

11227

61
zey



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

**HISTIOCITOSIS MALIGNA EXPERIENCIA DE 20 AÑOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
LUIS PITA RAMIREZ**



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 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.

INDICE

1. INTRODUCCION	3
2. PARTE I. DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD.	
Antecedentes	4
Definición	4
Etiología	5
Características Clínicas	6
Datos de Laboratorio	7
Anatomía Patológica	9
Diagnóstico Diferencial	11
Tratamiento	12
Pronóstico	14
3. PARTE II. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN	
Objetivo	15
Material y Métodos	15
Resultados	16
Comentario	18
Conclusiones	21
4. PARTE III. APENDICES	
Tablas	22
5. BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUCCION

La Histiocitosis maligna es una proliferación neoplásica de los histiocitos. El término "histiocito" es sinónimo de "macrófago". Los macrófagos derivan de los precursores hematopoyéticos de la médula ósea (MO) y se agrupan junto con las células endoteliales y los fibroblastos en el sistema reticulo-endotelial. Los macrófagos se distribuyen ampliamente en los diferentes órganos y sistemas (células de Kupffer, macrófagos alveolares, clasmotocitos, células de Langerhans, microglia, en la pleura y peritoneo, y probablemente se puedan incluir dentro de este grupo a los osteoclastos (1). Al conjunto de macrófagos se le conoce con el nombre de sistema macrofágico-mononuclear (SMM).

La HM es el prototipo de los tumores malignos del SMM. Se trata de una neoplasia agresiva y con frecuencia mortal a corto plazo que se caracteriza por una proliferación neoplásica de los histiocitos que afecta predominantemente a los órganos linfoides y hematopoyéticos. Se trata de una enfermedad poco común por lo que se desconoce su frecuencia de presentación; hasta el momento actual se han descrito alrededor de 300 casos en la literatura mundial que cumplen con los criterios histopatológicos aceptados para su diagnóstico.

La información de que se dispone en México es insuficiente para conocer las características de presentación de la HM en nuestro país ya que no existen series de pacientes que informen la experiencia de las Instituciones Nacionales, y los pocos datos

que se conocen provienen de informes aislados de casos clínicos (2,3) por lo que el objetivo principal de este trabajo es resumir las características fundamentales de la enfermedad de acuerdo con lo que se describe en la literatura actual y analizar la experiencia que se ha adquirido en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en los últimos 20 años en el diagnóstico y tratamiento de la HM con lo que se podrá tener una idea mas clara del estado actual que guarda este padecimiento en México.

ANTECEDENTES Y DEFINICION

La histiocitosis maligna (HM) se conoce como entidad clínica e histopatológica desde 1939, año en que Scott y Robb-Smith la describieron por primera vez con el nombre de reticulosis medular histiocítica (4). A partir de ese momento ha recibido diferentes denominaciones entre las que se encuentran reticuloendoteliosis maligna, reticulosis maligna histiocitaria, reticulosis maligna, reticulosis aleucémica y reticulosis de células gigantes, hasta que en 1966 Rappaport introduce el término de histiocitosis maligna para describir una enfermedad secundaria a la proliferación generalizada e invasora de histiocitos morfológicamente atípicos (5).

El concepto actual de HM es el de una neoplasia agresiva y con frecuencia mortal a corto plazo que se caracteriza por una proliferación neoplásica de los histiocitos que predomina en los órganos linfoides y hematopoyéticos, pero que también afecta a otros órganos como la piel, los pulmones y el aparato digestivo.

ETIOLOGIA

Se desconoce la causa que origina la transformación neoplásica de los histiocitos en la HM. Se ha sospechado la participación de un agente infeccioso por la aparición simultánea de la enfermedad en miembros de una misma familia. Así mismo, la HM ocurre con mayor frecuencia en Africa Tropical (Centro y Este) donde enfermedades como la tuberculosis, fiebre tifoidea, paludismo y esquistosomiasis son endémicas lo que sugiere que pueden facilitar el desarrollo de HM a través de una estimulación constante de las células histiocíticas del sistema linfo-reticular (6-8).

La participación de un factor genético ha sido sugerida por la existencia de una forma hereditaria de la enfermedad que se conoce con el nombre de reticulosis hematofágica familiar (9). También se han descrito en algunos casos alteraciones cromosómicas, primordialmente ruptura a nivel de 5q35 sitio donde se encuentran numerosos genes que codifican factores estimuladores de colonias de fagocitos mononucleares (10,11).

También se llega a observar a la HM como complicación final de otras neoplasias como la leucemia aguda linfoblástica y algunos linfomas especialmente de la variedad de células T (12-15) y se sugiere que esta asociación sea secundaria a una respuesta exagerada del SMM a la muerte de las células por la quimioterapia; así mismo, se ha considerado que esta transformación se deba al desarrollo de una segunda neoplasia por la inmunosupresión inducida por la misma enfermedad o por el tratamiento y también se ha demostrado una producción inadecuada

de linfoquinas por las células malignas. Se han informado algunos casos de transformación de HM en leucemia monocítica (16,3).

CARACTERISTICAS CLINICAS

La HM puede presentarse a cualquier edad aunque predomina en adultos en la cuarta década de la vida (7,17,18), en los que es mas frecuente en el sexo masculino en proporción de 2-3:1 (7,19,20); en el niño, la relación es de 1:1(18).

