

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

174

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA
QUE PRESENTA:
DR. MARTIN SANCHEZ RUIZ

ASESOR: DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000

276531





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA



A mis padres por su gran apoyo:
En especial a mi madre.

Al resto de mi familia, a mis amigos,
A mis compañeros, en especial a Tere
Por su gran ayuda, al Dr. Avila por
Su ayuda siempre cordial.

Gracias a los niños que son nuestro motivo
De aliento y fortaleza para seguir.

A los amigos que ya no estan, pero que
Siguen con nosotros.

INDICE



SUBDIRECCION DE
DERMATOLOGIA

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	2
EPIDEMIOLOGIA	4
ETIOLOGIA	4
INMUNOLOGIA	4
PATOLOGIA	6
INMUNOFENOTIPO	7
MANIFESTACIONES CLINICAS	8
• AFECTACION OSEA	8
• AFECTACION MUCO-CUTANEA	9
• AFECTACION DE GANGLIOS LINFATICOS	9
• AFECTACION DE OIDO Y MASTOIDES	10
• AFECTACION A MEDULA OSEA	10
• AFECTACION A HIGADO Y BAZO	10
• AFECTACION PULMONAR	10
• AFECTACION ENDOCRINA	11
• AFECTACION GASTROINTESTINAL	11
DIAGNOSTICO	11
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	13
PRONOSTICO	13
TRATAMIENTO	14
MATERIAL Y METODOS	16
ESTADISTICA	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	23
BIBLIOGRAFIA	25

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

INTRODUCCION

La histiocitosis se identifica como un grupo de desordenes clínicos de causa desconocida, caracterizados por la presencia de histiocitos, que son células del sistema fagocítico mononuclear o sistema efector de inmunoregulación (m-pire), en las lesiones de los tejidos afectados, fuera del contexto de las enfermedades por atesoramiento e inflamación crónica. El término "histiocito" involucra macrófagos y células presentadoras de antígenos (1). Los síndromes histiocíticos comprenden un grupo de enfermedades poco frecuentes en los niños con dificultad para el diagnóstico y tratamiento.

- CLASE I Histiocitosis de Células de Langerhans
- CLASE II Linfocitosis Hemofagocítica
 - a) Genética
 - b) Esporádica
- CLASE III Desordenes malignos de los Histiocitos
 - a) Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5)
 - b) Histiocitosis Maligna
- CLASE IV Otros Síndromes Histiocíticos
 - a) Histiocitosis Sinusoidal con Linfadenopatía Masiva
 - b) Xantogranuloma
 - c) Reticulohistiocitoma

Las células de Langerhans (CL) son histiocitos presentadores de antígenos, con poca o ninguna función fagocítica, pertenecen a una población celular caracterizada morfológicamente por la presencia de procesos citoplasmáticos dendríticos y grandes cantidades de antígenos de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II (HLA-D-DR) de superficie celular, que permiten la presentación de nuevos antígenos a los linfocitos T (CD34+), como el inicio de la respuesta inmune (2,3). Las células de Langerhans se localizan normalmente en la epidermis y aisladamente en el bronquio principal, mucosa oral, esófago y colon descendente (4).

Los trastornos de células de Langerhans son síndromes histiocíticos relacionados a células dendríticas con un comportamiento biológico variado. Estos incluyen: 1.- Histiocitosis de células de Langerhans, 2.- Enfermedad de células de Langerhans restringida al pulmón del adulto, 3.- Proliferaciones secundarias de células de Langerhans, 4.- Histiocitoma solitario, y 5.- Sarcomas o tumores malignos histiocíticos extremadamente raros (3).

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un desorden caracterizado por la proliferación local o diseminada de éstas células, es el síndrome más importante en términos de incidencia, morbi-mortalidad y será objetivo de ésta revisión evaluar los aspectos principales relacionados con esta entidad.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1953, los trastornos más comunes en los niños fueron denominados "Histiocitosis X" por Linchstein (5). El cual reconoció algunas características clínicas y patológicas comunes de las entidades previamente conocidas como enfermedad de Hand-Schüler-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y granuloma eosinofílico del hueso, y propuso la unificación de éstas entidades basándose en sus semejanzas histopatológicas y refiriéndose a la Histiocitosis X aguda, subaguda diseminada, crónica diseminada y localizada.

Enfermedad de Hand-Schüler-Christian, en 1983 Alfred Hand (6), residente del Hospital Pediátrico de Philadelphia, publicó el caso de un niño de 3 años de edad que presentaba poliuria, exoftalmos y hepatomegalia, el paciente murió y durante la autopsia se encontró una lesión amarillenta cerca de la eminencia parietal derecha del cuero cabelludo y cráneo; se pensó se trataba de tuberculosis.

Arthur Schüler en 1915 (7), publicó dos casos similares que presentaban poliuria, exoftalmos y defectos atróficos en los huesos del cráneo, se consideró como diagnóstico presuntivo una anomalía esquelética como resultado de la enfermedad de la hipófisis.

Henry A. Christian en 1921 (8) reportó un caso similar en una niña, que posterior al tratamiento con extracto de hipófisis subcutáneo, presentó control de la poliuria, por lo que se concluyó que se trataba de una alteración hipofisiaria que producía diabetes insípida y alteraciones óseas.

Posteriormente Alfred Hand, revisando los casos referidos, notó que el tratamiento con extracto de hipófisis fue útil para el control de la diabetes insípida, pero no para los defectos óseos, por lo que sugirió se trataba de un proceso primario, neoplásico o benigno, que condicionaba exoftalmos, poliuria y lesiones óseas de manera secundaria. La enfermedad de Hand-Schüler-Christian se caracterizó por la triada clínica de defectos en huesos membranosos, exoftalmos y poliuria (9).

Enfermedad de Letterer-Siwe. Enrich Letterer en 1924 (10), publicó referente a un paciente de 6 meses de edad con un trastorno no leucémico agudo y fulminante del sistema retículo endotelial caracterizado por hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, así como tumores localizados en los huesos, tendencia hemorrágica y anemia secundaria, en la autopsia se encontró proliferación de células denominadas "retículo endoteliales", largas y pálidas, que invadían y reemplazaban la estructura normal de estos órganos.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un desorden caracterizado por la proliferación local o diseminada de éstas células, es el síndrome más importante en términos de incidencia, morbi-mortalidad y será objetivo de ésta revisión evaluar los aspectos principales relacionados con esta entidad.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1953, los trastornos más comunes en los niños fueron denominados "Histiocitosis X" por Linchtenstein (5). El cual reconoció algunas características clínicas y patológicas comunes de las entidades previamente conocidas como enfermedad de Hand-Schüler-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y granuloma eosinofílico del hueso, y propuso la unificación de éstas entidades basándose en sus semejanzas histopatológicas y refiriéndose a la Histiocitosis X aguda, subaguda diseminada, crónica diseminada y localizada.

Enfermedad de Hand-Schüler-Christian, en 1983 Alfred Hand (6), residente del Hospital Pediátrico de Philadelphia, publicó el caso de un niño de 3 años de edad que presentaba poliuria, exoftalmos y hepatomegalia, el paciente murió y durante la autopsia se encontró una lesión amarillenta cerca de la eminencia parietal derecha del cuero cabelludo y cráneo; se pensó se trataba de tuberculosis.

Arthur Schüler en 1915 (7), publicó dos casos similares que presentaban poliuria, exoftalmos y defectos atróficos en los huesos del cráneo, se consideró como diagnóstico presuntivo una anomalía esquelética como resultado de la enfermedad de la hipófisis.

Henry A. Christian en 1921 (8) reportó un caso similar en una niña, que posterior al tratamiento con extracto de hipófisis subcutáneo, presentó control de la poliuria, por lo que se concluyó que se trataba de una alteración hipofisaria que producía diabetes insípida y alteraciones óseas.

Posteriormente Alfred Hand, revisando los casos referidos, notó que el tratamiento con extracto de hipófisis fue útil para el control de la diabetes insípida, pero no para los defectos óseos, por lo que sugirió se trataba de un proceso primario, neoplásico o benigno, que condicionaba exoftalmos, poliuria y lesiones óseas de manera secundaria. La enfermedad de Hand-Schüler-Christian se caracterizó por la triada clínica de defectos en huesos membranosos, exoftalmos y poliuria (9).

Enfermedad de Letterer-Siwe. Enrich Letterer en 1924 (10), publicó referente a un paciente de 6 meses de edad con un trastorno no leucémico agudo y fulminante del sistema retículo endotelial caracterizado por hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, así como tumores localizados en los huesos, tendencia hemorragípara y anemia secundaria, en la autopsia se encontró proliferación de células denominadas "retículo endoteliales", largas y pálidas, que invadían y reemplazaban la estructura normal de estos órganos.

