

11237
2ej
2



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

**"HISTIOCITOSIS X. EN PEDIATRIA
CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA"**

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el Título de Especialista en
PEDIATRIA MEDICA

Presenta

Dra. Teresa Noemí Acacio Sánchez



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



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 está 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.

I N D I C E	PAGS.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	4
ANTECEDENTES	8
a).- INCIDENCIA	
b).- ETIOLOGIA	
PATOLOGIA	13
CLASIFICACION	16
DIAGNOSTICO	31
PRONOSTICO	32
TRATAMIENTO	35
SECUELAS	39
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	41
OBJETIVOS	43
MATERIAL Y METODOS	44
RESULTADOS	46
DISCUSION	80
CONCLUSIONES	87
BIBLIOGRAFIA	90

INTRODUCCION. _

Los síndromes de histiocitosis son condiciones caracterizadas por infiltración localizada o diseminadas de histiocitos e incluye las siguientes condiciones:

Histiocitosis Maligna, Reticulosis Medular Histiocítica, - Linfocitosis eritrofagocítica Familiar, Reticulohistiocitosis ligada al sexo con hipergammaglobulinemia e Histiocitosis X. (39)

En este caso nos referimos solo a la Histiocitosis X, motivo del presente trabajo.

El término Histiocitosis X fué introducido por Lichtenstein en 1953, para designar en forma general un complejo de enfermedades que consisten en 2 síndromes clínicos, con características clínicas e histopatológicas diferentes. Estas enfermedades se incluyen en las reticuloendoteliosis no lípidas y son; Letterer-Siwe, Hand-Schuller-Christian y Granuloma Eosinófilo.

Hand en 1893, fué el primero en describir las características clínicas de un paciente con trastornos histiocítico que se creía era por Tuberculosis.

Schuller y Christian describieron casos similares del sín

drome clínico con la triada de Síntomas consistentes en lesiones óseas, exoftalmos y poliuria. (21, 22)

En 1924 Letterer, seguido por Siwe en 1933, describió -- una enfermedad de niños caracterizada por rash cutáneo, hepatoesplenomegalia, lesiones óseas, anemia y linfadenopatía.

En 1940 Otani y Erlich y Lichtenstein y Jaffe en forma independiente, describieron una lesión histiocítica acompañada por infiltrado eosinófilo; ésta entidad confinada a hueso -- fué conocida como Granuloma Eosinófilo.

Galeotti y Parenti en 1937 y Wallgren en 1940, observaron similitud entre Hand-Schuller-Christian y Letterer-Siwe y concluyeron que las dos enfermedades eran fases de un mismo -- proceso patológico.

Farber sugirió en 1941 que los 3 síndromes clínicos eran diferentes formas de una sólo entidad patológica. Lichtenstein -- apoyado en los trabajos de Farber y otros autores propuso el término de Histiocitosis X, abandonando los epónimos en relación a las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Histiocitosis X es la connotación de una reacción inflamatoria proliferativa de los histiocitos y, "X" denota lo des

conocido de la etiología de ésta condición. (21, 22)

Desde las publicaciones de Lichtenstein y Jaffe en 1940 - y 1944, el tema de la histiocitosis X continúa siendo motivo - de estudio. Hay gran confusión tanto a nivel clínico como his- topatológico, reflejandose en la presencia de múltiples clasi- ficaciones. La clasificación de Newton parece ser útil desde - el punto de vista histopatológico, así como la de Ekert y --- Campbell, modificada de Oberman en el aspecto clínico. (9)

Recientemente se han publicado otros 2 síndromes de his- tiocitosis X; la histiocitosis X congénita autoinvolutiva de - Hashimoto-Pritzker (7 casos hasta el momento) y la Histioci- tosis X infantil autoinvolutiva (o Enfermedad de Illig-Fanco- ni) (2,3,19).

Y los nuevos estudios ultraestructurales e inmunohistoquí- micos han venido a proporcionar un nuevo marco de referencia - a la génesis de los síndromes de la Histiocitosis X.

GENERALIDADES.

Consideraciones patológicas.

Los síndromes de Histiocitosis son una gama de enfermedades las cuales deben ser clasificadas entre los desórdenes histiocíticos. Esto consiste en la proliferación de histiocitos - los cuales pertenecen al sistema mononuclear fagocito (SMF). Antiguamente los histiocitos eran considerados pertenecientes al sistema reticuloendotelial (SRE). Los macrófagos (sínonimo de histiocitos), las células endoteliales y los fibroblastos eran estructuralmente asociados en el SRE, sin embargo los macrófagos derivan de precursores hematopoyéticos en la médula ósea, mientras que las células endoteliales y los fibroblastos son células somáticas que derivan del endodermo y el mesénquima respectivamente. (6)

Las células de Langerhans parecen ser un tipo especial de macrófago tisular que reside en la piel. (6)

Ambos, los granulocitos neutrófilos y los monocitos y los macrófagos proceden de un precursor mielóide común llamado Unidad Formadora de Colonias-Granulocito-Monocito (CFU-GM).

Esta unidad formadora de colonias prolifera en presencia de un " factor estimulante de colonias " que es una glucoprote

ina hormonal, produciendo la primera célula de la serie mononuclear-fagocito que es el promonocito, este a su vez produce monocitos que en su forma intermedia circula brevemente en la sangre periférica, para madurar funcional y morfológicamente hasta macrófagos al dejar la circulación y entrar a los tejidos. (Fig. 1)

Los macrófagos tisulares existen en diversas formas e incluyen a las células hepáticas de Kupffer, macrófagos alveolares del pulmón, células gigantes de los granulomas, las células de Langerhans de la piel, las células de la microglia en el cerebro, los macrófagos de la pleura y el peritoneo y probablemente los osteoclastos. (6, 26)

El SMF juega una parte en la remoción de células " autóctonas", desechos tisulares (p. ej. eritrofagocitosis), en la reparación, remodelación de tejido y hueso, en la recirculación y depósito del hierro, en el metabolismo de lípidos, -- esteroides y proteínas, y en la detoxificación de químicos, -- endotoxinas y exotoxinas. Mas aún el SMF contribuye como un componente celular importante en los extremos aferente y eferente de las respuestas inmunes: fagocitosis y destrucción de microorganismos, inactivación de endotoxinas bacterianas, in-

teracción con linfocitos T y B inmunológicamente activos, en los sistemas de defensa antitumor y en el control de la granulopoyesis por producción de un factor estimulante de colonias (6-39)

En analogía a la linfocitosis y los desórdenes linfoproliferativos, uno puede distinguir una acumulación del SMF en respuesta a un estímulo " apropiado " (hiperplasia " reactiva ") y una proliferación autónoma del SMF (desorden histiocítico maligno).

La hiperplasia o proliferación del SMF puede manifestarse por aumento o disfunción de varios órganos; hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, osteofálsis, disfunción pulmonar, infiltración de tejidos blandos, piel y membranas mucosas, pancitopenia y monocitosis. De acuerdo a la función del SMF, la hiperplasia " reactiva " ocurre en un amplio espectro de enfermedades.

1.- Enfermedades infecciosas causadas por microorganismos intracelulares; T.B. micobacterias atípicas, brucelosis, histoplasmosis, malaria, enfermedad por citomegalovirus, rubéola.

2.- Enfermedades crónicas con hiperplasia histiocítica -

de etiología desconocida; Artritis reumatoide, LES, colitis --
úlcera, enfermedad de Crohn, sarcoidosis.

3.- Enfermedades de depósito; Gaucher, Neimann-Pick, Tay-
Sachs, Krabbe.

4.- Depósito de sustancias no digeribles; Neumoconiosis -
debido a antracosis, silicosis, asbestosis y beriliosis, hemo-
siderosis debida a desórdenes hemolíticos con depósitos de he-
mosiderina en macrófagos tisulares.

5.- Enfermedades por disfunción de macrófagos; enfermedad
granulomatosa crónica.

La clasificación de los desórdenes histiocíticos malignos
está basado en el grado de diferenciación celular. Los desórde-
nes histiocíticos con mínima diferenciación celular tendrán ma-
yor grado de actividad de proliferación celular y tendrán un -
curso agudo. Los desórdenes histiocíticos con macrófagos madu-
ros de baja capacidad proliferativa tendrán un curso crónico.

(6, 25, 39)

HISTIOCITOSIS X.

INCIDENCIA._

Por ser ésta una enfermedad que cubre un amplio espectro de entidades clínicas, es difícil determinar su verdadera incidencia.

En los Estados Unidos de Norteamérica se reporta una incidencia anual de 1 por 100,000 niños menores de 1 año de edad, 0,2 por 100,000 en niños menores de 15 años y para el resto de la población se calcula una incidencia anual de 1 -- por 2, 000,000 con una misma frecuencia relativa en negros y blancos (39).

Sims en Inglaterra la encuentra en 1-350,000 niños menores de 13 años; Quezada Calvo y cols. en un Hospital de Niños en Costa Rica encontraron 19 casos en 104,448 niños hospitalizados por diversas causas en un periodo de 7 años (20).

En México, en el Instituto Nacional de Pediatría SS, el Dr. López Corella reporta 15 casos de niños con Histocitosis X; 8 casos encontrados en un material de 1,200 autopsias efectuadas entre 1970-1974 y los otros 7 procedente de un material de patología quirúrgica de un total de 7,000 estudios efectuados en el mismo lapso de tiempo.

Nosotros reportamos 18 casos captados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Hospitalario " 20 de Noviembre " ISSSTE en un periodo de 9 años.

La relación entre masculinos y femeninos es de 2 a 1.-- Con exclusión de los pacientes con lesiones óseas solitarias, aproximadamente 60% de los casos manifiesta sus primeros síntomas antes del 20. año de vida. (39)

ETIOLOGIA. _

La causa de la Histiocitosis X es desconocida. Hay muchas especulaciones de si el proceso de la enfermedad es neoplásico, infeccioso, genético o inmunológico. Es posible que más de un mecanismo esté involucrado en la patogénesis de ésta enfermedad.

Cierta evidencia clínica e histopatológica deja especular que un agente infeccioso puede estar involucrado en la patogénesis de algunas formas de este desorden. Los reportes de remisiones seguidos de terapia antibiótica y el hecho de que las reacciones reticuloendoteliales similares en patología a las vistas en la Histiocitosis X han sido vistas en la tuberculosis, tifoidea y malaria, sugieren una etiología infecciosa. La identificación del gránulo de Birbeck, un orga-

nelo citoplasmático en forma de raqueta en la célula de Langerhans, estimula teorías de una etiología viral. Sin embargo los intensos esfuerzos de recuperar un agente infecciosos han sido infructuosos. (31, 39)

FACTORES GENETICOS._

Estan involucrados en ciertos pacientes. Los masculinos-- se afectan doblemente más que los femeninos. Casos de histiocitosis X han sido reportados en familias y gemelos. Numerosos - casos han sido diagnosticados en recién nacidos, sugiriendo un factor prenatal en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo la enfermedad es más bien esporádica y no se considera genética. (2,3,29,39)

FACTORES INMUNOLOGICOS._

Parece que hay un subgrupo de pacientes con histiocitosis X que tienen un desorden inmunológico subyacente. Las siguientes razones sugieren una base inmunológica:

1.- Las células encontradas en las lesiones de histiocitosis son inmunoreactivas; incluyendo histiocitos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y otras células mononucleares.

2.- El síndrome clínico y los hallazgos patológicos de -- histiocitosis son similares a la enfermedad injerto contra ---

huésped, seguida del trasplante alogénico de médula ósea.

3.- Existe una marcada similaridad clínica y patológica entre pacientes con histiocitosis y aquellos que sufren de una inmunodeficiencia combinada severa.

4.- Alrededor del 60 al 90% de los pacientes con histiocitosis tienen involucrado el timo en la autopsia.

