

1337



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

49

Experiencia en Histiocitosis de células de Langerhans en niños mexicanos en una institución de tercer nivel a lo largo de 30 años.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN  
DRA. CLAUDIA ANGELICA DUENAS BEAZ  
DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

290507  
PEDIATRIA



MEXICO, D. F.

200



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

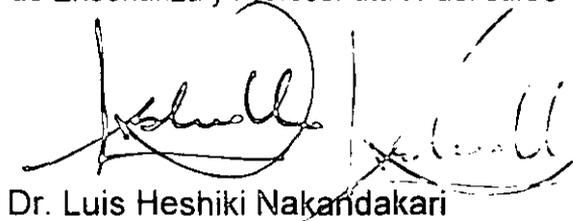
EXPERIENCIA EN HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS  
EN NIÑOS MEXICANOS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL A  
LO LARGO DE 30 AÑOS

HOJA DE APROBACIÓN



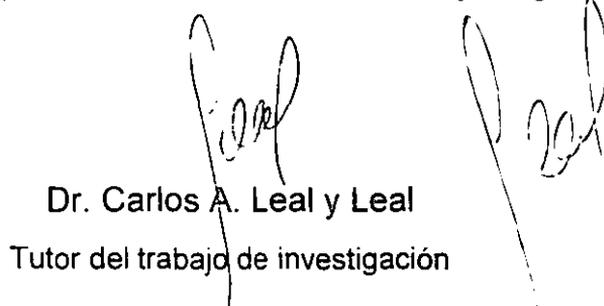
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez

Director de Enseñanza y Profesor titular del curso

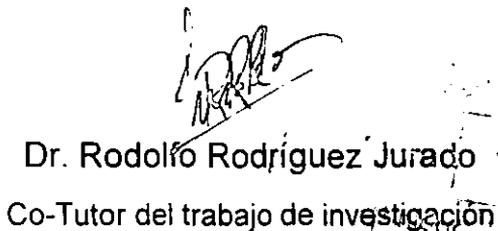


Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado



Dr. Carlos A. Leal y Leal  
Tutor del trabajo de investigación



Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado  
Co-Tutor del trabajo de investigación

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto Nacional de Pediatría por habernos permitido conocer a sus niños, a sus maestros y haber podido aprender de ellos.

Al Dr. Carlos Leal por habernos abierto los ojos a este desafiante mundo de la oncología pediátrica. Al Dr. Rodríguez Jurado por su visión y revisión microscópica del trabajo.

Al Dr. Pedro Gutiérrez por su asesoría estadística.

A Adriana y a Marilú por habernos acompañado a lo largo de estos tres años y entre las cuatro haber logrado nuestras metas.

\*\*\*\*

A Hugo y a Monserrat por haberle multiplicado los sentidos a mi vida. A la Clari por ser mi mejor amiga. A mis amigos por ser una motivación para mí. A la Lu y al Pan por ser mi mejor ejemplo.

Maga

\*\*\*\*

A mi familia, especialmente a mi mamá y a Itzel por su paciencia, gracias.

Claudia

Experiencia en Histiocitosis de células de Langerhans en niños mexicanos en una institución de tercer nivel a lo largo de 30 años

Dr Carlos A. Leal y Leal\*, Dra Marta M. Zapata Tarrés \*\*, Dra Claudia A. Dueñas Beaz \*\*, Dr Rodolfo Rodríguez Jurado \*\*\*

\*Adscrito al servicio de oncología médica. \*\* Residente de pediatría médica. \*\*\* Adscrito al departamento de patología Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud México

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans, evolución clínica, sobrevida, piel

**Antecedentes:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad descrita desde el siglo XIX. Su origen se basa actualmente en tres posibilidades: una teoría clonal, una proliferación mediada por citocinas o un proceso reactivo a una infección viral. El diagnóstico se realiza con la histopatología: la demostración de los gránulos de Birbeck y la positividad para CD1a. Afecta a pacientes de cualquier edad. Puede manifestarse con una lesión osteolítica única hasta una enfermedad sistémica. El tratamiento puede ser con resección quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. El pronóstico es variable de acuerdo a la presentación clínica. Las secuelas son raras. Los criterios de Lahey (disfunciones hematológica, hepática y pulmonar) se han usado como criterios pronósticos. **Objetivos:** 1) Describir la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría con HCL, sus características clínicas, tratamiento, mortalidad y secuelas. 2) Analizar a la piel como factor pronóstico. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo a efectuarse en pacientes menores de 18 años del servicio de oncología con diagnóstico histopatológico de HCL. Se analizaron datos generales (edad, presentación clínica, evolución, tratamiento y respuesta al mismo, estado actual y sobrevida). El análisis estadístico se hizo con pruebas de tendencia central y dispersión así como curvas de sobrevida con las curvas de Kaplan Meier. **Resultados:** Existen 224 casos de HCL. 58 casos son menores de un año. La presentación clínica es la misma descrita en la literatura. Los sitios de afección principales son en orden de frecuencia: hueso, piel y sistema fagocítico mononuclear. Los huesos del cráneo son los más afectados; en particular el hueso frontal. Los criterios de Lahey sí establecen el pronóstico de los pacientes. La disfunción a médula ósea es la única en presentarse como monodisfunción. 176 pacientes recibieron quimioterapia, 30 radioterapia y 25 tuvieron resección completa del tumor. El esquema de tratamiento a base de vinblastina y prednisona prevalece a lo largo de los 29 años. La toxicidad solo se presentó en 36 casos. 121 pacientes se encuentran vivos, libres de enfermedad y 40 están muertos. Los pacientes menores de un año tienen la particularidad de tener primero afección a piel. **Conclusiones:** La HCL en niños mexicanos en un hospital de tercer nivel es una enfermedad rara con la misma presentación clínica que en otros sitios del mundo, excepto en menores de un año en los que la lesión en piel se presenta en primer lugar. La disfunción a médula ósea es la única en presentarse como monodisfunción. El interferón se ha utilizado con buenos resultados. La piel es un factor pronóstico.

Experience in Langerhans cell histiocytosis in mexican children in a third level institution over 30 years

Carlos Leal y Leal MD\*, Marta M. Zapata Tarrés, MD \*\*, Claudia A. Dueñas Beaz, MD \*\*, Rodolfo Rodríguez Jurado MD \*\*\*

\*Oncology staff \*\* Pediatrics Resident. \*\*\* Pathology staff. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud México

Key Words Langerhans cell histiocytosis, clinical evolution, survival, skin

Abstract

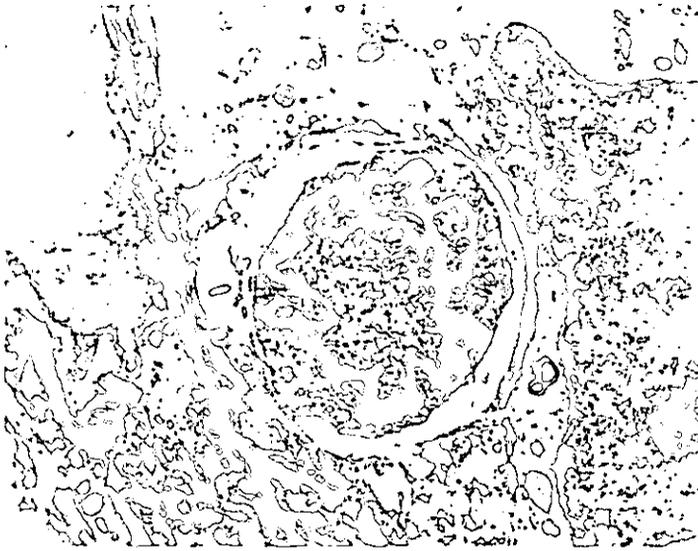
**Introduction** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease described since the XIX century. Various hypothesis on its origin have been explored, principally the clonal theory, a cytokine-mediated cellular proliferation or a reactive process following a viral infection. Diagnosis has to be made by histology and demonstration of Birbeck granules and CD1a positivity. The disease can affect any age. The clinical picture ranges from a unique osteolytic lesion to a systemic problem. The treatment is based on surgical resection, radiotherapy or chemotherapy or combination of these modalities. The outcome depends on the clinical presentation of the disease. Sequelae are rare. Lahey criteria (hemathologic, hepatic or pulmonar dysfunction) have been used as prognostic factors. **Objectives:** 1) Describe the group patients who received attention at the Instituto Nacional de Pediatría with LCH, its clinical evolution, treatment, mortality and sequelae 2) Analyze skin as a prognostic factor. **Material and Methods:** Retrospective, longitudinal, observational and comparative study was made in patients less than 18 years old at the oncology department with histopathologic diagnosis of LCH. Clinical data (age, clinical presentation, evolution, treatment, actual status and survival). The statistical analysis was made with Kaplan Meier survival curves and central, dispersion proofs, risk, log regression and multivariate analysis. **Results:** There were 224 cases of LCH. 58 cases were under 1 year. Clinical presentation is the same as described in the international literature. The most common site was the bone infiltration, followed by skin and reticuloendotelial system. Skull bones were the most affected particularly the frontal bone. Lahey criteria were useful in the prediction of prognosis. Bone marrow dysfunction was the only that presents itself as monodysfunction. 176 patients received chemotherapy, 30 radiotherapy and 25 surgical treatment. Vinblastine and prednisone treatment stays all over 29 years. Toxicity was only present in 36 cases. 121 patients are alive without evidence of disease and 40 are dead. Patients below one year have the particularity of having skin lesions as the most important manifestation. **Conclusion:** LCH in Mexican pediatric patients in a concentration hospital is a rare disease with the same clinical presentation as in the rest of the world, except in under one year old patients in whom skin lesions are in first place. Skull radiography must be taken in all patients with LCH suspect. Bone marrow dysfunction is the only one in presenting itself as a monodysfunction. Interferon has been used with good results. Skin was a prognosis factor.

## INTRODUCCION

### a. Antecedentes históricos

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad descrita desde el siglo XIX por un médico pediatra Alfred Hand, residente del Children's Hospital en Philadelphia que describió un caso de exoftalmos, poliuria y destrucción ósea en un niño de 3 años. Este caso se publicó como "poliuria y tuberculosis". Años después el mismo Hand describió que la causa de ésta enfermedad era probablemente neoplásica <sup>1,2</sup>. Schuller en 1915 y Christian en 1920 también describieron las lesiones osteolíticas. Desde entonces han existido confusiones acerca de su descripción clínica así como de su fisiopatología <sup>3</sup>. En 1924 Letterer y en 1933 Siwe usaron el término de reticuloendoteliosis describiendo la forma grave caracterizada por fiebre, lesiones dermatológicas (seborrea y lesiones purpúricas secundarias a trombocitopenia), otitis media purulenta, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia con compromiso sistémico y con evolución fulminante progresiva hacia la muerte a edades tempranas de la vida. También mencionaron que el peor pronóstico lo observaron en menores de seis meses, con lesiones viscerales y con una mínima afección ósea. En estos casos Letterer y Siwe demostraban infiltración tisular difusa de histiocitos y las áreas más frecuentemente afectadas eran el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el pulmón y el hueso <sup>4,5,6</sup>. En 1940 Lichtenstein y Jaffe describen dos pacientes con lesiones líticas similares formadas por histiocitos y un denso infiltrado de eosinófilos denominado granuloma eosinofílico del hueso. Las lesiones óseas se mostraban preferentemente en cráneo, fémur, costillas, vértebras y mandíbula. Los síntomas principales eran dolor e inflamación aunque las fracturas, los problemas dentales y la otitis media también se presentaban <sup>7</sup>. En 1953 Lichtenstein reunió al granuloma eosinofílico (caracterizado por HCL óseo solitario o múltiple), a la enfermedad de Hand-Schuller-Christian (caracterizada por lesiones óseas, exoftalmos y diabetes insípida) y a la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe (HCL multiorgánica en edad temprana generalmente), en una

entidad patológica denominada histiocitosis X <sup>6</sup>. En 1973, el Dr. Christian Nezelof finalmente propone a la célula de Langerhans como el origen de la histiocitosis X <sup>8</sup>. Ver foto 1.



