



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA
DRA. NALYN LIZETH RODRIGUEZ BRINDIS**

**TUTORES
DRA LILIANA VELASCO HIDALGO
DRA ROCIO CARDENAS CARDÓS**



MEXICO, D.F

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE LA TESIS



DRA. ROCIO CARDENAS CARDÓS
CO-TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TUTOR:

Dra. Liliana Velasco Hidalgo
Adscrita al Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

CO-TUTOR

Dra. Rocío Cárdenas Cardós
Jefe del Servicio de Oncología

ASESOR METODOLOGICO:

M.C. Alejandro González Garay
Adscrito al Departamento de Metodología de la Investigación

ALUMNO:

Dra. Nalyn Lizeth Rodríguez Brindis
Para Obtener la Subespecialidad en Oncología Pediátrica

INDICE

Antecedentes	3
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Preguntas de investigación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Clasificación de la investigación	14
Material y métodos	14
Recursos	21
Cálculo de tamaño de la muestra	22
Análisis estadístico	22
Financiamiento	22
Conflicto de Intereses	22
Aspectos éticos	23
Cronograma de actividades	24
Resultados	25
Discusión y conclusiones	30
Referencias	32
Anexos	35

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

RODRIGUEZ-BRINDIS N, VELASCO-HIDALGO L, CARDENAS CARDOS R, GONZALEZ-GARAY A; SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA, SERVICIO DE METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. SECRETARIA DE SALUD.

ANTECEDENTES

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) comprende un grupo de entidades patológicas que tienen en común la proliferación de células del sistema mononuclear y que presentan lesiones formadas por células de características similares a las de la célula de langerhans en la piel.

La primera descripción de HCL se realizó por el Dr. Thomas Smith en 1865. Él describió un niño de 4 años de edad que murió a causa de tosferina y en la autopsia se revelaron lesiones eritematosas en piel y severas lesiones destructivas en cráneo. En 1868 Paul Langerhans describe en la epidermis una célula dendrítica no pigmentada que se consideró deriva de la médula ósea y representa la terminación periférica del sistema inmune.

En 1893, Alfred Hand en Philadelphia describe un caso de una niño de 3 años de edad con exoftalmos, poliuria y polidipsia, aunque inicialmente la impresión diagnóstica fue de Tuberculosis en 1921 corrigió este diagnóstico. En 1915 Arthur Schuller describe 2 niños con similares resultados sin la evidencia de tuberculosis. En 1920 Henry A. Christian describe una triada que consistía en lesiones clavas, diabetes insípida y exoftalmos. Este síndrome completo incluía visceromegalias y lesiones en la piel lo que actualmente se conoce como enfermedad de Hand - Schuller - Christian's. (1)

William T. Green y Sidney Farber en 1942 vincularon el granuloma eosinófilo con la enfermedad de Letterer - Siwe's y Hand - Schuller - Christian en base a los patrones histológicos casi idénticos.

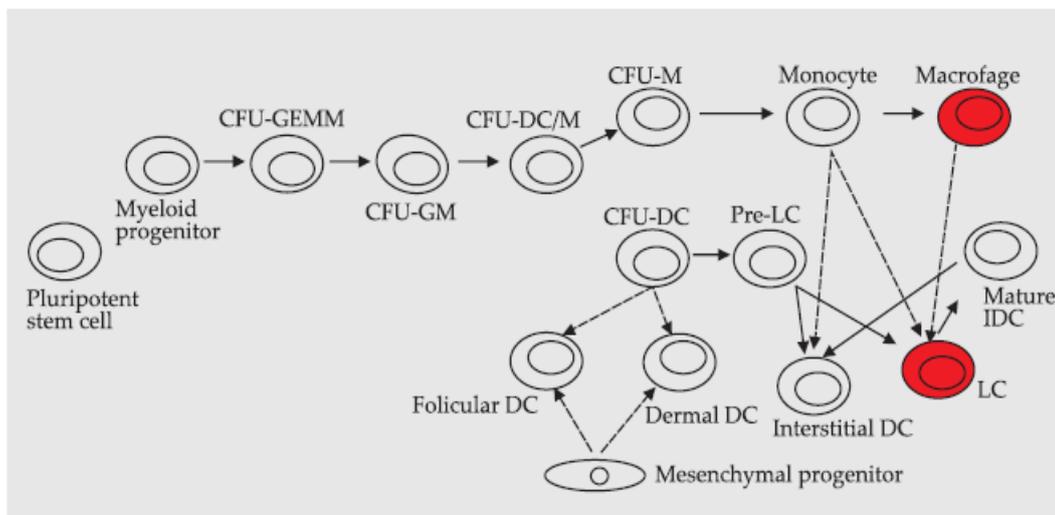
En 1953 Liechtenstein observa que el componente subyacente de las manifestaciones era el Histiocito, tras esta observación ha seguido el reconocimiento de muchos síndromes definidos por separado como entidad única de la enfermedad. (2)