5.- Los pacientes tienen linfocitos autoreactivos anormales circulantes en su sangre periférica. Estos linfocitos responden a antígenos autólogos inapropiadamente. Esta reactividad inmunológica inapropiada es la que puede producir las manifestaciones de la enfermedad. (6,31,39)

6.- Estudios recientes mencionan que los pacientes con histiocitosis X tienen una deficiencia de linfocitos T supresores circulantes y un aumento de la relación linfocito T -- cooperador (T4); linfocito T supresor (T8).

Un extracto crudo de timo de ternera (timosina) ha mostrado in vitro la restauración de la relación T4: T8 a la normalidad, sin embargo en vivo los resultados del tratamiento con extracto tímico intramuscular han sido variables (26)

A pesar de lo anterior postulado, la mayoría de los pacientes con histiocitosis X tienen las pruebas inmunológicas-

standart normales. Por esta razón es necesario una evaluación
inmunológica completa de todos los niños con enfermedad de --
Letterer-Siwe. (39,31)

PATOLOGIA.

Histologicamente hay proliferación e invasión de los tejidos por células de Langerhans.

MICROSCOPIA DE LUZ.

A microscopio de luz, teñidas con hematoxilina y eosina - aparecen como elementos mononucleares con un diámetro de 12,000 nm (12). Tienen cantidad moderada de citoplasma rosa granular, homogéneo y diferente de las células marginales. El núcleo es plegado, indentado o polilobulado y tienen un patrón de cromatina granular irregular, contiene de 1 a 3 nucleolos de moderado tamaño. Las células de Langerhans son raramente fagocíticas.

MICROSCOPIO ELECTRONICO.

Se requiere para la identificación precisa de las células de Langerhans.

Se observa lo mencionado anteriormente, además el citoplasma es abundante con una variedad de organelos dispersos, - incluyendo retículo endoplásmico rugoso y polirribosomas libres lisosomas, mitocondrias, menos abundante retículoendoplásmico-liso y ocasionalmente se observa aparato de Golgi.

Al parecer un organelo citoplásmico único el cual distingue las células de Langerhans, se refiere como GRANULO DE CÉLULA DE LANGERHANS, cuerpo X o gránulo de Birbeck.

Estos organelos son hojas lamelares citoplásmicas con -- una longitud variable (190 a 360 nm) y una anchura consis--tente de 33 nm. Tiene una línea central estriada y una ocasional dilatación vesicular terminal la cual da la apariencia -- llamada de " FIGURA DE RAQUETA ".

Se requiere la microscopía electrónica para la demostración de los gránulos de células de Langerhans.

La pregunta de si las células sin gránulos pueden ser -- propriamente identificadas como células de Langerhans, no ha -- sido resuelta.

Las distinciones citoquímicas e inmunológicas de las células de Langerhans incluyen las siguientes:

- 1.- Teñirse con técnica de impregnación con oro
- 2.- Actividad enzimática citoplásmica con:
 - a.- ATPasa
 - b.- aminopeptidasa
 - c.- colinesterasa
 - d.- acidofosfatasa

e.- sulfatasa

f.- alfa-naftol-acetato esterasa

J.- Receptores de superficie de membrana para complemento presentes.

Las células de Langerhans descubiertas por Paul Langerhans se derivan de una célula mesenquimatosa de la médula ósea y es la " marca " de la histología de la Histiocitosis X.

Las células de Langerhans estan normalmente presentes en gran número en la epidermis y se comportan como " basurero " -- del material extraño de bajo peso molecular que ha entrado en la epidermis. Sin embargo la identificación y distinción de las células adyacentes requieren de técnicas especializadas. Un pequeño número de células de Langerhans se consideran normalmente presentes en el pulmón y nódulos linfáticos. (18, 25, 39).

Cabe mencionar que en base a los estudios histo-inmunoquímicos a la Histiocitosis X se le considera como una alteración primaria proliferativa de células de Langernahs (células de -- Langerhans anormales) (18, 25).

CLASIFICACION.

En la literatura existen reportes múltiples clasificaciones, tomando en consideración diversos aspectos como son ; -- clínicos, etiopatológicos e histopatológicos. Groopman y cols proponen una clasificación fisiopatológica, que caracteriza a los síndromes como reactivos, por depósito de lípidos y -- neoplásicos (6).

CLASIFICACION DE LOS DESORDENES HISTIOCITICOS.

Reactivos: con agente estimulante conocido.

Infecciones: bacterias, hongos, parásitos, virus

Agente inertes: berilio, zirconio

Reactivos: con agente estimulante desconocido

Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar

Histiocitosis de los senos con linfadenopatía masiva

Reticulohistiocitosis multicéntrica

Granuloma eosinófilo unifocal y multifocal

Histiocitosis difusa tipo Letterer-Siwe?

Enfermedad Granulomatosa de causa desconocida (Sarcoidosis,

Granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes,

Granulomatosis linfomatosa del pulmón, enfermedad de Weber--
Christian)

Enfermedades por depósito de lípidos.

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Niemann-Pick

Histiocitosis azul marino

Gangliosidosis tipo I

Enfermedad de Fabry

Neoplásicos

Leucemia monocítica aguda

Leucemia mielomonocítica crónica

Linfoma histiocítico

Histiocitosis maligna (reticulosis medular histiocítica)

Hay clasificaciones clínicas que son muy semejantes a la fisiopatológica pero ponen a la Histiocitosis X aparte y englobando a los 3 síndromes conocidos. (39) Nosotros agregamos los 2 otros síndromes reportados en la literatura ya que también se encuentran dentro del grupo de histiocitosis X.

(2, 3, 19)

CLASIFICACION DE LA HISTIOCIITOSIS X.

a.- Histiocitosis maligna tipo infantil (enf. de Letterer-Siwe)

b.- Histiocitosis unifocal (hueso, ganglios, pulmón) -
o histiocitosis multifocal unisistémica (hueso, pulmón) ---
(granuloma eosinófilo)

c.- Histiocitosis multifocal. multisistémica (Enferme--
dad de Hand-Schuller-Christian)

d.- Histiocitosis congénita autoinvolutiva (tipo Hashi-
moto Pritzker)

6.- Histiocitosis X infantil autoinvolutiva (Enfermedad
de Illeg-Fanconi)

Mencionamos otra clasificación clínica; la de Ekert y --
Campbell (9) modificada de Obermann por considerarse útil,-
la cual toma en consideración la afectación de órganos, for--
mando 4 grupos A, B, C y D.

GRUPO A.- La Enfermedad se localiza a un sólo hueso.

GRUPO B.- La enfermedad afecta varios huesos.

GRUPO C.- La enfermedad afecta uno o varios huesos y además-
piel, hígado, bazo y/o ganglio.

GRUPO D.- La enfermedad afecta unicamente piel, hígado, bazo
y/o ganglio y no se aprecian lesiones óseas.

En relación a la histopatología se menciona principal--
mente la clasificación de Newton y la de Cline y Golde (9,-

19) La primera toma en cuenta los hallazgos a nivel de microscopía de luz y la segunda considera el grado de diferenciación celular del sistema mononuclear-fagocito.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE NEWTON.

TIPO I. _ Histiocitos de límites bien definidos, sin tendencia sincicial, formación de células gigantes multinucleadas sin eosinófilos ni necrosis y con una distribución difusa en el sistema reticuloendotelial.

TIPO II. _ Histiocitos más diferenciados con características sinciciales, células gigantes multinucleadas, necrosis y eosinófilos y distribución focal en el sistema reticuloendotelial independientemente de la extensión.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE CLINE.

Célula predominante	Desorden clínico
Escasa diferenciación celular:	Leucemia monocítica aguda
Monoblasto, promonocito, macrófago inmaduro.	Linfoma histiocítico
Moderada diferenciación celular	Histiocitosis X maligna
monocito, macrófago inmaduro,	Histiocitosis maligna

célula indeterminada

- 20 -

Diferenciación celular; macrófago maduro, histiocito, células de Langerhans

Reticulosis medular histiocítica, Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar, reticulohistiocitosis ligada al sexo. Histiocitosis X benigna-Síndrome hemofagocítico-asociado a virus, Histiocitosis de los senos con linfadenopatía masiva.

célula indeterminada

Diferenciación celular; macrófago maduro, histiocito, células de Langerhans

Reticulosis medular histiocítica, Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar, reticulohistiocitosis ligada al sexo.

Histiocitosis x benigna-Síndrome hemofagocítico-asociado a virus, Histiocitosis de los senos con linfadenopatía masiva.

ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE (Histiocitosis maligna infantil).

Es la forma diseminada aguda de la histiocitosis X, con un ataque en los primeros 3 años de la vida, usualmente durante el primer año de la vida.

MANIFESTACIONES CLINICAS._

Signos inespecíficos y síntomas tales como fiebre persistente, pérdida de peso progresiva, irritabilidad, letargia, adenopatía cervical, hepatoesplenomegalia, o diarrea pueden ser manifestaciones tempranas de la enfermedad.

La enfermedad se presente característicamente con seborrea, erupción en piel que se inicia en piel cabelluda, al lado de los oídos y en las áreas axilares, inguinales o perineal y ocasionalmente tiene una apariencia verrucosa.

Las erupciones cutáneas pueden consistir en:

- _____ Lesiones papuloescamosas difusas, semejando eczema seborreico.
- _____ Petequias y púrpura
- _____ Lesiones ulcerativas granulomatosas
- _____ Lesiones xantomatosas
- _____ Bronceado de la piel

En la histiocitosis X maligna la rápida proliferación de histiocitos en la dermis más superior es observada, concomitante con la creación de pápulas purpúricas o café rojizas, - agrupadas en grandes áreas de la piel; sobre la piel cabelluda, cara y tronco. Los estadios consecutivos consisten en pápulas infiltradas, vesículas, ulceración, hemorragia extensas, costras y finalmente cicatrización y atrofia de la piel. Las manifestaciones hemorragicas no necesariamente se acompañan de trombocitopenia. Este cuadro tiene una gran semejanza con la dermatitis seborreica extensa.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HISTIOCITOSIS X.

Lesiones óseas	78 %
Piel y membranas mucosas	
Dermatitis seborreica	35-45 %
Manifestaciones pulmonares	25-30 %
Linfadenopatía	30 %
Desórdenes hematopoyéticas	30 %
Pituitaria involucrada	
Diabetes insípida	15-20 %
Síntomas generales	común
Síntomas y signos miscelaneos	

Infiltración a SNC

raro

Enteropatía perdedora de proteínas

Enfermedad intraocular

Atresia biliar

Sx. de vena cava superior

Cuando las membranas están involucradas del tracto digestivo y la cavidad, se presenta un cuadro de gingivostomatitis ulcerativa, enteritis o colitis. (21)

La otitis externa es común debido a la infiltración histiocítica de la piel del conducto y en algunos casos se presenta otorrea. Por cierto los casos originales descritos por Letterer tuvieron fiebre, otitis media supurada bilateral, - linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y una púrpura generalizada. (41)

La enfermedad se caracteriza por la disfunción de varios órganos. La disfunción hepática se manifiesta por hipoproteinemia, edema, ascitis e hiperbilirrubinemia. La disfunción pulmonar resulta en taquipnea, disnea, cianosis, tos, - neumotórax o derrame pleural. La Rx. de tórax muestra como más frecuentemente un infiltrado semejante a la T.B. miliar- (42)

La disfunción hematopoyética consiste al principio por una leucocitosis y anemia normocrómica. Más tarde la leucopenia trombocitopenia con una relativa linfocitosis puede desarrollarse. Hay aumento de la VSG. Esto resulta por el reemplazamiento de la médula por infiltración histiocítica difusa y secuestro de células rojas y plaquetas por el bazo.