**Fotografía 1- Célula de Langerhans**

### **b. Concepto**

La HCL es un grupo de enfermedades caracterizada por un acúmulo o proliferación en uno o varios tejidos de células con rasgos similares a las células de Langerhans de la epidermis <sup>9</sup>.

### **c. Clasificación**

En 1966 Ekert y Campbell proponen una escala clínica que permite sistematizar los casos de Histiocitosis X evitando los epónimos <sup>10</sup>. Tabla 1.

## **TABLA 1- CLASIFICACION DE EXERT Y CAMPBELL 1966**

**GRUPO A:** Enfermedad localizada en hueso.

**GRUPO B:** Enfermedad afecta varios huesos.

**GRUPO C:** Enfermedad afecta uno o varios huesos y además piel, hígado, bazo y/o ganglio.

**GRUPO D:** Enfermedad afecta únicamente piel, hígado, bazo y/o ganglio y no se aprecian lesiones óseas.

La HCL se encuentra dentro del grupo de enfermedades histiocíticas la cual, como la historia lo muestra ha sido clasificada de muchas formas sin llegar a ningún acuerdo. Sin embargo, el Grupo Internacional de la Sociedad Histiocítica en 1987 creó en un acuerdo Internacional una nueva clasificación útil para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con estas enfermedades <sup>11</sup>.

Se describen tres tipos <sup>12 13</sup>. Pritchard ha propuesto un tipo adicional que nos parece práctico donde el término linfoma histiocítico con su contradicción intrínseca es eliminado y las formas localizadas a piel (en general vistas por los dermatólogos) se encuentran a la histiocitosis clase II <sup>14</sup>.

Las características principales de cada grupo se describirán a continuación.

### Tipo I: Histiocitosis de células de Langerhans

HCL, células de Langerhans con núcleo hendido y gránulos de Birbeck vistos en el microscopio electrónico, antígenos de superficie celular S-100 y CD-1a, células mezcladas que varían en proporción con eosinófilos y células gigantes multinucleadas. El mecanismo de lesión es una estimulación anormal de las células procesadoras de antígenos en forma descontrolada.

## Tipo II: Linfohistiocitosis hemofagocítica

Se considera con infección asociada a síndromes hemofagocíticos, linfohistiocitosis familiar, etc... Existe una morfología normal con macrófagos reactivos con eritrofagocitosis prominente. Hay alteración de todo el sistema fagocítico mononuclear. Se considera que el mecanismo fisiopatológico es una reacción histiocitaria secundaria a estimulación antigénica descontrolada o desconocida a un proceso infeccioso. Con la eritrofagocitosis se reflejan antígenos extraños absorbidos por los eritrocitos o activación de macrófagos por el exceso de producción de linfocinas por una inmunoregulación anormal. Aunque la eritrofagocitosis es el rasgo más prominente, en realidad se observa también fagocitosis de otros elementos y formas sanguíneas, lo que explica el término hemofagocitosis.

## Tipo III: Trastornos histiocíticos malignos

Son patologías malignas en la cual hay proliferación celular neoplásica de células exhibiendo características de macrófagos, localizado o sistémico. El mecanismo es una proliferación clonal autónoma descontrolada.

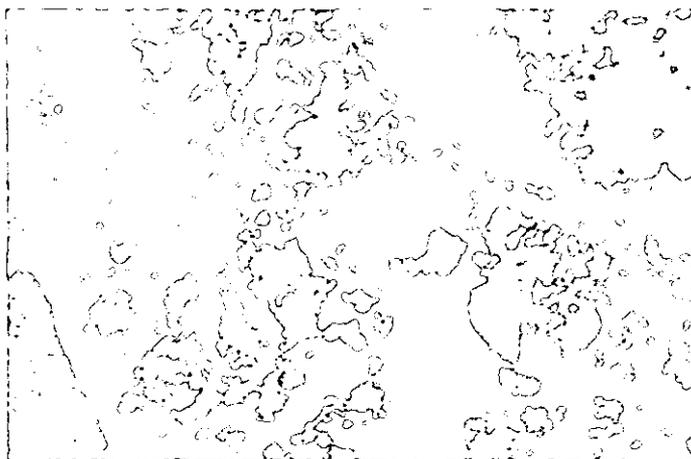
## Tipo IV Otros síndromes histiocíticos

Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman), Xantogranulomas o reticulohistiocitoma.

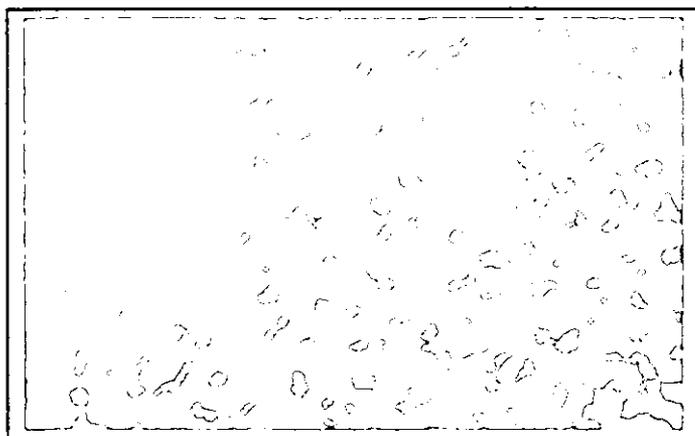
Los últimos tres no son motivo de este estudio.

Este sistema de clasificación es histomorfológico ya que en la actualidad el diagnóstico definitivo se debe realizar mediante estudio histopatológico apoyado en estudios de inmunohistoquímica o microscopía electrónica. Existe una clasificación de niveles de confianza referente al diagnóstico histopatológico.

El diagnóstico presuntivo se realiza por microscopía de luz. Este se vuelve más preciso cuando además de la microscopía de luz se encuentran positivas las tinciones con ATP asa, con la proteína S-100, con la  $\alpha$ -D-manosidasa y la lectina del cacahuate. Por último el diagnóstico definitivo solamente se puede establecer cuando se encuentran los gránulos de Birbeck dentro de las células en el estudio ultraestructural y/o positividad para los anticuerpos CD1a en el estudio de inmunohistoquímica. Ver fotografías 2 y 3.



**Fotografía 2.- Gránulos de Birbeck**



**Fotografía 3.- Inmunohistoquímica con CD1a**

A partir de entonces su estudio ha sido más simplificado en relación a la presentación clínica; sin embargo, continúa siendo una enfermedad que ha sido adoptada por varias especialidades incluyendo la inmunología, la oncología y la dermatología entre otras.

#### **c. Presentación clínica**

La histiocitosis X o histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad que se puede presentar desde edades muy tempranas hasta la vejez. El pico de incidencia es entre el primer año y el cuarto año de vida. Se desconoce exactamente su incidencia sin embargo se describe que es entre 2 a 5 por cada millón de habitantes por año <sup>40</sup>. Esta patología está probablemente subdiagnosticada ya que muchos pacientes pueden cursar asintomáticos. No existe predilección por ningún sexo. Tiene presentaciones clínicas variables que van desde una lesión osteolítica simple hasta un compromiso orgánico importante <sup>15,16,17</sup>. Se han realizado estudios en los cuales se han descrito por frecuencia los órganos afectados <sup>18</sup>. Ver Tabla 2.

#### **e. Etiología**

La célula que es patognomónica en ésta enfermedad es la célula de Langerhans (CL) que es una célula dendrítica y un macrófago de la piel <sup>19</sup>. Se conoce desde 1868 año en que Langerhans describió ésta célula epidérmica. En 1924 Aschoff la incluyó en el sistema reticuloendotelial. Nezelof, en 1973 describió la similitud de las células de la histiocitosis X con las CL que como sabemos son células procesadoras de antígenos. Se identificaron en tejidos normales como piel, mucosa bucal y vaginal, tráquea, bronquios, bronquiolos, intersticio pulmonar, timo, vasos sanguíneos y nódulos linfáticos. Estas células tenían nula actividad fagocítica in vivo y poca in vitro <sup>8</sup>.

**TABLA 2. SITIOS DE AFECCIÓN POR METASTASIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

Manifestación clínica	Frecuencia %
Lesión ósea	80
Piel	60
Hígado, bazo y ganglios	33
Médula ósea	30
Pulmón	25
Exoftalmos	25
Gingivostomatitis	20
Diabetes insípida	15
Síntomas generales (fiebre, irritabilidad, pérdida de peso)	90
Infiltración a sistema nervioso central	5
Enteropatía perdedora de proteínas	5
Atresia biliar	5
Síndrome de vena cava superior	5

Dependiendo de la histología existen datos pronósticos favorables y desfavorables de acuerdo a los parámetros de Newton y Hamoudi <sup>20</sup>. Estos criterios son prácticamente obsoletos ya que no se ha demostrado reproducibilidad.

Las teorías sobre la etiología de ésta entidad son múltiples y ninguna satisface a plenitud su origen <sup>21</sup>. Se ha demostrado que existe una proliferación no organizada de células de Langerhans sin embargo se ha visto recientemente que es una proliferación monoclonal lo que apoya un origen neoplásico <sup>22,23</sup>. Esta monoclonalidad se ha demostrado en enfermedad local y multisistémica.

Por otro lado se han descrito algunos agentes infecciosos como probable causa etiológica como son los virus: Epstein Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana, el adenovirus, el citomegalovirus, el parvovirus y el herpes simple. Estas asociaciones son básicamente estadísticas ya que no se ha demostrado una relación causa-efecto <sup>24,25,26</sup>. Como un dato especial se ha demostrado la presencia de herpes virus tipo 6 en la mayoría de las biopsias con una lesión ósea única o afección sistémica, pero tampoco como una información concluyente ya que la simple presencia del virus no establece una relación causal sino solamente una relación estadística <sup>27</sup>. Acerca de los aspectos genéticos de la etiología la información es escasa <sup>28,29</sup>. Se han hechos múltiples estudios para demostrar la clonalidad encontrando varios locus sin llegar a ninguna conclusión definitiva. Finalmente en relación al aspecto inmunológico como única causa nunca se ha demostrado <sup>30,31,32,33,34</sup>. Existe consenso en que hay defectos inmunológicos como actividad disminuida de los linfocitos T supresores, aumento en la síntesis de inmunoglobulinas y disminución de la actividad tímica. Las lesiones óseas han demostrado tener altas cantidades de interleucina 1 y prostaglandina E2. Así mismo se ha observado que las CL patológicas tienen receptores para interleucina 2 y expresan gama interferón a diferencia de las células sanas. También se ha observado un aumento del factor de necrosis tumoral que pudiera ser el responsable de los síntomas como la fiebre, la lisis ósea, la disfunción hematológica y hepática.

#### f. Tratamiento

El tratamiento de la HCL depende de su extensión. El número de órganos afectados y la repercusión clínica de esta afección tienen mucha importancia. En casos de lesión dermatológica única, el tratamiento puede no ser necesario ya que en ocasiones remiten espontáneamente. Se pueden aplicar esteroides tópicos, también mostaza nitrogenada tópica o radiación y finalmente quimioterapia en caso de falla a los otros tratamientos<sup>40</sup>. El tratamiento quirúrgico se usa en lesiones óseas y las indicaciones son: deformidad, crecimiento óseo, fracturas, pérdida de la audición (en caso de afección del hueso temporal), pérdida de los

dientes (con enfermedad mandibular o maxilar). Se han usado esteroides intralesionales como terapia adyuvante. Finalmente la radiación a bajas dosis se utiliza cuando otras medidas han fallado.