La HCL es una enfermedad poco frecuente, aproximadamente con una incidencia de 5 casos por millón en menores de 15 años. Se observa con mayor frecuencia en menores de 3 años sin predominio de sexo. (3,10)

Los histiocitos: macrófagos y células dendríticas forman parte del sistema mononuclear fagocítico, antiguamente denominado por Aschoff sistema retículo endotelial. Ambas líneas celulares se originan de la médula ósea de un progenitor común pluripotencial hematopoyético. Las características fenotípicas de estas células dependen de citoquinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α),

interleucina 3 (IL 3), interleucina 4 (IL 4). Cada tejido adquiere un macrófago que recibe un nombre específico dependiendo de su localización: histiocito, macrófago, célula de Kupffer, osteoclasto. Todas estas células muestran expresión de enzimas lisosomales, CD68, CD11c, CD14 y CD163. (4)

Las células dendríticas derivan fundamentalmente de un precursor CD 34+ que da lugar a una línea celular que expresa CD45RA, y esta a su vez da lugar a 2 líneas celulares que se diferencian por la expresión de CD10 de donde se derivan los linfocitos y las células dendríticas linfoides y de las CD10 negativas se derivan progenitores mieloides que darán lugar a las monocitos y macrófagos y de estos las células dendríticas mieloides. (4-5)



Legend: CFU-GEMM- Colony Forming Unit-Granulocyte, Eritocyte, Megakariocyte, Monocyte, CFU-GM - Colony Forming Unit-Granulocyte, Monocyte, CFU-DC/M - Colony Forming Unit-Dendritic cell/Monocyte, CFU-M - Colony Forming Unit-/Monocyte, LC - Langerhans cell, IDC - interdigitating dendritic cell

Figura 1. Desarrollo y maduración normal de las células histiocíticas.

Las células histiocíticas tienen 3 funciones principales: actividad fagocitaria capturando partículas sólidas y microorganismos, en segundo forma parte del desarrollo de la respuesta inmune, elaborando mediadores (IL 1) y promoviendo la proliferación y transformación de las células linfocitarias vecinas mediante el inicio y desarrollo de la respuesta inmune, y por último secreta hidrolasas, lisozimas, prostaglandinas, activador de plasminógeno, fracción del complemento, inhibidores de proteasas endógenas etc. (5)

Los fagocitos poseen receptores que reconocen patrones estructurales asociados a agentes patógenos e inducen la endocitosis, opsonización y lisis mediada por el complemento. Si este proceso tiene lugar de una forma incorrecta se produce de inflamación tisular, vasculitis y el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, ya que los macrófagos activados liberan gran cantidad de citocinas.(5,6,7)

Epidemiología:

La incidencia de HCL se ha estima de 2 -10 casos por millón en niños menores de 15 años. La edad media de presentación es de 30 meses y no tiene relación con el sexo. (8)

En EU se presentan aproximadamente 1200 casos nuevos por año, en México se realizó una serie en el INP donde se encontraron 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL a lo largo de 29 años, es decir, 7.7 nuevos casos por año. La distribución por género fue de 43.3 % de género femenino y 56.7% del sexo masculino con una relación varón:mujer de 1.3:1. El promedio de edad al diagnóstico fue de 31 meses, con un espectro de 1 a 221 meses. (9)

Etiopatogenia:

Se desconoce la causa exacta por la que se desarrolla la HCL.

Hay diferentes teorías sobre el desarrollo de esta enfermedad una de ellas es la pérdida de heterocigosidad en los loci de los genes supresores de tumor, sin embargo esta teoría no ha sido confirmada. (6,7,8) Por otra parte se ha confirmado que en la génesis de la enfermedad existe una disregulación inmune donde las células CD207+, permanecen fenotípicamente inmaduras provocando la producción de citocinas proinflamatorias y la consecuente actividad de células mieloides inmaduras. (10) No se ha identificado algún estímulo inmunológico específico que desencadene la enfermedad. Se ha sugerido que el virus del Epstein-Barr es la causa de la enfermedad e inclusive se ha relacionado con otros de la familia Herpes virus 6 y 9, virus del herpes simple y parvovirus. (3,10)