En raras ocasiones el SNC puede estar involucrado como resultado de infiltración histiocítica. Hay una predilección por el área hipofisiaria, hipotalámica-posterior, si bien se han reportado casos en cerebelo, lobulo parietal, quiasma óptico, espacio subdural y médula espinal. (30-40) (39)

ENFERMEDAD DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN._

Esta histiocitosis multifocal, multisistémica usualmente tiene un ataque más tardío, entre la edad de 2 a 4 años, y un curso clínico menos severo que la enfermedad de Letterer Siwe. El sexo masculino se afecta 2 veces más que el femenino.

MANIFESTACIONES CLINICAS._

Las principales manifestaciones clínicas se relacionan con el involucro del esqueleto pero también pueden ocurrir -- lesiones en tejidos blandos, piel o pulmones.

La triada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones -- esqueléticas generalmente se considera característica de ésta enfermedad y se observa solo en el 10 % de los casos.

Las lesiones de la órbita se asocian con exoftalmos, --- puede ser unilateral o bilateral y puede producir alteracio-- nes visuales, papiledema, desprendimiento de retina y exuda-- dos.

Practicamente todas las estructuras del globo ocular --- pueden tener infiltración histiocítica, incluso las meninges del nervio óptico.

La diabetes insípida puede ser parcial o transitoria y-- está raramente asociada con destrucción radiográfica de la --

silla turca. Se reportan otras alteraciones endócrinas como re tardo en el crecimiento hasta en un 40% y más raramente galactorea, hipogonadismo y panhipopituitarismo. (30)

Las lesiones líticas, especialmente ocurren en el cráneo.

En la afectación de la mandíbula y la maxila así como de las encías puede resultar en la pérdida de dientes, en las -- radiografías se puede encontrar imagen de los dientes " flo-- tando en el aire " . (31)

Cuando se afecta la mastoides y se extiende al oído me-- dio se manifiesta como una otitis media crónica. El granuloma de la nariz y senos paranasales ocurre solo ocasionalmente.

GRANULOMA EOSINOFILO._

Esta puede ser una histiocitosis unifocal o multifocal, - histiocitosis unisistémica (involucrando v.g. hueso, nódulos linfáticos o pulmón) .

El granuloma eosinófilo unifocal de hueso es la forma de histiocitosis más localizada y benigna. Es vista comunmente - en niños mayores y adultos jóvenes, 68% de los pacientes son menores de 20 años de edad. El grupo más frecuentemente afectado es el de 5 a 10 años de edad.

ALTERACIONES CLINICAS. _

Los pacientes con esta enfermedad pueden tener un curso asintomático prolongado y ser detectados solo por accidente - durante una examinación radiológica. Cuando un sólo hueso está involucrado, el pronóstico bueno y la mortalidad es poco importante. La recurrencia es del 21 % cuando hay una sola lesión ósea y 58% en casos con lesiones múltiples. La diseminación sistémica es excepcional.

El síntoma de presentación más común es dolor en el sitio de la lesión ósea. La duración de la enfermedad es usualmente corta, de unas cuantas semanas a 2 meses. Una historia de traumatismo es ocasionalmente enunciada. La suavidad del área afectada es el signo más consistente. Puede haber edema si el hueso afectado es subcutáneo, tales como la tibia proximal o la clavícula.

Hay una clara predominancia de lesiones en el cráneo y - otros huesos planos. Las lesiones del cráneo (unifocales o multifocales) tienen una apariencia característica de " sacabocado ", sin evidencia de esclerosis marginal o reacción perióstica. El defecto del cráneo puede ser aparente por palpación, de una masa o una depresión en la cabeza.

La asimetría de los ojos y la proptosis ocurre en 15 a 25% de los casos cuando las lesiones involucran los huesos de la órbita. Inicialmente es unilateral. Como en el Hand-Schuller-Christian, puede afectar la región mastoidea del temporal, los huesos maxilares y ocasionalmente los senos paranasales.

Las lesiones en huesos largos generalmente son líticas, ovales, dentro de la cavidad medular, frecuentemente hay una reacción endióstica festonada y el periostio también responde con una elevación fusiforme y algunas veces expansión de la corteza. (7, 38, 39)

Las lesiones de la pelvis también son semejantes. Las lesiones de las vértebras pueden causar colapso del cuerpo vertebral, mientras que el disco intervertebral permanece con una apariencia de vertebra plana (hojuela); todo esto puede causar escoliosis. Clásicamente se involucra una sola vértebra. La lesión típica se encuentra en la columna torácica, raramente existe compromiso neurológico medular. Es indispensable realizar diagnóstico diferencial con tuberculosis y necrosis aséptica avascular. Las lesiones óseas pueden permanecer sin cambios por muchos años, desaparecer espontáneamente o progresar y tener un curso clínico destructivo. (7)

El granuloma eosinófilo aislado también puede ocurrir en pulmones, vejiga, piel, nódulos linfáticos, tendones, tracto-gastrointestinal, vulva y glándula pituitaria. También se ha descrito síndrome de la vena cava superior.

Existen otros 2 raros síndromes en el granuloma eosinófilo:

a).- Síndrome Nodal.-

Ocasionalmente ocurre crecimiento masivo de nódulos linfáticos cervicales sin otra evidencia de histiocitosis.

b).- Síndrome pulmonar.-

Hay afectación exclusiva de los pulmones, generalmente el ataque es insidioso y puede tener diversas manifestaciones como tos húmeda, disnea, taquipnea, cianosis, neumotórax espontáneo.

La infiltración pulmonar por radiografía sugestiva puede ser asintomática. Las alteraciones histológicas correlacionan con los hallazgos radiológicos, distinguiendose 3 estadios:

1.- La infiltración alveolar de eosinófilos e histiocitos semeja edema pulmonar.

2.- La infiltración del tejido intersticial de las zonas-perihiliares del pulmón, radiologicamente se observa como un infiltrado intersticial y densidades reticulonodulares de 2 a 4 mm de diámetro.

3.- La fibrosis intersticial por endarteritis proliferativa, con formación de bandas fibrosas que pueden romperse y formar quistes, grandes bulas y neumotoráz espontáneo recurrente. Finalmente se desarrollará enfisema pulmonar y fibrosis.

El diagnóstico diferencial incluye TB miliar, sarcoidosis y alveolitis fibrosante. Las pruebas de función respiratoria revelan una neumopatía restrictiva con disminución en la difusión de oxígeno.

El síndrome pulmonar generalmente se observa en adultos jóvenes y adolescentes, sigue un curso benigno y no evoluciona a histiocitosis generalizada. Pero si la afección pulmonar ocurre en el curso de la enfermedad sistémica el pronóstico se agrava. (39)

DIAGNOSTICO. _

El diagnóstico de la histiocitosis X se basa en los hallazgos clínicos y los cambios patológicos típicos. Una biopsia de la lesión es la prueba diagnóstica definitiva.

La evolución radiológica es muy importante en la etapa inicial para determinar la extensión de la enfermedad. Una vez que el diagnóstico ha sido confirmado por biopsia de tejido la investigación ulterior debe ser para determinar el grado de afección y el estado inmunológico del paciente.

La evolución a realizar para el diagnóstico es la siguiente:

- ___ Historia clínica y examen físico
- ___ Biopsia de tejido (piel, encía, ganglio, y hueso)
- ___ Biometría hemática completa
- ___ Aspiración y biopsia de médula ósea.
- ___ RX de tórax A. P. y lateral
- ___ Serie ósea metastásica
- ___ Examen general de orina incluyendo osmolaridad
- ___ Pruebas de función hepática
- ___ Perfil de lípidos
- ___ Pruebas de función pulmonar en caso necesario

- ___ Tránsito intestinal y colon por enema
- ___ Biopsia de intestino delgado en caso necesario
- ___ Osmolaridad sérica y urinaria después de deprivación hídrica (en caso de sospecha de diabetes insípida)
- ___ Hormona de crecimiento en caso necesario
- ___ Evaluación endocrinológica en caso necesario
- ___ Determinación de inmunoglobulinas
- ___ Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada
- ___ Respuesta de linfocitos periféricos a mitógenos inespecíficos y células alogénicas
- ___ Número y función de linfocitos T y B
(1,9,17,25,31,39)

PRONOSTICO. _

El pronóstico depende de los siguientes factores.

- ___ Edad de ataque (a menor edad, mayor severidad)
Menores de 2 años, especialmente menores de 6 meses tienen mal pronóstico.
- ___ Número de órganos involucrados
La enfermedad multifocal tiene pobre pronóstico. La participación de más de 4 órganos ensombrece el pronóstico.

Disfunción de órganos

Especialmente pulmones, hígado o médula ósea con repercusión clínica, señala un mal pronóstico, ya que la respuesta a la terapéutica es pobre

Cuando la piel se afecta generalmente es de mal pronóstico a diferencia de la afección de hueso, donde la evolución es favorable.

La participación de hipófisis e hipotálamo con diabetes insípida no influye en el pronóstico.

En base a la apariencia histológica Newton ha tratado de correlacionar la evolución clínica tomando en cuenta la apariencia y distribución de los histiocitos, presencia o ausencia de eosinófilos, fibrosis y necrosis.

Un pronóstico favorable lo asocia con el hallazgo de numerosos histiocitos con apariencia sincicial, fibrosis prominente, necrosis focal y células gigantes multinucleadas. Un pronóstico desfavorable ocurriría en ausencia de las alteraciones antes mencionadas . (1, 17, 20, 25)

Se han utilizado múltiples clasificaciones, la más simple es la siguiente y se basa en variables pronósticas conocidas, (1, 4, 28, 39)

CLASIFICACION DE LAHEY.

FACTOR PUNTOS ASIGNADOS

___ EDAD

Mayor de 2 años 0

Menor de 2 años 1

___ Extensión de la Enfermedad

Menor de 4 órganos 0

Mayor de 4 órganos 1

___ Disfunción orgánica

NO 0

SI 1

ESTADIOS

PUNTOS TOTALES

I 0

II 1

III 2

IV 3

FUENTE: SIDNEY FARBER INSTITUTE. CURRENT. THERAPY IN HEMATOLOGY-ONCOL. 1983-1984

TRATAMIENTO. _

El tratamiento de la histiocitosis X es controversial.

Cuando se localiza en un sólo hueso puede resolverse espontáneamente. Si las lesiones óseas no aumentan, se justifica una conducta expectante. Si no hay tendencia a la recuperación espontánea o aumenta la sintomatología y el tejido afectado es asequible a tratamiento quirúrgico; éste debe realizarse. Pero si el tratamiento quirúrgico es imposible o poco deseable, por ejemplo cuando afecta el área periorbitaria, -- mandíbula, mastoides o vértebras, en éstas circunstancias se recomiendan dosis bajas de radioterapia; de 600 a 1,000 rads divididos en fracciones de 150 a 200 rads. Dosis mayores no modifican la respuesta. Debe incluirse un margen adecuado de 1 a 2 cm. de tejido normal alrededor de la lesión tratada, de biendo protegerse los ojos y la tiroides.

La radioterapia también puede emplearse para la recurrencia después de una resección quirúrgica simple y para producir una rápida supresión de las lesiones de los huesos que -- soportan peso y, que pueden tener fracturas patológicas.

(17, 26, 33, 34)

Otras indicaciones de radioterapia son lesiones gingivales u óseas que progresan a una enfermedad diseminada, afectación otológica cuando falla el tratamiento quirúrgico.

La radioterapia ocasionalmente falla debido a infección-- lo cual, úlceras de la piel, vulva y región vaginal, cavidad-- oral y tracto digestivo, diabetes insípida parcial, dolor se-- vero cuando existen lesiones múltiples. (21, 34, 39)

El manejo del niño con enfermedad multisistémica es mu-- cho más controvertido aún, en la literatura se reportan múlti-- ples esquemas de tratamiento, así como diversos medicamentos-- citotóxicos; y la respuesta a ellos en las diversas series -- ha sido variable.