En relación al tratamiento sistémico, se han utilizado una gran variedad de fármacos como los esteroides, agentes alquilantes y alcaloides de la vinca con resultados variables. Este es un reflejo de los cambios en cuanto a los conceptos a lo largo de casi 50 años: Hace 15 años se llegó a tratar con antibióticos cuando la causa infectológica estaba en auge. Entre 1960 y 1970 se apoyó más la causa neoplásica por lo que se usaron agentes citotóxicos únicos o combinados. Durante los años 80s se descubrieron los aspectos inmunológicos y se usaron inmunomoduladores. Finalmente en los años 90s se analizó el papel de las citocinas y se descubrió que las células de la HCL mostraban clonalidad. Existen incluso reportes de trasplante de hígado con mejoría de la sintomatología<sup>35</sup>.

En caso de presentar afección a ganglios se tendrá que utilizar quimioterapia. En cambio la enfermedad generalizada requiere de tratamiento sistémico agresivo<sup>35</sup>. La Sociedad del Histiocito unificó los criterios en el que se estableció un protocolo de tratamiento a base de etopósido, vinblastina y prednisona en un lapso de 24 semanas. En 1986 se realizó un protocolo en el cual se comparó el uso de prednisona oral con vinblastina con o sin la adición de etopósido. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo tenían buena respuesta con el tratamiento mínimo. Se han utilizado también en casos resistentes ciclosporina A, 6 mercaptopurina, etc... Se encuentran en fase experimental la 2-Chlorodeoxyadenosina, terapia monoclonal e inhibidores de citocinas. En 1987, Jacobson publica un artículo en el que se demuestra la utilidad del alfa-interferon en el tratamiento de la HCL. En 1994, Kelly y Pritchard realizaron un estudio usando anticuerpos monoclonales contra CD 1a sin resultados concluyentes. Ver anexo 2 para esquemas de quimioterapia.

En caso de presentar diabetes insípida se utiliza desmopresina. No se ha establecido el efecto del tratamiento de la HCL sistémica en la aparición o progresión de la diabetes insípida.

### g. Criterios pronósticos

En 1962 Lahey desarrolla una escala de afección visceral y de la diseminación de la enfermedad relativa al pronóstico, posteriormente en 1975 y en 1981 realiza unos estudios reafirmando la utilidad del análisis de los factores pronósticos en HCL <sup>37,38,39</sup> Ver Tabla 3.

### TABLA 3 – CRITERIOS DE LAHEY 1981

#### DISFUNCIÓN HEMATOPOYÉTICA:

- anemia (Hemoglobina Hb < 10 sin datos de ferropenia o infección)
- leucopenia (leucocitos < 4000 cel/mm<sup>3</sup>)
- neutropenia (neutrófilos totales < 1500 cel/mm<sup>3</sup>)
- trombocitopenia (plaquetas < 100 mil/mm<sup>3</sup>)

#### DISFUNCIÓN HEPÁTICA:

- hipoproteïnemia (proteínas totales < 5.5 gr/dl o albúmina < 2.5 gr/dl)
- edema
- ascitis y/o hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 1.5 gr/dl no atribuible a hemólisis)

#### DISFUNCIÓN PULMONAR:

- taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria por arriba del percentil 50 para la edad)
- disnea (datos de dificultad respiratoria)
- cianosis
- tos
- neumotórax
- derrame pleural.

Es importante mencionar que la clasificación de Lahey se estableció con la intención de unificar criterios alrededor del mundo con fines de investigación y para uso clínico. Más recientemente, Egeler y D'Angio sugirieron las divisiones de la HCL en local y sistémica y en dos grupos: con o sin afección sistémica. El problema de ésta clasificación es que la mayoría de los pacientes caen en grupos de alto riesgo <sup>40</sup>. También Willis y colaboradores trataron de hacer otra clasificación pronóstica usando la presentación clínica como por ejemplo el compromiso a piel, la enfermedad monostótica, poliestótica o multisistémica <sup>41,42</sup>.

La mortalidad de la HCL generalizada en pacientes con riesgo elevada es alta, versus la evolución tan favorable de la enfermedad localizada <sup>18</sup>. Es importante mencionar que la edad (mayor o menor de un año), los órganos afectados al momento del diagnóstico y el patrón histológico son también factores pronósticos. La edad mayor de un año es de buen pronóstico así como la ausencia de disfunciones y el patrón histológico con fibrosis y necrosis.

#### **h. Secuelas y seguimiento**

Las secuelas y el pronóstico dependen de la historia natural de la enfermedad. Los estudios reportan efectos a largo plazo en un 33 a 50%. Las complicaciones van desde problemas intelectuales, síntomas neurológicos, alteraciones endocrinológicas como diabetes insípida y talla baja así como problemas ortopédicos. Se reporta una incidencia de diabetes insípida desde 10% hasta 36% de los casos. Existen reportes de segundas neoplasias<sup>40</sup>.

#### **i. En el Instituto Nacional de Pediatría**

Dentro de los estudios realizados en México destacan los realizados en el Instituto Nacional de Pediatría. El primero fué realizado por el López Corella en 1975 en el cual se revisaron 15 casos en el departamento de patología <sup>43</sup>. El objetivo era clasificar los casos de acuerdo a la clasificación de Newton. En éste estudio todos los casos pertenecieron al grupo II, del cual difirieron marcadamente en cuanto a sintomatología, distribución y evolución. Se daban revisar más casos

para determinar si las diferencias persistían y si se podían correlacionar con factores genéticos o ambientales. Posteriormente en 1981 Ramírez Mayans realiza una revisión de 31 casos entre 1970 y 1977 usando la escala de Ekert y Campbell <sup>44</sup>. Se encontró que el dolor óseo, las lesiones osteolíticas, la fiebre, la linfadenomegalia, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la palidez de tegumentos fueron los hallazgos clínicos más frecuentes. El estudio de biopsia se realizó en 30 casos. El sitio más frecuente fué el ganglio linfático. En 11 casos se realizó autopsia y se encontró que 8 eran del grupo C, 1 del grupo A y uno del grupo D. La mortalidad en esta serie fue de 51% con una predilección por el grupo C (64%). Las causas de muerte fueron bronconeumonía y sepsis.

En 1988 Rivera Luna revisa 124 casos de HCL analizando los datos clínicos, el tratamiento, el pronóstico y la causa de mortalidad <sup>45</sup>. Este estudio demostró que la edad de inicio era antes del año de edad. La incidencia máxima era entre 1 y 3 años con una media de 24 meses. La relación hombre:mujer fué de 1 a 1.1. Las manifestaciones clínicas principales eran las lesiones líticas en 59%, el daño a piel en 54%, la hepatomegalia en 50%, la esplenomegalia en 37%, etc... El diagnóstico siempre se hizo por biopsia. Se analizaron los factores pronósticos encontrando que los principales factores relacionados a la mortalidad eran la disfunción pulmonar en 76%, la afección hepática en 64% y la afección hematológica en 50%. La mortalidad fué de 21%. Todos los pacientes con enfermedad generalizada se trataron con quimioterapia. La tasa de supervivencia fué de 63% a 10 años. No se refieren los casos autopsiados.

En 1996 Rivera Luna publica otro trabajo retrospectivo de HCL en este caso en pacientes menores de dos años <sup>46</sup>. Fueron 55 niños que se dividieron en cuatro grupos según la edad. El primero de 0 a 6 meses, el segundo de 7 a 12 meses, el tercero de 13 a 18 meses y el cuarto de 19 a 24 meses. También se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Lahey. Se encontró que no había diferencia significativa en cuanto al pronóstico en los diferentes grupos de edad sin embargo la mortalidad en el grupo menor de 6 meses fue de 81%. La presencia de disfunción orgánica se relacionó con la mortalidad. Específicamente la presencia de trombocitopenia y disfunción respiratoria se asoció altamente a un pronóstico

fatal. Se describieron como factores pronósticos desfavorables la edad al momento de diagnóstico, la disfunción orgánica, la respuesta al tratamiento convencional, las complicaciones y las secuelas tardías.

En 1997 Esparza y Arias realizan un trabajo de tesis sobre la revisión de 24 casos de autopsia en HCL entre 1971 y 1995 encontrando en general los mismos datos ya referidos en cuanto a la presentación clínica sin embargo es interesante mencionar que de los 24 casos de autopsia 9 murieron sin haber recibido quimioterapia <sup>47</sup>.

El Instituto Nacional de Pediatría ha tratado por 29 años un gran número de estos enfermos, sin conocer al gran total de niños tratados, la evolución presentada así como la sobrevida alcanzada a lo largo de este tiempo.

## JUSTIFICACION

La HCL es una enfermedad rara en el mundo que no se ha descrito completamente a nivel clínico ni histopatológico y para la cual existen protocolos de tratamiento perfectamente establecidos.

Es necesario realizar una revisión de la experiencia de este Instituto acerca de esta patología con el fin de conocer el gran número de pacientes tratados, las características clínicas al diagnóstico, analizar las múltiples modalidades terapéuticas administradas, conocer la evolución conforme a grupos de riesgo y modalidades terapéuticas recibidas, la determinación de factores pronósticos en nuestras series así como evaluar la sobrevida alcanzada por riesgo y modalidad. Es inquietud de este grupo de investigadores aclarar el papel pronóstico que tiene la afección a la piel.

## OBJETIVOS

- 1) Conocer el número de casos diagnosticados en esta Institución.
- 2) Describir las características clínicas más sobresalientes.
- 3) Conocer y evaluar las distintas modalidades de tratamiento administradas a lo largo de éste periodo de estudio.
- 4) Describir la evolución de este grupo de pacientes.
- 5) Analizar los factores clínicos y/o terapéuticos que influyen en la sobrevida de nuestro grupo a estudiar.
- 6) Describir, analizar, cuantificar la infiltración a piel como factor que influya en la evolución y/o pronóstico de éstos enfermos.

## HIPOTESIS

- 1) La forma diseminada es mayor en frecuencia en nuestras series que en las referidas y tiene un pronóstico más desfavorable.
- 2) Los factores pronósticos de Lahey pueden ser aplicables a los de nuestra serie.
- 3) La terapia con inmunomoduladores como el interferón son un tratamiento útil en los pacientes con HCL.
- 4) La piel es un órgano blanco en la HCL que sirve como factor pronóstico.

## **OBJETIVOS**

- 1) Conocer el número de casos diagnosticados en esta Institución.
- 2) Describir las características clínicas más sobresalientes.
- 3) Conocer y evaluar las distintas modalidades de tratamiento administradas a lo largo de éste periodo de estudio.
- 4) Describir la evolución de este grupo de pacientes.
- 5) Analizar los factores clínicos y/o terapéuticos que influyen en la supervivencia de nuestro grupo a estudiar.
- 6) Describir, analizar, cuantificar la infiltración a piel como factor que influya en la evolución y/o pronóstico de éstos enfermos.

## **HIPOTESIS**

- 1) La forma diseminada es mayor en frecuencia en nuestras series que en las referidas y tiene un pronóstico más desfavorable.
- 2) Los factores pronósticos de Lahey pueden ser aplicables a los de nuestra serie.
- 3) La terapia con inmunomoduladores como el interferón son un tratamiento útil en los pacientes con HCL.
- 4) La piel es un órgano blanco en la HCL que sirve como factor pronóstico.

## OBJETIVOS

- 1) Conocer el número de casos diagnosticados en esta Institución.
- 2) Describir las características clínicas más sobresalientes.
- 3) Conocer y evaluar las distintas modalidades de tratamiento administradas a lo largo de éste periodo de estudio.
- 4) Describir la evolución de este grupo de pacientes.
- 5) Analizar los factores clínicos y/o terapéuticos que influyen en la sobrevida de nuestro grupo a estudiar.
- 6) Describir, analizar, cuantificar la infiltración a piel como factor que influya en la evolución y/o pronóstico de éstos enfermos.

## HIPOTESIS

- 1) La forma diseminada es mayor en frecuencia en nuestras series que en las referidas y tiene un pronóstico más desfavorable.
- 2) Los factores pronósticos de Lahey pueden ser aplicables a los de nuestra serie.
- 3) La terapia con inmunomoduladores como el interferón son un tratamiento útil en los pacientes con HCL.
- 4) La piel es un órgano blanco en la HCL que sirve como factor pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio:** estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo.
  
