

112415



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIDADES MEDICAS  
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA PEDIATRICA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

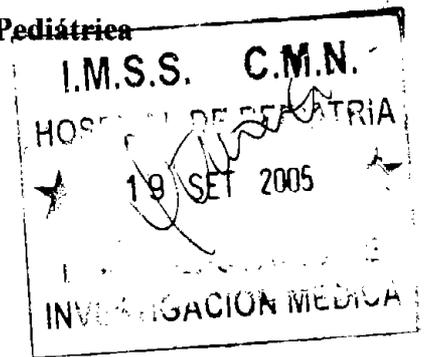
*[Handwritten signature]*

**PROTOCOLO DE TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA:**

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON  
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI  
DE 1994-2004**

**PRESENTA:  
Dra. Imelda Zapata Sosa  
Residente del segundo año del curso de Oncología Pediátrica**

**TUTOR:  
Dr. Hugo Rivera Márquez  
Jefe del servicio de Oncología Pediátrica**



*[Handwritten signature]*  
0343008

*[Handwritten signature]*



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES  
CONSEJO DE ENSEÑANZA SUPERIOR  
NOMBRE Imelda Zapata Sosa

FECHA 20/Sept/23  
FIRMADO [Signature]

# INDICE

1. RESUMEN

2. ANTECEDENTES

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. OBJETIVOS

5. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS

6. DISCUSION

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFIA

9. GRAFICAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. H. H.', is located in the bottom right corner of the page.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI DE 1994-2004.

**Zapata-Sosa I, Rivera-Márquez HF.**

**Lugar de Realización:** Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Introducción:** la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) constituye un grupo de enfermedades caracterizado por proliferación clonal en un tejido, de células con rasgos similares a la célula de Langerhans.

El pico de incidencia se presenta entre 1 y 4 años de edad. En México representa el 1.5% de todos los niños reportados con enfermedades malignas. Su origen y patogénesis se basa en: clonalidad, proceso reactivo a una infección viral, y proliferación y daño mediado por citocinas. Las formas de presentación clínica son muy variadas. El diagnóstico es histopatológico. El tratamiento es la resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia. El pronóstico varía de acuerdo a la presentación clínica. Se reporta una sobrevida global del 90%.

**Objetivos:** 1. Identificar las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis Clase I atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1994 al 2004. 2. Determinar la sobrevida global y libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1994 al 2004.

**Sujetos, material y métodos:** Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I. Se incluirán a todos los pacientes de ambos sexos con edad al diagnóstico menor de 7 años, con diagnóstico de certeza de Histiocitosis Clase I establecido por el servicio de Patología durante el periodo comprendido entre Enero de 1994 a Diciembre del 2004, y que hayan sido atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica. Se registrarán las características clínicas presentes al momento del diagnóstico, (ANEXO 1), se integrarán a una base de datos y finalmente se realizará el análisis mediante estadística descriptiva y la sobrevida se determinará mediante el método kaplan y Meier.

**Resultados:** Se registraron un total de 39 pacientes, 19 fueron del sexo femenino y 20 del sexo masculino, la relación masculino:femenino fue de 1.05:1. La enfermedad se encontró más frecuentemente en el grupo de 2 y 10 años de edad. A 29 pacientes se les documentó enfermedad multisistémica que corresponde al 74.4% de los pacientes y al 10% de pacientes se les documentó enfermedad localizada, lo que corresponde al 25.6% de pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: afección ósea en el 87% de los pacientes, piel y membranas mucosas en el 51.2%, las manifestaciones pulmonares en el 10.3%, manifestaciones hepáticas en el 35.9%, esplenomegalia en el 35.9% de pacientes e involucro hipofisario en el 41% de los pacientes, los síntomas generales en el 46% de pacientes. Respecto al tratamiento recibido el esquema más frecuentemente indicado fue a base de inducciones con VBL semanal a 6mg/m<sup>2</sup> por 6-9 dosis, con PDN a 60mg/m<sup>2</sup>, seguida de pseudoreinducciones cada 6 semanas con VBL a 6mg/m<sup>2</sup> y PDN a dosis de 60mg/m<sup>2</sup> por 14 días en el 80% de pacientes, seguido de mantenimiento con clorambucil a 2mg/m<sup>2</sup> y MTX a 45mg/m<sup>2</sup> semanal, tratamiento que se indicó como primera opción en el 56% de los pacientes. Se reportaron el 13% de muertes, las causas más frecuentes de muerte fueron acidosis metabólica, neumonía, choque cardiogénico, falla orgánica múltiple y hemorragia intracraneal. La sobrevida global fue del 94% a 5 años.

**Conclusiones:** la Histiocitosis de células de Langerhans presenta sintomatología muy variada como manifestación inicial de la enfermedad, haciendo de su diagnóstico una situación compleja. así mismo la evolución de la enfermedad es tan variada y va desde la afección localizada con buen pronóstico hasta la multisistémica con sus complicaciones tanto por evolución como por manejo<sup>1,2,22</sup>, llevando el curso de la enfermedad hacia la cronicidad.

**Palabras clave:** histiocitosis de células de Langerhans, sobrevida, características clínicas.

# 1. ANTECEDENTES

Las histiocitosis comprenden un grupo de desórdenes proliferativos, reactivos o neoplásicos, de las células del sistema fagocítico-mononuclear y del sistema de células dendríticas.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Literalmente significa un incremento en el número de histiocitos o células del sistema fagocítico-mononuclear que se originan en la médula ósea, y se refiere a dos tipos de células: 1) macrófagos, célula procesadora de antígeno; y 2) célula dendrítica, célula presentadora de antígeno.

Los histiocitos, derivan de la médula ósea y desarrollan su fenotipo característico bajo la influencia de citocinas tales como el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (FSC-GM), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y las interleucinas (IL) 2, 3 y 4.<sup>3, 4</sup>

Paradójicamente aunque el diagnóstico y tratamiento son frecuentemente relegados al Oncólogo Pediatra, la mayoría de las histiocitosis no son enfermedades malignas.<sup>5, 6, 7</sup>

La sociedad Internacional del Histiocito ha propuesto un sistema de clasificación de las Histiocitosis de la infancia, agrupándola en tres grandes grupos<sup>5, 7, 8, 9</sup>

<b>CLASE I</b>	<b>CLASE II</b>	<b>CLASE III</b>
<b>Histiocitosis de células de Langerhans</b>	<b>Histiocitosis de fagocitos mononucleares diferentes a las células de Langerhans:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome hemofagocítico asociado a infección</li> <li>• Linfocitosis hemofagocítica familiar</li> <li>• Histiocitosis con linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai Dorman)</li> <li>• Xantogranuloma Juvenil</li> </ul>	<b>Desórdenes histiocíticos malignos verdaderos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia monocítica aguda (FAB M5)</li> <li>• Histiocitosis maligna</li> <li>• Linfoma histiocítico verdadero</li> </ul>

## HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL), no se considera una enfermedad neoplásica pero sí proliferativa, secundaria a un defecto de inmunorregulación, es un desorden raro, en el cuál las lesiones contienen células con características similares a la Célula de Langerhans de la epidermis.<sup>2, 3</sup> Las células de Langerhans se localizan primariamente en la epidermis, en el epitelio bucal, vaginal y del pulmón. Representan el 1-2% de todas las células epidérmicas y juegan un papel crítico en la vigilancia inmunológica.