Los esteroides y las drogas citotóxicas están indicadas-- en los siguientes puntos:

1.- Lesiones óseas múltiples

2.- Ocurrencia continua de nuevas lesiones osteolíticas-- y la recurrencia de lesiones antiguas a pesar de tratamiento-- local

3.- Histiocitosis X diseminada

Inicialmente estudios con clorambucil indicaron una remi-- sión completa hasta en un 75%, el Grupo Oncológico del Suroes

te y el grupo de estudio del cancer en niños reportando una -
remisión completa del 18.8% y una remisión parcial del 37.5%.
con el uso del clorambucil sólo. (14, 33)

Así como el clorambucil se han utilizado otros citotóxi-
cos como la vincristina, vinblastina, metrotexate, ciclofosfa
mida, mostaza nitrogenada, 6-mercaptopurina y daunorubicina, -
solos o combinados con corticoesteroides y entre ellos para -
el manejo de los niños con histiocitosis diseminada y han pro
ducido sobrevida prolongada libre de enfermedad en muchos ca-
sos. (14, 33, 41)

Los esquemas pueden constar de un solo medicamento, dos,
tres y hasta 4 de los anteriormente mencionados.

Para los pacientes en estadios II y III se recomienda vin
cristina 2 mg/m²/ semana 6 semanas y prednisona 40 mg/m²/día-
por 6 semanas (inducción), de mantenimiento 6-marca²topuri-
na 50 mg/ m²/día 5 semanas y metrotexate 30 mg/m²/semanas 5 -
semanas.

La consolidación se dá con vincristina y prednisona du--
rante 2 semanas cada 5 semanas, durante 12 meses después de -
que hayan desaparecido los síntomas.

El tratamiento es similar al empleado en la leucemia aguda linfoblástica y en caso de mala respuesta es permisible modificarlo.

Para el estadio IV se emplea:

Inducción: vincristina 2 mg/m²/sem./6 semanas (día 1)
metrotexate 30 mg/m²/sem. (día 2) 6 semanas
ciclofosfamida 200 mg/m²/semana (día 4) 6 sem.
prednisona 40 mg/ m²/ día / 6 semanas.

Mantenimiento:

6-mercaptipurina 50 mg/m²/día/5 semanas
metrotexate 30 mg/m²/sem./ 5 semanas
ciclofosfamida 200 mg/m²/sem/ 5 semanas

Consolidación:

Vincristina, metrotexate, ciclofosfamida y prednisona por 2 semanas cada 5 semanas.

Durante 12 meses después de la remisión.

+ La mostaza nitrogenada aplicada tópicamente (10 mg. disueltos en 40 cc de sol. fisiológica) ha sido usada en las manifestaciones cutáneas, con una respuesta en 2 semanas, no provoca o produce dermatitis. (17-39)

Las combinaciones de drogas producen una buena remisión - parcial o completa entre el 45-65% de los pacientes.

Drogas simples como la vincristina, vinblastina o ciclo-- fosfamida, se ha encontrado que son efectivas en 50-63 y 55% - respectivamente.

SECUELAS A LARGO PLAZO. _

La sobrevida a largo plazo puede asociarse con enfermedad crónica, incapacidades residuales, lesión orgánica, o conse-- cuencias de la terapia. Muchos niños que sobreviven por un pe-- riodo de 5 años, tienen enfermedad activa intermitente.

Las incapacidades residuales se observan en el 50% de los que sobreviven, la mayoría se observan en pacientes con enfer-- medad generalizada con afectación ósea, y en aquellos pacien-- tes que tienen enfermedad oculta o latente por 5 años o más, - Las complicaciones endócrinas, ortopédicas, pulmonares, hepátí-- cas, y neuropsiquiátrica puede ocurrir.

Las alteraciones endocrinas pueden ser diabetes insípida, en un tercio a la mitad de los pacientes, otras alteraciones - menos frecuentes son talla corta, hiperprolactinemia, hipogona-- dismo, panhipopituitarismo, síndrome hiperosmolar, hipotiroi-- dismo e intolerancia a la glucosa. (16,17,21,32,33,34,41)

La insuficiencia pulmonar es la causa más frecuente de muerte en los que sobreviven a la histiocitosis y presentan superinfecciones por gérmenes oportunistas tales como el pneumocistis carinii, aspergylus y pseudomona aeruginosa.

Las incapacidades residuales relacionadas a fibrosis de los tejidos previamente infiltrados por histiocitos, ocurre en el 66 % de los pacientes; tales como cirrosis, hipertensión porta secundaria a la misma con sangrado por varices esofágicas o gástricas y colangitis esclerosante. (43)

Se han reportado mielofibrosis con mieloesclerosis y alteraciones neurológicas, como retraso en el desarrollo motor, ataxia, parálisis de nervios craneales, convulsiones, polineuritis y retraso mental. (35, 16)

Finalmente se han reportado segundas neoplasias en pacientes tratados de histiocitosis X, tales como astrocitoma, meduloblastoma, meningioma, hepatoma, osteosarcoma del cráneo y carcinoma tiroideo. (35)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades en las cuales se presenta proliferaciones de histiocitos o de " células histiocitoides "; como la histiocitosis hemofagocítica reactiva observada en infecciones por rubeola, tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, leishmaniasis e histoplasmosis. La linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar, la histiocitosis maligna, el linfoma histiocítico y la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, principalmente.

La linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar es una enfermedad que afecta a niños menores de 2 años de edad y se caracteriza por irritabilidad, fiebre recurrente, hepatoesplenomegalia y anemia; histológicamente presenta infiltración difusa de los tejidos, por histiocitos bien diferenciados. En algunos pacientes se han demostrado en la respuesta inmune humoral y celular lo puede ser secundario a infecciones probablemente virales en pacientes inmunodeprimidos.

La histiocitosis reactiva hemofagocítica principalmente asociada a virus también puede causar confusión ya que se caracteriza también por fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia.

penia y eritrofagocitosis por histiocitos benignos. El diagnóstico depende de la prueba evidente de una infección vírica con comitante, en general del grupo herpesvirus. (23)

En la histiocitosis maligna hay histiocitos atípicos, las células carecen de cohesión y pueden observarse en ellas eritrofagocitosis escasa. El criterio más útil es identificando características de malignidad en los histiocitos, tales como pérdida de la relación núcleo/citoplasma, núcleos grandes con cromatina reticular y nucleolos prominentes, basofilia del citoplasma y algunas vacuolas claras.

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, históricamente se caracteriza por una dilatación muy acentuada de los senos ganglionares por numerosos histiocitos de citoplasma claro, algunos contiene linfocitos en su interior y en los cordones medulares hay abundantes células plasmáticas.

En la histiocitosis X se encuentran histiocitos con abundante citoplasma eosinófilo, núcleos ovoides o indentados, células gigantes multinucleadas, etc. y el diagnóstico definitivo se hace demostrando los gránulos de Langerhans con microscopía electrónica. (8,23,24,29,25)

OBJETIVOS. _

El presente estudio se realizó bajo los siguientes objetivos.

- 1.- Revisar e informa la experiencia del Centro Hospitalario " 20 de Noviembre ", ISSSTE de la Histiocitosis X en Pediatría.
- 2.- Conocer el tipo de lesiones histopatológicas encontradas en los pacientes con Histiocitosis X.
- 3.- Realizar una correlación Clínico-Patológica.

MATERIAL Y METODOS. _

Fueron revisados en forma retrospectivo, prolectiva 18 expedientes de pacientes que fueron captados por el Servicio de Oncología Pediátrica con diagnóstico de histiocitosis X -- corroborado por estudio histopatológico, desde 1976 a noviembre de 1985, en niños menores de 15 años de edad, independientemente del sexo. Se analizaron cuadro clínico, tomando en cuenta el número de órganos y sistemas involucrados, así como los exámenes de laboratorio tales como la biometría hemática y pruebas funcionales hepáticas. De los estudios de gabinete se revisaron principalmente radiografías de cráneo, huesos largos y tórax. En algunos casos se obtuvo biopsia de médula ósea y en todos se correlacionó el resultado histopatológico con la evolución clínica, la respuesta al tratamiento y se reporta el estado actual de los pacientes hasta su seguimiento.

Se analizaron las siguientes variables para determinar un posible pronóstico, tomando en cuenta los parámetros mencionados por Lahey (4) en relación a la B. H.; hemoglobina menor de 10 gr/dl, cuenta de leucocitos menor de 4,000/mm³ y cuenta de plaquetas menor de 100,000/mm³ que nos indican una disfunción hematopoyética.

Se considera que hay disfunción hepática cuando existe - hipoproteinemia (menor de 5.5 gr/dl de proteínas totales o - menos de 2.5 gr/dl de albúmina,) hiperbilirrubinemia, asciti- - tis, edema y/o tiempo de protrombina prolongado (50%).

La disfunción pulmonar se consideró presente si hubo ta- quípnea y/o disnea, cianosis, neumotórax o derrame pleural -- atribuible a la enfermedad más que a una infección.

También se analizaron los huesos más afectados en rela- ción a las lesiones líticas que se presentan en la enfermedad y los síntomas y signos más frecuentes.

Se agruparon a los pacientes en base a la clasificación- de Ekert y Campbell dependiendo del tipo de órganos y siste- - mas involucrados, haciendo incapié en las lesiones óseas, --- piel, hígado, bazo y ganglios. La cual consideramos práctica- desde el punto de vista clínico.

Posteriormente se hace la correlación clínico-patológica dependiendo de los hallazgos con microscopía de luz y algunos casos con microscopía electrónica. También se mencionan los - esquemas de tratamiento llevados en el servicio, la respuesta de los pacientes a los mismos y el estado actual de ellos.

RESULTADOS. _

Durante el periodo estudiado se registraron 18 pacientes con diagnóstico de Histiocitosis X, de los cuales 9 (50%)-- correspondió al sexo masculino y 9 (50%) al sexo femenino,-- incluso en los grupos A, C y D de Ekert y Campbell la distribución por sexo fué la misma.

En el grupo A donde la enfermedad afecta solamente a un sólo hueso, hubo dos pacientes con edades entre 2 y 6 años al inicio de la enfermedad. El hueso afectado fué el frontal en ambos.

En el grupo B no hubo pacientes.

El grupo C fué el más numeroso, con 12 pacientes, con un rango de edad al inicio de la enfermedad entre 11 meses y 12 años 7 meses. Las lesiones óseas, las adenopatías, la seborrea la hepatomegalia dominaron el cuadro clínico; seguidos de la esplenomegalia, otitis media e hipertrofia de encías. Lo más significativo fué la infiltración ósea (100%), adenopatías 75%, seborrea y hepatomegalia 50%, la esplenomegalia, otitis media e hipertrofia de encías 33%.

En el grupo D hubo 4 pacientes con rango al inicio de la enfermedad entre 5 y 10 meses de edad. Las lesiones más -

frecuentemente encontradas fueron esplenomegalia, hepatomegalia adenopatías y palidez en 100%; la seborrea y hemorragia en piel 75% (3 pacientes).

HISTIOCIDITIS X. DISTRIBUCION POR SEXO.