El inicio de la enfermedad es habitualmente agudo y se caracteriza por malestar general, fiebre, diaforesis, pérdida de peso y debilidad extrema. La fiebre es un dato constante que cuando falta puede hacer dudar de la sospecha diagnóstica (18); suele ser intermitente y por lo general $> 40^{\circ}\text{C}$ (17,21). La postración y la pérdida de peso son intensas (17). El dolor es un sintoma lo experimentan más de la mitad de los enfermos de manera difusa e inespecífica y cuando se localiza en el abdomen, especialmente cuando se acompaña de distensión, se relaciona con linfadenopatía profunda (20,22). Puede haber diarrea que generalmente es acuosa.

Los hallazgos físicos varían de acuerdo con la extensión de la enfermedad. La incidencia elevada de hepatoesplenomegalia que se informa en la literatura probablemente refleja el diagnóstico en etapas relativamente tardías. El bazo es de consistencia firme, poco doloroso y de tamaño moderado (17) aunque se han descrito casos de esplenomegalia masiva como única manifestación de la enfermedad (23).

Los crecimientos ganglionares son de poca a moderada magnitud, generalizados más que localizados aunque con tendencia a afectar las regiones supraclaviculares y axilares (17,18,24). La linfadenomegalia mediastinal y paraaórtica aparece con la misma frecuencia (19). Puede haber ictericia que se explica tanto por disfunción hepática secundaria a la infiltración como por hemólisis (7,25). La ascitis, el edema y el derrame pleural y pericárdico son comunes, particularmente en los estados avanzados (15,10,20,21).

La afección del sistema nervioso central es menos frecuente que la del sistema reticuloendotelial. El daño neurológico se puede deber tanto a infiltración como a hemorragia y constituye una causa importante de muerte en estos paciente; en los casos en los que aparece meningitis neoplásica, es factible identificar células malignas en el líquido cefalorraquídeo (25,26,27).

La infiltración cutánea es poco común y se presenta con mayor frecuencia en los niños (50 % vs. 20% en los adultos) (28). La lesión más típica es una extensa zona de inflamación e induración dérmica en la región cervicotorácica (29,30).

DATOS DE LABORATORIO

La pancitopenia es la característica principal de la HM. La anemia es normocítica normocrómica y la cuenta de reticulocitos rara vez es $> 3\%$ lo que se ha atribuido a anemia hemolítica con eritropoyesis inefectiva (7,31), existe también un componente importante de anemia de la enfermedad crónica (31,32). Es raro

que la prueba de Coombs directo sea positiva (7,25,30,26). La leucopenia y trombocitopenia son frecuentes (26) aunque puede haber leucocitosis inexplicable por otra causa que no sea la HM (7,18). La explicación mas viable para la pancitopenia es el fenómeno de hemofagocitosis que es característico aunque no exclusivo de esta enfermedad (31,32). El hiperesplenismo, en aquellos casos con esplenomegalia importante, puede contribuir al desarrollo de la pancitopenia (23).

En 15% de los enfermos se identifican anormalidades en la sangre periférica como anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de normoblastos, reacción leucoeritroblástica e histiocitos circulantes, algunos con hemofagocitosis (30,33).

En algunos pacientes se encuentra hipocolesterolemia (18,31), hiperbilirrubinemia, incremento de la deshidrogenasa láctica y alteraciones de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial alargados e hipofibrinogenemia).

El examen de la MO puede muestra hiperplasia eritroide y de la serie granulocítica por incremento de la actividad. La MO se encuentra infiltrada en grado variable por histiocitos anormales que son células con núcleo grande y numerosos nucléolos, con una relación núcleo/citoplasma elevada, citoplasma basófilo, vacuolado o espumoso, con algunos gránulos azurófilos finos y proyecciones citoplásmicas pseudopodales y en algunos de ellos se pueden identificar detritus, leucocitos, eritrocitos o plaquetas fagocitados (hemofagocitosis) (7,17,21,26). En vista de

que la infiltración a la MO puede ser más focal que difusa, resulta más útil para el diagnóstico el material que se obtiene mediante aspiración que por biopsia de hueso (7,29,26).

Las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados pulmonares reticulonodulares o derrames pleuropericárdicos y se han descrito algunos casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética asociada con infiltrados pulmonares (29,30,34,35).

ANATOMIA PATOLOGICA

Existen evidencias morfológicas, citoquímicas y estructurales de que la célula neoplásica que prolifera en la HM corresponde a la serie monocito-macrófago (34). La captación de IgG, E y A por las células de ganglios linfáticos y bazo indica la existencia de receptores para anticuerpos citofílicos que son marcadores para histiocitos y monocitos (1). La mayor parte de las células son positivas para la tinción con naftol-As acetato esterasa y fosfatasa ácida (tartrato) y negativas para la reacción de mieloperoxidasa como corresponde a los monocitos-macrófagos (21,36). El estudio mediante microscopía electrónica, es también compatible con estas aseveraciones (21,30).