El primer caso de HCL fue reportado en 1893 por Hand y se caracterizó por una triada compuesta de defectos en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida; posteriormente, Schuller (1915) reportó 3 casos y Christian (1919) un caso. En 1924 y 1933, Letterer y Siwe reportaron casos con compromiso óseo y de otros órganos como piel, pulmón, hígado, bazo y ganglios. Por ésta razón a la forma multisistémica diseminada y aguda de HCL se le denominó Enfermedad de Hand-Schuller-Christian, y a la forma multifocal, progresiva y crónica enfermedad de Letterer-Siwe. Luego se describieron otras dos formas, una benigna y localizada llamada granuloma eosinófilo, y una congénita y autolimitada descrita por Hashimoto-Pritzker.<sup>5, 7, 10</sup>

Más adelante en 1953 Lichtestein, fué el primero en reconocer las características clínicas y patológicas de ésta enfermedad. Propuso agruparlos bajo el término de Histiocitosis X. La letra X se usó porque no se conocía la naturaleza de ésta enfermedad.<sup>5,7</sup>

En 1973 Nezelof y colaboradores reportaron que las lesiones de la Histiocitosis X eran el resultado de la proliferación y diseminación de células histiocíticas normales, las células de Langerhans, consecuentemente el término fue cambiado a Histiocitosis de Células de Langerhans.<sup>5,7</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

La histiocitosis de células de Langerhans puede presentarse en recién nacidos y en niños mayores, inclusive se han descrito casos en edad adulta, el pico de incidencia se presenta entre 1 y 4 años de edad, con una media de 1.8 años de edad. Excluyendo los pacientes con lesión ósea solitaria, el 70% de los casos se presentan antes de los 2 años de edad.<sup>9 10</sup>

En EUA existen reportes en la edad pediátrica y se ha estimado una incidencia de 2-5 por millón por año. En México representa el 1.5% de todos los niños registrados con enfermedades malignas. La frecuencia reportada en ambos sexos es similar, con un ligero predominio en el sexo masculino que en el femenino, con una relación 2:1.<sup>1,5,7,10,11</sup>

## **PATOLOGIA**

La célula de Langerhans (CL) mide 12 micras de diámetro, el citoplasma es moderadamente homogéneo y rosado. El núcleo generalmente está lobulado con un patrón granular de cromatina irregular, y de uno a tres nucleolos pequeños.<sup>1,2,5,7</sup>

La lesión básica está formada por colecciones de células de Langerhans, células indeterminadas, células Interdigitantes y macrófagos acompañados por linfocitos  $\bar{T}$  con un número variable de histiocitos gigantes multinucleados y eosinófilos. Los granulocitos y las células plasmáticas, cuando están presentes, son considerados reactantes. Los estudios especiales demuestran la presencia de gránulos de Birbeck que son gránulos trilaminares que derivan de la membrana plasmática de la CL, que por microscopio electrónica expresan el antígeno CD1a en la superficie celular y son necesarios para el diagnóstico definitivo de la histiocitosis de células de Langerhans, al igual que la proteína S-100.<sup>2,5,7</sup>

## **ETIOLOGIA Y PATOGENESIS**

Su etiología es desconocida, y se ha especulado un origen infeccioso, genético o inmunológico, siendo factible que estén implicados más de un mecanismo. Algunas

evidencias sugieren que el desorden es una manifestación de una estimulación inmunológica de una célula presentadora de antígeno normal, la célula de Langerhans, que continúa proliferando de forma descontrolada, resultando en una acumulación y proliferación de éstas células.<sup>11, 12, 13</sup>

Una hipótesis basada en estudios inmunológicos considera que se trata de un desorden neoplásico clonal, derivado de mutaciones somáticas que inducen la proliferación de CL o de sus precursores en la médula ósea y otros órganos, aunque no se han encontrado rearreglos clonales en el gen del receptor de Linfocitos T(LT).<sup>1</sup>

Otra hipótesis postula que puede haber una proliferación no neoplásica de células de Langerhans secundaria a la activación exagerada o no controlada de citocinas, ya que se han encontrado niveles incrementados de FSC-GM, FNT  $\alpha$  e IL-2, IL-11 y Factor Inhibidor de Leucemia, o reactiva a una infección de tipo viral, pues se ha detectado DNA del herpes virus tipo 6 en algunos casos. Además, parece existir un desorden en la regulación inmune como lo demuestran casos de HCL asociada con inmunodeficiencias sistémicas como hipogamaglobulinemia, disminución de la respuesta de linfocitos T a mitógenos, disminución de LT supresores y disminución de la citotoxicidad mediada por monocitos y dependiente de anticuerpos. Finalmente, se han informado algunos casos familiares de HCL en hermanos y gemelos y se ha demostrado una asociación significativa con HLA-B7 que permite suponer la existencia de una susceptibilidad genética aumentada a la disregulación inmune ante diferentes estímulos.<sup>1, 5, 7, 12</sup>

## **CUADRO CLINICO**

El cuadro clínico es inespecífico, y los pacientes pueden presentar desde manifestaciones localizadas y asintomáticas, tal como una lesión lítica solitaria diagnosticada de forma incidental en una radiografía obtenida por otra razón, hasta afección sistémica caracterizada por síntomas generales, manifestaciones hipofisarias como diabetes insípida, otitis crónica, retraso en el crecimiento o en raras ocasiones como una masa intracerebral ocupativa. Esta variedad en la presentación clínica puede hacer que el diagnóstico de HCL sea difícil.<sup>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>

A continuación se describen la gran variedad de manifestaciones clínicas

## **HUESO**

Las lesiones óseas se presentan en el 80-100% de los pacientes, principalmente en niños mayores y adultos jóvenes.

El aumento de volumen doloroso es la causa más frecuente de consulta en pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans localizada. Aunque también se ha descrito dolor de extremidades secundario al trauma. Los huesos más frecuentemente involucrados son: el cráneo (49% de los casos), los huesos largos y los huesos planos.<sup>1,4,5,7</sup>

Existe predilección por los sitios hematopoyéticamente activos. Otras localizaciones comunes son el fémur, pelvis, tibia, escápula, mandíbula, húmero, vértebras y costillas los huesos más pequeños de las manos y pies es raro que estén involucrados.

Las lesiones óseas líticas con o sin borde escleral son las manifestaciones radiológicas más comunes y se presentan en el 80-95% de los niños.<sup>11 12 14 15</sup>

Las posibles complicaciones de las lesiones osteolíticas dependen de la localización. Existen otras manifestaciones que pueden presentarse en forma común con las lesiones óseas, cuando las regiones del oído son involucradas, el hueso mastoideo puede simular una mastoiditis, el involucro periorbitario puede producir proptosis; y el involucro vertebral de la Histiocitosis de células de Langerhans puede producir compresión y colapso del cuerpo vertebral. En algunos casos las lesiones osteolíticas se han asociado a hipercalcemia maligna.<sup>12, 13, 14 15</sup>

La otitis persistente, refractaria a tratamiento común, acompañada de dermatitis, puede sugerir el diagnóstico. Más frecuentemente las manifestaciones dentales, la gingivitis hipertrófica y la pérdida de piezas dentales sugieren afección mandibular.<sup>5,7,15</sup>

## **PIEL**

Las lesiones cutáneas están presentes en más del 80% de los pacientes con enfermedad diseminada y en 30% de los pacientes con enfermedad localizada. Y como único sitio de afección en el 10% de los casos, particularmente en el sexo masculino.