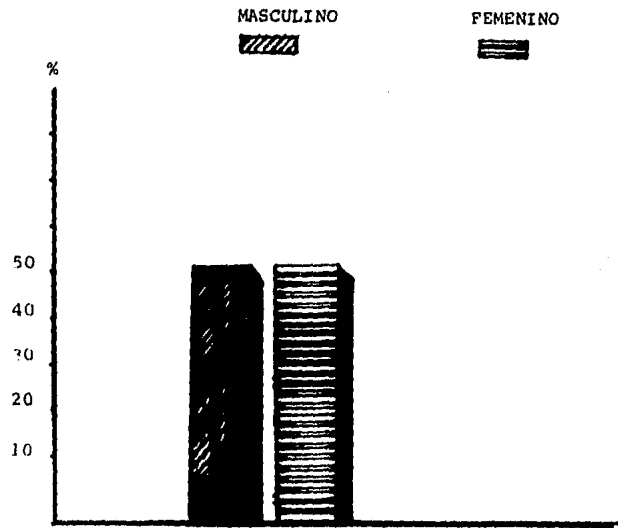
TABLA 1

S E X O	NUM. DE CASO	%
MASCULINO	9	50
FEMENINO	9	50
TOTAL	18	100

HISTIOCITOSIS X. PROMEDIO DE PRESENTACION.

TABLA 2

E D A D	NUM. CASOS	%
MENORES DE 2 AÑOS	12	66.66
MAYORES DE 2 AÑOS	6	33.33
TOTAL	18	100.00



HISTIOCITOSIS X. DISTRIBUCION POR SEXO.

NUM. DE PACIENTES

16

14

12

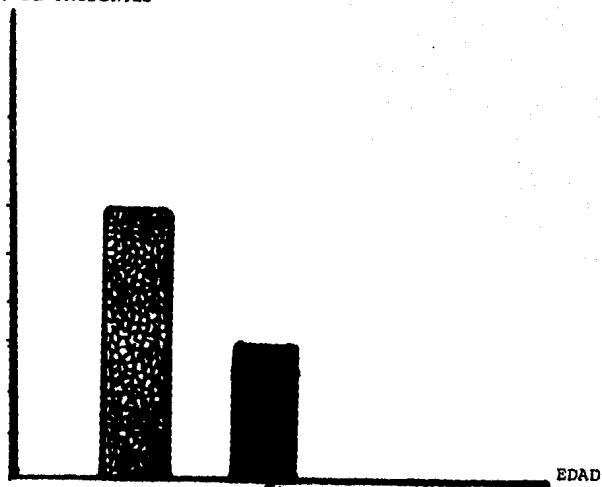
10

8

6

4

2



- 2

+ 2

EDAD

PROMEDIO DE PRESENTACION POR EDAD

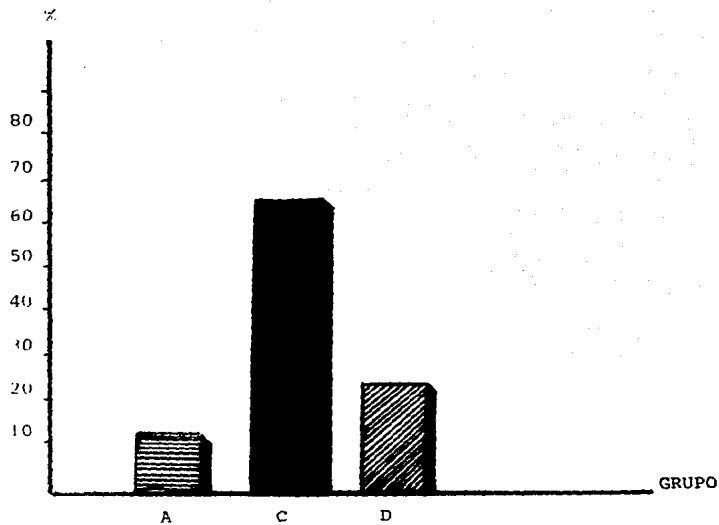
CLASIFICACION CLINICA DE EKERT Y CAMPBELL.
 DISTRIBUCION DE 18 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
 HISTIOCIDITIS X.
 TABLA 3

CLASIFICACION	NUM DE PACIENTES	MASC.	FEM	EDAD RANGO	INICIO MEDIA
GRUPO A-ENF. CONFINADA A UN HUESO.	2	1	1	2-6a	4 a
GRUPO B-ENF. QUE INVOLUCRA VARIOS HUESOS	0	-	-	---	---
GRUPO C-ENF. QUE INVOLUCRA HUESOS Y TEJ. BLANDOS	12	6	6	11m- 12 a 7m.	3.1a.
GRUPO D-ENF. QUE INVOLUCRA SOLO TEJ. <u>BLAN</u> DOS.	4	2	2	5-10m	6.5m
TOTAL	18	9	9		

DISTRIBUCION POR GRUPOS SEGUN CLASIFICACION
DE EKERT Y CAMPBELL

TABLA 4

GRUPO	NUM. DE CASOS	%
A	2	11.11
B	0	-----
C	12	66.66
D	4	22.22
TOTAL	18	100.00

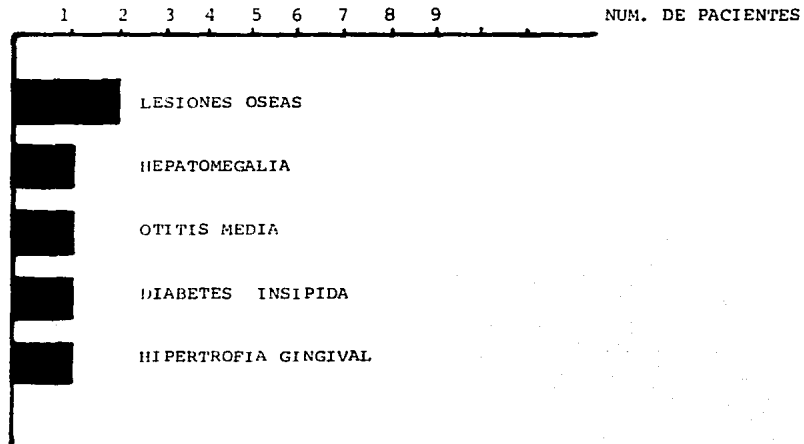


HISTIOCITOSIS X. DISTRIBUCION POR GRUPOS

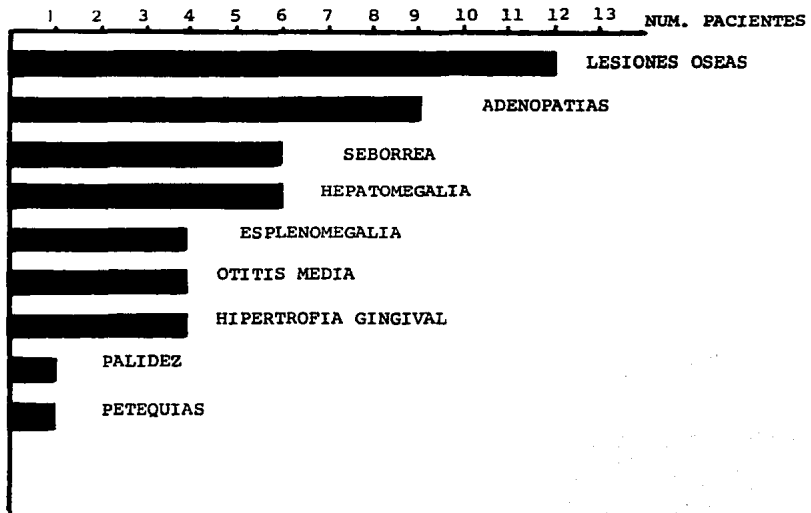
HISTIOCITOSIS X. SIGNOS Y SINTOMAS MAS
FRECUENTES EN 18 PACIENTES

TABLA 5

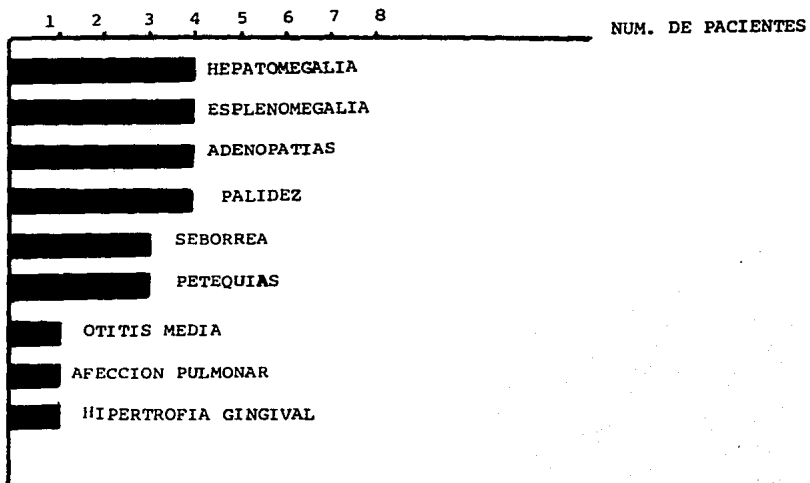
	A	B	C	D	TOTAL
LESIONES OSEAS	2	-	12	-	14
ADENOPATIAS	-	-	9	4	13
HEMATOMEGALIA	1	-	6	4	11
SEBORREA	-	-	6	3	9
ESPLENOMEGALIA	-	-	4	4	8
OTITIS MEDIA	1	-	4	1	6
HIPERTROFIA DE ENCIAS	1	-	4	1	6
PALIDEZ	-	-	1	4	5
HEMORRAGIA EN PIEL	-	-	1	3	4
AFECCION PULMONAR	-	-	-	1	1



MANIFESTACIONES CLINICAS. GRUPO A



MANIFESTACIONES CLINICAS GRUPO C



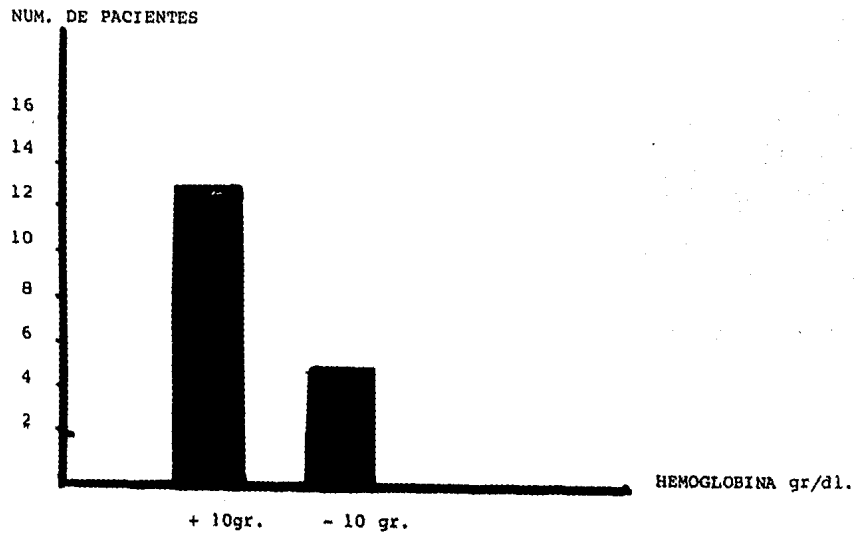
MANIFESTACIONES CLINICAS GRUPO D

HÍSTIOCITOSIS X. HALLAZGOS DE LABORATORIO.

