiento de la silla turca, ausencia de neurohipófisis o lesión ocupativa que compromete la zona hipófisis – hipotálamo.	Nominal	Presente Ausente
DIABETES INSIPIDA	Test de privación de agua	Nominal	Ausente Presente
DÉFICIT DE ACTH	Alteración los niveles séricos ACTH y cortisol en la mañana y/o posterior a realizar la prueba con Cosyntropin.	Nominal	Presente Ausente
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	Hipotiroidismo secundario al déficit de hormona estimulante de tiroides (TSH) u hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Nominal	Presente Ausente

DEFICIENCIA DE GONADOTROPINAS	<ul style="list-style-type: none"> - Valores séricos bajos o ausentes de LH – FSH con respecto a su edad cronológica. - Posterior a la prueba con LHRH presencia de valores séricos de LH- FSH bajos con respecto a su edad cronológica 	Nominal	Presente Ausente
DEFICIT DE GH	<ul style="list-style-type: none"> - GH menor a 4.7ng/ml posterior a prueba de estimulación IGBF 1 –IGFBP3 menor a 2 DE para edad y sexo 	Nominal	Presente Ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis estadístico con ayuda del programa STATA. Se realizará análisis tanto de variables categóricas como cuantitativas. Se estimará la frecuencia de deficiencias hormonales en hipófisis anterior asociado con las variables independientes.

RECURSOS

Materiales

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

Humanos

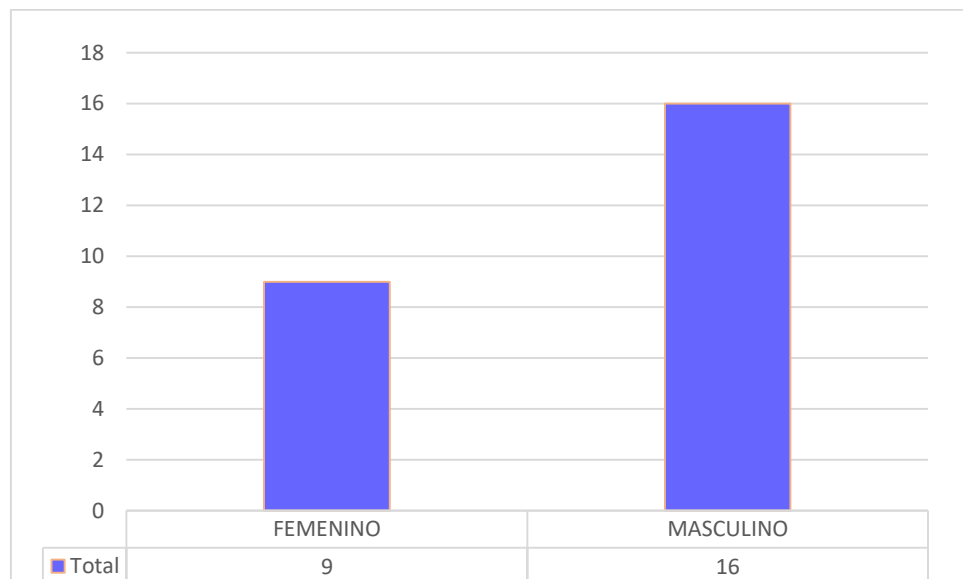
- Residente de Endocrinología Pediátrica: Responsable de realizar el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos. Recolectar la información de los expedientes clínicos y bases de datos, así como búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudios

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero 2007 – diciembre 2017 acudieron al Instituto Nacional de Pediatría a la consulta externa de Endocrinología – Oncología 107 casos de histiocitosis de células de Langerhans, entre los cuales se identificaron 26 pacientes (24.2%) con diabetes insípida.

De estos pacientes 1 (3.84%) posterior al diagnóstico de DI, voluntariamente decidió continuar su seguimiento endocrinológico en su ciudad natal por lo que fue excluido del estudio.