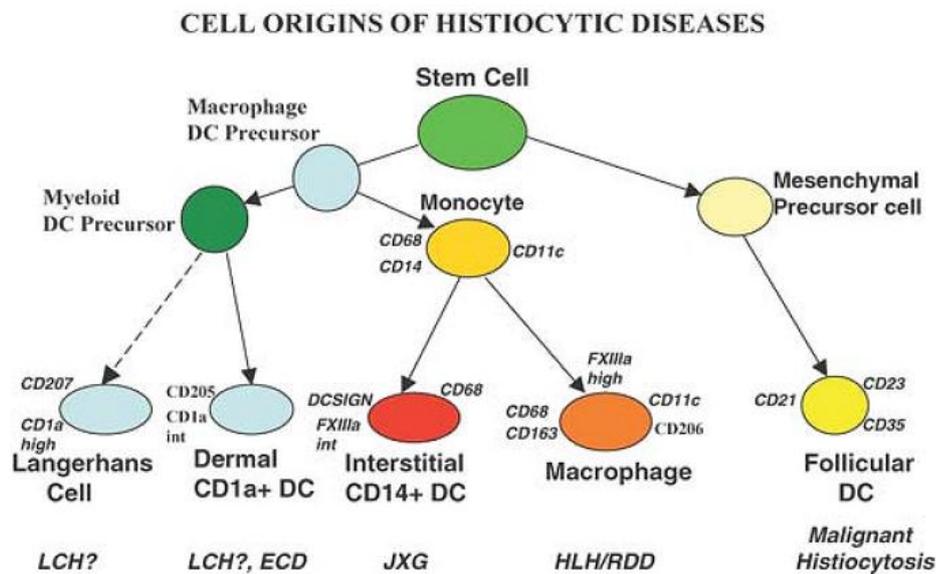


Figura 2. Características de las células precursoras y el desarrollo de las células afectadas en la Histiocitosis, además de los CD características de los grupos de enfermedad. Abreviaturas. LCH Histiocitosis de células de langerhans, ECD Enfermedad de Erdheim Chester, RDD Rosai Dorfman, HLH Linfocitosis hemofagocítica.

La etiología de la HCL sigue siendo desconocida, algunos estudios epidemiológicos han establecido factores de riesgo como la raza blanca e hispanos. Otras causas como la exposición

al humo de cigarro y alcoholismo durante el embarazo son controversiales. Se sabe que una mayor exposición a contaminantes del aire y productos químicos juegan un papel importante para el desarrollo de esta enfermedad. La hipótesis de que podría haber asociación entre la exposición a ciertas partículas ambientales y ocupacionales como pesticidas, metales, polvo de madera y granito en el desarrollo de la HCL aún esa siendo estudiada en pacientes hispanos. (12)

Se ha considerado etiología vírica, neoplásica por su capacidad para infiltrar y destrucción tisular, e inmunológica por la expresión y elevada producción de diferentes citoquinas, lo que explica la predilección de la HCL por algunas localizaciones.

Las células de Langerhans expresan varios antígenos de leucocitos y macrófagos que incluyen el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I (HLA- A,B, C), CMH clase II (HLA-D), CD1a, CD1b, CD18 (b2 integrina), CD29 (b1 integrina), CD45, CD25 y CD4. También expresan proteína S-100, vimentina, E- caderina, y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1.(13)

Clasificación de la Histiocitosis:

En 1985 la sociedad internacional del histiocito, propuso una nueva clasificación de la Histiocitosis infantil y las agrupa en 3 grupos o clases:

Clase I: incluye la HCL, antiguamente denominada Histiocitosis X.

Clase II: incluye la linfocitosis hemofagocítica, Histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dofman), el xantogranuloma y el reticulohistiocitoma.

Clase III: Histiocitosis malignas y los linfomas histiocitarios.

En 1997 se reclasifico por el comité de enfermedades histiocíticas de la OMS y la sociedad del Histiocito(11,13) catalogando en los siguientes grupos:

- 1) Enfermedades relacionadas con las células dendríticas, como la HCL y el xantogranuloma juvenil.
- 2) Enfermedades relacionadas con los macrófagos como la linfocitosis hemofagocítica y la enfermedad de Rosai-Dofman.
- 3) Enfermedades malignas de los histiocitos, como la Leucemia monocítica y el sarcoma histiocitario.