TABLA 6

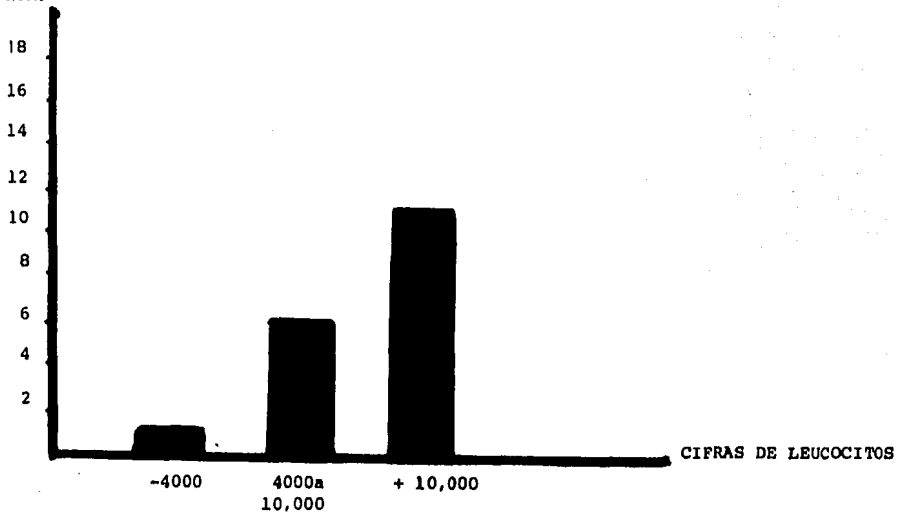
LABORATORIO	A	B	C	D	TOTAL
HEMOGLOBINA 107.	2	-	10	1	13
PLAQUETAS 100,000	2	-	8	2	12
LEUCOCITOS 10,000	-	-	9	2	11
NEUTROFILOS 60	1	-	7	1	9
NEUTROFILOS 20-60%	1	-	5	3	9
E.H.L. 240	1	-	5	1	7
LEUCOCITOS 4-10 ³	2	-	3	1	6
RETIS 1.5%	1	-	3	2	6
HEMOGLOBINA 107.	-	-	2	3	5
RITIS 1.5%	--	-	3	1	4
PLAQUETAS 100,00	-	-	-	2	2
LEUCOCITOS 4,000	-	-	-	1	1
EOSINOFILOS 6-50%	-	-	1	-	1

HALLAZGOS DE LABORATORIO. HEMOGLOBINA



HALLAZGOS DE LABORATORIO. LEUCOCITOS

NUM. DE PACIENTES



HALLAZGOS DE LABORATORIO. PLAQUETAS

NUM. DE PACIENTES

16

14

12

10

8

6

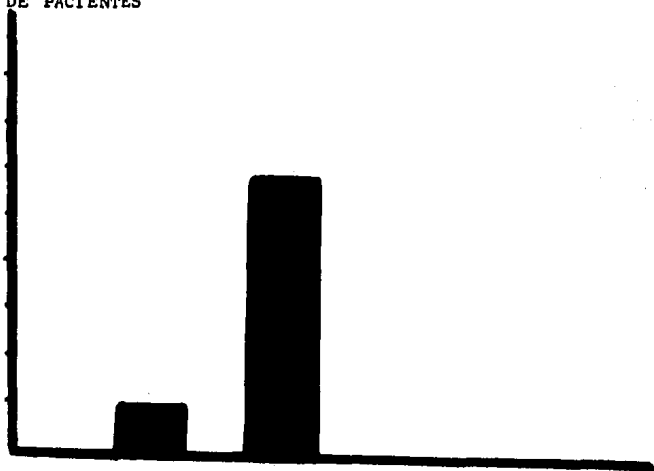
4

2

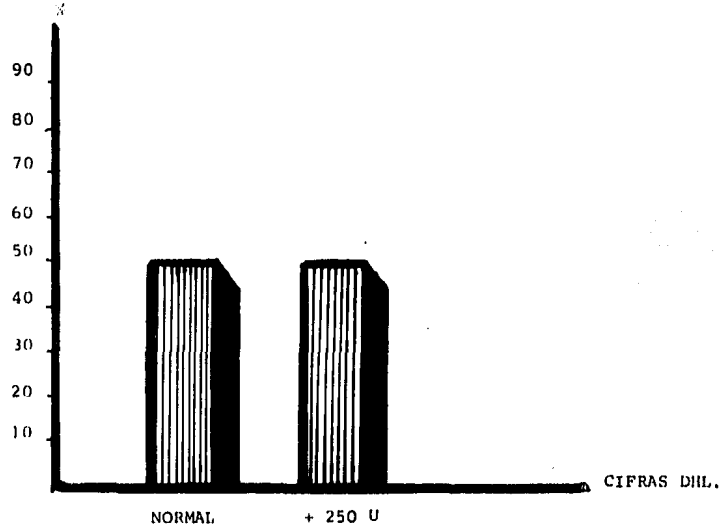
-100,000

+ 100,000

CIFRAS DE PLAQUETAS



IIALLAZGOS DE LABORATORIO. DESHIDROGENASA LACTICA



Los resultados anteriormente enunciados se pueden observar en las tablas de la 1 a la 5.

Por laboratorio, lo más relevante fué la presencia de anemia regenerativa, pancitopenia y trombocitopenia en 75, -- 50, y 50% de los pacientes del grupo "D". Y la elevación de la deshidrogenasa láctica en el 50% de los pacientes a los -- que se les realizó al ingreso y cuando estaban con enfermedad activa (8/16) (tabla 6).

Radiologicamente los huesos más afectados fueron los del cráneo (Tabla 7).

Al aplicar el sistema de puntuación de Lahey modificado por Lucaya el cuadro clínico que presentaban nuestros pacientes, en relación al número de órganos afectados y presencia o no de disfunción; de 5 pacientes que presentaron disfunción 2 (40%) fallecieron.

Con el mismo sistema de puntuación de Lahey pero aplicado pro grupos A, C, y D se observa la relación con el tratamiento, la respuesta al mismo y el estado actual de cada paciente. (ver tablas 9, 10 y 11).

En las tablas 12, 13 y 14 se reportan los tipos de lesiones histopatológicas encontradas en los pacientes por gru-

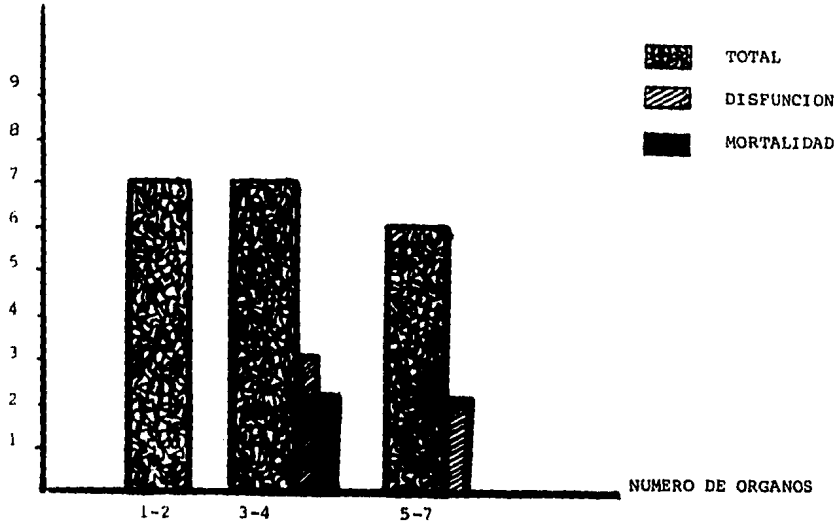
pos, cabe mencionar que los pacientes del grupo "A" ambos tuvieron lesiones de tipo crónico, los del grupo "D" predominaron las de tipo agudo y en el grupo "C" cuantitativamente el más significativo se encontraron 50% de lesiones crónicas.

HUESOS MAS FRECUENTEMENTE AFECTADOS.

TABLA 7

HUESO	NUMERO
PARIETAL	6
OCCIPITAL	6
FRONTAL	5
VERTEBRAS	2
CLAVICULAS	2
FEMUR	2
PERONE	1
HUMERO	1
ESCAPULA	1
MANDIBULA	1
CALCANEOS	1

MORTALIDAD. RELACION NUMERO DE ORGANOS Y DISFUNCION
NUM. DE PACIENTES



HISTIOCIDITIS X. TRATAMIENTO GRUPO A.

TABLA 9

C A S O	EDAD Dx.	ESCALA DE LAHEY	TRATAMIENTO	DURACION DEL SEGUIMIENTO	ESTADO ACTUAL
1	2a.	0	CURETAJE	6 AÑOS	SE PERDIO, SIN ACTIVIDAD, CON CLOR. *
2	14a.	0	EXCISION CFA, VCR PDN	9 AÑOS	INACTIVA SIN TX.

* ESTE PACIENTE DEL GPO. A EVOLUCIONO AL GPO. C, RECIBIENDO Rt. Y CLORAMBUCIL CON EVOLUCION SATISFACTORIA, SECUELA=DIABETES INSIPIDA.

CFA= CICLOFOSFAMIDA; VCR= VINCRISTINA; PDN = PREDNISONA.

HISTIOCIDTOSIS X. TRATAMIENTO GRUPO C.
TABLA 10.

CASO	EDAD Dx.	ESCALA DE LAHEY	TRATAMIENTO	DURACION DEL SEGUIMIENTO	ESTADO ACTUAL
1	2a. 5m.	1	*ESPLENECTOMIA VCR, MTX, PDN	6 AÑOS	FUERA DEL C. H. - "20 DE NOVIEMBRE" VIVA SIN TX.
2	2a. 1m.	1	VCR, MTX, PDN	4 AÑOS	VIVA SIN TX.
3	1a. 9m.	1	VCR, MTX, PDN	2 AÑOS	INACTIVA CON TX.
4	7a.	0	CLOR, Rt VCR, MTX, PDN	2 AÑOS	INACTIVO SIN TX.
5	2a.	0	LEGR. OS, MTX	6 AÑOS	VIVA SIN TX.
6	1a.	3	VCR, MTX, pdn	5 AÑOS	VIVO SIN TX.
7	6a.	0	Cur. Rt, CEA VCR, PDN	7 AÑOS	SE PIERDE INACTIVO Y SIN TX.
8	2a.	0	CFA (VCR, PDN, MTX) Clor.	7 AÑOS	VIVA SIN TX.
9	1a. 7m.	1	Cur, VCR, MTX, PDN	8 AÑOS	VIVA SIN TX.

HISTIOCITOSIS X. TRATAMIENTO GRUPO C.
CONTINUACION DE LA TABLA 10.

CASO	EDAD DX.	ESCALA DE LAHEY	TRATAMIENTO	DURACION DEL SEGUIMIENTO	ESTADO ACTUAL
10	2a. 4m.	0	Cur, Rt, CFA. VCR, MTX, PDN Clor.	7 AÑOS	SIN ACTIVIDAD, SIN TX. SIN GERMESES - DENTARIOS
11	13a.	0	Vinblastina PDN Clor.	10 MESES	CON TX. INACTIVA - COMPL. EMPIEMA POR STAPH. A.
12	1a. 10m.	1	VCR, MTX, PDN	1 AÑO	INACTIVA CON TX.

VCR = VINCRISTINA; MTX = METROTEXATE; PDN = PREDNISONA
CLOR = CLORAMBUCIL, LEGR = LEGRADO OSEO; CUR = CURETAJE
Rt = RADIOTERAPIA; CFA = CICLOFOSFAMIDA
TX = TRATAMIENTO

HISTIOCITOSIS X. TRATAMIENTO GRUPO D.
 TABLA 11.

CASO	EDAD Dx.	ESCALA DE LAHEY	TRATAMIENTO	DURACION DEL SEGUIMIENTO	ESTADO ACTUAL
1	6m.	3	VCR, MTX, PDN	14 MESES	VIVA CON TX.
2	9m.	1	VCR, MTX, PDN	3 AÑOS	INACTIVA SIN TX.
3	11m.	2	VCR, MTX, PDN	2 MESES	FALLECIO I. RESP.
4	6m.	2	VCR, MTX, PDN	15 DIAS	FALLECIO SEPSIS E. COLI

VCR = VINCRISTINA; MTX = METROTEXATE; PDN = PREDNISONA
 TX = TRATAMIENTO ; I. RESP = INSUFICIENCIA RESPIRATORIA (POR INFILTRACION
 HISTIOCITICA)

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA. GRUPO A.

TABLA 12.