Frecuentemente se afectan zonas intertriginosas por ejemplo la región axilar y la región lumbosacra.

El 50% de los pacientes se pueden presentar con una diversidad de presentaciones clínicas: erupciones papulares parecidas a la seborrea, lesiones petequiales y purpúricas, lesiones papulares parecidas a xantomas, piel bronceada, úlceras mucocutáneas o rash. La piel de cabeza y cuello, tronco, extremidades y zonas intertriginosas como la región axilar y lumbosacra están frecuentemente involucradas.<sup>13, 15, 16, 17</sup>

En algunas ocasiones el compromiso aislado puede manifestarse como dermatitis seborreica y puede retardar el diagnóstico.<sup>5, 7</sup>

Se ha observado que en los pacientes menores de 1 año la lesión dermatológica se presenta como la más frecuente, seguida de la lesión de hueso y la infiltración al sistema fagocítico-mononuclear. Por tal razón el médico debe tener en cuenta éste diagnóstico dentro de la clínica del lactante enfermo con afección a piel. Es relevante la observación que este grupo de pacientes de alto riesgo tiene manifestaciones cutáneas extensas y nunca localizadas a un sitio específico.<sup>16</sup>

### **GANGLIOS LINFATICOS**

El crecimiento ganglionar se reporta en menos del 10% de pacientes, y puede formar parte de enfermedad diseminada o de enfermedad localizada que afecta a piel y hueso adyacente. Los ganglios más frecuentemente afectados son los ganglios cervicales. Este crecimiento puede ser masivo<sup>1, 3, 6</sup>

### **MEDULA OSEA**

La pancitopenia es común en pacientes con enfermedad diseminada, pero en la mayoría de los casos la infiltración masiva por células de Langerhans puede no estar presente, aunque la infiltración a médula ósea se ha reportado en diferentes grados, la disfunción del sistema hepatopoyético no siempre está presente. En el estudio LCH-1, en el 18% de los pacientes con enfermedad multisistémica se documentó infiltración a médula ósea, comparado con 33% que presentó disfunción del sistema hematopoyético.<sup>3, 6</sup>

## HIGADO

El crecimiento hepático es más común en pacientes con enfermedad diseminada, pero la fisiopatogenia no está completamente clara. Se atribuye al crecimiento de ganglios portahepáticos. Pudiendo producir cirrosis biliar. La hiperreactivación del sistema inflamatorio incluyendo al sistema reticuloendotelial puede ocurrir, usualmente se observa hiperplasia de células de Kupffer. La infiltración por células de Langerhans, puede documentarse en algunos casos y en algunos casos pudiera contribuir a la hepatomegalia. En ocasiones el proceso puede progresar a colestasis leve, a infiltración portal y a colangitis, la insuficiencia puede ser secundaria a fibrosis hepática y cirrosis biliar.<sup>1, 3, 5, 6, 7</sup>

## BAZO

El crecimiento del bazo se ha reportado en el 5% de los pacientes y en enfermedades refractarias, puede contribuir a citopenias. Aunque la esplenectomía no está indicada como parte del tratamiento de la HCL, en algunos casos seleccionados estaría indicada la resección quirúrgica del bazo, lo anterior disminuiría la necesidad de transfusiones sanguíneas. En raras ocasiones el bazo puede sufrir ruptura y producir la muerte en niños con HCL.<sup>3, 5, 6, 7</sup>

## PULMON

El compromiso pulmonar se observa hasta en un 50% de los niños. Se ha observado frecuentemente en pacientes con enfermedad multisistémica, se ha documentado más frecuentemente en adultos, pero también ha sido reportado en niños a diferentes edades y puede manifestarse con datos de dificultad respiratoria como taquipnea, disnea, retracción xifoesternal y tos persistente. La evaluación funcional en tales niños ha mostrado disminución en la distensibilidad pulmonar. La imagen radiológica consiste en infiltrado intersticial micronodular difuso, en etapas tempranas y en tales casos el

documentar en forma invasiva la HCL no es necesario. Los niños con Histiocitosis de Células de Langerhans pueden desarrollar insuficiencia respiratoria crónica, con imagen radiológica de quistes o bulas, que se conoce también como imagen en panal de abejas. El neumotórax espontáneo puede ocurrir por ruptura de las bulas. Puede ocurrir también fibrosis pulmonar secundaria.<sup>1,3,5,6</sup>

## **TRACTO GASTROINTESTINAL**

La afección gastrointestinal es poco frecuente en la infancia. Aunque puede presentarse en algunos niños con enfermedad diseminada. El signo más común es "falta de ganancia ponderal", el cual es causado por malabsorción. Otros síntomas incluyen vómito, diarrea con o sin sangre y enteropatía perdedora de proteínas. El diagnóstico de compromiso gastrointestinal puede realizarse sólo por evidencia radiológica de áreas estenóticas pero también por biopsia intestinal.<sup>1,3,7</sup>

## **SISTEMA ENDOCRINO**

La diabetes insípida es la endocrinopatía más común, puede ocurrir como manifestación inicial o durante la enfermedad. En la mayoría de los casos el tiempo medio al diagnóstico es de 10-12 meses después del inicio de la enfermedad. Y se presenta más frecuentemente cuando existen lesiones en cráneo o cuando existe enfermedad extraósea.<sup>1,3,5,7</sup>

El retardo en el crecimiento es poco frecuente en la presentación de HCL, pero puede ocurrir como secuela tardía en algunos pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, o puede ser secundario a corticoterapia o al síndrome de malabsorción. La deficiencia de hormona tiroidea puede ocurrir también como componente de falla de la hipófisis anterior, aunque también se ha reportado infiltración por histiocitosis de células de Langerhans en algunos pacientes. De éstos algunos tuvieron enfermedad localizada y fueron tratados con cirugía, mientras que algunos que tuvieron infiltración tiroidea como parte de enfermedad sistémica su evolución fué fatal.<sup>1,3,5,6,7</sup>

## **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

El involucro a SNC es raro, aunque se ha descrito hipertensión intracraneal y convulsiones, pero éstas son raras. Ataxia progresiva, disartria, nistagmus, disdiadococinesia, disfagia, visión borrosa y parálisis de los nervios craneales también se han descrito.<sup>14 15 18 19</sup>

## **SITIOS INUSUALES**

El tracto genital femenino puede estar involucrado, se han descrito también masa perirrenal que produce obstrucción del uréter, e involucro ureteral bilateral. Y la presencia de pseudoaneurisma de la arteria carótida externa también se reportó en una niña.<sup>3</sup>

## **CONDICIONES ASOCIADAS**

Las enfermedades intercurrentes incluyen encefalopatía no clasificada, enfermedad de Hirschprung, enfermedad de Von Willebrand, miastenia, displasia renal unilateral multicéntrica, valvas uretrales posteriores, displasia fibrosa y fístula intestinal.<sup>3</sup>