- **Población objetivo:** se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes que tengan el diagnóstico histopatológico de HCL tomando como base el registro de pacientes del servicio de patología completando la información con los expedientes clínicos de todos los pacientes que cuenten con material anatomopatológico compatible con HCL diagnosticados entre 1970 y 1999.
  
- **Criterios de inclusión**
  1. Edad: de un día a 18 años
  2. Cualquier género
  3. Tener diagnóstico de HCL comprobado en el servicio de patología y realizado entre 1970 y 1999.
  
- **Criterios de exclusión**
  1. Pacientes cuyos estudios anatomopatológicos no estén disponibles o cuyos expedientes no se encuentren contenidas las variables de interés para el estudio.
  
- **Descripción del método**

Se captarán todos los pacientes que reúnan los criterios previamente definidos. Se documentarán las siguientes variables: registro de patología, registro clínico, iniciales, sexo, sitio de procedencia, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución, fecha del diagnóstico, sitio del diagnóstico histopatológico (piel, hígado, pulmón, hueso, encías etc...), sitio del órgano afectado (piel, hueso, médula ósea, cuero cabelludo, encías, dientes), presencia o no de disfunciones (respiratoria,

hepática, hematológica, etc...), esquema de tratamiento empleado (quimioterapia, radioterapia, inmunoregulador, resección quirúrgica), características de cada tratamiento, respuesta al tratamiento (vigilancia, no respuesta, etc..), complicaciones (toxicidad, esquema de rescate), estado actual, causa de muerte y secuelas en los pacientes vivos. La totalidad de variables se capturarán en la hoja de recolección de datos diseñada para los fines del estudio. Ver Anexo 1.

o **Cálculo del tamaño muestral:**

Considerando el análisis multivariado de riesgo mediante Riesgos Proporcionales de Cox, y teniendo en cuenta la presencia de 11 variables independientes potencialmente predictoras de riesgo para una mala evolución y de acuerdo a los preceptos de Bland Altman y Rosner, quienes consideran la inclusión estricta de 10 pacientes por cada variable independiente se considera la inclusión en el estudio de un mínimo de 110 a 120 pacientes.

Teniendo en cuenta que se ha descrito por Lahey (21,22) que los menores de un año tienen una mortalidad cercana al 40% en comparación con los mayores de un año en quienes la mortalidad es aprox. Del 10%, se tiene por lo tanto:

$P_1=0.4$ ,  $P_2=0.10$ ,  $P$  Ponderada= $0.25$ ,  $Q$  Ponderada del  $0.75$ , alfa de  $0.05$  y beta de  $0.20$  por lo que considerando la fórmula para cálculo del tamaño muestral para estudio comparativo de proporciones:

$$N = [(2 P_{pond} * Q_{Pond}) * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2] / \delta^2$$

$N = [(2 * 0.25 * 0.75) * 7.84] / 0.09 =$  Se considera un mínimo de 32 pacientes menores de un año y 32 pacientes mayores de un año.

Dadas ambas consideraciones se ha decidido incluir por lo menos de 120 pacientes.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se captará la información mediante el programa Excel para Windows en una base de datos estructurada para los fines del estudio. La información se analizará desde el punto de vista estadístico a través de una computadora Pentium II con disco duro de 4 Gigabytes, con el paquete estadístico SPSS ver. 8.0 para Windows. Se efectuará descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar para variables con distribución Gaussiana y mediante medianas (valores mínimo-máximos) para variables con distribución sesgada o categóricas. Se efectuará comparación univariada de cada uno de los factores considerados factores pronóstico y se efectuará en forma conjunta análisis de todos aquellos factores considerados significativos, mediante Análisis de Riesgos proporcionales de Cox. Se efectuará cálculo de sobrevida mediante estadístico de Kaplan y Meier con alfa  $< 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere de consideraciones éticas. Se guardará el anonimato de los pacientes estudiados.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de una carta de consentimiento.

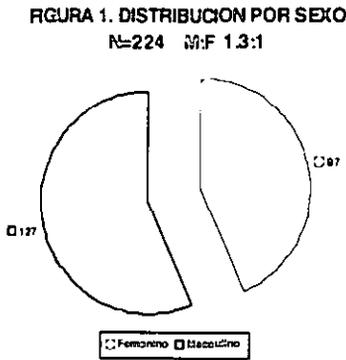
## FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Ver anexo 1

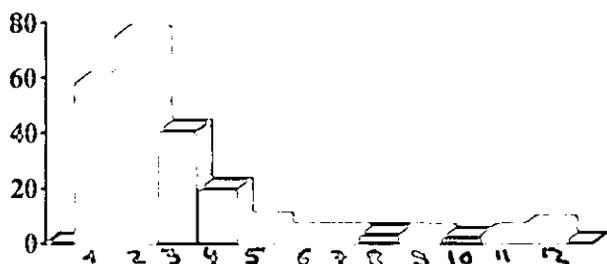
# RESULTADOS

## 1. RESULTADOS GENERALES

Se revisaron los archivos del departamento de patología encontrando 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL desde enero de 1970 hasta noviembre de 1999. De éstos 97(43.3%) correspondieron a pacientes del sexo femenino y 127 (56.7%) al sexo masculino con una relación hombre-mujer de 1.3:1. Ver Figura 1.



En la distribución por edad al momento del diagnóstico se presentaron en un rango de 1 a 221 meses con un promedio de edad de 31 meses, una mediana de 23 y moda de 24, desviación estándar de 33.29. I. El 77.5% de los pacientes tenía menos de 3 años, el 19.3% 3 y 11 años y solamente el 2.4% tiene más de 11 años. Es importante mencionar que el 25.8% de los pacientes tiene menos de 1 año. Ver Figura 2.



1 □ 0A 1 AÑO	2 □ 1 A 2	3 □ 2A3	4 □ 3A4
5 □ 4A5	6 □ 5A6	7 □ 6A7	8 □ 7A8
9 □ 8A9	10 □ 9A10	11 □ 10A11	12 □ >11

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

Los pacientes tuvieron un tiempo de evolución de signos y síntomas antes del diagnóstico en un rango de 1 a 94 meses con un promedio de 6.3, una mediana de 3 meses y una desviación estándar de 10.74 meses.

El sitio diagnóstico más frecuente fue el hueso con 77 casos (35%), seguido del ganglio linfático (25.4%), piel 25% y encías en el 6.7%. En un menor número de casos fueron reportados otros órganos como médula ósea en 13 casos (5.8%), hígado dos casos e hipófisis un caso. Ver Tabla 4 y Figura 3.

TABLA 4. - DISTRIBUCIÓN POR SITIO DIAGNÓSTICO

SITIO	No PACIENTES	%
HUESO	78	35
GANGLIOS LINFATICOS	57	25
PIEL	56	25
ENCIAS	15	7
MÉDULA ÓSEA	13	6
HIGADO	2	1
HIPÓFISIS	2	1

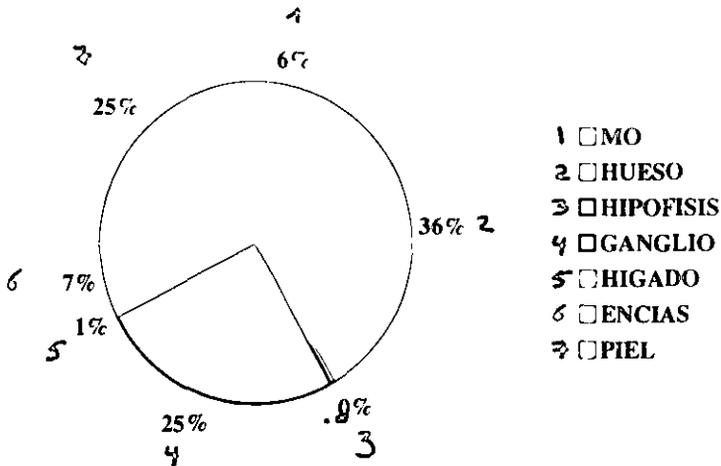
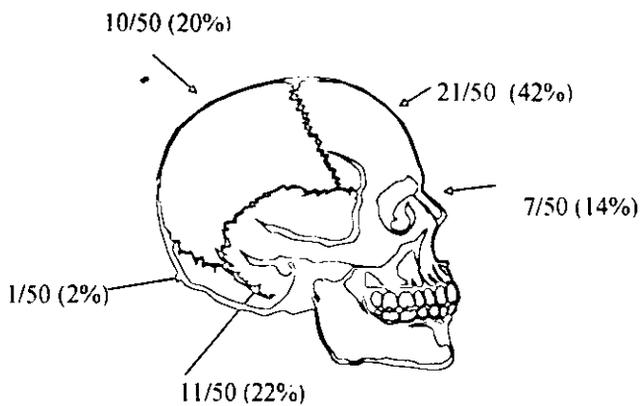


FIGURA 3. - DISTRIBUCIÓN POR SITIO DIAGNÓSTICO

El cráneo estuvo infiltrado 50 casos, el frontal fué el hueso más afectado en 21/50 (42%) seguido del temporal en 11 casos (22%) y parietal 10 casos (20%), el resto se presentó en los otros huesos de la bóveda. Ver Figuras 4 y 5.

FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES OSEAS EN CRANEO



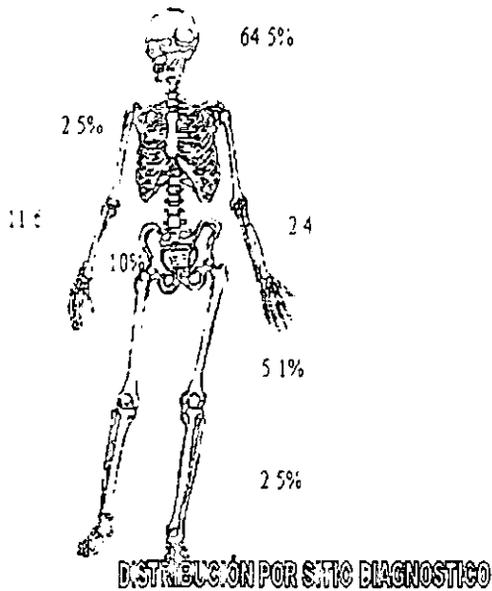


FIGURA 5. DISTRIBUCION POR SITIO DIAGNOSTICO

En la figura 5 se observa la distribución de infiltración ósea en el cuerpo destacando la presencia de lesión ósea hasta en el 64.5%, seguida del radio en 11.6%, de los huesos iliacos en 10% y del fémur en 5.1%. El húmero, el cúbito y la tibia en 2.5%.

La HCL es una enfermedad que puede afectar desde un órgano hasta ser multisistémica. Se revisaron los órganos involucrados de los cuales el más afectado fué el hueso en 107 casos (47.8%) seguido de la infiltración a piel en 100 casos (44%), el sistema fagocítico mononuclear manifestado por adenomegalias en 31.7%, esplenomegalia en 29% y afección a la médula ósea en el 25.9%.

Algunos otros síntomas fueron la fiebre en el 30%, los síntomas respiratorios 14%, el exoftalmos en 12%, diabetes insípida en 6%, diarrea en 8%, infiltración gingival 9%, disfunción hepática en 7% y las alteraciones a piezas dentales en 7%. Ver Tabla 5.

TABLA 5. SIGNOS Y SINTOMAS AL DIAGNÓSTICO

SIGNO	No PACIENTES	%
Lesión ósea	107	47.8
Lesión en piel	100	44
Adenopatias	71	31.7
Esplenomegalia	65	29
Disfunción a médula ósea	58	25.9
Disfunción pulmonar	33	14.7
Exoftalmos	28	12.5
Lesión gingival	21	9.4
Diarrea	18	8
Lesión dental	16	7
Diabetes Insípida	15	7
Hepatomegalia	15	7
Ictericia	12	5.8

Una cuarta parte de los pacientes tenían solamente un órgano afectado y un 10% de los casos tuvo hasta 6 órganos afectados al momento del diagnóstico. Debido a la importancia pronóstica de los criterios de Lahey (Tabla No 3), se revisó el papel de las disfunciones a médula ósea, a hígado y a pulmón. Se consideró disfunción los datos clínicos y de laboratorio que reflejarán que el órgano estudiado presentaba alteración en sus funciones vitales. Los datos más relevantes fueron disfunción de la médula ósea en 70 casos (31.4%), seguido de disfunción hepática en 28 casos (12.9%) y de disfunción pulmonar en 11 casos manifestados por disnea (5.4%) En solamente dos casos se presentaron disfunción a hígado y a pulmón sin haberse documentado afección a médula ósea. La disfunción a médula ósea fué la única en presentarse como monodisfunción y acompañante de las demás en más del 95% de la serie.