C A S O	TEJIDO BIOPSIA TIPO DE LESION	EVOLUCION CLINICA
1	HUESO GRANULOMATOSA (+)	FAVORABLE
2	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA. GRUPO D

TABLA 13

C A S O	TEJIDO BIOPSIA TIPO DE LESION	EVALUCION CLINICA
1	GANGLIO HISTIOCITOSIS MALIGNA	FAVORABLE
2	GANGLIO PROLIFERATIVA (+)	FAVORABLE
3	GANGLIO PROLIFERATIVA (+)	DESFAVORABLE (Ø)
4	GANGLIO PROLIFERATIVA (+)	DESFAVORABLE (Ø)

(+) = CUERPOS RAQUETOIDES CON MICROSCOPIA ELECTRONICA.
 (Ø) = DEFUNCION.

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA. GRUPO C.

TABLA 14.

C A S O	TEJIDO BIOPSIA TIPO DE LESION	EVOLUCION CLINICA
1	GANGLIO PROLIFERATIVA (+)	FAVORABLE
2	GANGLIO PROLIFERATIVA	FAVORABLE
3	GANGLIO PROLIFERATIVA	FAVORABLE
4	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE
5	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE
6	GANGLIO PROLIFERATIVA	FAVORABLE
7	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE
8	GANGLIO GRANULOMATOSA	FAVORABLE
9	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE

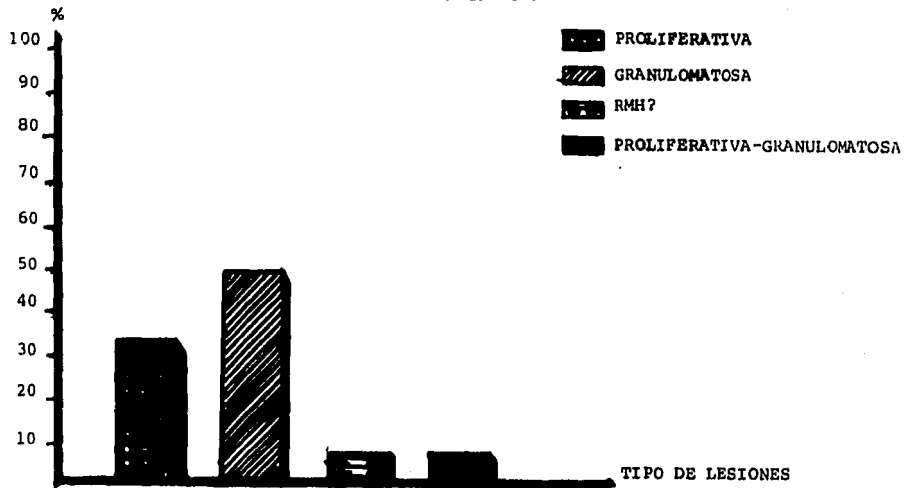
(+) = CUERPOS RAQUETOIDES POR MICROSCOPIA ELECTRONICA.

CONTINUA CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA. GRUPO C

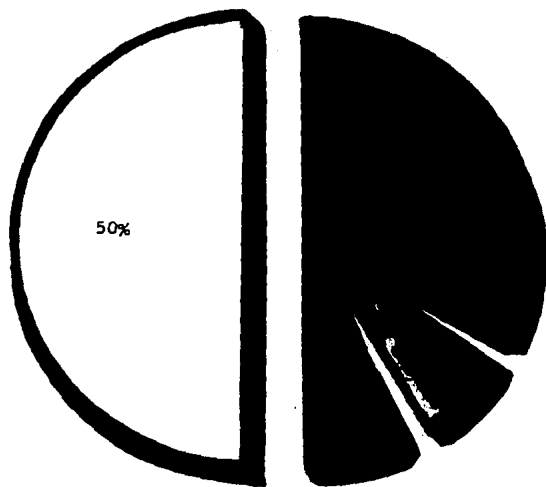
C A S O	TEJIDO BIOPSIA TIPO DE LESION	EVOLUCION CLINICA
10	HUESO GRANULOMATOSA	FAVORABLE
11	HUESO RETICULOSIS ME DULAR HISTIOCI TICA (+)	FAVORABLE
12	GANGLIO PROLIFERATIVA GRANULOMATOSA	FAVORABLE

(+) = CUERPOS RAQUETOIDES POR MICROSCOPIA ELECTRONICA.

LESIONES HISTOLATOLÓGICAS. GRUPO C



HALLAZGOS DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS



GRANULOMATOSA



PROLIFERATIVA

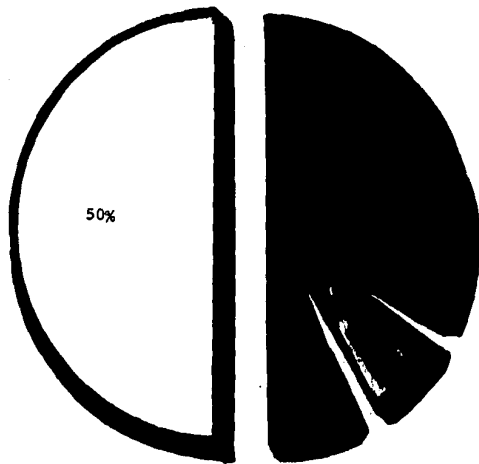






RMH?



PROLIFERATIVA-GRANULOMATOSA

HALLAZGOS DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS



-  GRANULOMATOSA
-  PROLIFERATIVA
-  RMH?
-  PROLIFERATIVA-GRANULOMATOSA

Las lesiones referidas como agudas correspondieron histopatológicamente a lesiones proliferativas, y las lesiones crónicas a lesiones granulomatosas, con la presencia de focos -- de necrosis. En todos los casos se observaron a microscopía -- de luz la presencia de células de Langerhans y en 7 pacientes en los que se realizó microscopía electrónica, en todos se -- corroboró el diagnóstico por la presencia de gránulos de Birbeck o cuerpos raquetoides; los cuales se consideran patognomónicos de los síndromes de Histiocitosis X.

En relación al tratamiento, los pacientes del grupo A se manejaron fundamentalmente con cirugía; los pacientes del --- grupo D recibieron solamente quimioterapia; los pacientes del grupo C recibieron combinaciones de quimioterapia con cirugía y/o radioterapia (ver tablas 9,10,11)

La evolución en general fué satisfactoria, excepto en 2- pacientes que fallecieron (11.11%).

DISCUSION.

La Histiocitosis X es una alteración primaria proliferativa de las células de Langerhans de presentación relativamente rara en los niños, ocurriendo el 60% en niños menores de dos años de edad como lo demuestra el presente estudio (66%) Puede afectar a ambos sexos por igual.

La etiología es desconocida, pero se considera que es un proceso reactivo a diversos factores como son neoplásicos, -- infecciosos, inmunológicos, genéticos, sin embargo, continua-considerandose de caracter idiopático.

El cuadro clínico es variado dependiendo de los órganos- o sistemas involucrados por la proliferación histiocítica, -- existiendo tres formas clínicas clásicas de presentación, que son el Granuloma eosinófilo o Histiocitosis X unifocal Enfermedad de Hand Schuller Christian o Histiocitosis X multisistémica y la Enfermedad de Letterer-Siwe o Histiocitosis X maligna tipo infantil; los cuales en sus formas clásicas es poco frecuente observarlos. La forma más frecuentemente encontrada en ésta revisión correspondió al Granuloma multifocal o enfermedad de Hand-Schuller-Christian con 11 pacientes (61%); le sigue en frecuencia la enfermedad de Letterer-Siwe con 6 pa--

cientes (33%). Finalmente el Granuloma eosinófilo un sólo pa-
ciente (5.5%). La triada clásica de lesiones óseas, exoftal-
mos y diabetes insípida de la enfermedad de Hand-Schuller---
Christian no se observó en ningún paciente.

Por tal motivo se decidió clasificar a los pacientes en
los grupos de Ekert y Campbell, ya que es útil desde el pun-
to de vista pronóstico. (9) siendo el grupo C el predomi-
nante con 12 pacientes (66%), seguido del grupo D con 4 --
pacientes (22%), el grupo A tuvo dos pacientes (11%), en
el grupo B no hubo pacientes. La poca cantidad de pacientes-
en el grupo B es similar a lo reportado en la literatura, no
así en el resto de pacientes reportados, algunos autores en-
contraron predominio de pacientes en el grupo D y otros en -
el grupo A (1, 9)

Los exámenes de laboratorio auxiliares de mayor utilidad
son la biometría hemática, las pruebas funcionales hepáticas
los cuales se realizan para detectar disfunción orgánica, de-
mostrándose en nuestra serie anemia y trombocitopenia en la-
mayoría de los pacientes del grupo D, los que habitualmente-
son menores de 2 años de edad y que cursan con enfermedad di-
fusa que generalmente evolucionan torpidamente, con mal pro-

nóstico a corto plazo; como ocurrió en dos de nuestros pa---
cientes de éste grupo.

La actividad de la deshidrogenasa láctica realizada en-
16 pacientes se encontró aumentada en el 50% hecho no repor-
tado en la literatura, lo cual nos hace pensar que es secun-
dario a la destrucción y/o substitución de los tejidos por -
histicitos anormales, habiendo descendido a valores norma--
les una vez instituido el tratamiento.

Otras pruebas funcionales hepáticas no demostraron alte-
raciones.

En relación a la valoración inmunológica de los pacien-
tes sólo en ocho se realizó cuantificación de inmunoglobuli-
nas encontrandose elevadas en 7 de ellos (87.5%), lo cual-
contrasta con lo reportado en la literatura donde se repor--
tan inmunoglobulinas normales o disminuidas (31), cabe men-
cionar que algunos pacientes cursaban con focos infecciosos-
intercurrentes, por lo que se puede concluir que fue secunda-
rio al proceso infeccioso y/o una respuesta inmunológica ---
inespecífica.

De los estudios de gabinete, las radiografías son úti--
les para la integración del diagnóstico, valorar la exten---

sión de la enfermedad y evolución de la misma. En nuestra -- serie los huesos mayormente afectados fueron los de cráneo, -- concordante con lo reportado en la literatura.

La biopsia y estudio histopatológico de las lesiones es la prueba diagnóstica definitiva. Del material revisado, 10- biopsias correspondieron a ganglio linfático y ocho a hueso, reportandose en siete de éstas últimas una lesión granulomato- sa y en una reporte de Reticulosis medular histiocítica -- (Histiocitosis maligna), sin embargo, el paciente se inclu- yó en el estudio por observarse gránulos de Langerhans o --- cuerpos raquetoides en el estudio de microscopía electrónica.

En las biopsias de ganglio, ocho se reportaron con le-- siones proliferativas (aguda), una con lesión granulomato- sa y otra con lesión proliferativa-granulomatosa (subaguda)

En todos los pacientes por microscopía de luz se obser- varon células de Langerhans; por medio de microscopía elec- -- trónica realizada en siete pacientes, en todos se observaron cuerpos raquetoides, hecho patognomónico de la enfermedad.

En base a las lesiones clasificadas en proliferativas - y granulomatosas, se encontró una correlación bastante apro- ximada de las lesiones histopatológicas con la evolución clí-

nica. Los pacientes del grupo A que clínicamente tienen buen pronóstico presentaron lesiones granulomatosas. Los pacientes del grupo D que clínicamente son los de peor pronóstico mostraron lesiones proliferativas. En el grupo C la mayor parte de las lesiones fueron granulomatosas y todos los pacientes - en éste grupo tuvieron buena evolución, incluso los reportados con lesiones proliferativas.

del tratamiento instituido a los pacientes en el C. H. - " 20 de Noviembre " sólo mencionaremos la quimioterapia; el esquema es el siguiente; fase de inducción vincristina o vinblastina a 1.5- 2.0 mg/m²SC semanal por 6 dosis, combinada -- con metrotexate 15 mg/m²SC V.O. por 2 días y prednisona a --- 40 mg/m²SC V.O. por 5 días. Mantenimiento VCR o Vinblastina-- I.V. C/6 sem. Prednisona y metrotexate a las mismas dosis V.- O. Bisemanal. Habitualmente para todos los pacientes de los-- grupos C y D. Este esquema es diferente al reportado en la literatura por la adición del metrotexate, y los resultados en nuestros pacientes han sido bastante satisfactorios, con una baja mortalidad (11.11%) y con pocas reacciones colaterales así como secuelas.