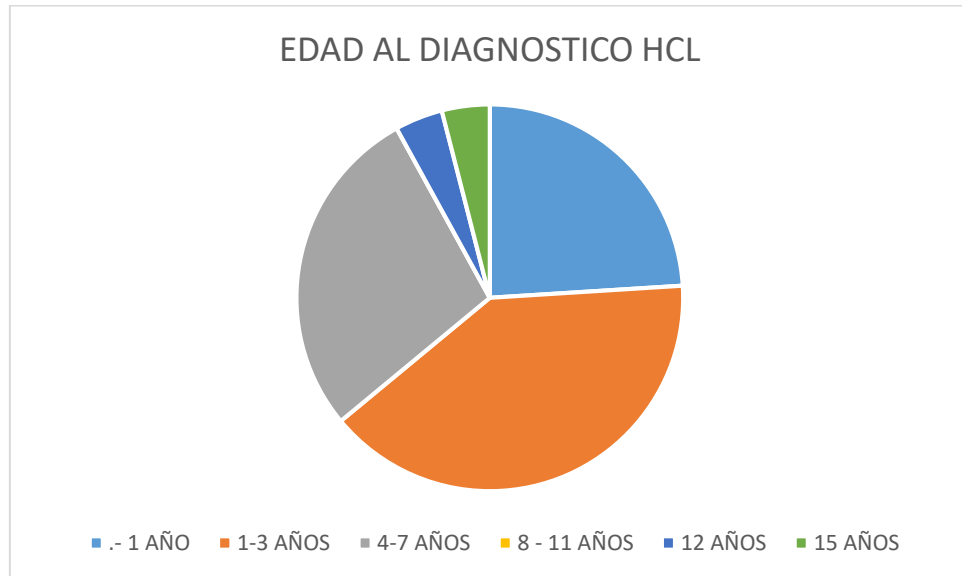
Dentro del grupo de edad 0 – 15 años, 16 pacientes (64%) corresponden al sexo masculino.



DISTRIBUCION POR GENERO HCL

Con respecto a grupos etáreos al momento del diagnóstico histológico confirmado de HCL se encontró: menores de 1 año, 6 pacientes (24%). De 1 a 3 años, 10 pacientes (40%). Grupo de 4 -7

años: 7 pacientes (28%). 12 años ; 1 paciente (4%), y un paciente de 15 años (4%).



EDAD AL DIAGNOSTICO HCL

En cuanto a la afección de órganos al momento del diagnóstico se encontró Piel como el sitio de mayor afección solo o acompañado de otros órganos como médula ósea, pulmón, hueso y ganglio.

SITIO DE AFECCION INICIAL HCL

ORGANO	NUMERO	FRECUENCIA
PIEL	5	20%
PIEL – HUESO	6	24%
PIEL – MO	2	8%
PIEL- GANGLIO	1	4%
PIEL- PULMON	1	4%
GANGLIO	3	12%
HUESO	5	20%
MASA CERVICAL	1	4%
HIPOTALAMO	1	4%
	25	100%

Se encontró compromiso hematopoyético en 2 pacientes (2/25, 8%), pulmonar en un paciente (1/25, 4%) y ninguno con afección hepática.