A pesar de lo anterior, con el desarrollo relativamente reciente de marcadores inmunológicos (anticuerpos monoclonales) que permiten identificar subpoblaciones de linfocitos T y B por los antígenos que expresan en su superficie, así como con la aplicación de técnicas de biología molecular (37,38), ha sido posible demostrar que algunos de los casos diagnosticados en el

pasado como HM con base en criterios morfológicos son en realidad neoplasias derivadas en su mayoría de células T ya que expresan marcadores propios de esta línea celular como CD43, CD45Ro y T3/CD3; así mismo, no muestran reacción con el anticuerpo monoclonal KiP1 que identifica el antígeno CD68 que se encuentra en macrófagos centrogerminales, esplénicos y células de Kupffer; sin embargo, otros investigadores no han demostrado positividad en las células neoplásicas para marcadores de linfocitos (39). El problema fundamental reside en la poca especificidad de los anticuerpos monoclonales disponibles para identificar macrófagos (40) por lo que hasta este momento no es posible afirmar que la estirpe de esta neoplasia corresponde a dicha línea celular.

El diagnóstico se establece cuando se identifica la proliferación multifocal de histiocitos y sus precursores con predominio en la piel, bazo, hígado, ganglio linfático y MO. Aún cuando la presencia de histiocitos circulantes y de macrófagos con hemofagocitosis en la MO sugieran fuertemente el diagnóstico, éste no se podrá asegurar mientras no se tenga confirmación histológica de afección en otros órganos.

El tamaño de los histiocitos varía entre 15 y 20 μ m. Diferencias en el tamaño del núcleo y numerosas mitosis, muchas de ellas atípicas, además de vacuolas citoplásmicas y material fagocitado, especialmente eritrocitos, son característicos de la enfermedad. Las células pueden ser pálidas, vesiculares, de núcleo elongado y hendido, con nucleolos intensamente acidófilos y citoplasma eosinófilos. A veces se pueden encontrar células

gigantes parecidas a las de Reed-Sternberg, o histiocitos pequeños, de citoplasma eosinófilo, sin fagocitosis y núcleo intensamente basófilo (17,18,23,29,30).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se deberán considerar tanto enfermedades benignas como malignas que induzcan proliferación del SMM y que puedan cursar con fenómeno de hemofagocitosis. Muchas de estas entidades se han agrupado dentro del contexto sindromático de histiocitosis hematófaga (SHH). Tabla 3 (36).

El SHH se describió inicialmente en niños inmunocomprometidos y adultos con infecciones virales (41); ahora se sabe que este síndrome no sólo afecta a éste tipo de pacientes, sino que puede aparecer en personas sin alteración previa.

No siempre es fácil distinguir entre el SHH y la HM ya que las características clínicas y patológicas de ambas entidades son similares (7,41). Los pacientes con SHH presentan fiebre, diaforesis y debilidad generalizada como síntomas principales; la linfadenopatía es menos frecuente que en la HM y afecta a la mitad de los enfermos; sólo la tercera parte de los casos tienen hepato y/o esplenomegalia. La pancitopenia es un hallazgo frecuente (75 %) y en casi la totalidad de los individuos existe alteraciones en cuando menos dos líneas celulares sanguíneas. Es posible identificar histiocitos circulantes con hemofagocitosis y monocitos atípicos, en los más graves se pueden observar alteraciones en las pruebas de coagulación así como transaminasemia e incremento de las bilirrubinas y

ocasionalmente, anticuerpos antinucleares y prueba de Coombs positivos.

Desde el punto de vista histopatológico es difícil distinguir entre histiocitos reactivos y neoplásicos (41) ya que las diferencias entre ambos pueden ser muy sutiles, aunque los primeros tienden a ser mas maduros y diferenciados y con hemofagocitosis mas prominente. Las neoplasias malignas que se deben excluir cuando se considera el diagnóstico de HM son la enfermedad de Hodgkin variedad reticular, histiocitosis X, histiocitosis sinusal, histiocitoma fibroso maligno, linfoma histiocítico, neoplasias metastásicas, leucemia de células peludas, linfoma de células T y síndrome de Sézary (7,17,18,26,29).

TRATAMIENTO

Aunque se han descrito algunas remisiones espontáneas (7), se considera a la HM no tratada como una enfermedad indefectiblemente mortal. La muerte ocurre por afección multiorgánica en las 2/3 partes de los casos dentro de los 6 meses siguientes a la aparición de los síntomas.

El empleo de algunos agentes quimioterápicos ha demostrado ser de utilidad en el manejo de la HM (42). Se han empleado solos o combinados: Glucocorticoides (43), nitrógeno de mostaza (M) (44), vinblastina (VBL) (24), vincristina (VCR), ciclofosfamida (CFM), 6-mercaptopurina, methotrexate (Mtx), daunorrubicina y/o doxorrubicina (Dox), arabinósido de citosina, azatioprina y procarbazona (PCZ).

La introducción de la DOX en los esquemas combinados para el manejo de la HM ha permitido una mejoría sustancial, en cuanto al número de remisiones completas que se logran y a la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo (39). El empleo de CHOP (CFM, DOX, VCR, PDN), que es efectivo en el tratamiento del linfoma histiocítico difuso (45), ha permitido obtener porcentajes de respuesta completa entre 57 y 92% de los casos con sobrevida libre de enfermedad a 3.5 años de 40% (18,34,46,47). Si se agregan altas dosis de Mtx seguido de rescate con ácido folínico, los resultados antes mencionados son mejorados. (34). Respuestas similares se han obtenido con BACOP (bleomicina, DOX, CFM, VCR, PDN) (48,49).

En enfermos con HM refractaria o en recaída, se han empleado con éxito esquemas a base de Ara-C y VP-16213 (etopósido) (56) así como amsacrina y etopósido (51).