## **2.Tratamiento**

Recibieron quimioterapia 176 pacientes (78.6%), radioterapia 30 (13.4%) y cirugía con resección completa del tumor 25 (11.2%). Recibieron solo radioterapia 2 pacientes, quimioterapia sin adyuvancia a otras modalidades 159 y solo cirugía con resección completa de la lesión 9 casos.

De los 25 casos de HCL que fueron sometidos a resección completa del área afectada, recibieron quimioterapia 8 (32%), 8 (32%) radioterapia y 9 ningún otro tratamiento adyuvante. De estos, todos están vivos, libres de enfermedad y uno con abandono.

Los esquemas de quimioterapia recibidos han variado a largo del tiempo (Ver apéndice 1 para dosis y frecuencias de cada esquema), encontramos que a lo largo de 30 años el esquema de vinblastina con prednisona con o sin clorambucil prevalece en la mitad de los casos (121 casos 54%).

Después se encuentran los híbridos de la combinación de vinblastina prednisona más la adición de otras drogas como methotrexate, arabinósido de citosina, etopósido, bleomicina y antracíclicos que en general se indicaron en pacientes con mala evolución pero solo en 16 casos (7%).

Otros esquemas que se usaron fueron arabinósido de citosina más etopósido (3.6%), bleomicina-CHOP en 6 casos(2.7%), y recientemente protocolo de la Sociedad del Histiccito LCH-2 de riesgo habitual en 8 casos (3.6%) y de alto riesgo en 4 casos (1.8%).

En 16 pacientes (7.1%) se utilizó interferón. En casos de alto riesgo siempre en adyuvancia a otros esquemas. Todos los pacientes que recibieron este tratamiento están vivos a la fecha de corte. Ver Figura 6.

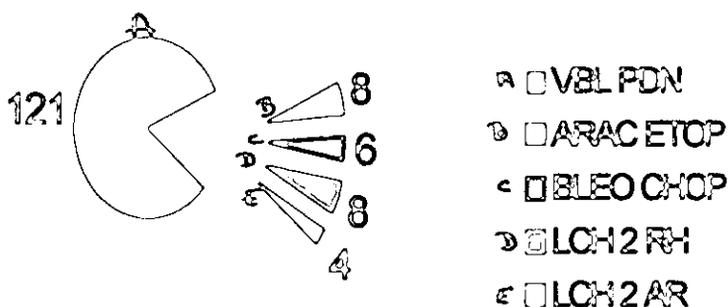


FIGURA 6. ESQUEMAS DE QUIMOTERAPIA

La toxicidad con relación al tratamiento solo se presentó en 33 casos (16%), ninguno de ellos produjo la muerte del paciente, fué reversible y controlable en todos los casos. El cuadro clínico más frecuente fué neutropenia y fiebre en 23 casos, neumonía y sepsis en 5 casos. El resto tuvo síntomas generales.

### 3. Sobrevida, Mortalidad y secuelas

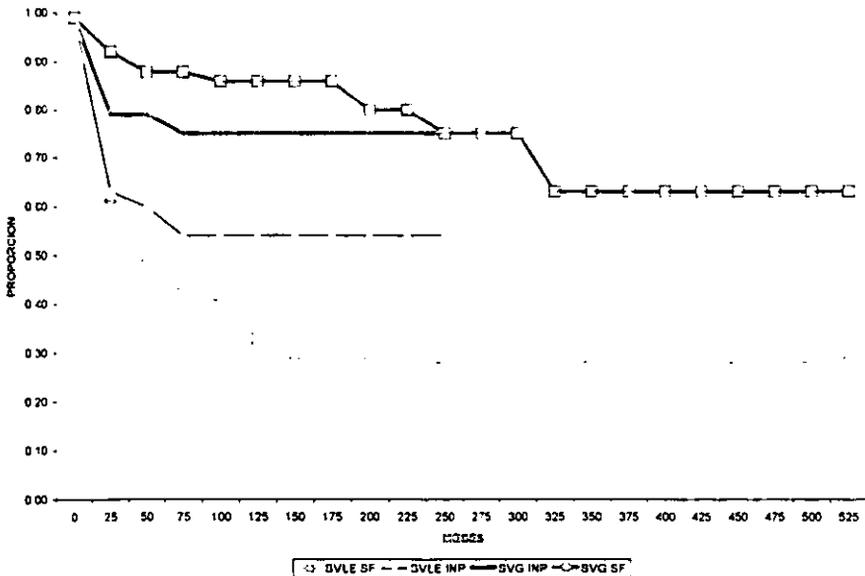
La mitad de los pacientes se encuentran vivos libres de enfermedad, 30 pacientes (13.4%) están vivos con enfermedad localizada y 5 con enfermedad diseminada. 39 pacientes están muertos. De éstos solamente dos fallecieron libres de enfermedad por causas no asociadas a la enfermedad de base ni a su tratamiento. El 14% de los casos abandonaron el tratamiento. Ver Tabla 6.

TABLA 6. STATUS EN LA ULTIMA CONSULTA

STATUS	No PACIENTES	%
Vivo sin enfermedad	114	50.4
Vivo con enfermedad Localizada	30	13.4
Vivo con enfermedad Diseminada	6	2.2
Muerto sin enfermedad	2	0.9
Muerto con enfermedad	37	16.5
Abandono sin enfermedad	4	1.7
Abandono con enfermedad	31	13.8
TOTAL	224	100

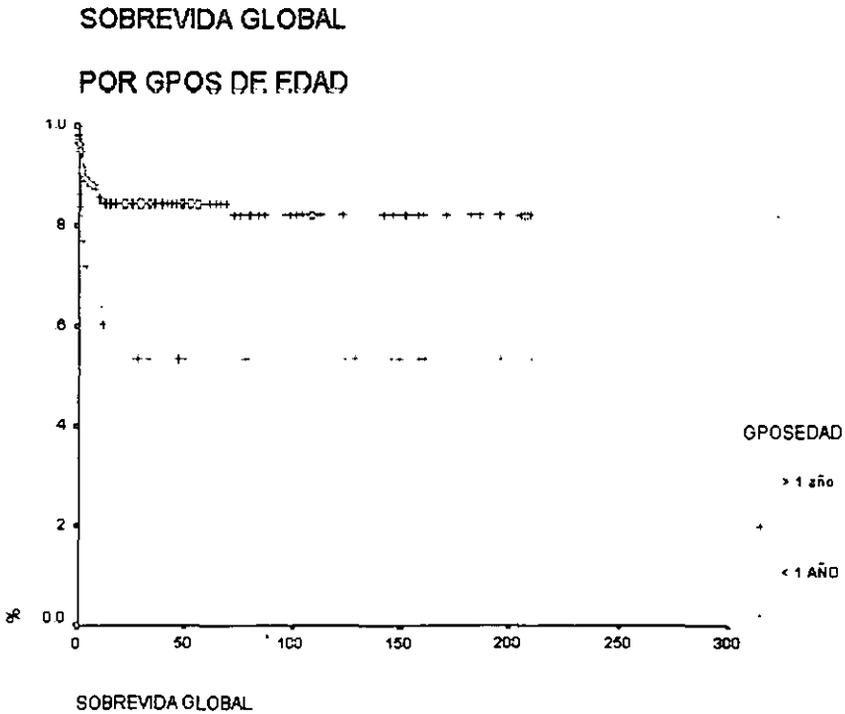
La mortalidad general fué de 18%. La sobrevida global fué de 80% a 250 meses y la sobrevida libre de evento fué de 57% a 250 meses. Realizamos una tabla comparativa con el estudio realizado en San Francisco <sup>41</sup> en la que resalta la sobrevida global al seguimiento de nuestro grupo es la misma aunque en la sobrevida libre de evento encontramos que en nuestro grupo ésta es mayor que en el grupo de pacientes de San Francisco que es cerca del 30%. Ver Figura 7.

FIGURA 7. COMPARATIVO DE SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD DEL GRUPO DE SAN FRANCISCO VERSUS GRUPO DEL INP



En la distribución por edad y sobrevida la diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ), acorde a los criterios internacionales.

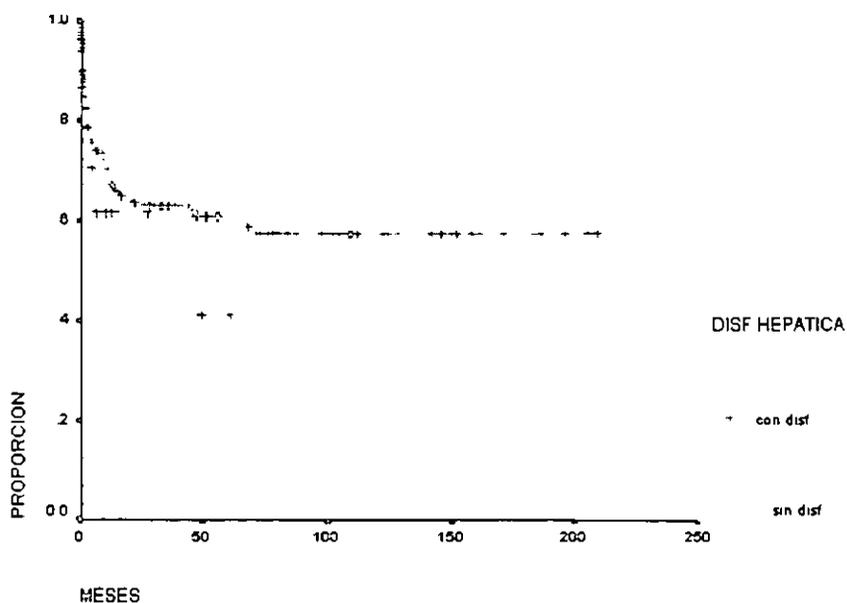
La sobrevida global por grupos de edad también muestra una diferencia significativa con  $p= 0.001$  con lo que corroboramos que la edad es un factor de mal pronóstico. Ver Figura 8.



**FIGURA 8- Sobrevida global por grupos de edad**

La sobrevida libre de enfermedad en presencia de disfunciones se ve afectada de forma importante con una sobrevida comparativa con o sin disfunción hepática, la diferencia es de un 30% en la sobrevida libre de enfermedad  $p=0.0001$ . La gráfica 2 ilustra la disfunción hepática como factor de mal pronóstico para la sobrevida. Ver Figura 9.

## SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO CON DISFUNCION HEPATICA



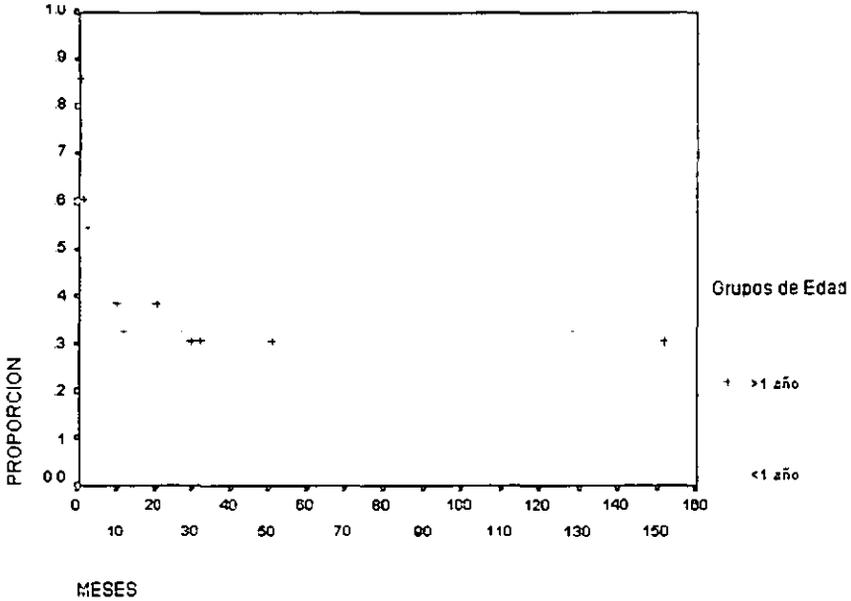
**FIGURA 9- Sobrevida libre de evento con disfunción hepática**

Con monodisfunción la mortalidad fué del 54%. En el caso de bidisfunción o tridisfunción la mortalidad fué del 82%.