## **DIAGNOSTICO**

A todo paciente en quien se sospeche HCL se le deben realizar como paraclínicos básicos una biometría hepática completa, química sanguínea y radiografía de tórax, cráneo, huesos largos y dependiendo de los hallazgos se solicitará tomografía de tórax, abdomen y cráneo, pruebas de función pulmonar y aspirado de médula ósea.<sup>1, 5, 7</sup>

Los criterios para el diagnóstico definitivo de Histiocitosis de Células de Langerhans, fueron recomendados en 1987 por la Sociedad del Histiocito, éstos se resumen a continuación:

- observación de las células de Langerhans en el estudio histopatológico de rutina con hematoxilina y eosina por microscopio de luz
- positividad de éstas células para proteína S100 y CD1a mediante tinciones de inmunohistoquímica

- y la presencia de gránulos de Birbeck en las células afectadas por microscopio electrónica.<sup>1,3,5,7,20</sup>

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis fúngica o bacteriana, enfermedad de Rosai-Dorfman, Linfoma y Enfermedad por arañazo de gato.<sup>2,3</sup>

## CLASIFICACION

Ha sido posible clasificar a la enfermedad en:

- **Enfermedad localizada:** y ésta a su vez a la que compromete un **sitio único** que se caracteriza por lesiones óseas simples, enfermedad aislada de piel o ganglios linfáticos. Y la que afecta a **sitios múltiples:** lesiones óseas múltiples, involucro ganglionar regional múltiple.<sup>23</sup>
- **Enfermedad mulsisistémica:** en donde existe involucro multiorgánico con o sin disfunción.<sup>23</sup>

## PRONOSTICO

La HCL no tratada puede tener un curso variable, se puede resolver espontáneamente o puede diseminarse y comprometer la función de órganos vitales. En 1975 Lahey introdujo el concepto de **disfunción orgánica** como un indicador pronóstico basado en la revisión de 83 pacientes que recibieron quimioterapia por el Grupo de Estudio del Cáncer Infantil.<sup>1,3,5,7,21</sup>

Para considerar disfunción pulmonar se incluía la presencia de tos, taquipnea o disnea o ambos, cianosis, neumotórax o derrame pleural atribuible a la enfermedad o a infección agregada.

La disfunción hepática requería uno o más de lo siguiente: hipoproteïnemia, edema, ascitis e hiperbilirrubinemia y para el sistema hematopoyético: anemia (no causada por

deficiencia de hierro o infección sobreagregada), leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. La presencia de células de Langerhans en MO no se consideró como evidencia de disfunción.<sup>10, 21</sup>

Se definieron 3 grupos de riesgo:

- pacientes de **bajo riesgo** : se definieron como aquéllos pacientes mayores a 2ª sin disfunción orgánica. Así como los candidatos por completo a resolución de la enfermedad con o sin quimioterapia.
- el segundo grupo fue de **riesgo intermedio** comprendiendo un tercio de los pacientes, fueron aquellos niños menores de 2ª de edad sin disfunción orgánica.
- el tercer grupo fue de **alto riesgo** comprende los niños menores de 2ª pero con disfunción orgánica.<sup>21, 5, 7</sup>

La mortalidad es mayor en los menores de 2 años con enfermedad multisistémica (55-60%) y en quienes tuvieron una respuesta desfavorable a la quimioterapia inicial, mientras la mayoría de los niños mayores de 3 años logran sobrevivir.

La supervivencia global de la enfermedad se sitúa en torno al 90%. Se precisa seguimiento a largo plazo de los niños afectados de HCL en cualquiera de sus formas, dado el riesgo de diseminación o recidiva.<sup>22</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la Histiocitosis de Células de Langerhans en los últimos 50 años refleja los cambios en los conceptos de la enfermedad. Hace 50 años se creía que la enfermedad era de origen infeccioso y el tratamiento incluía antibióticos. En las décadas de los 60 y 70s se consideró que era una enfermedad maligna y el tratamiento era con agentes citotóxicos simples o múltiples. En la década de los 80s se cambió el concepto y se consideró que era una enfermedad inmunológica y que respondía a Hormona Tímica.<sup>23</sup>

A mediados de los 80s se creó la Sociedad Internacional del Histiocito, se establecieron los criterios diagnósticos y la evaluación clínica y de laboratorio. En la década de los 90s

hubo también cambios, se introdujo el concepto del papel que ejercen las citocinas y los hallazgos de que las células de la HCL muestran clonalidad.<sup>23</sup>

Los estudios han demostrado la eficacia de una variedad de agentes quimioterapéuticos, como monoterapia o en combinación. Estos agentes incluyen: clorambucil, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, etopósido, mercaptopurina, metotrexate, mecloretamina, procarbazona, vinblastina y vincristina, todos con o sin corticoesteroides. Estas drogas han demostrado ser efectivas en el 50-60% de los pacientes tratados.<sup>20 23 24 25 26.</sup>

La diabetes insípida puede ser tratada con desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina)<sup>3, 5, 8</sup>

Actualmente el tratamiento está basado en la severidad y la historia natural de la enfermedad, más que en el conocimiento de la patogénesis, y va a depender de la extensión de los órganos involucrados.

**En La Histiocitosis de Células de Langerhans Localizada:** el curso clínico generalmente es benigno y la remisión espontánea es común.

El tratamiento puede no ser necesario en la mayoría de los casos, en lactantes, las lesiones desaparecen espontáneamente. El primer paso en el tratamiento es aplicar esteroides tópicos, si las lesiones no responden, se debe continuar con quimioterapia sistémica leve.

Las lesiones óseas tienden a resolverse espontáneamente en un periodo de meses o años. La biopsia de las lesiones es necesaria para confirmar el diagnóstico y pueden curarse con o sin legrado. Los criterios para el tratamiento adicional incluyen: dolor intenso, deformidades o discapacidades, tales como alteración en el crecimiento, fractura, alteración en el oído (involucro del hueso temporal) o pérdida de los dientes permanentes (enfermedad de la mandíbula o maxilar).<sup>3, 5, 23</sup>

El tratamiento utilizado para enfermedad localizada que afecta múltiples sitios y enfermedad multisistémica en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es el siguiente :

- INDUCCION: vinblastina semanal a dosis de 6mg/m<sup>2</sup> por 6 dosis y prednisona a dosis de 40-60mg/m<sup>2</sup> por 6 semanas con reducción de la dosis en las últimas 2 semanas.
- REINDUCCIONES cada 3 meses con vinblastina semanal por 3 semanas y Prednisona por 3 semanas a las mismas dosis que en la inducción.
- MANTENIMIENTO con chlorambucil a dosis de 2.5mg/m<sup>2</sup> vía oral por 3 semanas y methotrexate a dosis de 40mg/m<sup>2</sup> vía oral por semana.
- El tratamiento se continúa por 1 año.

Un gran número de niños no responden al tratamiento leve, y se debe considerar un esquema de quimioterapia de segunda línea.