Una vez alcanzada la remisión, se recomienda la profilaxis al sistema nervioso central, con la administración de MTX intratecal e irradiación craneal (47).

La radioterapia nodal supra o infradiafragmática y la esplenectomía han inducido algunas remisiones parciales de corta duración (18,21,46,47,52). El trasplante de médula ósea con acondicionamiento previo a base de quimioterapia (CFM, busulfán) e irradiación corporal total, ha sido exitoso en algunos casos (53).

PRONOSTICO

Un sistema que ha mostrado utilidad para predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento en los enfermos con HM, es el empleado por Lahey para la histiocitosis X (26,54). Este sistema se basa en la capacidad predictiva de disfunción orgánica de pruebas de laboratorio y gabinete de uso cotidiano (tabla 2). Aquellos enfermos con una puntuación igual o mayor que 5 se consideran como de mal pronóstico con pobre respuesta al tratamiento. Otros autores han encontrado como único dato con valor pronóstico desfavorable, una cuenta plaquetaria menor que 100,000/mm³ (34).

HISTIOCIITOSIS MALIGNA EN EL INSTITUTO NACIONAL

DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

EXPERIENCIA EN VEINTE AÑOS

OBJETIVO

El objetivo primordial de la presente revisión es conocer la experiencia que se tiene en el Instituto en el diagnóstico y tratamiento de la HM.

MATERIAL Y METODOS

Para reunir los casos de HM estudiados en el Instituto se revisaron los archivos de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica entre el 1 de enero de 1970 y el 30 de junio de 1990. De un total de 52,010 piezas quirúrgicas se identificaron 10 casos de HM diagnosticados mediante microscopía de luz en cortes de tejidos teñidos con hematoxilina-eosina, y en algunos casos, con técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

Con la finalidad de conocer las características de presentación clínica, evolución, tratamiento y sobrevida de estos pacientes, se hizo el análisis retrospectivo de los expedientes clínicos. Los datos que se recabaron fueron los siguientes: duración del padecimiento antes del diagnóstico, edad, síntomas y signos, pruebas de laboratorio y gabinete al momento del diagnóstico, evolución, esquema terapéutico empleado, factores pronósticos y sobrevida. De los 10 casos revisados, solo se obtuvo información apropiada para el análisis en 9 que son los que conforman el presente trabajo.

RESULTADOS

En la tabla 3 se resumen las características de presentación de los enfermos en cuanto a sexo, edad, año del diagnóstico y duración del padecimiento antes del diagnóstico. De los 9 pacientes estudiados, 6 fueron hombres y 3 mujeres para un coeficiente de 2:1. El rango de edad al momento del diagnóstico se encontró entre 16 y 84 años (mediana 27). La duración de los síntomas antes del diagnóstico fue menor que 4 meses en todos a excepción de los casos 4 y 9 en los que la duración fue considerablemente mayor; en estos, la manifestación clínica inicial fue la aparición recurrente de episodios febriles hasta los 2 meses previos al diagnóstico, momento en el que se presentaron el resto de las manifestaciones.

Las tablas 4 y 5 muestran los síntomas y signos de presentación en los 9 individuos con HM. Los síntomas mas comunes fueron los relacionados con ataque al estado general (debilidad, malestar general y pérdida de peso) que se encontraron en la totalidad de los enfermos, seguidos de la fiebre que afectó a 8 de los 9 a manera de periodos intermitentes de hiperpirexia de entre 39 y 40 °C. Los síntomas respiratorios como disnea y tos seca fueron prominentes aun en ausencia de signos físicos y radiográficos correspondientes. Cuatro de los 7 pacientes con ictericia tenían hepatomegalia con infiltración hepática por la HM, se encontró así mismo incremento en los niveles de las aminotransferasas en el suero en 6 de 9 de los enfermos y disminución de la albúmina sérica en 4 con globulinas dentro de lo normal, tabla 6. Una paciente (caso no. 7) presentó

alteraciones neurológicas: paresia del deltoides y bíceps derechos y de los músculos inervados por el cubital y radial correspondientes y que se atribuyeron a infiltración neoplásica del plexo braquial; posteriormente desarrolló paraplejia y pérdida del control de esfínteres con un nivel sensitivo bilateral a la altura de T5-6 por infiltración medular y meníngea. En el estudio del líquido cefalorraquídeo se identificaron histiocitos neoplásicos.

A pesar de que en todos los pacientes se encontró por lo menos una alteración hematológica, solo se encontró pancitopenia en 3; cuatro presentaron reacción leucoeritroblástica y solamente en 1 se apreciaron histiocitos circulantes, tabla 7. En 6 de 8 pacientes se sospechó el diagnóstico con la identificación de histiocitos anormales en las muestras obtenidas por aspiración de la médula ósea, tabla 8. El diagnóstico se confirmó posteriormente con el estudio histopatológico de las biopsias de los sitios afectados, tabla 9 .