En 1933, Sture Siwe describió un caso similar y agrupó los casos reportados previamente, con una sintomatología similar (11). El término enfermedad de Letterer-Siwe se utilizó por primera vez por Arthur Abt y Edward Deneholz (12) en 1936 para identificar éstos casos.

Granuloma eosinofilo del hueso, El primer reporte en la literatura que puede corresponder con ésta entidad se realizó en 1865 por Thomas Smith (13), el cual describió un paciente de 4 años de edad que presentaba grandes "orificios" en los huesos del cráneo, considerándose como defectos congénitos, se presentaron reportes posteriores para denominarse granuloma eosinofilo o solitario del hueso por Louis Lichstenstein y Henry L. Jaffe en 1940 (14), con base en la destrucción ósea y apariencia microscópica, caracterizado por la presencia de agregados compactos de células fagocíticas largas, que semejaban un tumor, con colecciones evidentes de leucocitos eosinofílicos diseminados; por lo que se pensó en una enfermedad benigna, que podría semejar una neoplasia.

Durante los siguientes años, los casos reportados no siempre correspondían a los síndromes establecidos y algunos parecían sobreponerse. Uno de los que sospechó la unidad de la enfermedad de Hand-Shüller-Christian y la de Letterer-Siwe fue Wallgren, quien en 1940 pensó que éstos padecimientos se encontraban relacionados (15). En 1953, Linchtenstein concluyó que éstas tres condiciones representaban variaciones en el grado, estadio de presentación y localización de él mismo proceso patológico, denominándolo Histiocitosis X (5).

Para comprender como se estableció la denominación de HCL, es importante conocer los eventos que llevaron a la descripción de dichas células. En 1868, Paul Langerhans, con el apoyo del profesor Virchow en el Instituto de Patología de Berlín, descubrió las células de Langerhans (CL) en la epidermis de cortes de piel que habían sido teñidas con cloruro de oro; las definió como células dendríticas que se localizan entre las células basales de la dermis y la epidermis (16).

Hasta 1961 se realizaron progresos significativos al descubrir las características ultraestructurales de las CL por Birbeck y colaboradores (17), esto permitió la identificación de la CL en base a la presencia de organelos característicos que se denominaron cuerpos o gránulos de Birbeck.

Nezelof y colaboradores (18) reportaron en 1973 que éstos procesos eran el resultado de la proliferación y diseminación de células histiocíticas patológicas que fueron identificadas como CL por presentar gránulos de Birbeck a la microscopía electrónica.

La descripción de histiocitosis X como proliferación local o diseminada de CL, fue la razón del cambio de Histiocitosis X a Histiocitosis de células de Langerhans (19).

En 1987, la Sociedad Internacional de Histiocitosis estableció la clasificación vigente de las histiocitosis infantiles, basada en su relación con la célula histiocitaria y reticular normal; su fundamento histológico conduce al diagnóstico definitivo de éstas enfermedades. Las principales

formas de histiocitosis se agrupan en cuatro clases. La histiocitosis clase I está conformada por la histiocitosis de células de Langerhans (20).

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de la HCL es de un caso por 200,000 niños al año, se puede presentar a cualquier edad, sin embargo más del 50% de los casos se observan en niños entre 1 y 5 años, es más frecuente en el sexo masculino, con una proporción hombre mujer 2:1, aún cuando diversos reportes no muestran diferencia en cuanto al sexo (3), se encuentra la misma frecuencia en los diferentes grupos étnicos (21,22), su presentación es esporádica y no se han podido establecer factores de riesgo ambientales o genéticos.

ETIOLOGIA

Se ha catalogado a la HCL como enfermedad neoplásica o paraneoplásica, por sus manifestaciones como son la infiltración y destrucción tisular, la diseminación y la respuesta al tratamiento antineoplásico. Por otro lado la alta incidencia de remisiones espontáneas, discordancia entre el grado de diferenciación y el curso clínico de la enfermedad y la evidencia de una alteración en la migración de los histiocitos, más que proliferación "insitu" descontrolada de una población monoclonal, tal como ocurre en la mayoría de las neoplasias, son evidencia en contra. Las técnicas de citometría de flujo también respaldan la hipótesis de enfermedad reactiva y no neoplásica (20,21,25).

Se ha postulado un probable origen infeccioso basado en la similitud de la HCL con la reticulosis de etiología infecciosa y del cuerpo de Birbeck con partículas de inclusión vírica, sin embargo han fracasado los intentos de aislar un agente patógeno o lograr su transmisión (21). Algunas evidencias se dirigen hacia la teoría de que con base en alteraciones inmunes la HCL es el resultado de una infección viral que causa que las CL proliferen; Como mecanismo se ha sugerido la activación de la cascada de las citocinas por un retrovirus (23).

INMUNOLOGIA

Considerando las funciones de los histiocitos en la inmunorregulación, muchos esfuerzos se han dirigido a definir posibles alteraciones sutiles en el sistema inmune de los pacientes con HCL, la mayoría de los portadores de HCL tienen deficiencia de los linfocitos supresores circulantes (CD8) y un incremento en la relación CD4/CD8 (cooperadores/supresores), pero no se ha determinado si es circunstancial o se relaciona con la génesis de la enfermedad (22). Nesbit y colaboradores (24) reportaron una disminución en la curva de dosis-respuesta para cantidades graduales de fitohemaglutinina mitógena dependiente de células T, baja respuesta al antígeno tetánico y disminución en los niveles de inmunoglobulinas en algunos pacientes. Solo en 2 de los 8 pacientes evaluados, todos los parámetros inmunológicos estudiados fueron normales.

formas de histiocitosis se agrupan en cuatro clases. La histiocitosis clase I está conformada por la histiocitosis de células de Langerhans (20).

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de la HCL es de un caso por 200,000 niños al año, se puede presentar a cualquier edad, sin embargo más del 50% de los casos se observan en niños entre 1 y 5 años, es más frecuente en el sexo masculino, con una proporción hombre mujer 2:1, aún cuando diversos reportes no muestran diferencia en cuanto al sexo (3), se encuentra la misma frecuencia en los diferentes grupos étnicos (21,22), su presentación es esporádica y no se han podido establecer factores de riesgo ambientales o genéticos.

ETIOLOGIA

Se ha catalogado a la HCL como enfermedad neoplásica o paraneoplásica, por sus manifestaciones como son la infiltración y destrucción tisular, la diseminación y la respuesta al tratamiento antineoplásico. Por otro lado la alta incidencia de remisiones espontáneas, discordancia entre el grado de diferenciación y el curso clínico de la enfermedad y la evidencia de una alteración en la migración de los histiocitos, más que proliferación "insitu" descontrolada de una población monoclonal, tal como ocurre en la mayoría de las neoplasias, son evidencia en contra. Las técnicas de citometría de flujo también respaldan la hipótesis de enfermedad reactiva y no neoplásica (20,21,25).

Se ha postulado un probable origen infeccioso basado en la similitud de la HCL con la reticulosis de etiología infecciosa y del cuerpo de Birbeck con partículas de inclusión vírica, sin embargo han fracasado los intentos de aislar un agente patógeno o lograr su transmisión (21). Algunas evidencias se dirigen hacia la teoría de que con base en alteraciones inmunes la HCL es el resultado de una infección viral que causa que las CL proliferen; Como mecanismo se ha sugerido la activación de la cascada de las citocinas por un retrovirus (23).

INMUNOLOGIA

Considerando las funciones de los histiocitos en la inmunorregulación, muchos esfuerzos se han dirigido a definir posibles alteraciones sutiles en el sistema inmune de los pacientes con HCL, la mayoría de los portadores de HCL tienen deficiencia de los linfocitos supresores circulantes (CD8) y un incremento en la relación CD4/CD8 (cooperadores/supresores), pero no se ha determinado si es circunstancial o se relaciona con la génesis de la enfermedad (22). Nesbit y colaboradores (24) reportaron una disminución en la curva de dosis-respuesta para cantidades graduales de fitohemaglutinina mitógena dependiente de células T, baja respuesta al antígeno tetánico y disminución en los niveles de inmunoglobulinas en algunos pacientes. Solo en 2 de los 8 pacientes evaluados, todos los parámetros inmunológicos estudiados fueron normales.

formas de histiocitosis se agrupan en cuatro clases. La histiocitosis clase I está conformada por la histiocitosis de células de Langerhans (20).

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de la HCL es de un caso por 200,000 niños al año, se puede presentar a cualquier edad, sin embargo más del 50% de los casos se observan en niños entre 1 y 5 años, es más frecuente en el sexo masculino, con una proporción hombre mujer 2:1, aún cuando diversos reportes no muestran diferencia en cuanto al sexo (3), se encuentra la misma frecuencia en los diferentes grupos étnicos (21,22), su presentación es esporádica y no se han podido establecer factores de riesgo ambientales o genéticos.