Se ha intentado el uso de ciclosporina, debido a que disminuye la producción de citoquinas, observando buena respuesta clínica. Su importancia radica en que se puede combinar con Quimioterapia leve.<sup>7,23</sup>

Otro tratamiento que se encuentra en fase de experimentación es el trasplante de médula ósea que debe considerarse en casos severos, que no responden a quimioterapia sistémica. Dentro de los nuevos agentes más prometedores parece ser el uso de la 2'clorodeoxiadenosina que es citotóxica y actúa contra los monocitos además de su efecto linfocitotóxico. Ha sido efectiva particularmente en adultos en pacientes con HCL refractaria o recurrente, sin embargo se deben realizar más estudios. En 1987 Jacobson publicó la utilidad del alfa-interferón en el tratamiento de HCL Finalmente los anticuerpos monoclonales contra CD1a están siendo investigados.<sup>1, 3, 5, 7, 16, 20</sup>

## SEGUIMIENTO Y SECUELAS

La calidad de vida de los pacientes con HCL, dependerá de las secuelas del daño orgánico producido por la enfermedad y del tratamiento instaurado.

En los escasos estudios publicados al respecto, se informan un 30-50% de pacientes con secuelas como deterioro intelectual, síntomas neurológicos, anormalidades endócrinas (tales como diabetes insípida y alteraciones en el crecimiento) y alteraciones ortopédicas. No existe evidencia que el tratamiento prolongado prevenga éstas secuelas, con la posible excepción de la diabetes insípida. El tratamiento antineoplásico puede producir segundas neoplasias en menos del 5% de los pacientes..<sup>23</sup>

Es importante que los niños con Histiocitosis de Células de Langerhans reciban tratamiento en centros con experiencia en éste tipo de Patologías como es el caso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Debido a que las formas de presentación son muy variadas, pues casi todos los órganos o sistemas pueden verse afectados y el tratamiento debe adaptarse a la localización y extensión de las lesiones. También es importante recalcar que las manifestaciones clínicas se han usado como criterios pronósticos y es importante evaluar si en nuestro medio el empleo de éstos criterios como factor pronóstico continúan vigentes. Se requiere también seguimiento a largo plazo debido al potencial riesgo de recaída. Para optimizar el tratamiento es necesario realizar ensayos clínicos grandes, prospectivos y aleatorizados, la base para éstos estudios pueden ser estudios descriptivos como el presente estudio.

## 2. JUSTIFICACION

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud. En el momento actual es la causa más importantes de muerte por enfermedad en el grupo 5-14<sup>a</sup>. A medida que se ha logrado mejoría en las tasas de sobrevivida de estos pacientes, aumenta el número de sobrevivientes de cáncer durante la niñez y de acuerdo a cálculos en Estados Unidos en estos momentos 1 de cada 100 adultos jóvenes entre 20 y 29 años de edad son sobrevivientes de cáncer. El total de ingresos durante el año 2004 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI fue de 4 979 pacientes, de los cuáles el 18.2% correspondieron al servicio de Oncología, ocupando el cáncer el primer lugar como causa de hospitalización médica en nuestro hospital .

Aunque la Histiocitosis de Células de Langerhans no es una neoplasia maligna verdadera, el estudio y tratamiento en nuestro medio generalmente es llevado a cabo por el Oncólogo Pediatra. Es un grupo de desórdenes clínicos que se presentan en niños, que desde las primeras publicaciones ha representado dificultad para el diagnóstico y tratamiento, debido a que las formas de presentación clínica son muy variadas, ya que casi todos los órganos o sistemas pueden verse afectados El describir las características clínicas en éste grupo de pacientes puede ser útil tanto para el Pediatra como para el Oncólogo Pediatra, ya que se han utilizado como factores pronóstico. El pronóstico en éstos pacientes ha mejorado de forma continua en relación al estudio integral de los mismos que permite seleccionar la mejor modalidad de tratamiento con la menor toxicidad. Por lo que también es importante evaluar la sobrevivida.

Existen en México estudios publicados en relación a Histiocitosis Clase I, sin embargo no existe ningún estudio realizado en nuestro Hospital. Por lo que surge la necesidad de conocer la experiencia del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el manejo de ésta enfermedad.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se cuenta con bases de datos confiables a nivel nacional en relación a tumores malignos en edad pediátrica y específicamente para Histiocitosis clase I, no se cuenta con estadísticas confiables. Para la creación de los mismos se requiere de estudios descriptivos a nivel institucional, los cuáles a su vez son básicos para el desarrollo de futuros protocolos de tipo experimental.

La sobrevida de los pacientes pediátricos con histiocitosis está influenciada por algunas características clínicas al momento del diagnóstico, así como por el tratamiento empleado y la presencia de complicaciones. En nuestro Hospital no se cuenta con estudios en los últimos años que describan las características clínicas de ésta enfermedad y que evalúen qué factores influyen para una mayor o menor sobrevida. Por lo tanto en el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis Clase I, atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI del 1994 al 2004?

¿Cuál es la sobrevida global y libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1994 al 2004?

#### **4. OBJETIVOS:**

1. Identificar las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1994 al 2004.
2. Determinar la sobrevida global y libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1994 al 2004.

## 5. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Se realizó una cohorte retrospectiva en el Hospital de Pediatría del centro Médico Nacional SigloXXI. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis clase I de acuerdo a los registros del servicio de Oncología, se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos con edad al diagnóstico menor de 16<sup>11</sup> meses, con diagnóstico de certeza de Histiocitosis clase I establecido por el servicio de Patología durante el periodo comprendido entre Enero de 1994 a Diciembre del 2004, y que fueron atendidos en el servicio de Oncología, pacientes que hayan continuado el tratamiento por el servicio de Oncología de éste Hospital y pacientes que contaran con expediente clínico completo. Se excluyeron los pacientes que abandonaron tratamiento, sólo para el análisis de sobrevida.

Se registraron las características clínicas presentadas al momento del diagnóstico, así como la edad, sexo, presentación clínica, sitio primario, disfunción orgánica, tipo de tratamiento, respuesta al tratamiento, presencia de recaídas y estado actual.

Se integraron a una base de datos y finalmente fueron analizados en el programa SPSS versión 10, mediante estadística descriptiva y análisis de sobrevida global y libre de enfermedad con el método actuarial.

## 6.RESULTADOS

Se registraron un total de 45 pacientes en el periodo de estudio de 10 años, siendo solo 39 expedientes los que se encontraron completos para realizar el análisis. (Gráfica 1),

De los 39 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se encontró que la distribución por sexo fue de 19 pacientes del sexo femenino y 20 pacientes del sexo masculino (Gráfica 2). Con una relación masculino :femenino de 1.05:1.

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	19	51%
FEMENINO	20	49%
TOTAL	39	100%

En relación a la distribución por grupo etáreo 22 pacientes fueron menores a 2 años de edad, 15 entre 2 y 10 años de edad y 2 pacientes fueron mayores a los 10 años de edad (Tabla y Gráfica 3).

TABLA 3. Distribución de pacientes por grupo de edad.

<b>GRUPO ETAREO</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>MENOS DE 2 AÑOS</b>	<b>22</b>	<b>56%</b>
<b>ENTRE 2 Y 10 AÑOS</b>	<b>15</b>	<b>39%</b>
<b>MAYOR DE 10 AÑOS</b>	<b>2</b>	<b>5%</b>

Por otra parte se realizó también distribución de los pacientes por área geográfica, obteniendo que la mayor incidencia de pacientes pertenecieron al Distrito Federal con un número de 19 casos, en segundo lugar figuran los estados de estado de Chiapas y Acapulco con 5 casos, posteriormente Querétaro con 3 casos, Veracruz con 2 casos y en último lugar los estados de Morelos y Oaxaca .