Siete de los 9 enfermos recibieron algún esquema terapéutico como se consigna en la tabla 10 . Unicamente en 2 de ellos se obtuvo respuesta adecuada (casos 2 y 3) con desaparición de las manifestaciones clínicas y de las anormalidades en las pruebas de laboratorio y gabinete; sin embargo, ambos presentaron recaída y muerte con infiltración generalizada a los 3 y 37 meses. La causa de la muerte fue en el primero, infiltración neoplásica y en el segundo, choque hipovolémico secundario a hemorragia del tubo digestivo (HTD). En los 5 pacientes restantes que recibieron tratamiento, la respuesta no fue favorable y fallecieron en el curso de la semana siguiente al inicio del mismo. La causa de la

muerte en estos individuos fue HTD en 4, HTD mas sepsis en 1, HTD e insuficiencia hepática en 1 e insuficiencia hepática en 1. De los 2 que no recibieron tratamiento , uno falleció por HTD y SIRPA (síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto) y el segundo egresó voluntariamente del Instituto y murió en su domicilio por causa desconocida.

COMENTARIO

La HM es una enfermedad poco común que generalmente se asocia con un curso rápidamente progresivo y fatal. La presente serie resume la experiencia lograda en los últimos 20 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en el manejo de la misma.

Las características clínicas de los 9 pacientes que se presentan no difieren de las de los enfermos que se incluyen en algunas series que se consignan en la literatura, tablas 11 y 12. Como en ellas, la enfermedad predominó en individuos del sexo masculino y aunque en la literatura se menciona una mayor frecuencia de aparición de la enfermedad alrededor de la 4a. década de la vida, en nuestra serie no es posible establecer una relación precisa con la edad ya que la distribución se dió en un amplio rango (16 a 84 años).

Las manifestaciones clínicas que predominaron fueron las relacionadas con una enfermedad rápidamente progresiva con gran ataque al estado general e infiltración en diferentes órganos, predominantemente en los correspondientes al sistema reticuloendotelial (GL, bazo, hígado y MO).

De las alteraciones hematológicas , las mas frecuentes fueron la disminución en cuando menos una línea celular y la identificación de reacción leucoeritroblástica. Dichas alteraciones son totalmente inespecificas pero reflejan el grado de infiltración de la MO por la HM y la destrucción intramedular y periférica de los elementos formes de la sangre y sus precursores mediante los mecanismos fisiopatológicos que se detallaron en la descripción de la enfermedad.

En 6 de los 8 enfermos en quienes se practicó aspiración de la MO, las características morfológicas de las células permitieron sospechar el diagnóstico de HM que después se confirmó mediante el estudio histopatológico de otros órganos afectados, tabla 9. Lo anterior ratifica la utilidad del estudio del material obtenido por aspiración de la MO, que como se comentó en las secciones anteriores, puede ser superior a la biopsia de hueso.

La sobrevida libre de enfermedad a largo plazo es rara. Los mejores resultados que se han obtenido implican la utilización de quimioterapia combinada, especialmente CHOP. En nuestra serie, con el empleo de este esquema a base de CFM 750 mg/m², DOX 50 mg/m², VCR 1.4 mg/m² y PDN 60 mg/m² en ciclos aplicables cada 21 días, solo fue posible inducir la remisión en 2 pacientes con duración de la misma de 3 y 37 meses respectivamente; el primero presentó recaída y muerte durante el curso del tratamiento y el segundo falleció 16 meses después de la suspensión de la quimioterapia (16 aplicaciones). En el único paciente con trastornos neurológicos, se demostró infiltración meníngea mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo lo que permite

resaltar la necesidad de quimioprofilaxis como lo sugieren algunos autores.

Al aplicar el sistema de Lahey (tabla 4) que permite evaluar el grado de afección orgánica en el momento del diagnóstico y predecir, en cierta manera, las posibilidades de respuesta al tratamiento, todos nuestros casos a excepción de 2 obtuvieron una calificación mayor o igual que 5 puntos, tabla 10, lo que indica el estado avanzado de la enfermedad con disfunción orgánica importante en estos enfermos. Uno de los 2 pacientes con puntuación menor que 5 (caso no. 3) respondió a la quimioterapia en la forma que se detalla en los párrafos precedentes.

CONCLUSIONES

- 1.- La HM es una enfermedad rara en México ya que únicamente se han diagnosticado 9 casos en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en los últimos 20 años no obstante que el Instituto es un centro de atención médica de tercer nivel y tradicionalmente constituye un hospital de referencia para enfermedades hematológicas.
- 2.- Las características clínicas y paraclínicas de la HM en México son semejantes a las que se informan en la literatura mundial.
- 3.- Nuestros resultados muestran una respuesta menos favorable que la informada en series extranjeras. Esta pobre respuesta al tratamiento y la sobrevida breve de nuestros enfermos se puede explicar por el alto grado de disfunción orgánica de los pacientes al momento del diagnóstico.
- 4.- El conocer las características de la HM en nuestro medio ayudará a la detección de nuevos casos al considerar a esta enfermedad dentro del diagnóstico diferencial de otras neoplasias hematológicas.