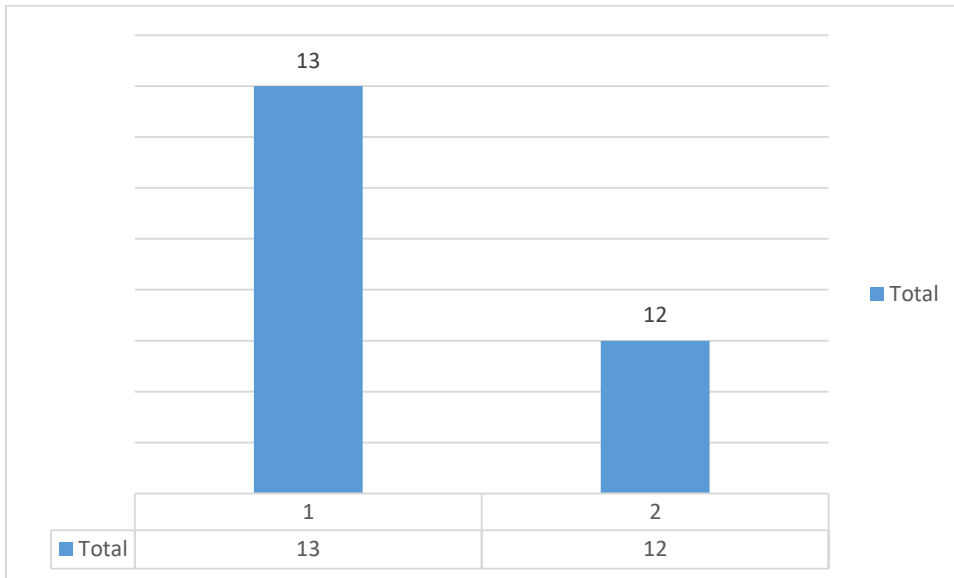
El abordaje diagnóstico se completó con la realización de exámenes de rutina que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, densidad urinaria y estudios radiológico (PET, RM), así como el diagnóstico definitivo a través de la realización de estudio histopatológico.

En cuanto resonancia magnética cerebral, se realizó este estudio en 9/25 pacientes, encontrando en 6 (66.6%) de ellos alteraciones hipofisarias.

ALTERACION EN RMN CEREBRAL Y RELACION CON SITIO DE AFECCION INICIAL

N. DE PACIENTE	SITIO DE AFECCION INICIAL	RMN DE HIPOFISIS
1	PIEL-MO	HIPOPLASIA HIPOFISIARIA
7	T8-T11	SIN ALTERACION EN HIPOFISIS
14	PARIETO-OCCIPITAL	SIN ALTERACION EN HIPOFISIS
18	MAXILAR DERECHO	AUSENCIA IMAGEN NEUROHIPOFISIS-TALLO ENGROSADO
19	HIPOTALAMO	TUMORACION INTRA AXIAL HIPOTALAMICA
20	PARIETAL IZQ	TALLO HIPOFISIARIO ENGROSADO
23	ORBITA DERECHA	AUSENCIA IMAGEN NEURO HIPOFISIS
24	MASTOIDES	REFORZAMIENTO INTENSO SEGMENO ANTERIOR
25	PARIETAL	SIN ALTERACION EN HIPOFISIS

Con respecto a las recaídas 13 pacientes (52%) presentaron al menos un episodio de recaída durante el transcurso de su enfermedad.



RECAIDA EN HCL

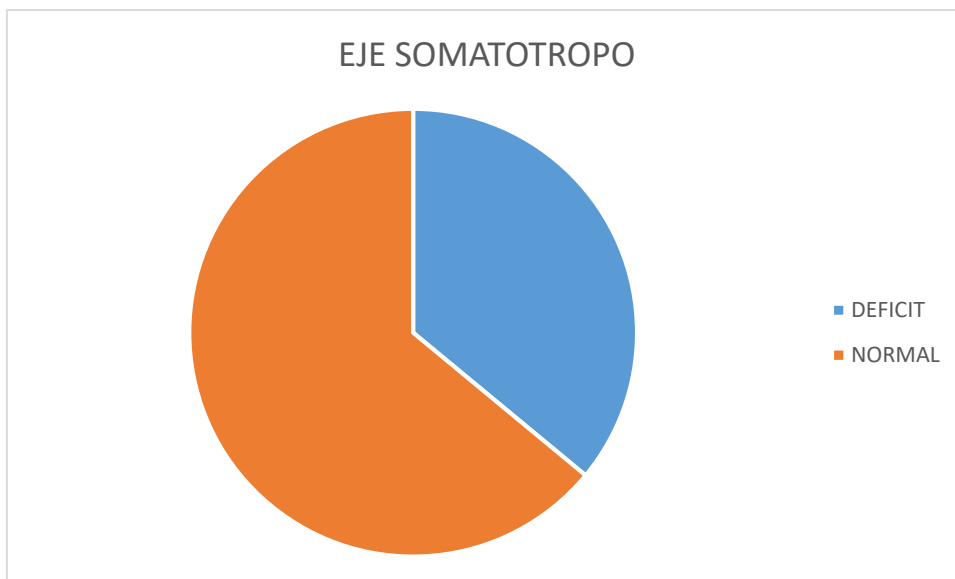
De los 25 pacientes 4 (16%) recibieron además de quimioterapia tratamiento con radioterapia, donde 3 de ellos presentaron varias recaídas y un paciente tenía compromiso pulmonar por lo que se decidió este tipo de tratamiento.