Se encontró que el 28.2% de los pacientes al diagnóstico se encontraron por debajo de la percentila 3.

A 29 pacientes se les documentó enfermedad multisistémica que corresponde al 74.4% de los pacientes y al 10% de pacientes se les documentó enfermedad localizada, lo que corresponde al 25.6% de pacientes.

Referente a las manifestaciones clínicas : la sintomatología general se reportó en el 53.8% de los pacientes y dentro de éstos; la fiebre como única manifestación se encontró en el 17.7% de los pacientes, fiebre e irritabilidad en el 10.3% de los pacientes, la presencia de hiporexia, astenia y adinamia se encontró en el 7.7% de los pacientes.

El involucro a hueso se encontró en el 87% de los casos, y la manifestación principal fue la presencia de lesiones líticas a nivel de cráneo, que fué el hueso más frecuentemente

afectado de forma aislada y en combinación con otros huesos, siguiendo en frecuencia los huesos largos y la afección a cuerpos vertebrales que se reportó en el 7% de los casos. La afección a piel y a membranas mucosas se observó en el 51.2% de los pacientes y dentro de éstas la manifestación clínica más frecuente fue la dermatitis seborreica que se observó en el 43.6% de los pacientes, las úlceras vulvares se reportaron en el 5.1% de los pacientes. Las manifestaciones pulmonares se observaron en el 10.3% de los pacientes, y las manifestaciones descritas fueron infiltrados radiológicos y datos de disfunción pulmonar, y lo más frecuentemente observado fue la combinación de ambos que se observó en el 7.7% de los casos. Las manifestaciones hepáticas se observaron en el 41% de los pacientes, en el 30.8% de los pacientes se documentó hepatomegalia como única manifestación y la disfunción hepática sólo en el 7.7% de los pacientes, en un paciente que corresponde al 2.6% de los pacientes se documentaron ambas manifestaciones, la esplenomegalia se encontró en el 35.9% de los pacientes, la linfadenopatía se reportó en el 38.4% de los pacientes y las regiones ganglionares más frecuentemente afectadas fueron la cervical en el 35.9% de los casos. La alteración hematopoyética se observó en el 41% de los casos, de los cuales 15 pacientes, que corresponde al 38.5% de los pacientes presentaron datos de disfunción hematopoyética, siendo la anemia y trombocitopenia las manifestaciones más frecuentes, aunque la infiltración a médula ósea sólo se reportó en el 15.4% de los pacientes. El involucro hipofisario se reportó en el 15.4% de los pacientes, siendo la diabetes insípida la más frecuente seguida de retraso en el crecimiento, algunos pacientes desarrollaron diabetes insípida durante el curso del tratamiento.

Los signos y síntomas misceláneos se observaron en el 51.2% de los pacientes de éstos los exoftalmos se observó en el 25% de los pacientes, seguido de la otorrea en el 40% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas se resumen en la siguientes tabla:

<b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Afección ósea</b>	<b>87%</b>
<b>Piel y membranas mucosas</b>	<b>51.2%</b>
<b>Manifestaciones pulmonares</b>	<b>10.3%</b>
<b>Manifestaciones hepáticas</b>	<b>41.3%</b>
<b>Linfadenopatía</b>	<b>38.4%</b>
<b>Esplenomegalia</b>	<b>35.9%</b>
<b>Alteración hematopoyética</b>	<b>41%</b>
<b>Involucro hipofisario</b>	<b>15.4%</b>
<b>Síntomas generales</b>	<b>46.5%</b>
<b>Signos y síntomas misceláneos</b>	<b>51.2%</b>

Se reportaron el 13% de muertes , la causas más frecuentes de muerte fueron acidosis metabólica, neumonía, choque cardiogénico, falla orgánica múltiple y hemorragia intracraneal

Respecto al tratamiento recibido el esquema más frecuentemente indicado fue a base de inducciones con VBL semanal a 6mg/m<sup>2</sup> por 6-9 dosis, con PDN a 60mg/m<sup>2</sup>, seguida de pseudoreinducciones cada 6 semanas con VBL a 6mg/m<sup>2</sup> y PDN a dosis de 60mg/m<sup>2</sup> por 14 días en el 80% de pacientes, seguidò de mantenimiento con clorambucil a 2mg/m<sup>2</sup> y MTX a 45mg/m<sup>2</sup> semanal , tratamiento que se indicó como primera opción en el 56% de los pacientes, los pacientes que no lograban respuesta completa o que presentaron recaídas se decidió cambio de esquema de quimioterapia, agregándose en el 15.4% de los pacientes el esquema CHOP, que incluye ciclofosfamida

a dosis de 600mg/m<sup>2</sup> por 1 dosis, epirrubicina dosis de 40mg/m<sup>2</sup>, VCR a dosis de 2mg/m<sup>2</sup> y prednisona a dosis de 60mg/m<sup>2</sup> por 7 días, a los pacientes que presentaban recaídas se les indicó otro esquema de tratamiento. A 1 pacientes sólo se le realizó legrado óseo y un paciente recibió radioterapia. El 23% de pacientes recibieron más de dos esquemas de tratamiento, el 10.3% de pacientes recibieron 3 esquemas de tratamiento y el 5% de pacientes recibieron más de 5 esquemas de tratamiento.

- El Estado actual de los pacientes es como sigue:

<b>ESTADO ACTUAL</b>	<b>PORCENTAJE DE PACIENTES</b>
<b>Sin actividad</b>	<b>74.4%</b>
<b>Enfermedad estable</b>	<b>7.7%</b>
<b>progresión</b>	<b>2.6%</b>
<b>defunción</b>	<b>12.8%</b>
<b>desconocido</b>	<b>2.6%</b>

La Sobrevida global fue de 94% a 5 años, se presentaron 5 defunciones (12.8%) de éstos el 60% fueron del sexo masculino y el 40% del sexo femenino, el 80% de los pacientes fueron menores de 2 años de edad. Se documentaron 14 recaídas y el sitio más frecuente de recaída fue a cráneo en el 15.4% de los pacientes.

## 7.DISCUSION

Con base a los datos obtenidos, la presentación multisistémica fue mayor al momento del diagnóstico comparativamente con la presentación localizada a diferencia de lo citado por Ramírez y Egeler<sup>17,5,14</sup>. En cuanto a distribución por sexo, no existe diferencia comparando los resultados de este protocolo con los de la literatura internacional, es decir existe un discreto predominio en el sexo masculino<sup>10,8,20</sup>. En cuanto a distribución por grupo etáreo tampoco se difiere en relación a la literatura ya que la máxima incidencia presentada en este estudio es entre 2 y 10 años de edad y la reportada en estudios internacionales es que se presenta entre los 1 y los 4 años de edad<sup>10,12</sup>; así mismo referente a la evolución de los pacientes es notorio que el paciente menor a 2 años de edad tiene una evolución clínica insidiosa presentándose durante ésta, complicaciones secundarias a la misma enfermedad o bien secundarias a efectos por quimioterapia y presentando el índice mas alto de defunciones como grupo etáreo siendo esto último similar a lo reportado por Rivera, Arico y Mejía.<sup>22,4,7</sup>

Las complicaciones asociadas dependen de la localización de las lesiones líticas e incluyen otitis media crónica por extensión del compromiso de la mastoides, exoftalmos por compromiso de la órbita, y compresión y aplastamiento de los cuerpos vertebrales.<sup>1,2,5</sup> La alteración endocrinológica más frecuente es la diabetes insípida, la cual puede presentarse antes, durante o después a las lesiones extracraneales, pero en la mayoría de los casos ocurre un año después del inicio de la enfermedad y es más frecuente en pacientes con lesiones líticas del cráneo y enfermedad multisistémica.<sup>1,2,5</sup>

La evolución clínica de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans incluidos en este estudio no dista mucho en relación a los pocos reportes publicados en la literatura internacional, es decir, no muestra presentación clínica atípica, sin embargo, no se contaba con algún reporte en los hospitales pertenecientes al IMSS a cerca de tal patología.