APENDICES

TABLA 1

CAUSAS DE HISTIOCITOSIS HEMATOFAGICA

INFECCIONES VIRALES	Citomegalovirus, herpes simple y herpes zoster, virus de Epstein-Barr
INFECCIONES BACTERIANAS	Gram negativos, estafilococo dorado micoplasma, neumococo, hemofilus, brucelosis, tuberculosis rickettsiasis
INFECCIONES MICOTICAS	Histoplasmosis, candidiasis, criptococosis
PARASITOSIS	Leishmaniasis
ESTADOS DE INMUNODEFICIENCIA	Inmunosupresores, SIDA, quimioterapia
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal
NEOPLASIAS	Leucemia aguda mieloide, leucemia linfocitica crónica, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, carcinoma metastásico

TABLA 2

ESQUEMA DE LAHEY MODIFICADO PARA DISFUNCION ORGANICA
EN LA HISTIOCITOSIS MALIGNA

		Puntuación
HIGADO	Proteínas totales < 5.5 g/dl	1
	Albúmina < 3 g/dl	1
	TP o TTP alargados	1
	BT (o ictericia) < 1.5 g/dl	1
SANGRE	Hemoglobina < 10 g/dl	1
	Leucocitos < 4000/mm ³	1
	Plaquetas < 100,000/mm ³	1
	Neutrófilos tot. < 1,500/mm ³	1
	Hemorragia cerebral o grave	1
PULMON	Síntomas: tos, cianosis, disnea insuficiencia respiratoria y/o hipoxemia (< 80 mmHg)	1
	Rx de tórax anormal: derrames, infiltrados o nódulos	1
PUNTUACION MAXIMA		12
TP = tiempo de protrombina		
TTP = tiempo de tromboplastina parcial		
BT = bilirrubina total		
Rx = radiografía		

TABLA 3

**CARACTERISTICAS DE 9 PACIENTES CON HISTIOCITOSIS MALIGNA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

CASO NO.	AÑO DEL DIAGNOSTICO	SEXO/EDAD	DURACION DE LOS SINTOMAS (MESES)
1	1973	M/60 años	1.5
2	1980	F/22	1
3	1981	M/17	4
4	1984	M/27	24
5	1987	M/55	3
6	1988	F/84	1
7	1988	F/16	1.5
8	1988	M/66	2
9	1989	M/20	12

TABLA 4

SINTOMAS DE PRESENTACION EN 9 PACIENTES CON HISTIOCITOSIS MALIGA

SINTOMAS	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Debilidad y malestar general	9	100.0
Pérdida de peso	8	88.8
Fiebre	8	88.8
Ictericia	7	77.7
Diaforesis	6	66.6
Náusea y vómito	5	55.5
Disnea	5	55.5
Hiporexia	4	44.4
Dolor lumbar	3	33.3
Hemorragia del tubo digestivo	3	33.3
Gingivorragia y epistaxis	3	33.3
Diarrea	3	33.3

TABLA 5**SIGNOS DE PRESENTACION EN 9 PACIENTES CON
HISTIOCITOSIS MALIGNA**

SIGNOS	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Linadenomegalias	6	66.6
Esplenomegalia	6	66.6
Hepatomegalia	4	44.4
Púrpura	3	33.3
Ictericia	3	33.3
Derrame pleural	2	22.2
Signos neurológicos	1	11.1
Masa de tejidos blandos	1	11.1

TABLA 6
DATOS DE LABORATORIO EN 9 ENFERMOS CON
HISTIOCITOSIS MALIGNA

	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Incremento de bilirrubinas	7	77.7
Incremento de Fosfatasa alcalina	6	66.6
Incremento de aminotransferasas	6	66.6
Tiempo de protrombina prolongado	4	44.4
Disminución de albúmina	4	44.4
Globulinas normales	9	100.0

TABLA 7

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN 9 ENFERMOS CON HISTIOCITOSIS MALIGNA

ANORMALIDAD	NO. DE PACIENTES
SANGRE (n = 9)	
HEMOGLOBINA	
< 12 g/dl	4
> 12 g/dl	5
LEUCOCITOS	
> 12,000/mm ³	2
4,000 - 12,000/mm ³	4
< 4,000/mm ³	3
PLAQUETAS	
> 100,000/mm ³	5
< 100,000/mm ³	4
REACCION LEUCOERITROBLASTICA	4
HISTIOCITOS CIRCULANTES	1
COOMBS DIRECTO POSITIVO	0/3

TABLA 8

**CARACTERISTICAS DE LA ASPIRACION DE LA MEDULA OSEA
EN 8 ENFERMOS CON HISTIOCITOSIS MALIGNA**

	NO. DE PACIENTES
Histiocitos atipicos	6
Incremento de la celularidad	3
Mielodisplasia	2
Blastos (> 5 %)	1
Megacariocitos:	
Normales	6
Disminuidos	2

TABLA 9

**DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE HISTIOCITOSIS MALIGNA
EN 9 ENFERMOS**

	NO. DE PACIENTES
MEDULA OSEA	5
GANGLIO LINFATICO	4
HIGADO	3
COLON	1
YEYUNO-ILEON	1

TABLA 10

EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN 7 CASOS DE
HISTIOCITOSIS MALIGNA

CASO No.	QUIMIOTERAPIA	RESPUESTA	DURACION DE LA RESPUESTA	DISFUNCION ORGANICA *
1	COP	NR	-----	6
2	CHOP	R	3 meses	9
3	CHOP	R	37 meses	3
4	CHOP	NR	-----	5
5	CHOP	NR	-----	5
6	C, MTX, 6-MP	NR	-----	6
7	CHOP	NR	-----	5
8	----	--	-----	1
9	----	--	-----	5