ETIOLOGIA

Se ha catalogado a la HCL como enfermedad neoplásica o paraneoplásica, por sus manifestaciones como son la infiltración y destrucción tisular, la diseminación y la respuesta al tratamiento antineoplásico. Por otro lado la alta incidencia de remisiones espontáneas, discordancia entre el grado de diferenciación y el curso clínico de la enfermedad y la evidencia de una alteración en la migración de los histiocitos, más que proliferación "insitu" descontrolada de una población monoclonal, tal como ocurre en la mayoría de las neoplasias, son evidencia en contra. Las técnicas de citometría de flujo también respaldan la hipótesis de enfermedad reactiva y no neoplásica (20,21,25).

Se ha postulado un probable origen infeccioso basado en la similitud de la HCL con la reticulosis de etiología infecciosa y del cuerpo de Birbeck con partículas de inclusión vírica, sin embargo han fracasado los intentos de aislar un agente patógeno o lograr su transmisión (21). Algunas evidencias se dirigen hacia la teoría de que con base en alteraciones inmunes la HCL es el resultado de una infección viral que causa que las CL proliferen; Como mecanismo se ha sugerido la activación de la cascada de las citocinas por un retrovirus (23).

INMUNOLOGIA

Considerando las funciones de los histiocitos en la inmunorregulación, muchos esfuerzos se han dirigido a definir posibles alteraciones sutiles en el sistema inmune de los pacientes con HCL, la mayoría de los portadores de HCL tienen deficiencia de los linfocitos supresores circulantes (CD8) y un incremento en la relación CD4/CD8 (cooperadores/supresores), pero no se ha determinado si es circunstancial o se relaciona con la génesis de la enfermedad (22). Nesbit y colaboradores (24) reportaron una disminución en la curva de dosis-respuesta para cantidades graduales de fitohemaglutinina mitógena dependiente de células T, baja respuesta al antígeno tetánico y disminución en los niveles de inmunoglobulinas en algunos pacientes. Solo en 2 de los 8 pacientes evaluados, todos los parámetros inmunológicos estudiados fueron normales.

formas de histiocitosis se agrupan en cuatro clases. La histiocitosis clase I está conformada por la histiocitosis de células de Langerhans (20).

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de la HCL es de un caso por 200,000 niños al año, se puede presentar a cualquier edad, sin embargo más del 50% de los casos se observan en niños entre 1 y 5 años, es más frecuente en el sexo masculino, con una proporción hombre mujer 2:1, aún cuando diversos reportes no muestran diferencia en cuanto al sexo (3), se encuentra la misma frecuencia en los diferentes grupos étnicos (21,22), su presentación es esporádica y no se han podido establecer factores de riesgo ambientales o genéticos.

ETIOLOGIA

Se ha catalogado a la HCL como enfermedad neoplásica o paraneoplásica, por sus manifestaciones como son la infiltración y destrucción tisular, la diseminación y la respuesta al tratamiento antineoplásico. Por otro lado la alta incidencia de remisiones espontáneas, discordancia entre el grado de diferenciación y el curso clínico de la enfermedad y la evidencia de una alteración en la migración de los histiocitos, más que proliferación "insitu" descontrolada de una población monoclonal, tal como ocurre en la mayoría de las neoplasias, son evidencia en contra. Las técnicas de citometría de flujo también respaldan la hipótesis de enfermedad reactiva y no neoplásica (20,21,25).

Se ha postulado un probable origen infeccioso basado en la similitud de la HCL con la reticulosis de etiología infecciosa y del cuerpo de Birbeck con partículas de inclusión vírica, sin embargo han fracasado los intentos de aislar un agente patógeno o lograr su transmisión (21). Algunas evidencias se dirigen hacia la teoría de que con base en alteraciones inmunes la HCL es el resultado de una infección viral que causa que las CL proliferen; Como mecanismo se ha sugerido la activación de la cascada de las citocinas por un retrovirus (23).

INMUNOLOGIA

Considerando las funciones de los histiocitos en la inmunorregulación, muchos esfuerzos se han dirigido a definir posibles alteraciones sutiles en el sistema inmune de los pacientes con HCL, la mayoría de los portadores de HCL tienen deficiencia de los linfocitos supresores circulantes (CD8) y un incremento en la relación CD4/CD8 (cooperadores/supresores), pero no se ha determinado si es circunstancial o se relaciona con la génesis de la enfermedad (22). Nesbit y colaboradores (24) reportaron una disminución en la curva de dosis-respuesta para cantidades graduales de fitohemaglutinina mitógena dependiente de células T, baja respuesta al antígeno tetánico y disminución en los niveles de inmunoglobulinas en algunos pacientes. Solo en 2 de los 8 pacientes evaluados, todos los parámetros inmunológicos estudiados fueron normales.

Por otro lado se ha referido una disfunción relacionada al timo, definida por características histológicas de especímenes de biopsia como cambios dismórficos o displásicos severos en el tejido tímico; se ha pretendido correlacionar estos hallazgos con la severidad del padecimiento, sin establecerse aún un patrón específico (25).

Citocinas y Factores de Crecimiento. Las CL junto con otros elementos del sistema inmune se localizan en la epidermis. El concepto de que la epidermis no es sólo una barrera mecánica con el exterior, sino también un sitio de inicio de la respuesta inmune la cual se ha demostrado recientemente. Las CL junto con los monocitos y linfocitos, producen citocinas que regulan el crecimiento y diferenciación de células inmuno-competentes; Se han involucrado en la patogénesis de algunas enfermedades cutáneas y se han postulado como candidatos para la activación de las CL en la HCL (26). Se ha demostrado que los histiocitos, incluyendo las células dendríticas son sujetos de regulación por “activadores” que los inducen para desarrollar diversas funciones secretoras de proliferación e incluso fagocitosis. Normalmente las CL, como histiocitos presentadores de antígenos, producen interleucina 1 (IL-1), que es necesaria para la activación y respuesta de las células T; Las células T activadas producen Interleucina 2 (IL-2) que activa otras células T y prostaglandina E2 (PGE2) y alfa interferón que activan otras CL por un mecanismo de retroalimentación positiva. Las CL activadas producen a su vez IL-1, PGE2 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) que perpetúan el ciclo y se han relacionado con reabsorción ósea de manera secundaria (27).

La participación específica de la cascada de citocinas en la patogénesis de la HCL no ha sido aún bien determinada, pero se han presentado algunas evidencias:

Papel de la Interleucina 1 (IL-1), prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina 3 (IL3). Las células presentes en las lesiones óseas por HCL producen IL-1 y PGE2 espontáneamente, ésta propiedad se relaciona con la patogénesis de las lesiones osteolíticas características de la HCL. Las CL por sí mismas producen IL-1, necesaria para inducir respuesta de la célula T antígeno específica y alogénica (28). Más aun, la IL-1 junto con la IL-3 recientemente se han demostrado como parte de los mediadores responsables de la diferenciación de las CL (3,29). La Interleucina 2 (IL-2), se ha demostrado la expresión de receptores para IL-2 en las CL así como su reactividad a ésta citocina sólo en los casos de HCL, demostrando actividad y probablemente promoción para proliferación (26). El factor estimulador de colonias macrófago-granulocíticas (FEC-MG) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa). El FEC-MG incrementa la viabilidad, induce la diferenciación y estimula la maduración de las CL in vitro. La cooperación entre el FEC-MG y FNT alfa es crucial para la generación de las CL humanas de los progenitores hematopoyéticos CD34+ (30). Así mismo, el FNT alfa incrementa la expresión de antígenos HLA-A y B en las CL y en asociación con IL-1 y PGE2 se relaciona con la reabsorción ósea anormal característica en la HCL (27). Se ha demostrado que los niveles de algunas citocinas, tales como la IL-1, interferón alfa y el FNT se incrementan en los tejidos afectados por HCL.

Estos hallazgos sugieren que éstas moléculas inmunomoduladoras juegan un papel importante en la inducción del fenotipo de las células de Langerhans y probablemente, como resultado de la

pérdida de algún elemento regulador de la función normal, éstas células proliferan local y difusamente generando HCL.

Así mismo se ha encontrado que los pacientes con HCL presentan en 54% de los casos fenotipo HLA Bw61 y en 45% HLA Cw7, que se compara con 20 y 18% respectivamente, en la población general, lo que sugiere un defecto del sistema inmune (27).

Aun cuando la teoría inmunológica ha sido la más relacionada con la etiopatogenia de la HCL, debe señalarse que las alteraciones inmunológicas no son consistentes y en algunas ocasiones se resuelven de manera espontánea; probablemente existan defectos en la función inmune adicional que aun no han sido completamente estudiados.

PATOLOGIA

Histología y Citología

El término preferido contemporáneamente de HCL refleja evidencia de que la célula de Langerhans, como histiocito único, es claramente la principal célula involucrada en éste padecimiento,

Como el resto de los histiocitos, las CL se forman en la médula ósea de la unidad formadora de colonias granulocítica y monocítica (UFC-GM), con respuesta al FEC-MG, IL-3 y el FNT alfa. Posteriormente las CL inician su maduración en la epidermis, donde se localizan normalmente. Al captar un antígeno en la piel, migran por los linfáticos de las dermis a los ganglios linfáticos, a las regiones de los linfocitos T, para completar su maduración como histiocitos “profesionales” presentadores de antígenos (3,4).