Referente a las causas de defunción encontradas en el presente, predominaron las infecciosas, esto secundario a mielosupresión grave como efecto secundario al uso de quimioterapia y manifestándose con un curso agresivo con sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple. Además se presentaron causas hemorrágicas secundarias a plaquetopenia y por último choque cardiogénico. Las causas de defunción citadas en las revisiones realizadas,<sup>6,13,14</sup> hacen referencia a las mismas complicaciones secundarias a la enfermedad y no a las complicaciones secundarias al manejo.<sup>6,13,22</sup>

Haciendo referencia a la evolución de los pacientes vivos fue notorio que la evolución en la mayoría de ellos es buena, ya que el 75.5% de pacientes se encuentran vivos solo 7.7% se encuentran con enfermedad estable y esto debido a que aún se encuentran en tratamiento. De los que se encuentran en vigilancia el grupo etéreo de 2 a 10 años el que predomina al respecto, coincidiendo con Rivera, Zapata y Mejía en sus reportes.<sup>22,1,7,3</sup>

Los órganos más afectados en orden descendente son: hueso (cráneo), piel, sistema nervioso central, médula ósea, mucosa oral, ganglios, bazo, hígado, pulmón, intestino y timo.<sup>2,12</sup> En los resultados de este estudio, se obtiene que efectivamente el

cráneo figura como sitio mas afectado, posteriormente médula ósea por infiltración  
seguido por infiltración a hígado y bazo, cadenas ganglionares, piel, mastoides y por  
último sistema nervioso central. El compromiso ganglionar puede presentarse en las  
formas óseas y cutáneas localizadas o en las formas diseminadas; el 38% de los niños  
cursan con adenopatías desde el inicio de la enfermedad y los ganglios cervicales son los  
más afectados.<sup>1,5</sup>

## 8. CONCLUSIONES

La Histiocitosis de células de Langerhans presenta sintomatología muy variada como manifestación inicial de la enfermedad, haciendo de su diagnóstico una situación compleja que afortunadamente ha encontrado nuevas técnicas de apoyo diagnóstico tales como la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica,<sup>2,7</sup> así mismo la evolución de la enfermedad es tan variada y va desde la afección localizada con buen pronóstico hasta la multisistémica con sus complicaciones tanto por evolución como por manejo<sup>1,2,22</sup>, llevando el curso de la enfermedad hacia la cronicidad.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO DE HISTIOCITOSIS CLASE I

FOLIO \_\_\_\_\_

1. Nombre: \_\_\_\_\_  
2. Numero de filiación \_\_\_\_\_  
3. fecha \_\_\_\_\_ de nacimiento: \_\_\_\_\_

4. Edad \_\_\_\_\_ meses  
5. Sexo: masculino ( ) femenino ( )

6. Lugar de Origen: \_\_\_\_\_  
7. Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

8. Peso al diagnóstico \_\_\_\_\_ percentil \_\_\_\_\_ talla \_\_\_\_\_ cm. percentil \_\_\_\_\_  
9. Sitio de biopsia \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_\_

10. CARACTERISTICAS CLINICAS

11. LESIONES ÓSEAS:

- |                      |                |
|----------------------|----------------|
| ( ) cráneo           | ( ) tibia      |
| ( ) hueso innominado | ( ) vértebra   |
| ( ) fémur            | ( ) clavículas |
| ( ) órbita           | ( ) escápula   |
| ( ) costillas        | ( ) fíbula     |
| ( ) húmero           | ( ) esternón   |
| ( ) mandíbula        | ( ) radio      |
| ( ) metacarpiano     | otros: _____   |

12. PIEL Y MEMBRANAS MUCOSAS

- ( ) dermatitis seborréica  
( ) Gingivoestomatitis  
( ) úlceras del tubo digestivo      otras: \_\_\_\_\_

13. MANIFESTACIONES PULMONARES

disfunción pulmonar:  
disnea \_\_\_\_\_ cianosis \_\_\_\_\_ tos: \_\_\_\_\_  
taquipnea \_\_\_\_\_ derrame pleural \_\_\_\_\_  
Infiltrados radiológicos: \_\_\_\_\_

14. MANIFESTACIONES HEPATICAS

- ( ) hepatomegalia  
( ) disfunción hepática: proteínas totales \_\_\_\_\_ albúmina \_\_\_\_\_  
Bilirrubinas totales \_\_\_\_\_ edema \_\_\_\_\_ ascitis \_\_\_\_\_

15. ESPLENOMEGALIA ( )

16. LINFADENOPATIA ( )

17. DESORDEN HEMATOPOYETICO \_\_\_\_\_

- ( ) Disfunción hematopoyética:  
( ) Anemia \_\_\_\_\_

- Leucopenia \_\_\_\_\_
- Neutropenia \_\_\_\_\_
- Trombocitopenia \_\_\_\_\_
- Infiltración a médula ósea

18. INVOLUCRO HIPOFISARIO

- diabetes insípida
- retraso en el crecimiento
- retraso en el desarrollo sexual

19. SINTOMAS GENERALES

- fiebre
- pérdida de peso
- letargia
- irritabilidad

20. SIGNOS Y SINTOMAS MISCELANEOS

- Infiltración a SNC
- enteropatía perdedora de proteínas
- Enfermedad intraocular
- atresia biliar
- síndrome de vena cava superior
- exoftalmos
- otitis media
- anomalías dentales

21. TRATAMIENTO

RECIBIDO \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Complicaciones

Efectos colaterales \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

22. RECAIDAS

Fecha \_\_\_\_\_

23. ESTADO ACTUAL

- sin actividad fecha en que inició vigilancia \_\_\_\_\_
- enfermedad estable causa de defunción \_\_\_\_\_
- progresión tumoral
- fecha de última consulta \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

2

- <sup>1</sup> Cortés S. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la Literatura. *Medunab* 2002; 5(14):95-99.
- <sup>2</sup> Schmitz L, Blaise E, Favara E. Nosology and pathology Of Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):221-45.
- <sup>3</sup> Egeler E, Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
- <sup>4</sup> Svarch E, Arteaga R, Pavón V. Las Histiocitosis. *Rev Cubana hematol Inmunol hemoter* 2001;17(3):151-63
- <sup>5</sup> Ladish S, Jaffe E. Histiocytoses. En: E Pizzo P, Poplack D, ed *Principles and Practice Of pediatric Oncology* .USA, Lippincott Williams & Wilkins. 2002:733-750.
- <sup>6</sup> Arico M, Egeler M. Clinical Aspects Of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2):247-57.
- <sup>7</sup> Lanzkowsky P. Histiocytosis. En: *Pediatric Hematology and Oncology*. New York Academic Press. Third edition, 1999:571-98.
- <sup>8</sup> Chu T, Angio G, Favara B, Ladisch S, Nesbit M. Histiocytosis syndromes in Children. *Lancet* 1987:208-09.
- <sup>9</sup> Favara B, Feller A. Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:156-66.
- <sup>10</sup> Lampertz F. Langerhans Cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12 (2):213-19.
- <sup>11</sup> Bhatia S, Nesbit M, Egeler M. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997;774-80.
- <sup>12</sup> Anderson U, Tani E, Andersson U. Tumor necrosis Factor, Interleukin 11, and Leucemia Inhibitory Factor produced by langerhans cells in langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11): 706-11.