La gráfica 3 ilustra que las disfunciones son factor pronóstico independientemente de la edad. En esta gráfica se observa que la sobrevivida libre de enfermedad con disfunción pulmonar es muy similar en el grupo de pacientes menores de un año y los mayores de un año. Ver Figura 10.

## SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO

### DISF. PULMONAR



**FIGURA 10 - Sobrevida libre de evento con disfunción pulmonar y con grupos de edad.**

De las secuelas secundarias a la enfermedad solamente 30 pacientes (13.3%) las presentaron. La principal fué diabetes insípida en 15 casos, seguida de lesión ortodóntica en 7 casos y la insuficiencia respiratoria en 6 casos. También observamos diarrea crónica en un caso, talla baja en un caso e hipotiroidismo en un caso.

De los 15 pacientes con diabetes insípida al diagnóstico, ninguno recuperó la función hipofisaria dañada, 12 pacientes (80%) están vivos, dos muertos (13.3%) y uno abandonó el tratamiento (0.4%) Todos reciben terapia sustitutiva.

Están libres de enfermedad 9 casos (60%) 2 (13.3%) vivos con enfermedad localizada y uno (6%) con enfermedad diseminada.

#### 4. Pacientes menores de un año

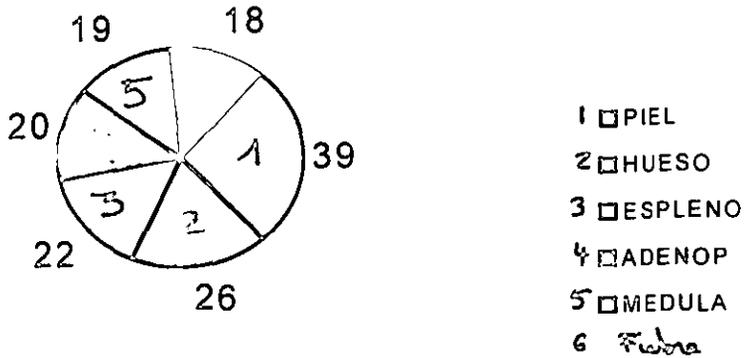
Se encontraron 58 casos (25.8% del total) tenían menos de un año. En éste grupo encontramos 29 pacientes de cada sexo con una relación 1:1. La edad promedio fué de 8 meses, con una mediana de 8.2 y una moda de 11 meses. El diagnóstico de HCL en éste grupo se hizo en 27 casos en la piel (46.6%), en 18 casos en ganglio linfático (31%), en dos casos en encías (3.4%), en 3 casos en médula ósea (5.2%), en un caso en hígado (1.7%) y en un caso en hipófisis (1.7%). Ver Tabla 7.

TABLA 7. SITIO DIAGNÓSTICO

Sitio diagnóstico	No PACIENTES	%
Piel	29	50
Ganglio linfático	20	34.5
Encías	3	5.1
Médula Osea	4	6.8
Hígado	1	1.7
Hipófisis	1	1.7
	58	100

Los síntomas principales fueron afección a piel en 39 casos (67.2%), afección ósea en 26 casos (44.8%), esplenomegalia en 22 casos (38%), adenopatias en 20 casos (34.5%), invasión a médula ósea en 19 casos (32.8%), fiebre en 18 casos (31%), alteraciones pulmonares en 12 casos (20%), alteración en encías y dientes en 9 y 6 casos (15% y 10%), diarrea en 7 casos (12%), problema hepático en 6 casos (10%) e ictericia en 3 casos (5%). Ver Figura 11.

**FIGURA 11. SINTOMAS PRINCIPALES EN MENORES DE UN AÑO**



El 30% tuvo tres órganos afectados al momento del diagnóstico. 24 (42%) pacientes tuvieron disfunción a médula ósea, 12 (20.7%) disfunción hepática y 6 (10%) disfunción pulmonar.

Del total de éstos pacientes 49 (84.5%) recibieron quimioterapia, 2 (3.4%) radioterapia y 1 (1.7%) tuvo resección completa. El esquema de quimioterapia más utilizado fué el vinblastina con prednisona clorambucil en 27 casos (55%), seguido de los híbridos en 17 casos (34%) e interferón en 6 casos (11%).

El estado actual de éstos pacientes es: vivos sin actividad tumoral 14 (24%), con actividad tumoral localizada 10 (17.2%) y con actividad tumoral diseminada 2 (3.4%). La mortalidad se presentó en 18 casos (31%) con actividad, 1 (1.7%) sin enfermedad medible y 13 (23%) abandonaron el tratamiento.

### 5. Grupo de pacientes con afección a piel

Se encontraron 116 pacientes, los sitios del cuerpo afectados en orden de frecuencia fueron los siguientes: 61 pacientes (52.5%) tenían lesiones en cuero cabelludo, 47 (40.5%) en tórax, 34 (29%) en abdomen, 30 (26%) en cara, 29 (25%) en genitales, 27 (23%) en extremidades y 14 (12%) en boca y encías.

La sobrevida de éste grupo es de 40% a 200 meses. Se realizó la gráfica de sobrevida libre de evento usando la piel como factor de riesgo y observamos que la afección a piel es factor de riesgo con una  $p=0.0001$ . Se realizó prueba de Cox en la cual se eliminaron la infiltración a médula ósea, a hígado y a pulmón encontrando que los pacientes con afección a piel tienen un riesgo de 13 veces más de morir que el grupo sin daño en piel. En la Figura 12 se observa lo antes mencionado.

### SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD POR AFECTACION A PIEL

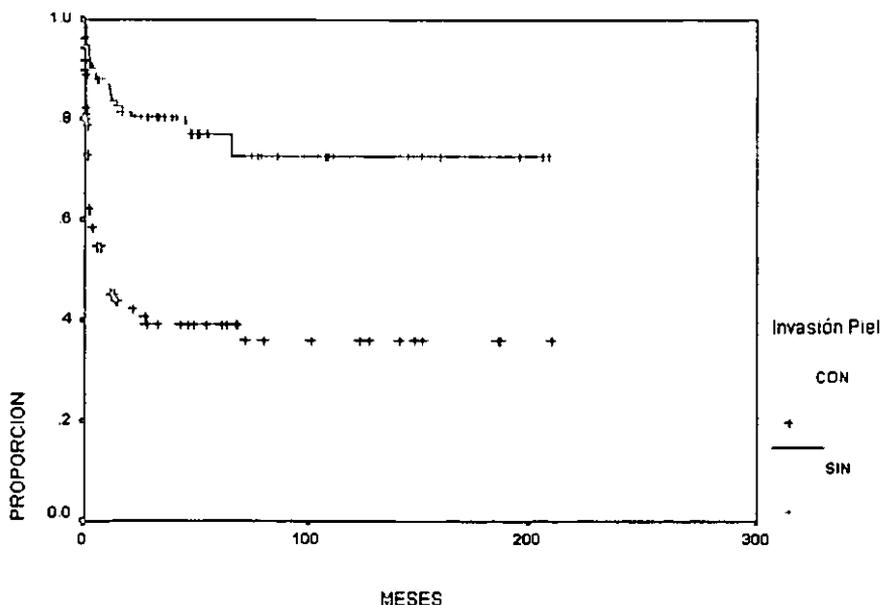
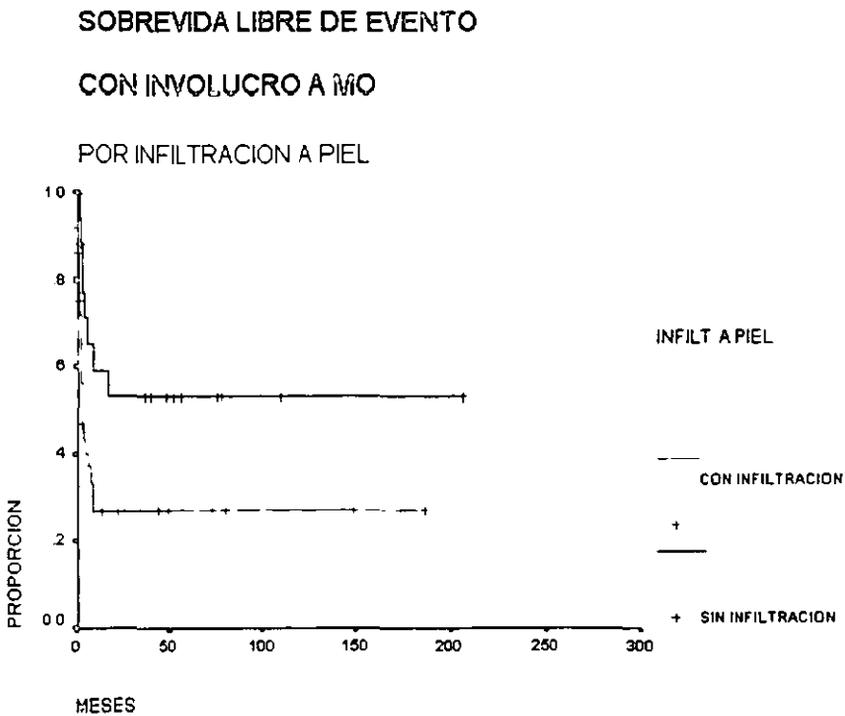


FIGURA 12 - Sobrevida libre de enfermedad con infiltración a piel

En la Figura 13 ilustramos el hecho de que la piel es un factor significativo de mal pronóstico en el grupo de pacientes con alguna disfunción. En este caso se utilizó al grupo de pacientes con infiltración a médula ósea que era el más numeroso para demostrar lo referido



**FIGURA 13 - Sobrevida libre de evento en pacientes con infiltración a médula ósea e infiltración a piel.**

## 6. Mortalidad.

De los 224 pacientes, 39 (18%) murieron. 20 eran del sexo masculino y 19 del sexo femenino. La edad promedio fue de 16 meses con un rango de 1 a 48 meses y una moda de 24 meses. La desviación estándar fue de 33.2. Este grupo de pacientes tenía un promedio de 5 órganos afectados con un rango de 2 a 8 y una desviación estándar de 1.8. De los 39 pacientes muertos, 34 tenían afección a piel. De éstos 34, 3 tuvieron lesiones dermatológicas solamente en el tórax, 7 en el cuero cabelludo y 24 (70%) tenían lesiones en más de un sitio. De los 34 con infiltración a piel 5 tenían también tenían disfunción en médula ósea, 2 en pulmón. 7 (20%) tenían monodisfunción, 19 (55%) tenían bidisfunción y 3 (9%) tridisfunción. Solamente 5 (14%) tenían la lesión dermatológica como único síntoma al momento del diagnóstico. 2 de los 39 pacientes muertos no alcanzaron a recibir quimioterapia. La supervivencia fue de 7 días a 20 meses con una supervivencia promedio de 3 meses. La causa final de muerte en todos los casos se asoció a infección. Todos estos pacientes tenían menos de 2 años y tenían por lo menos 2 órganos afectados al momento del diagnóstico.