Las células de Langerhans, a la microscopia de luz en cortes teñidos con Hematoxilina-Eosina, se observan como elementos mononucleares que miden 12 000 nm en su diámetro mayor; presentan cantidad moderada de citoplasma granular de color rosa homogéneo y márgenes celulares distintivos. Raramente se encuentran vacuolas citoplásmicas o signos de actividad fagocítica evidente y la presencia de mitosis es rara o ausente. El núcleo es polilobulado, con indentaciones profundas, cromatina dispersa con un patrón granular y de uno a tres nucleolos basofílicos pequeños (31)

La microscopia electrónica permite la identificación precisa de CL, haciendo evidente el organelo citoplasmático que la distingue y que ha denominado gránulo de Birbeck, gránulo de Langerhans o cuerpo X; se trata de un organelo con aspecto pentalaminar, con longitud variable (160-390nm), presentando una línea estriada central y dilataciones vesiculares terminales ocasionales, motivo por el cual se han descrito con forma de “raqueta”, la función de éstos organelos aún no se conoce. (21,27).

Estos hallazgos sugieren que éstas moléculas inmunomoduladoras juegan un papel importante en la inducción del fenotipo de las células de Langerhans y probablemente, como resultado de la

pérdida de algún elemento regulador de la función normal, éstas células proliferan local y difusamente generando HCL.

Así mismo se ha encontrado que los pacientes con HCL presentan en 54% de los casos fenotipo HLA Bw61 y en 45% HLA Cw7, que se compara con 20 y 18% respectivamente, en la población general, lo que sugiere un defecto del sistema inmune (27).

Aun cuando la teoría inmunológica ha sido la más relacionada con la etiopatogenia de la HCL, debe señalarse que las alteraciones inmunológicas no son consistentes y en algunas ocasiones se resuelven de manera espontánea; probablemente existan defectos en la función inmune adicional que aun no han sido completamente estudiados.

PATOLOGIA

Histología y Citología

El término preferido contemporáneamente de HCL refleja evidencia de que la célula de Langerhans, como histiocito único, es claramente la principal célula involucrada en éste padecimiento,

Como el resto de los histiocitos, las CL se forman en la médula ósea de la unidad formadora de colonias granulocítica y monocítica (UFC-GM), con respuesta al FEC-MG, IL-3 y el FNT alfa. Posteriormente las CL inician su maduración en la epidermis, donde se localizan normalmente. Al captar un antígeno en la piel, migran por los linfáticos de las dermis a los ganglios linfáticos, a las regiones de los linfocitos T, para completar su maduración como histiocitos “profesionales” presentadores de antígenos (3,4).

Las células de Langehans, a la microscopia de luz en cortes teñidos con Hematoxilina-Eosina, se observan como elementos mononucleares que miden 12 000 nm en su diámetro mayor; presentan cantidad moderada de citoplasma granular de color rosa homogéneo y márgenes celulares distintivos. Raramente se encuentran vacuolas citoplásmicas o signos de actividad fagocítica evidente y la presencia de mitosis es rara o ausente. El núcleo es polilobulado, con indentaciones profundas, cromatina dispersa con un patrón granular y de uno a tres nucleolos basofílicos pequeños (31)

La microscopia electrónica permite la identificación precisa de CL, haciendo evidente el organelo citoplasmático que la distingue y que ha denominado gránulo de Birbeck, gránulo de Langerhans o cuerpo X; se trata de un organelo con aspecto pentalaminar, con longitud variable (160-390nm), presentando una línea estriada central y dilataciones vesiculares terminales ocasionales, motivo por el cual se han descrito con forma de “raqueta”, la función de éstos organelos aún no se conoce. (21,27).

INMUNOFENOTIPO

Las características inmnofenotípicas de las CL son indispensables para su reconocimiento y en caso de la HCL, para establecer el diagnóstico preciso; Los principales marcadores antigénicos, morfológico y enzimáticos que permiten identificar a las CL se muestran en el cuadro 2 (32).

Las CL son raramente fagocíticas, especializadas en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T. Ellas presentan el antígeno en unión con su rico conjunto de antígenos clase II del CMH (HLA-DR) y CD1 (antes denominado antígeno OKT6 de los linfocitos), favorecido por la expresión de la fracción Fc de inmunoglobulina G (IgG) y receptores para la fracción C3b del complemento; En contraste no se ha reportado la expresión de antígeno clase I del CMH. Existen otros tipos de antígenos de superficie que caracterizan a las CL y que son compartidos ocasionalmente con los histiocitos con función fagocítica. Se ha documentado, además la presencia de la neuroproteína S-100 e el citoplasma y el núcleo de las CL maduras y raramente en los macrófagos tisulares, por lo que se utiliza con un marcador antigénico.

La actividad enzimática presente en las CL se ha empleado como marcador específico; Tal es el caso de la alfa-d-manosidasa, catepsina E, adenosintrifosfatasa (ATPasa) y lecitina o aglutinina del cacahuate; la ausencia de algunas funciones enzimáticas tales como lisosima, antitripsina y antiquimiotripsina, caracteriza también a las CL y se presenta anormalmente en la HCL (22,27,32).

La presencia y número de los diferentes marcadores antigénicos en las CL varía de acuerdo al grado de diferenciación y madurez de las mismas, aspecto que debe de tomarse en cuenta para su identificación en condiciones normales y patológicas (3),

No es posible determinar si las células que proliferan en los diferentes órganos de los pacientes con HCL son CL normales o patológicas, ya que en general muestran las mismas características morfológicas y poseen los mismos marcadores de superficie, sin embargo, se ha postulado que las células presentes en la HCL expresan en mayor número antígenos asociados con histiocitos fagocíticos tales como CD11 (Leu M5) y CD 14 (My4) y presentan actividades enzimáticas reservadas a éstos (21,22,32).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de HCL en la edad pediátrica es un amplio espectro de hallazgos que se relaciona con el grado y número de órganos y sistemas involucrados. La morbilidad y el pronóstico son dependientes de la edad y disfunción orgánica involucrada, para valorar su extensión se ha dividido en dos categorías; HCL limitada y extensa o multisistémica (cuadro 3)(3,33).

Las localizaciones más frecuentes de éste padecimiento se describirán a continuación de manera individual, debiendo recordar que en las formas diseminadas de HCL las características de todos los sistemas involucrados están usualmente presentes.

1. AFECTACION OSEA

Las lesiones óseas son la manifestación más frecuente de la HCL. Se presenta en el 60% de los casos como localización única y asociada a otras manifestaciones en el 80% de los pacientes al establecer el diagnóstico. Las características fundamentales son la presencia de un tumor algunas veces acompañada de dolor e impotencia funcional; Aunque generalmente es un hallazgo radiográfico o al presentarse una fractura secundaria.

La incidencia de los sitios primarios de afectación ósea se estableció mediante una revisión de 639 casos realizada por Slater y Swarm (34); los huesos del cráneo son los más frecuentemente afectados en 42.7% de los casos, y posteriormente el fémur en el 14.1%, costillas en el 13.9%, pelvis 12.5%, vértebras en 10% y otros en el 6.7% de los casos incluyendo la mandíbula y los huesos de las extremidades. Prácticamente cualquier hueso puede verse afectado.

Existen manifestaciones clínicas específicas relacionadas con la afectación selectiva de los diferentes huesos: las lesiones de los huesos del cráneo pueden asociarse con cefalea e hidrocefalia comunicante subyacente; la proptosis y trastornos visuales suelen ser manifestaciones de lesiones de la pared de la órbita; la otitis crónica refractaria a tratamiento, con otorrea persistente, se asocia a lesión de mastoides y porción petrosa del hueso temporal; la pérdida dentaria, gingivitis y fracturas patológicas se relacionan con lesiones maxilares o mandibulares; la afectación de la base del cráneo y más concretamente de la silla turca, se asocia frecuentemente a diabetes insípida, en la columna, la lesión lítica resulta en compresión y colapso de los cuerpos vertebrales condicionando lesiones conocidas como “vértebra plana” y en ocasiones paresia y paraplejía, aunque su presentación como complicación neurológica es extremadamente rara en niños, seguido de lesión a nivel lumbar y cervical (21,22,27).

Radiográficamente se aprecian lesiones líticas de bordes biselados y bien definidos (fundamentalmente en los huesos del cráneo), de forma oval o redondeada denominada en “sacabocados”, con mínima reacción ósea y frecuente reacción subperióstica sólida o laminar, puede haber esclerosis reactiva, sobre todo después del tratamiento (35).