De los 25 pacientes incluidos en el estudio uno presentó primero alteración en eje tirotrópico y 24 meses posterior debutó con diabetes insípida. Los 24 pacientes restantes tuvieron diabetes insípida como primera manifestación de alteración hormonal hipofisiaria, teniendo como media de tiempo entre el diagnóstico de diabetes insípida y otra alteración hipofisiaria fue de 29 meses.

Se encontraron 7 (28%) con alteración en eje somatotrópico, 5 pacientes (20%) con alteración en el eje tirotrópico, 3 pacientes (12%) con alteración en eje corticotrópico, un paciente (4%) alteración en eje gonadotrópico y ningún paciente presentó alteración en el eje lactotrópico.



AFECCION EN EFE TIROTROPO



AFECCION EJE SOMATOTROPO



AFECCION EJE CORTICOTROPO

Un paciente con diagnóstico de HCL en hipotálamo debutó con diabetes insípida y déficit en los ejes tirotrópo y posterior a la resección tumoral presentó panhipo pituitarismo.

De los 25 pacientes incluidos en el estudio 3 de ellos habían fallecido al momento de la recolección de datos siendo la causa de su muerte eventos secundarios a la HCL.

Se registró dos pacientes (8%) presentó síndrome de Cushing secundario al esteroide usado como parte del tratamiento de la HCL

DISCUSION

Los datos encontrados en el presente estudio entre los pacientes que acudieron al servicio de oncología – endocrinología con diagnóstico de HCL, durante el período comprometido de enero 2007 a diciembre 2017, revelan una incidencia de diabetes insípida del 24,2%, coincidiendo con otras series que reportan entre 20-30%, cifra que se ha mantenido más o menos estable desde 1989 cuando Dunger y cols mencionaban que durante el curso natural de la enfermedad al menos en un 25% ocurría DI. (Yap WM 2001;)

Se encontró predominio del sexo masculino, 64% de los paciente, con una relación H:M 1,3:1. La edad media al diagnóstico para la DI fue de 80 meses (rango de 6 a 225 meses), en otras series reportado 115meses (Huo Z 2016). El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 1- 3 años con 40%, lo cual también coincide con lo descrito en la bibliografía.

El momento de presentación de la diabetes insípida entre los pacientes afectados e HCL es muy variable, en algunos casos al diagnóstico, durante el tratamiento, en las recaídas o inclusive cuando el paciente se encuentra en vigilancia, en relación a lo anterior encontramos que en un 47% de los pacientes presentaban clínica de diabetes insípida. La DI como manifestación inicial y aislada de HCL, ocurre tan solo en 4% de los casos, según Donadieu, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio ya que solo 1/25 pacientes (4%) presentó primero DI y luego HCL.

Con respecto al compromiso endocrinológico como reportado en la bibliografía la afección en los ejes tirotrópico y somatotrópico es lo más común en los pacientes con HCL.

Como ya se ha mencionado, los esteroides son parte importante del tratamiento de la HCL y por esta misma razón el diagnóstico de déficit en el eje corticotrópico es difícil y en algunos casos incluso enmascarado por el uso crónico de esteroides.

Es importante tomar en cuenta que a pesar de que en la bibliografía se recomienda realizar resonancia magnética cerebral a todos los pacientes con HCL, esto no se

cumple sino en un 36% ya que la estandarización y uso de protocolos de manejo se instauró durante los 10 años de revisión de expedientes clínicos.