Tabla 1. Tipos de Histiocitosis

Enfermedad	Edad	Compromiso cutáneo	Hallazgos clínicos	Curso	Pronóstico
Letterer Siwe	30% < 6m < 2 años	~ 90 – 100%	Fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia, pancitopenia, lesiones óseas y pulmonares	Agudo	Tasa de Mortalidad 50-66%
Hand Schüller Christian	2 - 6 años	~30%	Lesiones óseas osteolíticas, diabetes insípida exoftalmos, otitis	Subagudo a crónico	Tasa de Mortalidad <50%
Granuloma eosinófilo	5 – 30 años	<10%	Lesiones óseas o cutáneas solitarias	Crónico	Favorable
Hashimoto Pritzker	Congénita	100%	Solo lesiones cutáneas No hay lesiones mucosas. Ausencia de hallazgos sistémicos.	Autoresolutivo en un periodo de 3 – 4 meses*	Excelente

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones de la Histiocitosis dependen del sitio de infiltración, la edad en que se presenta y los órganos afectados.⁽¹⁴⁾ Puede manifestarse desde una lesión ósea única encontrada como hallazgo, o iniciar con múltiples manifestaciones sistémicas que puede tornarse grave principalmente en lactantes.

Es habitual el inicio desde la infancia temprana de manifestaciones cutáneas, además de otitis medias de repetición, el dato inicial puede ser únicamente dermatitis seborreica o dermatitis del pañal y posteriormente agregarse otros datos sistémicos que ayudan al diagnóstico. ^(13,14,15)

En un estudio realizado en Turin Italia de 1968 al 2009, se incluyeron pacientes con diagnóstico de HCL en total 129 pacientes fueron incluidos, 74% de los pacientes tenían afección monosistémica y 26% multisistémica, la media de edad fue de 4 años, todos los paciente habían sido tratados con los regímenes actuales de tratamiento en este describen los sitios afectados en orden de frecuencia: huesos 72-80%, piel 60-70%, hígado 35%, bazo y ganglios de 30-40%, médula ósea 30%, infiltración a SNC 5%, la afección más frecuente a nivel de SNC fue la hipófisis manifestado por diabetes insípida en 20% de los pacientes, y en un 3 a 5% hay alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y menos frecuente cerebelo, la superviviencia fue de 93% a 10 años de seguimiento. ⁽¹⁵⁾

Lahey en 1962 propuso una escala de afección visceral, evaluando la alteración de la función orgánica a nivel medular, hepático y pulmonar (Tabla 2). ⁽¹⁶⁾

Tabla 2. Criterios de Lahey

Disfunción medular <ul style="list-style-type: none">• Anemia: Hemoglobina < 10mg/dl• Leucopenia: Leucocitos < 4000 células por mm³• Neutropenia: neutrófilos < 1500• Trombocitopenia: plaquetas < 100 000/mm³
Disfunción Hepática <ul style="list-style-type: none">• Hipoproteinemia < 5.5g/dl o albúmina <2.5 g/dl• Edema, ascitis• Hiperbilirrubinemia no atribuible a hemólisis.
Disfunción pulmonar <ul style="list-style-type: none">• Disnea• Taquipnea• Cianosis• Tos• Derrame pleural

De acuerdo a los órganos afectados y la extensión de la enfermedad se clasifica a la HCL en 3 grupos de riesgo:

1. Enfermedad multisistémica con uno o más órganos de riesgo afectados (hígado, bazo, pulmón y sistema hematopoyético).
2. De bajo riesgo. Enfermedad multisistémica sin órganos de riesgo afectados.
3. Enfermedad ósea multifocal y sitios especiales: vertebras con afección de tejido blando intraespinal. Lesiones de SNC, órbitas, temporal, esfenoideas, cigomático, etmoides, maxilar.

El grupo de estudio de Histiocitosis inicialmente realizó un estudio retrospectivo de 1983 a 1993 y posteriormente prospectivo en donde se incluyó pacientes de grupo de LCH II LCH III, 1236 pacientes fueron incluidos en lavase de datos, pero solo 176 tenían disfunción de la glándula pituitaria, y 174 pacientes diabetes insípida (DI), 50 casos de DI se diagnosticaron simultáneamente con involucro extrapituitario, seguido por involucro pituitario en 98 pacientes y solo 26 pacientes tuvieron diagnóstico aislado. En total DI se presentó en 4% de los pacientes al momento del diagnóstico, 7% ocurre concomitante con otra localización, 14% ocurre después de involucro extrapituitario. Otras anomalías endocrinas se describen en este estudio como la deficiencia de gonadotropina, panhipopituitarismo, deficiencia de hormona de crecimiento y tiroidea y síndrome hipotalámico. ⁽¹⁷⁾

La sociedad del histiocito estableció características histopatológicas para realizar el diagnóstico definitivo obtenido de biopsia excisional o curetaje óseo:

- a) Gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica (en forma de raqueta o de bastón)
- b) Tipaje de las células lesionales para antígeno CD1a. (Antígeno OKT6)
- c) Neuroproteína S-100.