## DISCUSION

La HCL es una enfermedad rara ya que en treinta años solamente existen 224 casos lo que representa aproximadamente 8 casos por año. Es importante mencionar que la frecuencia de nuevos casos aumenta a medida que pasa el tiempo lo que seguramente va con relación al mayor conocimiento de la enfermedad y su diagnóstico.

La literatura describe que es una enfermedad que no tiene predominio por sexo, aunque existen algunos reportes<sup>12</sup> en los que hay predilección por el sexo masculino como en nuestro caso, en que encontramos una relación de 1.3 a 1 con relación al femenino. En los pacientes menores de un año si se corrobora la relación 1:1.

Los pacientes que se afectan con más frecuencia son los lactantes encontrándose prácticamente en un 80% de los casos. Es importante mencionar que el 26% de los pacientes son menores de un año lo que implica el catalogarlos como enfermos de alto riesgo con lo cual la intensidad del tratamiento se incrementa en aras de mejorar la sobrevida.

Con relación a la forma de presentación de la enfermedad encontramos similitud en los órganos afectados con respecto a los reportes internacionales<sup>9,12,18</sup>, en los cuales el órgano más afectado es el hueso seguido de la piel y finalmente órganos del sistema fagocítico mononuclear.

Es interesante que en los pacientes menores de un año la lesión dermatológica se presenta como la más frecuente seguida del hueso y la infiltración al sistema fagocítico mononuclear. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso de enteropatía perdedora de proteínas, de atresia de vías biliares ni de síndrome de vena cava superior. Es relevante la observación que nuestro grupo de pacientes de alto riesgo tiene manifestaciones cutáneas extensas.

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fué en promedio de 6 meses lo que es importante ya que nos habla que el diagnóstico se podría realizar de forma más oportuna en medida que el médico de primer contacto conozca la enfermedad. Esta variable no tuvo ninguna influencia en la sobrevida.

El diagnóstico se realizó en todos los casos por biopsia. El sitio diagnóstico más frecuente fué el hueso seguido del ganglio linfático y la piel lo que va con relación al sitio más frecuente de presentación. En la mitad de los pacientes menores de un año el diagnóstico se realizó con la biopsia de piel. Esto significa que en los lactantes con lesiones dermatológicas la biopsia puede ser un elemento clave en el diagnóstico diferencial.

Es importante el hecho de que el cráneo esté afectado en más de un 60% de los casos de HCL con afección ósea lo que tiene una implicación clínica ya que debe de ser rutina tener una placa de cráneo en los pacientes con sospecha de HCL.

La mortalidad general es prácticamente igual a la descrita en la literatura, cerca del 20%.

En nuestro estudio es importante el porcentaje de abandono al tratamiento-seguimiento de los enfermos (14%) por lo que la cifra de mortalidad podría ser ligeramente superior.

Corroboramos que los criterios pronósticos de Lahey son útiles para determinar el pronóstico de los pacientes. La disfunción a la médula ósea fué la más frecuente y la única en presentarse como monodisfunción lo que es importante ya que su diagnóstico es fácil, ya sea desde la alteración de la biometría hemática ó la infiltración a la biopsia de médula ósea. Bien referido se encuentra que en el aspirado de médula ósea puede observarse la presencia de macrófagos e histiocitos, sin embargo, la sensibilidad de la biopsia es sin duda superior al aspirado. La disfunción hepática y la pulmonar se asocian a una mortalidad elevada a diferencia de la disfunción única a médula ósea.

Un hallazgo muy importante de nuestro estudio es que las lesiones dermatológicas juegan un papel pronóstico en estos pacientes influenciando la sobrevida libre de evento, dado que en el análisis multivariado muestra influencia directa como monofactor para la sobrevida, mostrando un riesgo de fallecer 13 veces más que el no tener la infiltración a piel.

Sin embargo, deberemos estudiar si la extensión de la enfermedad a piel así como su localización además de la descripción de las lesiones dermatológicas determina el riesgo y/o pronóstico que mostramos en este estudio.

Ante estos hallazgos deberemos de intensificar el tratamiento en enfermos con infiltración masiva a piel, además de iniciar la investigación prospectiva por medio de un estudio controlado evaluando las afirmaciones anteriores.

Acerca del tratamiento encontramos que a pesar de ser una enfermedad que ha tenido una evolución muy importante con relación a su clasificación, al estudio de su etiología, al desarrollo de técnicas diagnósticas, su tratamiento ha sido prácticamente el mismo desde hace 30 años, sin una drástica mejoría en casos de alto riesgo. Sin embargo, existe en la actualidad un organismo internacional que ha recopilado las series grandes de pacientes y ha iniciado con protocolos multiinstitucionales que tienen cifras de sobrevida con altos porcentajes de curación con un tratamiento racional.

Cabe mencionar la introducción del alfa-interferón a partir de los años noventa. Los pacientes que recibieron éste tratamiento fueron pacientes de alto riesgo pero todos con buenos resultados con relación a la sobrevida y a la toxicidad. Se deberá estudiar en un protocolo controlado la influencia en la respuesta de este fármaco inmunoregulador como monodroga para poder establecer la utilidad real del mismo.

Las secuelas en los pacientes con HCL se presentaron en 13% similar a lo descrito por el grupo de Gadner<sup>48</sup>. La detención del crecimiento está basada en la infiltración hipofisaria, así como la diabetes insípida, la cual remite en un pobre porcentaje de pacientes, por lo que debemos estar atentos en el seguimiento multidisciplinario de éste grupo de enfermos.

El grupo de pacientes menores de un año sigue siendo un grupo de alto riesgo con una mortalidad de 32%. La presentación clínica más frecuente de nuestra serie fueron las lesiones dermatológicas a diferencia de otras edades y de lo descrito en la literatura<sup>9,12,18,41</sup>. El resto de la presentación clínica es igual que en otras edades.

Las lesiones dermatológicas se presentan en el 50% de los casos con una distribución principalmente en el cuero cabelludo y el tórax. Menos frecuentemente se presentó en abdomen, cara, genitales y extremidades. En el grupo de pacientes menores de un año encontramos que las lesiones dermatológicas fueron el síntoma más frecuente en el momento de la presentación. Esto es importante ya que podemos decir que en los pacientes de este grupo en el momento de la exploración física podemos tener un alto grado de confiabilidad para el diagnóstico integrando las lesiones en piel, la esplenomegalia que se presenta como tercer síntoma aunado a la fiebre.

El pediatra deberá estar atento a la presencia de lesiones en piel para integrar un esquema de diagnóstico diferencial en el casos de recién nacidos y lactantes que incluya esta entidad. La sensibilidad y especificidad en el estudio citológico y/o la biopsia de piel es alta, esto nos permite tener un órgano de muy fácil acceso para documentar la enfermedad.

El análisis del grupo de pacientes muertos muestra que la infiltración a piel es un factor pronóstico para presentar disfunciones en otros órganos y para la sobrevida. Esto abre un campo de estudio y será necesario analizar el tipo de lesión y la extensión de las mismas.

Encontramos que el estudio realizado por el grupo de San Francisco<sup>41</sup> es similar al nuestro en número y por ser de Institución única, sin embargo difiere en que no se analiza la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento tan ampliamente. Este estudio se enfoca más a las secuelas y al análisis de los pacientes con un seguimiento en superior a 3 años y específicamente a los que tenían seguimiento en largos periodos. Con relación a la mortalidad esta es similar a la de nuestra serie. Acerca de las secuelas nuestro grupo de pacientes no pudo ser evaluado totalmente ya que existe poca información en los expedientes acerca del crecimiento y desarrollo, las lesiones dentales y la agudeza auditiva. Se encontró que el hueso y la piel son los órganos más afectados. Ellos estudiaron a los pacientes en cuanto al grado de infiltración (piel única, enfermedad monostótica, polioestótica y multisistémica). Ellos encontraron secuelas en un 64% a diferencia nosotros que la encontramos en un 30% como se reporta en otras

series<sup>9, 40</sup>. En cuanto a la infiltración al sistema nervioso central encontramos que efectivamente ésta se encuentra desde el momento del diagnóstico pero se manifiesta a lo largo de la evolución de la enfermedad. La sobrevida global del grupo de San Francisco es del 80% aproximadamente a 250 meses igual que en nuestro grupo. La sobrevida libre de enfermedad del grupo de San Francisco es del 30% a 250 meses a diferencia de la de nuestro grupo que es del 57% en el mismo periodo de tiempo. No tenemos otros parámetros de comparación en este rubro, dado que ello no describen el tratamiento administrado. Nuestros resultados de sobrevida son similares a series internacionales.

En el estudio de las causas de muerte del grupo de pacientes de San Francisco, éstas se relacionan en un 40% de los casos a secuelas a diferencia de nuestro grupo en que todos fallecieron en menos de 20 meses por causa directa de la enfermedad. La edad de presentación de la enfermedad en este grupo también fue en niños pequeños que ellos refieren menores de 3 años en un 80% a diferencia de nuestro grupo en el que el 100% tenía menos de 2 años. Sobre la infiltración a piel éste grupo de investigadores no realiza ninguna conclusión ya refieren que sus datos clínicos no eran suficientes.

## CONCLUSIONES

La HCL es una enfermedad rara al igual que en otros sitios del mundo, de etiología aún desconocida.

La HCL en México tiene la misma forma de presentación clínica que en otros países. En los pacientes menores de un año la lesión dermatológica es el signo clínico pivote para la sospecha diagnóstica.

La HCL es una enfermedad que en general tiene una evolución relativamente larga antes del diagnóstico, que refleja la falta de conocimiento de la entidad por el médico de primer contacto así como la baja agresividad de la enfermedad en ciertos casos.

En los pacientes menores de un año la exploración física tiene un alto grado de confiabilidad en cuanto al diagnóstico y pronóstico ya que las lesiones dermatológicas, la esplenomegalia, las adenopatías y la fiebre son los síntomas más frecuentes que correlacionan con las disfunciones a médula ósea, hígado y pulmón.

Con relación a la afección ósea corroboramos lo descrito en la literatura de que el cráneo es el más afectado seguido de los huesos de las extremidades inferiores. La placa de cráneo se debe de considerar un estudio de rutina en los pacientes con sospecha clínica de HCL.

Los criterios pronósticos de Lahey son útiles para definir el pronóstico de los pacientes de nuestro grupo.

La disfunción a médula ósea fue la única en presentarse como monodisfunción.

Los pacientes con HCL en nuestra serie fallecen por causas infecciosas.

Las secuelas se encuentran en un 30% igual que en el resto del mundo.

La infiltración a piel influyó en el pronóstico independientemente de la presencia de disfunciones a otros órganos.

Se deberán estudiar las lesiones dérmicas en extensión, sitio y tipo como factores que modifiquen la sobrevida en pacientes con HCL.

Podemos concluir que la edad, las lesiones dermatológicas, la esplenomegalia, las adenomegalias y la fiebre son elementos suficientes para iniciar la búsqueda de disfunciones a otros órganos y por lo tanto el mal pronóstico para la vida de los pacientes sobre todo en el grupo de pacientes menores de un año.