2. AFECTACION MUCO-CUTANEA

Hasta la tercera parte de los pacientes presenta alguna forma de afectación cutánea y en ocasiones representa el primer síntoma de la enfermedad. Se localiza preferentemente en el tronco, cuero cabelludo y detrás de los pabellones auriculares y puede extenderse a palmas y plantas.

Existe una gran variedad de manifestaciones, las más comunes son máculo-pápulas de coloración marrón-rojiza, que puede mostrar descamación y ulceración secundaria acompañada de placas seborreicas, sobre un fondo purpúrico y ecematoso. Las lesiones dérmicas frecuentemente inician con un exantema eritematoso y seborreico progresivo en el cuero cabelludo por detrás de los pabellones auriculares y en las regiones axilar, inguinal, perineal, se presenta ulceración superficial como un proceso secundario.

Por sus características, las lesiones cutáneas pueden ser confundidas frecuentemente con dermatitis seborreica, eritema del pañal o eccema.

Puede además manifestarse como un exantema hemorrágico, aun en ausencia de trombocitopenia; la púrpura petequeal es común en la forma aguda diseminada,

La enfermedad de Illig-Fanconi es una forma rara de HCL que generalmente se presenta en menores de 3 años y más frecuentemente en menores de un año; su principal característica es que la piel es el único o principal órgano involucrado, afectando en ocasiones las mucosas y rara vez coexistiendo con granuloma eosinófilo. Es frecuente el curso benigno con involución espontánea, por lo que también se ha denominado Histiocitosis X infantil autoinvolutiva (2,21,24,35).

Las mucosas más frecuentemente afectadas son las de la cavidad oral y tracto digestivo y se manifiestan como gingivoestomatitis, enteritis o colitis; puede en ocasiones confundirse con candidiosis oral rebelde a tratamiento. En forma esporádica puede afectarse la mucosa vulvar condicionando vaginitis o lesiones granulomatosas ulcerativas (3,21,22).

3. AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS

La afectación de ganglios linfáticos en la HCL puede presentarse en diferentes situaciones clínicas; Como el único sitio de lesión, denominado granuloma eosinofílico primario de los ganglios linfáticos. Como la forma de manifestación de la HCL limitada, usualmente acompañada de lesiones óseas o manifestaciones cutáneas, o como parte en enfermedad diseminada.

Clínicamente los pacientes se presentan con linfadenopatías en la mayor parte de los casos no asociadas a fiebre y ocasionalmente dolorosas; es más común su presentación como una adenopatía solitaria en la cadena cervical e inguinal, que disemina. Cuando los ganglios linfáticos son el único órgano afectado, el pronóstico es favorable y la mayor parte de los pacientes se recuperan, usualmente sin tratamiento.

4. AFECTACION DE OIDO Y MASTOIDES

La otitis externa que se asocia con HCL se debe a la afectación del conducto auditivo externo por CL proliferantes, ya sea en los tejidos blandos o por extensión de la lesión ósea. El cuadro clínico puede ser indistinguible de una otitis bacteriana de repetición con pobre respuesta a los antibióticos, con hipoacusia secundaria, e incluso como una mastoiditis (2,21,24,35).

5. AFECTACION A MEDULA OSEA

Es frecuente encontrar anemia moderada a severa, que puede estar relacionada a la pobre ingesta o a la participación intestinal de la enfermedad, el involucro de la médula ósea es raramente encontrado con frecuencia en lactantes y el grado de disfunción puede ser desproporcional al de la infiltración. La disfunción hematopoyética tiene importancia pronóstica y no así la infiltración de la médula ósea por CL. El aspirado de médula ósea muestra infiltración de macrófagos hemofagocíticos, células de Langerhans o ambos. (2,21,24,35,38).

6. AFECTACION A HIGADO Y BAZO

Se presentan como alteraciones por infiltración u obstrucción y es común la hepatoesplenomegalia, produciendo insuficiencia hepática, con hipoalbuminemia, sangrado por alteración de los tiempos de coagulación, cirrosis, hipertensión porta e hiperesplenismo. Se considera factor de mal pronóstico la insuficiencia hepática (2,21,22,24,35,38).

7. AFECTACION PULMONAR

La participación pulmonar en niños es parte de la enfermedad multisistémica, la cual puede ser asintomática o manifestarse como dificultad respiratoria de grado variable. La característica radiográfica es un infiltrado intersticial producido por granulaciones micronodulares, puede haber presencia de bulas como resultado de la cavitación en los nódulos fibróticos, que pueden ocasionar neumotorax al romperse. Las pruebas de función respiratoria muestran disminución de la capacidad pulmonar total y de la distensión pulmonar, el diagnóstico se confirma por biopsia (2,21,24,35).

8. AFECTACION ENDOCRINA

La endocrinopatía más frecuente es la Diabetes insípida, la cual puede ser irreversible si existe destrucción para lo cual deberán de realizarse pruebas de privación de agua y medición de niveles vasopresina, puede estar comprometida la función de la hipófisis anterior en la mitad de los casos en los que existe diabetes insípida, siendo la hormona del crecimiento la más afectada. La RMN con administración de gadolinio es el estudio de elección para demostrar infiltración a SNC (2,21,24,35).

9. AFECTACION GASTROINTESTINAL

Es común la ulceración de la mucosa del paladar y las encías generalmente sin lesión ósea, puede haber infiltración del tractogastrointestinal, causando mala absorción con déficit del incremento ponderal, lo cual solo es demostrable por biopsia (2,21,24,35).

DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico de HCL se requieren criterios clínicos, morfológicos y de inmunohistoquímica que fueron acordados por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (20,35).

Presuntivo

Características de microscopía de luz

Aproximado;

a) Cambios morfológicos en microscopía de luz con:

b) Dos ó más tinciones (+) suplementarias:

- Adenosintrifosfatasa
- Proteína S-100
- Alfa-d manosidasa
- Lecitina de cacahuete

Definitivo:

a) Características de microscopía de luz junto con:

b) Gránulos de Birkbeck y/o

c) Tinción positiva CD 1a (T6) en las células del tejido lesionado

8. AFECTACION ENDOCRINA

La endocrinopatía más frecuente es la Diabetes insípida, la cual puede ser irreversible si existe destrucción para lo cual deberán de realizarse pruebas de privación de agua y medición de niveles vasopresina, puede estar comprometida la función de la hipófisis anterior en la mitad de los casos en los que existe diabetes insípida, siendo la hormona del crecimiento la más afectada. La RMN con administración de gadolinio es el estudio de elección para demostrar infiltración a SNC (2,21,24,35).

9. AFECTACION GASTROINTESTINAL

Es común la ulceración de la mucosa del paladar y las encías generalmente sin lesión ósea, puede haber infiltración del tractogastrointestinal, causando mala absorción con déficit del incremento ponderal, lo cual solo es demostrable por biopsia (2,21,24,35).

DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico de HCL se requieren criterios clínicos, morfológicos y de inmunohistoquímica que fueron acordados por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (20,35).

Presuntivo

Características de microscopía de luz

Aproximado;

- a) Cambios morfológicos en microscopía de luz con:
- b) Dos ó más tinciones (+) suplementarias:

- Adenosintrifosfatasa
- Proteína S-100
- Alfa-d manosidasa
- Lecitina de cacahuete

Definitivo:

- a) Características de microscopía de luz junto con:
- b) Gránulos de Birkbeck y/o
- c) Tinción positiva CD 1a (T6) en las células del tejido lesionado

Exámenes de laboratorio y estudios de imagen:

Biometría hemática
Pruebas de función hepática
Pruebas de coagulación
Osmolaridad urinaria (con prueba de privación de agua)

Rx posteroanterior y lateral de tórax
Serie ósea
Gammagrafía ósea con T99

Estudios especiales

Aspirado y biopsia de médula ósea
Pruebas de función pulmonar
Biopsia Pulmonar
Transito intestinal y biopsia
Biopsia hepática
TAC cerebral
Ortopantografía
Perfil hormonal específico
Audiometría

Una vez elaborado el diagnóstico de la enfermedad, es necesario definir la extensión y los órganos afectados y de ésta manera conocer el pronóstico, para administrar el tratamiento adecuado, así como los exámenes complementarios de extensión dependiendo los órganos afectados (2,21,22,35).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe de realizar dependiendo el sitio afectado (2,21,22,35). El diagnóstico definitivo de la HCL es mediante la realización de biopsia, el diagnóstico histológico diferencial debe establecerse con otras histiocitosis, en especial las reactivas (rubéola congénita, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, colagenosis e intolerancia a las hidantoínas), Histiocitosis clase II e Histiocitosis malignas, la característica histológica de la HCL es la presencia de gránulos de Birbeck en la CL en la microscopia electrónica (2,21,23,29,33,35).

PRONOSTICO

El comportamiento clínico de la HCL es muy variable, por lo general se trata de un proceso autolimitado, con fases alternas de remisión y recaída. La curación se acepta cuando han pasado 5 años sin recidivas (2,21,23,35,38,39).