Se encontró 167 meses (13 años 11 meses) de lapso entre el diagnóstico de HCL y la aparición de diabetes insípida lo que nos hace notar la importancia de mantener en vigilancia endocrinológica a todos los pacientes con HCL, incluso a aquellos que presentaron enfermedad local y en vigilancia por oncología.

FINANCIAMIENTO

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

CONFLICTO DE INTERESES

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

*

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio sigue los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, 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), 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 lleva a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Cronograma de actividades

Actividades	Enero – Abril 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Mayo 2018	Mayo 2018	Junio 2018
Búsqueda de la literatura y elaboración del marco teórico						
Corrección del protocolo y presentación al Comité de Enseñanza y al Comité de Ética						
Recolección de datos y realización del análisis estadístico						
Conclusiones y sugerencias						
Redacción del escrito e informe final						
Envío del estudio para su publicación						

Referencias

- Dabas A, Batra A, Khadgawat R, Jyotsna VP, Bakhshi S. «Growth and Endocrinal Abnormalities in Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis. .» *Indian J Pediatr.* , 2016: 83(7):657-660.
- García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS, Gutiérrez S, Guitelman MA. doi:10.1007/s11102-010-0233-8. «Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults.» *Pituitary*, 2010: 13(4):298-303.
- Goodman WT, Barrett TL. *Langerhans cell histiocytosis*. Madrid: Elsevier, 2017.
- Gordon MS, Gordon MB. «Occult Langerhans Cell Histiocytosis Presenting with Papillary Thyroid Carcinoma, a Thickened Pituitary Stalk and Diabetes Insipidus. .» *Case Rep Endocrinol*, 2016: 5191903.
- Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. «Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries.» *PLoS Med.*, 2014: 11(6):1-5.
- Harmon CM, Brown N. «Langerhans cell histiocytosis a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update.» *Arch Pathol Lab Med*, 2015: 139(10):1211-1214.
- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. «Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years.» *Pediatr Blood Cancer*, 2013.
- Huo Z, Lu T, Liang Z, et al. «Clinicopathological features and BRAF(V600E) mutations in patients with isolated hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis.» *Diagn Pathol.*, 2016: 11(1):100.
- Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. «Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment.» *J Clin Endocrinol Metab.* , 2000: 85(4):1370.
- Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, Yarman S. «The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation.» *Endocrine.*, 2015: 48(3):949-956.
- M., Minkov. «Langerhans Cell Histiocytosis. .» *Histiocyte Soc E Valuat Treat Guidel.* , 2009.
- Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA. «Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis.» *Trends Endocrinol Metab*, 2007: 18(6):252-257.

- Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. «Recent advances in Langerhans cell histiocytosis.» *Pediatr Int.*, 2014; 56(4):451-461.
- Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. «Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis.» *Clin Endocrinol (Oxf)*., 2000; 53(4):509-515.
- Patten DK, Wani Z, Tolley N. «Solitary Langerhans Histiocytosis of the Thyroid Gland: A Case Report and Literature Review.» *Head Neck Pathol*, 2012; : 6(2):279-289.
- Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Br . «Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age.» *J Haematol*, 2016; 174(6):887-898.
- Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, et al. «Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. .» *Int J Cancer.*, 2013; 132:1646–1650.
- Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. «Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program.» *Pediatr Hematol Oncol.*, 2017; 34(1):43-50.
- Roberts TT, Brigham B. «Diagnosis and Management of Langerhans Cell Histiocytosis.» *Jounnal Am Acad*, 2014; 22(10):643-652.
- Vaiani E, Malossetti C, Vega LM, Zubizarreta P, Braier J, Belgorosky A. . *Horm Res Paed.* «Predictor Variables of Developing Anterior Pituitary Deficiencies in a Group of Paediatric Patients with Central Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis.» *Hormone research*, 2017; 87(1):51-57.
- Xia C-X, Li R, Wang Z-H, et al. «A rare cause of goiter: Langerhans cell histiocytosis of the thyroid.» *Endocr J.* , 2012;; 59(1):47-54.
- Yap WM, Chuah KL, Tan PH. «Langerhans cell histiocytosis involving the thyroid and parathyroid glands.» *Mod Pathol*, 2001;; 14(2):111-115.