La experiencia con relación al tratamiento con alfa-interferón en pacientes con HCL es buena ya que todos los pacientes se encuentran vivos con una toxicidad mínima. Es importante estudiar al grupo de pacientes que fueron tratados con terapia adyuvante con alfa-interferón ya que tienen una sobrevida del 100%.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hand A: Defects of membranous bone, exophthalmos and poliuria in childhood: is it a dyspituitarism? Am. J. Med. Sci 1921; 162: 509.
2. Hand A Jr: Poliuria and tuberculosis. Arch Pediatr 1893; 10: 673.
3. Christian, HA: Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus: an unusual syndrome of dyspituitarism. Med Clin. North America 1920; 3: 849.
4. Shuller, A: uber eigenartige schadeldefekte in Jugendalter. Festsch.ggeb Rontgenstrahlen 1915; 23:12.
5. Siwe SA: Die Retikuloendoteliöse: ein neues Krankheitsbild unter den hepatosplenomegalien. Zeitschr. Kinderheilkunde 1993; 55:212.
6. Lichtenstein L: Histiocytosis X (eosinophilic granuloma of bone Letterer Siwe disease and Shuller Christian disease as related manifestations of single nosologic entity. Arch Path 1953; 56: 84.
7. Oberman HA Idiopathic histiocytosis: a clinicopathology study of fourty cases and review of literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand Shuller Christian disease and Letterer Siwe disease. Pediatrics,1961; 28: 307-308.
8. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF: Histiocytosis X, histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine 1973;18: 365.
9. Pizzo-Poplack: Principles and practice of pediatric oncology. The Hystiocytosis, pags 617-631. JB Lippincott company. Philadelphia 1993 (second edition)
10. Ekert H, Campbell PE: Histiocytosis X. Aust Pediatr J 1996; 2:139.
11. Writing Group of Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987; 1: 208-209.
12. Maarten Egeler R, D Angio G, Langerhans cell histiocytosis, Hematology/Oncology Clinics of North America ,April 1998.
13. Ben-Ezra J, Bailey A, Azumi N et al, Malignant Histiocytosis X. Cancer, 1991; 68,5: 1050-1060.
14. Pritchard J, Beverley PCL, Chu A et al, The proceedings of the Nikolas symposia on the histiocytoses 1989-1993, Br J Cancer 1994 Suppl XXIII.

15. Lipton JM The pathogenesis, diagnosis and treatment of histiocytosis syndromes. *Pediatr Dermatol* 1983; 1:112-120.
16. Devaney et al Head and neck Langerhans cell histiocytosis *A Laryngol* 1997; 106: 526-532.
17. Nezelof CH. Disseminated Histiocytosis X. *Cancer* 1979; 5: 1824-1838.
18. Leal C. Capítulo Síndromes Histiocíticas. Diagnóstico del niño con cancer. *Mosby* 1994; 169-176.
19. Yu RC, Chu C, Buluwela L: Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis, *Lancet* 1994; 343: 767-768.
20. Newton WA, Hamoudi AB. Histiocytosis: an histiocytic classification with clinical correlation. *Perspectives in pediatric pathology* 1973; 1: 251-252.
21. Graaf et al :New insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis *Current opinion in pediatrics* 1997; 9: 46-50.
22. Cheryl L Willman et al: Langerhans'cell histiocytosis-a clonal proliferative disease. *The N Engl J Med* 1994; 343: 154-160.
23. Egeler RM: Clonality in Langerhans'cell histiocytosis: *BJM* 1995; 310: 804-805.
24. Mc Clain K, Jin H, Grasik V, Favara B: Langerhans cell histiocytosis: lack of viral etiology. *Am J Hematol* 1994; 70S:16-20.
25. Mc Clain, Weiss RA: Viruses and Langerhans cell histiocytosis: is there a link? *Br J Cancer* 1994; 70S: 34-36.
26. Mierau GW, Willis EJ, Steele PO: Ultrastructure studies in Langerhans cell histiocytosis: a search for evidence of viral etiology. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 895-904.
27. Leahy MA, Krejci SM et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell Histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993;101: 642-645.
28. Omvold K, Carstensen H, Larsen JK, Christensen IJ, Ralfkiaers E: Flow cytometric DNA analysis of lesions from 18 children with Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Am J Pathol* 1990; 136: 1301-1307.
29. Rabkin MS, Wittwer CT, Kjeldsberg CR, Piepkorn MW: Flow cytometric DNA content of histiocytosis X (Langerhans cell histiocytosis). *Am J Pathol* 1988; 131: 283-289.

30. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmidtt D, Bancgereau J: GM-CSF and TNF- $\alpha$  cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992; 360: 258-261.
31. Yu RCH, Morris JF, Pritchard J, Chu TC: defective alloantigen-presenting capacity of Langerhans cell histiocytosis cells. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1370-1372.
32. Yu RC, Alaibac M, Chu AC: Functional defects in cells involved in Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 627-631.
33. DeGraaf JH, Tammings RYJ, Kamps WA, Timens W: Langerhans'cell histiocytosis: expression of leukocyte cellular adhesion molecules suggests abnormal homig and diferentation. *Am J Pathol* 1994; 144: 466-472.
34. De Graaf JH, Tammings RYJ, Kamps WA, Tiemens W: Expresion of cellular adhesions molecules in Langerhans'cell histiocytosis and normal Langerhans'cells. *Am J Pathol* 1995; 147: 1161-1171.
35. Vilca et al Liver transplantation for Langerhans'cell histiocytosis-case report and literature review *Transplantation* 1996 ; 62:1167-1171.
36. Brenner M Current status of gene transfer into haemopoietic progenitor cells: applications to Langerhans cell histiocytosis, *Br J Cancer*, 1994, 70: S58-S60.
37. Lahey ME Histiocitosis X, an analysis of pronostic factors. *J Pediatr* 1975; 87: 184-189.
38. Lahey ME Prognosis in reticuloendoteliosis in children. *J Pediatr* 1962; 60: 664-671.
39. Lahey ME Prognostic factors in histiocitosis X. *Am Journal Hematol Oncol* 1981; 3:57-59.
40. Egeler RM, D Angio GJ: Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127:1:1-11.
41. Willis B, Ablin A, Weinberg V et al. Disease course and late sequelae Langerhans cell histiocytosis: 25 year experience at the university of California. San Francisco. *J Clin Oncol* 1996; 14(2):2073-2076.

42. Helm et al. Generalized non-Langerhans cell histiocytosis: four cases illustrate a spectrum of disease. *International Journal of dermatology* 1995; 34(2): 106-112.
43. López Corella. Histiocitosis en la infancia: revisión de 15 casos con consideraciones sobre su clasificación. *Patología* 1975;1: 105-114.
44. Ramírez Mayans. Histiocitosis X en la infancia, clasificación, aspectos clínicos y procedimientos diagnósticos. *Acta Pediátrica de México* 1980; 1,1: 66-69.
45. Rivera Luna et al. Langerhans cell histiocytosis: clinical experience with 124 patients. *Pediatr Dermatol* 1988; 5(3):145-150.
46. Rivera Luna et al. Langerhans cell histiocytosis in children under 2 years of age. *Medical and Pediatric oncology* 1996; 26: 334-343.
47. Esparza R, Arias E, Histiocitosis X, revisión clínico patológica de 24 casos de autopsia pediátrica, Tesis de pediatría médica, Instituto Nacional de Pediatría, 1997.

**ANEXO 1**

**HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 20 AÑOS**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS HOJA No. 1**

1) No Paciente

2) Registro

3) Iniciales

4) Sexo (0= masculino; 1=femenino):

5) Origen geográfico

Estado de la república (número del estado en orden alfabético, ver hoja anexa)

6) Edad al momento del diagnóstico (en meses):

7) Tiempo de evolución (en meses):

8) - Fecha del diagnóstico, reporte de patologia (dia, mes, ano):

Sitio del diagnóstico (0=no , 1=si)

8) Piel

9) Encías

10) Hueso

11) Pulmón

12) Hígado

13) Médula ósea

14) Ganglio linfático

Organos afectados al momento del diagnóstico: (0=no, 1=si)

15) Piel

16) Cuero cabelludo

17) Hueso

18) Pulmón

19) Médula ósea

20) Encías

21) Dientes

22) Hepatomegalia

23) Esplenomegalia

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA



**HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 29 AÑOS**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS HOJA No. 3**

47) Proteínas totales en gr/dl:

48) Albúmina en gr/dl:

49) Edema (0=no, 1=si):

50) Ascitis (0=no, 1=si):

51) Bilirrubinas en gr/dl:

52) Taquipnea (0=no, 1=si):

53) Disnea (0=no, 1=si):

54) Cianosis (0=no, 1=si):

55) Tos (0=no, 1=si):

56) Neumotórax (0=no, 1=si):

57) Derrame pleural (0=no, 1=si):

Tratamiento recibido:

58) Quimioterapia: (0=no, 1=si):

59) Si si, tipo de quimioterapia: (0=no, 1=si)

a. VBL/PDN  b. VP-ARAc  c. Bleo/CHOP  d. Híbridos

60.- Dosis de radioterapia en rads:

Sitio de radiación: (0=no, 1=si)

61) Hueso:

62) Cráneo:

63) Inmunotratamiento (0=no, 1=si):

64) Quirúrgico (0=no, 1=si):

Tipo de tratamiento quirúrgico (0=no, 1=si)

65) Resección de alguna extremidad:

66) Ninguno:

Complicaciones secundarias al tratamiento (toxicidad): (0=no, 1=si)

**HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 20 AÑOS**

**HOJA No. 4**

67) Neutropenia y fiebre:

68) Neumonía

69) Sepsis

70) Dolor

71) Náusea

72) Vómito

73) Inicio de la vigilancia (día, mes, año):

74) Estado en la última consulta:

- 1.- Vivo, libre de enfermedad    2.- Vivo con enfermedad localizada  
3.- Vivo con enfermedad diseminada    4.- Muerto libre de enfermedad  
5.- Muerto con enfermedad    6.- Abandono sin enfermedad  
7.- Abandono con enfermedad

75) Tiempo global de sobrevida en meses:

Complicaciones secundarias a la enfermedad: (0=no, 1=si)

76) Insuficiencia respiratoria:

77) Insuficiencia hepática:

78) Hipoacusia:

79) Lesiones ortodónticas:

80) Talla baja:

81) Diarrea crónica:

82) Asimetría facial:

83) Hipotiroidismo:

84) Diabetes insípida:

85) Hipoplasia dental:

## PREGUNTA 5

### ORIGEN GEOGRÁFICO:

1. Aguascalientes
2. Baja California Norte
3. Baja California Sur
4. Campeche
5. Coahuila
6. Colima
7. Cuernavaca
8. Chiapas
9. Chihuahua
10. Distrito Federal
11. Durango
12. Estado de México
13. Guanajuato
14. Guerrero
15. Hidalgo
16. Jalisco
17. Michoacán
18. Morelos
19. Nayarit
20. Nuevo León
21. Oaxaca
22. Puebla
23. Querétaro
24. Quintana Roo
25. San Luis Potosi
26. Sinaloa
27. Sonora
28. Tabasco
29. Tamaulipas
30. Tlaxcala
31. Tuxtla Gutierrez
32. Yucatán
33. Zacatecas

## ANEXO 2.- ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

### PROTOCOLO BLEO CHOP

BLEOMICINA	○	○	○	
CICLOFOSFAMIDA	△	△	△	○
ADRIAMICINA	□	□	□	△
VINCRISTINA	◇	◇	◇	□
PREDNISONA	□	□	□	◇
SEMANA	0	3	2	3

BLEO 4 mg/m<sup>2</sup> IV DIRECTO  
 ADR 45 mg/m<sup>2</sup> IV DIRECTO  
 CFX 600 mg/m<sup>2</sup> IV DIRECTO  
 VCR 2 mg mg/m<sup>2</sup> IV DIRECTO  
 PDN 120 mg/m<sup>2</sup> VO por 5 días  
 Esquema cada 21 días x 6 cursos

### ESQUEMA VP-ARA C

ARA-C	□		
VP 16	∕	∕	∕
DIA	0	1	2

PROYOCOLO VLB-PDN-CLORAMB-MTX

Methotrexate								◇	◇	◇	◇	◇
Clorambucil												
Vinblastina	*	*	*	*	*	*	*	*				
Prednisona	⊖⊖ ⊖⊖											
												Etc
Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Pdn: 50 mg/m<sup>2</sup> vía oral diario x 6 semanas, disminuir progresivamente a partir de la sexta semana

VLB: 6 mg/m<sup>2</sup> iv directo semanal x 7 dosis

CLB: 0.1 mg/kg/día vía oral hasta completar 12 meses inicia semana 7

MTX 40 mg/m<sup>2</sup> vía oral semanal x 12 meses inicia 7ª semana

Sueodreinducción: A partir de la 8ª semana cada 6 semanas hasta completar 12 meses con VLB 6 mg/m<sup>2</sup> iv PDN 50 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 60 mg/día ), diario x 14 días.