Para la estadificación adecuada por grupos de riesgo es necesario realizar estudios de extensión, y clasificar de acuerdo al órgano afectado. En base a la extensión de la enfermedad y el grupo será el tratamiento establecido.

Inicialmente se deben realizar estudios completos de citometría hemática para descartar la disfunción hemática, además de ferretina, hierro y transferrina, pruebas de función hepáticas y renales. Radiografía de tórax y serie ósea metastásica para valorar el involucro óseo y posteriormente un gamagrama óseo. En pacientes con afección multisistémica o involucro a órganos de riesgo se debe realizar aspirado y biopsia de médula ósea y en caso de sospecha de afección pulmonar la TC pulmonar está indicada. (18)

En nuestro país se ha establecido un protocolo nacional para el tratamiento de la HCL de acuerdo a los grupos de riesgo. Se base principalmente en antimetabolitos como el Metotrexate, en inhibidores de la vinca principalmente vinblastina y el uso de esteroide con prednisona. El tratamiento consiste en curso de inducción y posteriormente fase de mantenimiento en promedio de 24 a 52 semanas de tratamiento total (Ver anexo II).(18)

Pacientes con enfermedad quienes fallan después de 2 cursos de quimioterapia con mala respuesta de las lesiones o persistencia de la disfunción de órgano afectado se considera con enfermedad refractaria a tratamiento.(19) En estos pacientes lo recomendable es intensificación del tratamiento o cambios de esquemas de quimioterapia. En el caso del protocolo nacional se considera refractariedad a tratamiento posterior a haber recibido 2 cursos de inducción a la remisión que es igual a 12 semanas de tratamiento.

Se han utilizado diversos agentes de quimioterapia solos o combinados para el tratamiento de la HCL, desde hace más de 20 años se han utilizado combinaciones con Citarabina, vincristina y prednisona. La justificación de utilizar citarabina en un inicio fue como efecto antiviral contra un posible agente viral como causa de la HCL, la vincristina fue dada por sus propiedades y efecto anti-mitótico y la prednisona se administro con el fin de minimizar el proceso inflamatorio y la reacción autoinmune. (Ver anexo II) (20)

La sociedad del Histiocito desde 1991 ha realizado diversos estudios para el tratamiento de la HCL el LCH I, II, III. En el LCH I se inició la combinación de Vinblastina (VBT) y prednisona (PDN), mejorando en el LCH II donde se formaron 2 grupos de acuerdo a la afección sistémica intensificando el tratamiento en estos. Se designo un brazo A el cual consistía en 6 semanas con PDN diaria y VBT semanal seguida de 18 semanas con 6 mercaptopurina diariamente y dosis de VBT y PDN alternas .El brazo B se incluyeron 193 pacientes de alto riesgo asignados al azar, con VBT y PDN similar a brazo A pero agregando etopósido de forma semanal por 6 semanas y posteriormente cada 3 semanas 6 ciclos más. Se compararon ambos grupos y se observo resultados similares: respuesta rápida brazo A vs B: 63 / 71%. Supervivencia a 5 años fue de 74 vs 79% respectivamente, la frecuencia de recaída para ambos grupos fue similar de hasta 46%, las secuelas permanentes encontradas de 43 vs 37%. Los pacientes menores de 2 años sin participación en el grupo de riesgo tuvieron 100% de supervivencia, y más temprana respuesta al tratamiento; se observo también que los paciente que no tuvieron buena respuesta a las 6 semanas del tratamiento tuvieron mayor mortalidad. Comparando el LCH I con el LCH II en este último se observo más rápida respuesta al tratamiento, y disminución de la mortalidad principalmente en los pacientes con enfermedad multisistémica. (21)