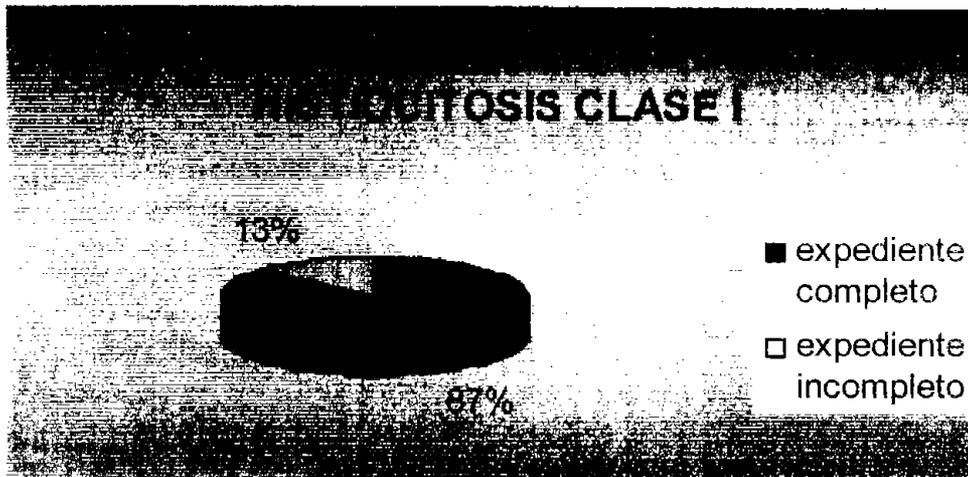
- <sup>13</sup> Langer A, Rodríguez R. Histiocitosis. Aspectos clínicos de la niñez. *Bol Med Hosp Infant* 1975;32 (6): 1047-62.
- <sup>14</sup> Torres P, Pares G. Manifestaciones radiológicas de las histiocitosis en la infancia. *Bol Med Hosp Infant* 1978; 35(1):87-96
- <sup>15</sup> Meyer J, Camargo B. The Role of Radiology in the diagnosis and follow-up of langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12(2):307-325.
- <sup>16</sup> Zapata M, Leal C, Rodríguez R, Rivera R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños en el Instituto Nacional de pediatría 30 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:70-78.
- <sup>17</sup> Gardner H, Grois N, Arico M. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-34.
- <sup>18</sup> Grois N, Favara B, Prayer D. Central Nervous System Disease in Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;2:287-303.
- <sup>19</sup> Imashuku S, Ishida S, Koike K. cerebellar Ataxia in Pediatric Patients with Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11):735-739.
- <sup>20</sup> Rodríguez R, Zapata M, Leal C. Histiocitosis de células de langerhans. *Acta pediatr Mex* 2001;22(4):280-86.
- <sup>21</sup> Lahey M, Histiocitosis X- an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975;87(2):184-189.
- <sup>22</sup> Martínez J. Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica. Servicio de Pediatría Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
- <sup>23</sup> Broadbent V, Gardner H. Current Therapy For Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12(2):327-37.
- <sup>24</sup> Gardner H, Heitger A, Grois N. Treatment Strategy for Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis, *Med Pediatr Oncol* 1994;23:72-80.
- <sup>25</sup> Ladisch S, Gardner H, Arico M, Broadbent V, Grois N. LCH-1: A Randomized trial of etoposide vs vinblastine in disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:107-110.

---

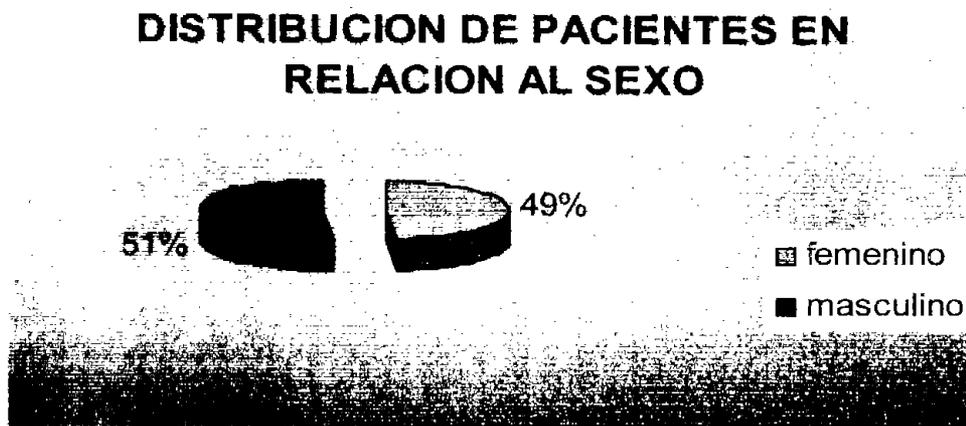
<sup>20</sup> Gardner H, Grois N, Arico M, Broadbent V. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;728-33.

## GRAFICAS

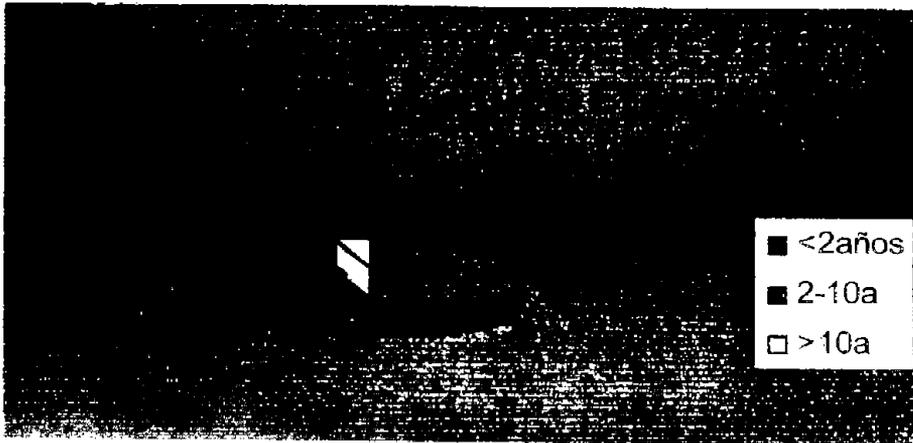
Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3



Sobrevida global y libre de enfermedad