C = Ciclofosfamida

H = Doxorrubicina

O = Vincristina

P = Prednisona

MTX = Metotrexate

6-MP = 6-mercaptopurina

* Máxima puntuación 12

R = Respuesta

NR = No respuesta

TABLA 11

**FRECUENCIA COMPARATIVA DE MANIFESTACIONES CLINICAS PRINCIPALES
EN LA HISTIOCITOSIS MALIGNA**

SERIE

(24)* (17)* (7) (18)
GREENBERG ABELE WARNKE ZUCKER INNSZ

SINTOMAS Y SIGNOS

Fiebre	97.6 †	96.1 †	75.8 †	95.4 †	86.8 †
Debilidad y malestar general	100	97.2	--	85.7	100
Linfadenomegalias	52.1	59.2	72	100	66.6
Esplenomegalia	95.6	88.8	37.9	40.9	66.6
Hepatomegalia	78.2	87.5	41.3	27.2	44.4

* Revisión de la literatura

TABLA 12

FRECUENCIA COMPARATIVA DE ALTERACIONES EN LA SANGRE PERIFERICA
EN LA HISTIOCITOSIS MALIGNA

ALTERACION	(24)* GREENBERG	(17)* ABELE	SERIE		
			(7) WARNKE (N=29)	(18) ZUCKER (n=22)	INNSZ (n=9)
Anemia	100 %	100 %	37.9 %	68.1 %	66.6 %
Leucopenia	68.9	72.1	31.0	13.6	33.3
Leucocitosis	-----	-----	10.3	30.3	22.2
Trombocitopenia	89.2	71.8	20.6	28.5	44.4

* Revisión de la literatura

- 1.- Carr I. The biology of the macrophages.
Clin Inv Med 1:59-69, 1978.
- 2.- Avilés A, Gómez J, Murillo E, Rubio ME, González-Llavén J
Histiocitosis maligna como complicación final de leucemia
aguda linfoblástica.
Rev Med IMMSS (Mex) 26:105-107, 1988.
- 3.- Avils A. Malignant histiocytosis and acute leukemia.
Am J Med 83:198, 1987
4. Scott RB and Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary
reticulosis . Lancet 2:194-198, 1939.
- 5.- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of
tumor pathology, sect 3, fasc 8. Washington DC. AFIP, 1966,
pp 49-90.
- 6.- Molyneux ME, Tozer RA and Hutt MSR. Histiocytic medullary
reticulosis in Africa. Lancet 2: 1202-1203, 1978.
- 7.- Warnke RA, Kim H and Dorfman RF. Malignant histiocytosis
(histiocytic medullary reticulosis). Clinicopathologic
study of 29 cases. Cancer 35:215-230, 1975.
- 8.- Andrade ZA and Abren WN. Follicular lymphoma of the spleen
in patients with hepatoesplenic schistosomiasis mansoni.
Am J Trop Med 20: 237-243, 1971.
- 9.- Bell RJM, Brafield AJE, Barnes ND and France NE. Familial
hemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 43:601-606,
1968.
- 10.- Benz-Lemoine E, Brizard A, Huret JL et al. Malignant
histiocytosis: A specific (2;5)(p23,q35) translocation?
Review of the literature.
Blood 77: 1045-1047, 1988.
- 11.- Pettenati MJ, Le Beau MM, Lemons RS et al. Assignment of
CSF-1T. 5q33.1: Evidence of clustering of genes regulating
hematopoiesis and for their involvement in the deletion of the
long arm of chromosome 5 in myeloid disorders.
Proc Natl Acad Sci USA 84: 2970, 1987.
- 12.- Rosner F. and Gruwald HW. Association of T cell acute
lymphoblastic leukemia and histiocytic medullary
reticulosis.
Am J Med 77:910-914, 1984.

- 13.- Griffin JD, Ellman L, Long JL et al. Development of a histiocytic medullary reticulosis like syndrome during the course of acute lymphocytic leukemia.
Am J Med 64:851, 1978.
- 14.- Karcher DS, Head DR and Mullign JD. Malignant histiocytosis occurring in patients with acute lymphocytic leukemia.
cancer 41:1967, 1978.
- 15.- Skogg DP and Feagler JE. T-cell acute lymphocytic leukemia terminating as malignant histiocytosis.
Am J Med 64:678, 1978.
- 16.- Fontana J, Koss N, McDaniel P et al. Histiocytosis X and acute monocytic leukemia, biologic illustration of the monocyte phagocytic system.
Am J Med 82:137m 1987.
- 17.- Abele DC, and Griffin TB. Histiocytic medullary reticulosis. Report of cases and review of the literature.
Arch Dermatol 106:319-329, 1972.
- 18.- Zucker JM, Caillaux JM, Vanel D et al. Malignant histiocytosis in childhood. Clinical study and therapeutic results in 22 cases.
Cancer 45:2821-2829, 1980.
- 19.- Dunnick NR, Parker BR, Warnke RA et al. Radiographic manifestations of malignant histiocytosis.
Am J Roentgenol 127: 611-616, 1976.
- 20.- Serck-Hanssen A and Purhuit GP. Histiocytic medullary reticulosis: Report of 14 cases in Uganda.
Br J Haemat 40: 65-77, 1978.
- 21.- Lampert IA, Catorsky D and Bergier N. Malignant histiocytosis; a clinico-pathological study of 12 cases.
Br J Haematol 40: 65-77, 1978.
- 22.- Alexander M and Daniels JR. Chemotherapy of malignant histiocytosis in adults
Cancer 39: 1011-1017, 1977.
- 23.- Vardiman JW, Byrne GE and Rappaport H. Malignant histiocytosis with massive splenomegaly in asymptomatic patients.
Cancer 36: 419-427, 1975.
- 24.- Greenberg E, Cohen DM, Pease GL et al. Histiocytic medullary reticulosis.
Proc Mayo Clinic 37: 271-283, 1962.
- 25.- Falguera M, Pac M, Domingo A et al. Histiocitosis maligna. Revisión de la entidad a propósito de 2 casos con manifestaciones clínicas poco frecuentes.
Med Clin (Barc) 89: 115-118, 1987.