En 2008 la Sociedad Americana de Hematología publicó un estudio donde comparan los tratamientos de cada uno de los ensayos realizados por la sociedad del Histiocito y comparan la eficacia de cada uno. En el LCH I se comparó la eficacia de la vinblastina VBT y etopósico VP16 y llegaron a la conclusión de que son equivalentes a un solo agente en el tratamiento de pacientes con HCL multisistémica. Sin embargo tuvieron mala respuesta a la semana 6, con

reactivaciones de la enfermedad o refractariedad y secuelas comparado con regímenes históricos más intensos (Citarabina, PDN y VBT). Debido a estos resultados se agrega la combinación de prednisona a la VBT en regímenes de tratamiento de primera línea en el LCH II y III. El régimen consta de uno o dos cursos de 6 semanas continuas (corticosteroides orales 40 mg/m²/día durante 4 semanas vinblastina por vía intravenosa semanal), seguida de una fase de continuación (tres pulsos semanales de prednisolona 40 mg/m²/día durante 5 días, más una inyección de vinblastina). La adición de un tercer medicamento a la combinación estándar (etopósido en LCH-II y metotrexato en LCH-III) no mejoró significativamente la supervivencia en el grupo de riesgo. La mortalidad restante en el grupo de riesgo es de aproximadamente 20%, y hasta un 40% en el grupo de alto riesgo. Respecto al grupo de bajo riesgo MS-HCL, la comparación de los resultados del estudio LCH-II con los datos históricos sugiere que la tasa de reactivación restante es de aproximadamente 50%. Por lo que para el LCH III se planteo la hipótesis de que esta reactivación o refractariedad de la enfermedad se puede reducir mediante la prolongación de la duración total del tratamiento. Para estudiar esta hipótesis, en el grupo de bajo riesgo de la terapia de mantenimiento se dio un total de tratamiento de 6 y 12 meses. Los resultados de este último ensayo fueron publicados recientemente y sugirió que el tratamiento de mantenimiento prolongado mejora la supervivencia libre de enfermedad significativamente. Con lo que concluyen en este artículo que se ha demostrado que la terapia sistémica en pacientes con alto riesgo está indicada para mejorar la supervivencia. Que un régimen estándar consiste en una fase inicial intensiva por 6 a 12 semanas seguida de una fase de mantenimiento menos intensiva pero prolongado al menos 12 meses. (22)

Se han descrito también tratamientos para pacientes con HCL refractaria o recurrentes con esquemas de clofarabina (análogo nucleótido de la desoxiadenosina con efectos apoptóticos) solo o en combinación con otros agentes como citarabina.

En un artículo publicado en 2008 del hospital de San Jude, el departamento de Oncología trato a 2 pacientes con recurrencia de la HCL ambas mujeres de 2 y 5 años de edad respectivamente, ambas con enfermedad multisistémica. La paciente de 2 años de edad había recibido tratamiento de acuerdo a protocolo LCH III con PET CT con lesiones sospechosas al termino del tratamiento y a los 3 meses de vigilancia con francos datos de actividad de la enfermedad, por los datos de recurrencia se inicio tratamiento con claribidine sin embargo posterior a los 2 cursos persistía con actividad de la enfermedad recibió 2 cursos mas sin respuesta por lo que se inicio tratamiento alternativo con clofarabina (30mgm²do) durante 5 días cursos cada 4 semanas, con respuesta completa posterior al 2º curso, sin embargo con toxicidad hematológica por lo que recibió los siguientes 4 cursos subsecuentes a dosis de 25mgm²do, recibió un total de 6 cursos con respuesta completa y remisión de la enfermedad a 6 meses posteriores a la vigilancia. La 2ª paciente se encontraba en tratamiento de mantenimiento para leucemia aguda linfoblástica, que desarrollo lesiones cutáneas, se encontraba en tratamiento con Metotrexate semanal, 6 Mercaptopurina diariamente, VCR mensual y PDN. Se realizó biopsia cutánea en la que se confirma una variante agresiva de HCL. En el transcurso de 10 meses la paciente fue tratada con corticoides tópicos y sistémicos, cirugía y fototerapia y la quimioterapia sistémica multiagente. la enfermedad fue refractaria con progresión de las lesiones cutáneas por lo que se inició clofarabina (25mgm²do x 5 días) recibió 2 cursos evaluada posteriormente con respuesta significativa clínica y por PET CT completando 5 cursos totales de tratamiento con respuesta completa de la enfermedad. (23)

Otros autores han apoyado el uso de clofarabina para pacientes con HCL refractarias o con recaída, Bernard y Thomas describieron el uso de Clofarabina con Citarabina en 10 pacientes

que ya habían recibido tratamiento de 1ª y 2ª línea, a los que se administro 2 cursos de tratamiento; obtuvieron resultados prometedores con una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 70%. (24)