Existen dos factores pronósticos principales, la edad de inicio de la enfermedad y la disfunción orgánica, algunos autores consideran la respuesta lenta al tratamiento (2,21,23,35,38,39).

Los niños menores de 2 años al momento del diagnóstico tienen mayor morbilidad y alta mortalidad, las alteraciones implicadas incluyen en grado de madurez y disfunción del sistema inmune, lo que lo hace más susceptible a desarrollar una enfermedad diseminada (2,21,23,35,38).

La afectación visceral de 2 o más órganos o sistemas, considerado como mal pronóstico. A este respecto Lahey y Lucaya (38) definieron los criterios de disfunción (Tabla 1). Se ha reportado una mortalidad del 66-81% de los pacientes con disfunción orgánica comparado con solo el 4% de los que no la presentan (2,21,22,35,38).

El pronóstico debe además considerar las posibilidades de secuelas a largo plazo, entre ellas la diabetes insípida, déficit de la hormona del crecimiento, hipotiroidismo, cirrosis hepática, neumopatía crónica restrictiva hipoacusia o anacusia, desviaciones vertebrales, acortamiento de las extremidades, asimetría de maxilares, pérdida de piezas dentarias y el posible desarrollo de un segundo tumor en los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia (21,23,35).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe de realizar dependiendo el sitio afectado (2,21,22,35). El diagnóstico definitivo de la HCL es mediante la realización de biopsia, el diagnóstico histológico diferencial debe establecerse con otras histiocitosis, en especial las reactivas (rubéola congénita, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, colagenosis e intolerancia a las hidantoínas), Histiocitosis clase II e Histiocitosis malignas, la característica histológica de la HCL es la presencia de gránulos de Birbeck en la CL en la microscopía electrónica (2,21,23,29,33,35).

PRONOSTICO

El comportamiento clínico de la HCL es muy variable, por lo general se trata de un proceso autolimitado, con fases alternas de remisión y recaída. La curación se acepta cuando han pasado 5 años sin recidivas (2,21,23,35,38,39).

Existen dos factores pronósticos principales, la edad de inicio de la enfermedad y la disfunción orgánica, algunos autores consideran la respuesta lenta al tratamiento (2,21,23,35,38,39).

Los niños menores de 2 años al momento del diagnóstico tienen mayor morbilidad y alta mortalidad, las alteraciones implicadas incluyen en grado de madurez y disfunción del sistema inmune, lo que lo hace más susceptible a desarrollar una enfermedad diseminada (2,21,23,35,38).

La afectación visceral de 2 o más órganos o sistemas, considerado como mal pronóstico. A este respecto Lahey y Lucaya (38) definieron los criterios de disfunción (Tabla 1). Se ha reportado una mortalidad del 66-81% de los pacientes con disfunción orgánica comparado con solo el 4% de los que no la presentan (2,21,22,35,38).

El pronóstico debe además considerar las posibilidades de secuelas a largo plazo, entre ellas la diabetes insípida, déficit de la hormona del crecimiento, hipotiroidismo, cirrosis hepática, neumopatía crónica restrictiva hipoacusia o anacusia, desviaciones vertebrales, acortamiento de las extremidades, asimetría de maxilares, pérdida de piezas dentarias y el posible desarrollo de un segundo tumor en los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia (21,23,35).

TRATAMIENTO

El Tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, el número de órganos afectados y la presencia de disfunción orgánica (2,21,24,35).

En Los Pacientes Con Lesión Única, La Biopsia Curetaje Con Fines De Diagnóstico Suele Ser Un Procedimiento Curativo, Así Mismo Puede Remitir Sin Tratamiento En Forma Espontánea (2,21,24,35).

El Manejo De Los Pacientes Con Lesiones Limitadas A La Piel Puede Ser Exclusivamente Con Esteroides O Mostaza Nitrogenada Tópicos (2,21,35)

El Tratamiento Óptimo Para La HCL Diseminada No Esta Completamente Claro, Se Emplean Diversos Esquemas De Quimioterapia Sistémica Con Vinblastina, Prednisona, etopósido, Arabinosido-C, Metotrexate Y 6 Mercapto-Purina, Durante Periodos De 52 Semanas En Promedio. Se Reporta Resolución En El 89-91% A Los 4 Meses De Tratamiento, Con Una Recurrencia Del 12-23% (2,21,24,35). En Los Pacientes Con Alteración Inmunológica Corrobora Se Ha Usado Timoestimulina (2,21,23,35).

El Tratamiento Complementario De Sostén Es Fundamental Para El Manejo De Las Complicaciones Y De Procesos Secundarios Al Uso De Algunos Medicamentos, Entre Otros Las Infecciones, Alteraciones Hemorrágicas, Anemia, Diabetes Insípida, Hipotiroidismo, Déficit De Hormona Del Crecimiento, Hipoacusia, Anacusia Y Complicaciones Ortopédicas (2,21,22,35).

Tabla 1. Criterios de Lahey y Lucaya (38)

CRITERIOS DE DISFUNCION ORGANICA

Hematopoyética

Hemoglobina menor de 10gr/dl
Cuenta de Leucocitos menor de 4.000/mm³
Neutrófilos menores de 1500/mm³
Plaquetas menores de 100.000/mm³

Pulmonar

Presencia de sintoma sugestivos:
Taquipnea
Disnea,
Tos
Cianosis
Desarrollo de neumotórax
Presencia de Derrame pleural

Hepática

Proteínas totales menor a 5.5gr/dl
Albúmina menor a 2.5gr/dl
Bilirrubinas totales mayor a 1.5gr/dl
Presencia de edema y/o ascitis

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 70 expedientes de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1980 a 1997 tomando en cuenta los siguientes datos:

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Procedencia
- 4) Cuadro clínico al diagnóstico: fiebre, dermatitis seborreica, hepatoesplenomegalia, adenomegalias,
- 5) Diagnóstico mediante biopsia de piel, ganglio ó hueso.
- 6) Radiológicos; presencia de lesiones líticas y en que sitios, infiltrado pulmonar
- 7) Laboratorios: presencia de anemia, trombocitopenia, leucopenia.
- 8) Datos de disfunción de órganos: pulmón, hígado, medula ósea.
- 9) Presencia de diabetes insípida.
- 10) Tratamiento.

ESTADISTICA:

Es un estudio retrospectivo, descriptivo. Se analizaron cada una de las variables, mediante prueba exacta de Fisher, Y se determinó la sobrevida mediante Curva de Kaplan meier.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 70 expedientes de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1980 a 1997 tomando en cuenta los siguientes datos:

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Procedencia
- 4) Cuadro clínico al diagnóstico: fiebre, dermatitis seborreica, hepatoesplenomegalia, adenomegalias,
- 5) Diagnóstico mediante biopsia de piel, ganglio ó hueso.
- 6) Radiológicos: presencia de lesiones líticas y en que sitios, infiltrado pulmonar
- 7) Laboratorios: presencia de anemia, trombocitopenia, leucopenia.
- 8) Datos de disfunción de órganos: pulmón, hígado, medula ósea.
- 9) Presencia de diabetes insípida.
- 10) Tratamiento.

ESTADISTICA:

Es un estudio retrospectivo, descriptivo. Se analizaron cada una de las variables, mediante prueba exacta de Fisher, Y se determinó la sobrevida mediante Curva de Kaplan meier.

RESULTADOS:

Setenta pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans fueron analizados, 33 del sexo femenino, y 37 masculinos. Cuarenta y cuatro pacientes menores de 2 años, y 26 pacientes mayores de 2 años, rango de 3m a 8 años con una edad promedio de 4 años.

Los principales signos y síntomas encontrados en orden de frecuencia son: Fiebre 42/70, lesiones líticas en cráneo 47/70, adenomegalias en 32/70, dermatitis seborreica 27/70, lesiones líticas en huesos largos 24/70., Otitis media 19/70, hepatoesplenomegalia 17/70, infiltrado pulmonar 10/70, diabetes insípida 9/70. Exoftalmos 6/ 70 (Cuadro1)

Las lesiones líticas más frecuentes en los pacientes fueron a cráneo seguidas de huesos largos. sin embargo algunos de estos presentaron lesiones en diversos sitios, sin que tuviera valor estadístico significativo (Cuadro 2)

El diagnóstico se realizó mediante biopsia de ganglio linfático 32/70, piel 33/70 y 5/70 mediante biopsia de hueso. (Con diagnóstico y tratamiento del paciente al que se le realizó resección de lesión única lítica).

Los pacientes menores de 2 años tenían afección de 2 ó más sitios donde el síntoma principal era la fiebre 34/44, seguido de lesiones líticas en cráneo 30/44, adenomegalias 22/44 y afección a piel 20/44. (Cuadro 3). Cuatro pacientes presentaron disfunción: 2 a médula ósea, 1 a pulmón y 1 a hígado, todos fallecieron a pesar del tratamiento. 12 pacientes fallecieron (31.8%), 4 por disfunción, 8 por complicaciones secundarias al tratamiento con quimioterapia, pero aún sin remisión de la enfermedad y 2 se desconoce por traslado a otras instituciones para continuar el tratamiento.