- 26.- Esseltine DW, De Leeu W NKM and Berry GR. Malignant histiocytosis. Cancer 52: 1904-1910, 1983.
- 27.- Freedman SR. Histiocytic medullary reticulosis with central nervous system involvement. West J Med 125: 156-159, 1976.
- 28.- Simon JH, Tebbick, Freedman AI et al. Malignant histiocytosis. Complete remission in two pediatric patients. Cancer 59: 1566-1570, 1987.
- 29.- Ducatman BS, Wick MR, Morgan TW et al. Malignant histiocytosis: A clinical, histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Human Pathology 15: 368-377, 1984.
- 30.- Ho FCS and Todd D. Malignant histiocytosis. Report of five chinese patients. Cancer 42: 2450-2460, 1978.
- 31.- Natelson EA, Lynch EC, Hetting RA et al. Histiocytic medullary reticulosis. The role of phagocytosis in pancytopenia. Arch Int Med 122: 223-229, 1968.
- 32.- Lynch EC and Alfrey CP. Histiocytic medullary reticulosis. Hemolytic anemia due to erythrophagocytosis by histiocytes. Ann Int Med 63: 666-671, 1965.
- 33.- Persaud V and Wood JK. Histiocytic medullary reticulosis. Report of the first case in Jamaica. Am J Clin Pathol 48: 396-400, 1967.
- 34.- Tseng A, Coleman CN, Cox RS et al. The treatment of malignant histiocytosis. Blood 64: 48-53, 1984.
- 35.- Case records of the Massachusetts General Hospital (case 17-1970). N engl J Med 282: 917, 1970.
- 36.- Reiner AP and Spivak JL. Hemophagic histiocytosis. A report of 23 patients and review of the literature. Medicine 67: 369-388, 1988.
- 37.- Morgan WS, Weiss LW, Gatter KC, Mason DY, Dorfman RF and Warnke RA. Malignant histiocytosis: A reassessment of cases previously reported in 1975 based on paraffin section. Cancer 66: 530-536, 1990.
- 38.- Isaacson PG, Spencer JO, Connolly CE et al. Malignant histiocytosis of the intestine: A T cell lymphoma. Lancet 1: 688-691, 1985.

- 39.- Sonneveld P, van Lom K, Kappers-Klune M et al. Clinicopathological diagnosis and treatment of malignant histiocytosis. Br J Haematology 75: 511-516, 1990.
- 40.- Roholl JM, Kleyn J, Prins MEF, Hooijkaas H et al. Immunologic marker analysis of normal and malignant histiocytes. A comparative study of monoclonal antibodies for diagnosis purposes. Am J Clin Pathol 89: 187-194, 1989.
- 41.- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 44: 993-1002, 1979.
- 42.- Huhn D, Meister P, Thiel E, Bartl R und Thelml H. Maligne histiozytose. DMW 103: 55-61, 1978.
- 43.- Israels MCL. The reticulosis: A clinicopathological study Lancet 265: 525-530, 1953.
- 44.- Lutman GB and Senhauser DA: Histiocytic medullary reticulosis. South J Med 59: 1345, 1966.
- 45.- Friedman RM and Steigbeger NH. Histiocytic medullary reticulosis. Am J Med 38: 130-133, 1965.
- 46.- Stein RS, Moran EM and Byrne GE. Malignant histiocytosis: complete remission with combination chemotherapy. Cancer 38: 1083-1086, 1976.
- 47.- Alexander M and Daniels JR. Chemotherapy of malignant histiocytosis in adults. Cancer 39: 1011-1017, 1977.
- 48.- Schein PS, De Vita VT, Hubbard S et al. Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (BACOP) combination in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. Ann Int Med 85: 417-422, 1976.
- 49.- Palazzo E, Bergerat JP, Vetter JM et al. Combination chemotherapy of malignant histiocytosis. Acta haemat 62: 251-256, 1979.
- 50.- Vera R, Bertino JR, Cadman E et al. Malignant histiocytosis. Response to VP-16-213 and cytosine arabinoside. Cancer 54: 991-993, 1984.

- 51.- Abrams RA, Hanson G, Hansen R et al. Malignant histiocytosis resistant to anthracycline. Response to intensive treatment with etoposide and amsacrine. Arch Int Med 45: 742-743, 1985.
- 52.- Goldman JM, Jacobson BM and James GW. Splenectomy for histiocytic medullary reticulosis. Post Grad Med J 47: 671-686, 1971.
- 53.- Vowels MR, Lam-Po-Tang R, Mameghan H et al. Bone marrow transplantation for malignant histiocytosis in childhood. Cancer 56: 2786-2788, 1985.
- 54.- Goerg C, Goerg C und Haremann. Maligne histiozytose. Klinik und therapie. DMW 111: 1450-1454, 1986.