Se han descrito también casos reporte de pacientes con múltiples recurrencias que han sido sometidos a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico con favorables resultados. Sin embargo la recomendación sigue siendo intentar primero terapias de rescate. (25) Otras propuestas son con acondicionamientos previo al trasplante de intensidad reducida, Steiner y Matthes proponen acondicionamientos de intensidad reducida para prevenir la morbilidad durante y postrasplante, ellos analizaron 9 pacientes que habían recibido terapias convencionales para HCL con recidivas de la enfermedad, ajustaron el acondicionamiento con bajas dosis de fludarabina y melfalan, todos los pacientes presentaron remisión con recuperación hematopoyética pronta y con seguimiento a 360 días posterior al trasplante todos los pacientes se encontraban en remisión, por lo que proponen al trasplante alogénico como una alternativa terapéutica cuando no ha existido mejoría o respuesta con esquemas convencionales y de re intensificación. (26)

Por todo lo anterior consideramos importante investigar cuales son las características de los pacientes refractarios a los tratamiento convencionales utilizados en el Instituto nacional de Pediatría, y detectar cuales han sido las condiciones durante la refractariedad así como la respuesta a los tratamientos alternativos utilizados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Histiocitosis representa un amplio espectro de enfermedades definidas por la implicación patológica de las células con funciones específicas en la fagocitosis y la presentación de antígenos. Se presentan de 2 a 10 casos por millón en niños menores de 15 años.

En México, no hay estadísticas fiables acerca de la frecuencia de la enfermedad, se calcula que se presentan 7.7 nuevos casos por año.

Las manifestaciones clínicas de la HCL es muy variada y depende del sitio de infiltración de los histiocitos, generalmente en huesos, infiltración a órganos de riesgo y la afección a piel. Se caracteriza por la presencia de dermatitis descamativa generalizada, adenopatías, hepato-esplenomegalia, lesiones óseas, diabetes insípida. Dependiendo del grupo de riesgo de la enfermedad dependerá el tratamiento propuesto, pudiendo alcanzar tasas de supervivencia hasta del 95%.

Se ha descrito en la literatura que en el 20% de los casos puede haber recaída o persistencia de la enfermedad a pesar de una tratamiento adecuado y un porcentaje menor al 10% pueden presentar múltiples recaídas de la enfermedad sin presentar como tal resistencia a quimioterapia.

Hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, de laboratorio y gabinete y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con HCL refractaria tratados en este Instituto, a pesar de ser centro de referencia en nuestro país; por lo que la realización de este estudio permitirá reconocer las líneas de tratamiento basadas en el riesgo con mejor resultado y establecerla en paciente subsecuentes permitiendo disminuir la refractariedad y las recaídas.

JUSTIFICACION

La Histiocitosis de células de Langerhans, es una enfermedad relativamente frecuente en la edad pediátrica, el tratamiento es a base de quimioterapia, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 95% en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de este padecimientos, anualmente se atienden aproximadamente de 7 a 10 pacientes nuevos con HCL, de los cuales el 25% corresponde a HCL refractaria.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se expongan las características clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes refractarios a tratamiento con HCL en población Mexicana. El conocer cuáles son las características clínicas, de laboratorio, de gabinete y eventos de muerte, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en refractariedad de los pacientes pediátricos con HCL atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a Enero del 2013?
2. ¿Cuál es el grupo de riesgo al diagnóstico más frecuente de los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013?
3. ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio más frecuentes de los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013?
4. Cuáles son las características de los estudios de gabinete (Radiografías simples, Resonancia Magnética, Tomografía axial computada y gamagrama óseo) de los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013?
5. ¿Cuál es el tratamiento inicial al que fueron sometidos los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2000 a enero del 2013?
6. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 2000 a enero del 2013?

HIPOTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: Lesiones líticas en hueso en 19 %, adenomegalias 26 %, disfunción hematológica 19 %, disfunción pulmonar 26 %, disfunción hepática 32 %, afección a piel 55 %, infiltración visceral 6 %.
2. El grupo de riesgo más frecuente en los pacientes pediátricos refractarios será grupo I en el 70% de los casos.
3. Las características de laboratorio más frecuentes en pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: deshidrogenasa láctica mayor a 300mg/dl, hemoglobina menor a 10g/dl, plaquetas menor a 100000/uL, pruebas de función hepática 2 veces mayor al nivel normal 18% y biopsia de médula ósea con infiltración por HCL 19%.
4. Las características de gabinete más frecuentes en pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: Lesiones líticas en el 90% de los casos en Radiografías simples, Tomografía axial y gammagrama óseo. Infiltración a órganos como sistema nervioso central, canal medular u órganos de riesgo con tomografía axial o resonancia magnética en el 80%.
5. El tratamiento inicial en los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será a base de Metotrexate, Vinblastina, Prednisona y 6 mercaptopurina en un 80% de los casos.
6. La frecuencia de muertes de pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será del 40%.