Los criterios establecidos para determinar disfunción son de acuerdo a los mencionados por Lahey y Lucaya (Tabla 1). Siete pacientes presentaron disfunción, entre estos 3 fueron a Medula Osea, 3 con presencia de disfunción hepática, y 1 con disfunción pulmonar. Tres de estos pacientes eran mayores de 2 años y 4 menores de 2 años, todos fallecieron a pesar del tratamiento instituido, Se realizo prueba exacta de Fisher comparando aquellos pacientes con disfunción contra los que no tenían disfunción con una $p= 0.001$

64/70 pacientes tenían cuenta de leucocitos dentro de rangos normales, 1 con menos de 4.000 y 5 con menos de 1000, la cantidad de hemoglobina fue mayor de 10gr/dl en 46/70, 16 con Hb menor de 10gr/dl, y 8 con menos de 8gr/dl, no se encontró a ningún paciente dentro de esta serie con anemia hemolítica. La cantidad de plaquetas fue mayor de 100.000 en 61/70 pacientes, 4/70 con menos de 100.000, 2 con menos de 50.000 y 3 con menos de 30.000 plaquetas.

Dentro del tratamiento 52/70 pacientes recibieron vinblastina, prednisona, etoposido, metotrexate, 8/70 se sustituyo el etoposido por ciclofosfamida, y el restante se les dio combinaciones de CHOP+ Bleomicina, clorambucil por etoposido ó ciclofosfamida e interferón.

Para realizar la curva de sobrevida se tomó en cuenta a los 56 pacientes que completaron un tratamiento, con una sobrevida del 70% a 171m. Cuadro 4.

Cuadro I. Porcentaje de signos y síntomas más frecuentes encontrados en 70 pacientes

SIGNO/ SINTOMA	%	P *
Fiebre	60%	0.59
Lesión lítica cráneo	67%	0.77
Adenomegalias	45.7%	0.42
Dermatitis Seborreica	38.5%	0.58
Lesiones líticas huesos Largos	34.2%	0.78
Otitis media	27.1%	0.61
Hepatoesplenomegalia	24.2%	0.53
Pulmón	14.2%	0.44
Diabetes insípida	7.1%	0.11
Exoftalmos	6.5%	0.10

*La p se determinó comparando los pacientes que presentaron ese síntoma y fallecieron, contra los que no fallecieron.

Cuadro 2. Lesiones líticas en pacientes con Histiocitosis.

Presentación	No de pacientes y %	P
Cráneo	47 / 67%	0.77
Huesos largos	24 / 34.2%	0.78
Cadera	13 / 18.5%	0.73
Columna	6 / 8.5%	1.00
Mastoides	6 / 8.5%	1.00

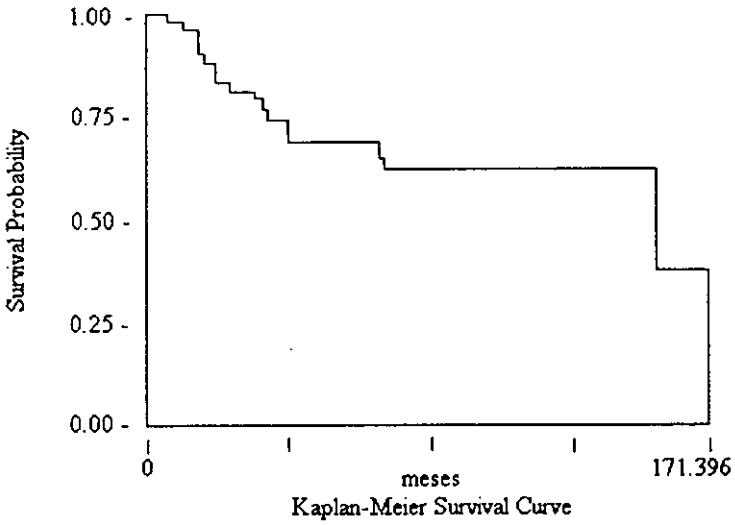
- p se determinó comparando los pacientes que fallecieron contra los que no fallecieron.

Cuadro 3. Características de los pacientes menores de 2 años

No.	Edad	F	H-E	LLC	G	Piel	Disfunción	MO	Pulmón	HL	LP	
1	8m	+	+							+		MCE
2	7m			+	+							VLE
3	21m	+		+	+							VLE
4	5m	+		+	+			+		+	+	MCE
5	24m	+	+	+					+		+	VLE
6	12m		+					+			+	T
7	9m	+		+	+		+	+				MCE
8	11m			+	+						+	T
9	11m	+		+	+	+				+	+	VLE
10	24m	+		+	+							VLE
11	10m	+		+	+							VLE
12	7m		+			+						VLE
13	11m	+	+	+								VLE
14	10m	+		+		+						VLE
15	12m	+		+	+	+			+	+		VLE
16	12m	+		+	+				+	+		VLE
17	5m	+			+					+		MCE
18	10m	+	+			+						VLE
19	11m	+		+		+						VLE
20	24m			+							+	VLE
21	19m			+		+				+		VLE
22	21m	+		+	+	+				+	+	VLE
23	6m	+				+						VLE
24	10m	+	+									MCE
25	20m	+		+						+		VLE
26	7m				+	+						MCE
27	11m	+			+							MCE
28	21m			+	+	+					+	VLE
29	13m	+		+		+					+	VLE
30	2m	+	+	+			+		+	+		MCE
31	20m	+				+						VLE
32	6m	+				+						VLE
33	14m	+	+	+						+	+	VLE
34	14m	+	+	+	+					+	+	VLE
35	8m	+		+	+					+		VLE
36	14m	+	+	+	+	+	+	+		+		MCE
37	6m	+	+	+		+						MCE
38	14m	+	+	+			+		+			MCE
39	16m	+		+	+							VLE
40	10m			+	+	+						VLE
41	14m	+	+		+					+	+	MCE
42	8m				+	+						VLE
43	9m	+	+			+						VLE
44	16m	+		+	+	+						VLE

F= fiebre, H-E= hepatoesplenomegalia, LLC= lesiones líticas en cráneo, G= adenomegalias, MO médula ósea, HL=lesiones líticas en huesos largos, LP= lesiones líticas en pelvis, MCE= muerto con actividad neoplásica, VLE= vivo libre de enfermedad, T = traslado.

Cuadro 4. Curva de Kaplan Mier para la sobrevida.



DISCUSION.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la HCL son las lesiones óseas, que están presentes en el 60% de los casos, reportándose por Saltear y Swarm en una revisión de 639 casos (34) que los huesos del cráneo son afectados en un 42.7% seguido por el fémur, costillas, pelvis y vértebras, muy similar a nuestra serie donde un 67% de los pacientes presentan lesión lítica a cráneo, seguida por huesos largos en un 34.2%.

Una tercera parte de los pacientes con HCL presenta afección cutánea y en muchas ocasiones este es el único síntoma de la enfermedad, en nuestra serie la presencia de lesiones en piel estuvo presente en un 38.5% de los casos, como principal manifestación la presencia de dermatitis seborreica, y en forma menos frecuente la presencia de exantema hemorrágico ó púrpura petequiral.

La presencia de adenomegalias fue en un 45% de los casos siendo la segunda manifestación clínica más frecuente, no presente como única manifestación clínica.

La otitis externa se presentó en un 27% de los pacientes, esta es debida a la proliferación de las células de Langerhans en el conducto auditivo externo, ó por lesión ósea a mastoides y porción petrosa del hueso temporal,

La hepatoesplenomegalia no siempre es un signo de disfunción hepática, ya que esta puede ser secundaria a infiltración ú obstrucción, de los 70 pacientes reportados en esta serie solo un 24% mostró hepatoesplenomegalia, pero solo 3 datos de disfunción hepática.