Para los pacientes con lesiones óseas menores de 1 cm. -

principalmente múltiples utilizamos el clorambucil, con buena respuesta al mismo.

Al paciente caso 1 del grupo C se le realizó esplenectomía en otro hospital ante una esplenomegalia severa y sospecha de linfoma. Con respecto a éste manejo, en la literatura se refieren buenos resultados con la esplenectomía como parte del tratamiento de la Histiocitosis X, diagnóstico que se realizó en nuestro Hospital, recibió quimioterapia y su evolución ha sido satisfactoria hasta el momento actual.

En algunos pacientes del grupo C (3) se utilizó la combinación de curetaje de las lesiones óseas, radioterapia de los sitios afectados y quimioterapia.

Un paciente del grupo A que evolucionó al grupo C, desarrollando más lesiones óseas en cráneo, otitis media, hepatomegalia, infiltrado a encías y diabetes insípida, quedó con su diabetes insípida. Un paciente del grupo C que presentó granuloma de ambos maxilares a corta edad, tiene como secuela la falta de gérmenes dentarios, rehabilitada con prótesis (presentó destrucción del hueso, de la raíces de los caninos y algunos molares). Otro paciente del grupo C tuvo como

complicación un empiema por staphilococo aerus corroborado -- por cultivo, el cual se trató y resolvió adecuadamente con -- dicloxacilina.

Hasta el momento no es posible evaluar las secuelas se-- cundarias a la quimioterapia o radioterapia, ya que se consi-- dera corto tiempo de seguimiento, de la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES. _

La Histiocitosis X continúa siendo una enfermedad de -- etiología desconocida y que en ocasiones es fatal, por lo -- tanto a pesar de ser una entidad relativamente poco frecuente en nuestra estadística hospitalaria, el médico pediatra -- debe estar lo suficientemente sensibilizado para poder sospechar el diagnóstico, y canalizar al paciente oportunamente -- con el Oncólogo Pediatra.

Debe conocer las principales manifestaciones del complejo sintomático que forma esta entidad, como son la presencia de lesiones líticas fundamentalmente en cráneo, hepatomegalia esplenomegalia, adenopatías y seborrea, las cuales son muy -- sugestivas; ante la sospecha debe canalizarlo adecuadamente, y el oncólogo pediatra realizará una valoración completa del sistema esquelético, así como la toma de una muestra del tejido afectado más asequible, para que una vez corroborado el -- diagnóstico realice una valoración de la extensión de la enfermedad y verificar si existe disfunción orgánica, efectuando exámenes de laboratorio como la B.H. y pruebas funcionales hepáticas.

En cuanto se confirme el diagnóstico instituirá el tratamiento adecuado dependiendo de la extensión y el estado general del paciente.

El Oncólogo pediatra siempre tiene que llevar una comunicación con el patólogo en relación a los hallazgos de las --- biopsias y enviar una muestra para microscopía electrónica, - ya que es importante determinar con exactitud si se trata de un paciente con histiocitosis X o presenta algún otro síndrome histiocítico que ocasione confusión. (8, 10, 23, 24, 29)

Desde el punto de vista de métodos diagnósticos ojalá -- fuera posible realizar técnicas especiales de Inmunohistoquímica y buscar los cuerpos raquetoides (" marca de la enfermedad ") así como otro tipo de marcadores citoplásmaticos que pudieran dar alguna luz en relación al pronóstico de ésta enfermedad, como son las vacuolas lipídicas, figuras de mielina, cuerpos vermiformes y cuerpos densos laminares; los cuales -- aparentemente se encuentran específicamente en ciertas alteraciones del sistema mononuclear-fagocito. (19)

A nivel de microscopía de luz, observamos que las lesiones proliferativas indicaron una evolución aguda y diseminada

mientras que las lesiones granulomatosas correspondieron a -
casos con lesiones crónicas y localizadas lo que se correla-
ciona con la evolución clínica hasta el momento y probable-
mente con el pronóstico a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Lucaya MD. Histiocitosis X. Amer. J. Dis. child vol. 121
289-295, abril, 1971.
- 2.- Bonifazi E. y cols. Congenital Self-healing Histiocytosis. Arch. Dermatol. vol 118-267-272, abril 1982.
- 3.- Hashimoto K. et al. Congenital self-healing reticulohistiocytosis. Report of the seventh case with histochemical and ultrastructural studies. J.Am Acad Dermatol 1984 sep; (3): 447-54
- 4.- Lahey M. E. Histiocytosis X-an analysis of prognostic Factors. the J. of. Pediatrics vol 87, No. 2 pp 184-189 --- august- 1975.
- 5.- López Corella E. Histiocitosis X en la Infancia. Revisión de 15 casos con consideraciones sobre su clasificación. Patología (Mex) 13/1/75 pp: 105-114 (sobretiro)
- 6.- Groopman J. E. and Golde DW. The Histiocytic Disorders:A Pathophysiologic Analysis. Ann Int Med 1981; 94: 95-107
- 7.- Sartoris DJ. Histiocytosis X: Rate and Patterns of Resolution of Osseous Lesions. Radiology 1984; 152:679-684.
- 8.- Manivel Rguez. C. y cols. Histiocitosis Reactiva Hemofagocítica. Patología (mex) vol. 21, pp 175-186

- 9.- Ramírez Mayans JA. Histiocitosis X en la infancia; clasificación, aspectos clínicos y procedimientos de diagnóstico. Acta Pediat. Mex vol 1 (2) 1980 pp. 61-68
- 10.- Danish HE. et al. Cytomegalovirus-Associated Hemophagocytic Syndrome. Pediatrics vol. 75 no. 2 Feb. 1985. 28--83
- 11.- Cabanillas F y cols. Effective combination Chemotherapy of Adult Malignant Histiocytosis (Histiocytic Medullary-Reticulosis) Med and Ped Onc 4:29-34 (1978)
- 12.- Pizzuto J et al. Adriamycin and Splenectomy in the Treatment of Histiocytic Medullary Reticulosis. Med Pediatr. Oncol 8:41-46 (1980)
- 13.- Zucker JM. et al. Malignant Histiocytosis in Childhood - Clinical study and therapeutic results in 22 cases. Cancer 45:2821-2829, 1980
- 14.- Lahey M. E. et al. Histiocytosis X: Clinical Trial of Chlorambucil: A Report From Childrens Cancer Study Group Med Pediatr Oncol 7:197-203 (1979)
- 15.- Grimm RA, et al. Reactivation of Hand-Schuller-Christian Disease Six and Thirteen Years after Discontinuation of Systemic Therapy. Med Pediatr Oncol 9:17-21 (1981).

- 16.- Komp DM, et al. Quality of Survival in Histiocytosis X ;
A Southwest Oncology Group Study. Med Pediatr Oncol 8;-
35-40 (1980).
- 17.- Greenberger JS et al. Systemic Histiocytosis. Current --
Therapy in Hematology-Oncology 1983-1984 Brain. McCulloch
Ed. Mosby pp 133-38
- 18.- Beckstead JH et al. Histiocytosis X Cells and Langerhans
Cells: Enzyme Histochemical and Immunologic Similarities
Hum Pathol 15: 826-833, 1984.
- 19.- Ferrando J. et al. Self-healing Childhood Histiocytosis -
X (Illig-Fanconi disease). Comments on ultrastructural
aspects and etiopathogenic classification of histiocyto-
sis. Med Cutan Iber Lat Am 1982;10 (5): 323-38
- 20.- Quezada Calvo E. et al. Multifocal eosinophilic granuloma
Analysis of 19 cases. Sangre (Barc) 1984;29 (4-4) --
405-12
- 21.- Hartman KS. et al. Histiocytosis X: A review of 114 cases
with oral involvement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol ---
1980; 49(1); 38-54
- 22.- Nesbit ME. et al: Histiocytosis X.
Brennemann's Practice of Pediatrics vol. III Chapter 23
pp. 1-13, 1966

- 23.- Danish EH. et al. Síndrome Hemofagocítico asociado a --
citomegalovirus. Pediatrics. (ed. esp.) vol. 19 No. 2-
pp. 123-25, 1985.
- 24.- Risdall RJ. Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome.--
A Binign Histiocytic Proliferation Distinct from Malignant
Histiocytosis. Cancer 44:993-1002. 1979
- 25.- Favara BE. MD. The pathology of " Histiocytosis ".
Am. J. Pediatr Hemat/Oncol vol. 3 No. 1, 1981 pp 45-56
- 26.- Broadbent and Pritchard. Histiocytosis X- Current contro-
versies. Arch. Dis Child 1985, 60:605-607
- 27.- Komp DM. MD Histiocytosis. Continuing seminars.
Am. J Pediatr Hematol Oncol vol. 3 No. 1, 1981 pp 43
- 28.- Lahey ME, Pronostic Factors in Histiocytosis X.
Am J Pediatr Hematol Oncol 3 (1); 57-60, 1981
- 29.-Hsu TS and. Komp DM. Clinical Features of Familial Histi-
cytosis. Am J Pediatr Hematol. Oncol 3 (1): 61-65.1981
- 30.- Braunstein GD et al. Endocrine Manifestations of Histi-
cytosis. Am J Pediatr Hematol Oncol 3(1); 67-74. 1981
- 31.- Nesbit ME et al. The Immune system and the histiocytosis
syndromes. Am J. Pediatr Hematol Oncol 3 (2): 141-149,
1981.

- 32.- Bunch WH. MD. Orthopedic and rehabilitation aspects of -
eosinophilic granuloma. Am J Pediatr Hematol Oncol 3 ---
(2): 151-156, 1981
- 33.- Starling KA MD. Chemotherapy of Histiocytosis.
Am J Pediatr Hematol Oncol vol. 3 (2): 157-160, 1981
- 34.- Richter MP, MD. The Role of radiation Therapy in the --
management of children with histiocytosis X
Am J Pediatr Hematol Oncol vol. 3 (2): 161-163- 1981.
- 35.- Komp DM. MD. Long-term sequelae of histiocytosis X.
Am J Pediatr Hematol Oncol vol 3 (2): 165-168, 1981
- 36.- Ree HJ MD. and Marshall EK MD. Lectin Distinction.
from Malignant Histiocytes. Cancer. 56:2046-2050, 1985.
- 37.- Márquez Santillan L. y cols. Esplenectomía en Histioci-
tosis X. Bol. Med. Hosp. Inf. vol. XXXV No. 1, enero-feb
1978, pp 123-136
- 38.- Torres Hernández P. Pares G. Manifestaciones radiológi-
cas de las histiocitosis en la infancia. Bol. Med Hosp
Inf. vol. XXXV. No. 1 enero-feb 1978 pp. 87-95
- 39.- Pediatric Oncology. Philip Lanzkowsky, 1983 Ed. Mc Graw
Hill Capítulo 11 Histiocytosis syndromes.
pp. 310-350

- 40.- Khan A et al. Focal Histiocytosis X of the parietal Lobe:
case report. J Neurosurg. 52:43, 1980
- 41.- Clinical Pediatric Oncology. Sutow WW. Ed. Mosby 1973.
capítulo 15 Histiocytosis pp. 337-358
- 42.- Trastornos Pulmonares Volúmen 1, Kending EL, Jr. Ed. ---
Salvat. 1980. pp. 649-651
- 43.- Pediatric Clinical Gastroenterology, Silverman-Roy.
3a. Edición, Ed. Mosby 1983. pp 734.