La afección pulmonar es parte de la HCL multisistémica, que está presente en un 20-50% de los casos. En nuestro grupo de estudio se presentó en un 14% de los pacientes, con infiltrado intersticial difuso principalmente, un solo paciente con disfunción pulmonar. Es difícil la evaluación de un paciente pediátrico para el diagnóstico de disfunción pulmonar ya que no es posible realizar pruebas de función pulmonar que agregadas al cuadro clínico y los hallazgos radiológicos pueden diagnosticar disfunción pulmonar, se ha reportado que los síntomas respiratorios inespecíficos que se presentan en estos pacientes no están en relación con la extensión y los hallazgos radiológicos, por lo que es esencial la realización de biopsia pulmonar con la identificación de infiltrado y acumulo de células monocíticas y células de Langerhas

Así como se ha descrito en varias series, los factores pronósticos más importantes en la Histiocitosis de Células de Langerhans son la edad y la disfunción de órganos, con reportes de mortalidad del 60 al 80% en aquellos pacientes con disfunción, comparado con el 4% en aquellos que no la presentan. Nuestra serie de pacientes demuestra el mismo resultado ya que aquellos pacientes con disfunción fallecieron, pero en este tipo de pacientes no fue importante la edad ya que al presentar disfunción independientemente de la edad fallecieron.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Favara BE. Histiocytosis syndromes. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and malignant histiocytosis. Agrupación Mexicana para el estudio de la hematología XXXVII Jornada anual. Programa Educativo. 1996, 15-16.
- 2.- Mejia AM, Favara B, Peredes R. et al.. Sección 3: Histicocitosis. Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. XXXVII Jornada anual, Programa Educativo. 1996, 34-40.
- 3.- Pritchard J, Broadbent V. Histiocytosis-An introduction. Br J Can 1994; 70 (Suppl. XXIII): S1-S3.
- 4.- Robbins SL., Cotran RS. Patología estructural y funcional. 3ra edición. México, D.F. Editorial Interamericana. 1987.
- 5.- Smith T. Skull cap showing congenital deficiency of bone. Trans Pathol Soc Lond 1965; 16:224-225.
- 6.- Lichtenstein L., Jaffe HL., Eosinophilic granuloma of bone. Am J Pathol 1940; 16:595-604.
- 7.- Hand A. Defects of membranous bones, exophthalmos and polyuria in childhood: is it dyspituitarism? Am J Med Sci 1921;162:509-515.
- 8.- Hand A. Polyuria and tuberculosis. Arch Pediatr 1893; 10:673-675.
- 9.- Schuller A. Yberg eigenartige Schadeldefekte im Jungendalter. Forts Romtgenstr 1915; 23:12-18.
- 10.- Christian HA. Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism; a clinical study. Med Clin North Am 1920;3:849-871.
- 11.- Abt AF., Denenholtz EJ. Letterer-Siwe's disease, splenomegaly, associated with widespread hyperplasia of non lipidstoring macrophages; discussion of the so called reticuloendotheliosis. Am J Dis Child 1936; 51:499-522.
- 12.- Letterer E. Aleukamische retikulose. Frank Zait Pathol 1924;30:377-394.
- 13.- Siwe S. Die reticuloendotheliosis neues Krankheitsbild unter den Hepatoesplenomegalien. Z Kinderheilk 1933;55:212-247.
- 14.- Wallgren A. Systemic reticuloendothelial granuloma: non-lipoid reticuloendotheliosis and Aschuller-Christian disease. Arch Pathol 1940;60:471-500.

- 15.- Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Schuller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity. *Am Med Assoc Arch Pathol* 1953;56:84-102.
- 16.-Langerhans P. *Virchows Arch Abl B. Pathol Anat* 1868;44:325-337.
- 17.- Birbeck MS., Breathnach AS., Overall JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961;37:51-63.
- 18.- Nezelof C., Basset F., Ruousseau MF. Histiocytosis X; histogenetic arguments for a Langerhans cell origin: *Biomedicine* 1973;18:365-371.
- 19.- Risdall RJ., Dehner LP., Duray P. et al. Histiocytosis X (Langerhans cell histiocytosis) *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:59-63.
- 20.- Writing Group of the Histiocyte Society (Chu T., D'Angio GJ., Favara B., et al.) Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-209.
- 21.-Rivera-Luna R., Alter-Molchadsky N., Cardenas-Cardos E. Langerhans cell histiocytosis in children under 2 years of age. *Medical and pediatric oncology* 1996;26:334-343.
- 22.- Maarten Egeler R., J.D'Angio G. *Hamatology/Oncology, Clin Of North Amer. Langerhans Cell Histiocytosis.* Edit W.B. Saunders Company. 1998;12:2.
- 23.- Cruz HM. Histiocytosis. Cruz O. *Tratado de Pediatría, Volumen II. 7ma Edición. Barcelona. Espaxs Publicaciones Médicas, 1994;1613-1622.*
- 24.- Egeler RM., Nesbit ME., Langerhans cell histiocytosis and other disorders of monocyte histiocyte lineage. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:9-35.
- 25.- Favara BE Langerhans cell histiocytosis pathobiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 1991;18:3-7.
- 26.- Nesbit M., O'Leary M., Dehner LP., et al. Histiocytosis continued. The immune system and the histiocytosis syndromes. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:141-149.
- 27.- Hamoudi AB., Newman WA., Mancer K. et al. Thymic changes in histiocytosis. *Am Soc Cilt Pathol* 1982;77:169-173.
- 28.- Barbey S., Gane P., Le Pelletier O., et al. Histiocytosis X Langerhans cells react with anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. *Pediatr Pathol* 1987;7:569-574.
- 29.-Fernbach DJ., Vietti TJ. Histiocytic proliferative disease by McClain KL. *Clinical Pediatric Oncology 4a edición USA. Mosby Yeat Book, 1991;397-408.*

- 30.- Arenzana-Seisdedos F., Barbey S., Virelizier JL., et al. Histiocytosis X purified (T6+) cells from bone granuloma produce interleukin 1 and prostaglandin E2 in culture. *J Clin Invest* 1986;77:326-329.
- 31.- Heufler C., Koch F., Schuler G. Granulocyte/macrophage colony stimulating factor and interleukin 1 mediate the maturation of murin epidermal Langerhans cells into potente immunostimulatory dendritic cells, *J. Exp Med* 1988;167:700-705.
- 32.- Koch F., Heufler C., Kaempgen E., et al. Tumor necrosis factor alpha maintains the viability of murine epidermal langerhans cells in culture, but in contrast to granulocyte/macrophage colony stimulating factor, without inducing their functional maturation. *J. Exp Med* 1990;171:159-171.
- 33.- Favara BE., Jaffe R. Pathology of langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:75-97.
- 34.- Cline MJ., Histiocytes and Histiocytosis. *Blood* 1994;84(9):2840-2843.
- 35.- Egeler RM. D'Angio JD., Langerhans cell histiocytosis. *The J of Pediatr Oncol* 1995;127(1):1-11.
- 36.- Slater JM., Swarm OJ. Eosinophilic granuloma of bone. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:151-164.
- 37.- Pedrosa CS. Diagnóstico por Imagen. *Tratado de Radiología Clínica*, Madrid, Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1989.
- 38.- Lahey ME., Histiocytosis X – an analysis of pronostic factors. *J. Pediatr* 1975;87:179-183.
- 39.- Broadbent V., Favourable prognostic in hidtiocytosis bone involvement and absence of skin disease. *Arch Dis Child* 1986;61:1219-1221.
- 40.- Douglas M., Brian P., et al. Bone scintigraphy evaluated in diagnosis and staging Langerhan's cell histiocytosis and related disorders. *The J Nucl Med* 1996;37:9.
- 41.- Smets A., Mortalé K., et al. Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell hstiocytosis. *Pediatr Radiol* 1997;27:873-876.
- 42.- Gadner H. Hertger A. Grois N. et al. Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1994;23:72-80.
- 43.- Egeler RM., De Kraker J., Voute PA. Cytosine arabinoside, vincristine and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction:experience at a single institution. *Medical and Pediatric Oncology* 1993;21:265-270.
- 44.- Arico M., Colella R., Conter V., et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;25:12-16.

- 45.- Broadbent V. Pritchard J. Yeomans E., Etoposide (VP16) in the treatment of multisystemic Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Medical and Pediatric Oncology* 1989;17:97-100.
- 46.-Ladish S., Gardner H., Aricó M., et al. LCH-J: A randomized trial of etoposide Vs. Vinblastine in disseminated Langerhans histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1994;23:107-110.
- 47.- Donadieu J. A multicentre retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Study Group.
- 48.- McLelland J. Broadbent V. Yeomans E. et al. Langerhans cell histiocytosis, The case for conservative treatment. *The Lancet* 1984;26. December.
- 49.- Tzortzatou F., Stathopoulou F. Xaidara A. Mikraki V. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in Langerhans's cell histiocytosis: preliminary observations. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;25:74-78.
- 50.- Womer RB., Anuciato RR., Chehrensa M., Oral Methotrexate and alternate day prednisone for low risk Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;25:70-73.
- 51.- Bellmunt J., Albanell J. Salud A., et al. Interferon and disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 1992;20:336-337.
- 52.- Maarten Egeler R. D'Angelo G., Langerhans histiocytosis. *The J Pediatr* 1995;127:1. July.
- 53.- Hirose M., Ishimoto K., Ninomiya T., et al. Treatment of patients with Langerhans cell histiocytosis with Vindesine. *Letters to the Editor, J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:4.
- 54.- Semih Dogan A. Conway J., Miller J., et al. Detection of bone lesions in langerhans cell histiocytosis: Complementary roles of scintigraphy and conventional Radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:1.