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las características clínicas, grupos de riesgo, características de laboratorio, gabinete más frecuentes de los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
2. Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
2. Describir el grupo de riesgo más frecuente de los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
3. Describir las características de los estudios de laboratorio más frecuentes de los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
4. Describir las características de los estudios de gabinete (Radiografías simples, Resonancia Magnética, Tomografía axial computada y gamagrama óseo) de los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
5. Describir el tratamiento inicial al que fueron sometidos los pacientes con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero del 2000 a enero del 2013.
6. Conocer la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 2000 a enero del 2013.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de con HCL refractaria atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de con HCL refractaria tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de con HCL refractaria, corroborado por un patólogo en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, grupo de riesgo, características clínicas (dermatosis en cualquier lugar, adenopatía, otitis de repetición, fiebre, disfunción pulmonar, hepática y de médula ósea, diabetes insípida), características de estudios laboratorio (DHL y Biopsia de médula ósea), estudios de gabinete (lesiones lítica o infiltrativas), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido al menos un curso completo de tratamiento con quimioterapia y que se haya evaluado la respuesta a este en el Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con una evaluación de respuesta al tratamiento posterior a un curso de quimioterapia como mínimo.
2. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad antes de que se haya realizado al menos una evaluación.
3. Pacientes en quienes no se haya corroborado por histopatología o imagen la presencia de refractariedad.
4. Pacientes con Síndromes Histiocíticos de clase II o clase III.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/Presente
Dermatosis	Enfermedad cutánea que incluyen los anexos de la piel.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física que demuestra la presencia de lesiones en piel descamativas	Ausente/Presente
Temperatura	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
Otitis	Proceso inflamatorio del oído. Según su localización puede ser externa o media.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física y mediante otoscopia, con la presencia de otorrea y alteraciones en la membrana timpánica	Ausente Presente
Grupo de Riesgo	Clasificación reconocida por la Sociedad del Histiocito, para determinar el riesgo de los pacientes con HCL	Cualitativa ordinal	Grupo I. Pacientes con enfermedad multisistémica con afección de órganos de riesgo Grupo II. Pacientes con afección multisistémica sin afección de órganos de riesgo Grupo III. Enfermedad ósea multifocal y sitios especiales	Grupo I Grupo II Grupo III
Disfunción Pulmonar	Afección de HCL en pulmón	Cualitativa nominal dicotómica	Estudios histopatológico o afección por estudios de imagen (bulas, infiltrado difuso retículo nodular)	Ausente /presente
Disfunción Hepática	Afección de hígado por	Cualitativa nominal	Hepatomegalias mayor a 3 cm, disfunción	Ausente/ Presente

	infiltración de HCL	dicotómica	hepática (hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, aumento de GGT, FA y Transaminasas) , presencia de ascitis, edema o diagnóstico histopatológico	
Disfunción Hematopoyética	Afección de médula ósea por infiltración de HCL	Cualitativa nominal dicotómica	Anemia Hb <10g/dl Leucopenia: Leucocitos <4x10 ⁹ Trombocitopenia: Plaquetas <100x10 ⁹	Ausente/Presente
Diabetes Insípida	Alteración metabólica secundaria a deficiencia de hormona antidiurética	Cualitativa nominal dicotómica	Poliuria Hiponatremia Densidad urinaria < 1.005	Ausente/presente
Respuesta al tratamiento	Disminución del tamaño de lesión tumoral comparado por TAC, RM, gamagrama óseo	Cuantitativa Continua	TAC, IRM, Gamagrama óseo comparativa entre las lesiones tumorales iniciales y los seguimientos. Cuyo diámetro mayor en centímetros corresponderá al 100% y se medirá la reducción en centímetros de dicho diámetro en los estudios de imagen subsecuente	Porcentual

Características de Laboratorio y Gabinete:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra	gr/dl

	respiratorios hasta los tejidos.		de 150 uL.	
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	U/L
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
Leucocitos	Representan el total de células blancas en un organismo.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	U/L
Fosfatasa Alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Bilirrubinas	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos muertos.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Transaminasas	Son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter,	IU/L

	desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos.		con toma de muestra de 20uL.	
Albúmina	Principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Proteínas	Componentes oncóticos en el organismo encargadas de la síntesis de enzimas y sustancias nutritivas para el cuerpo.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Biopsia de Médula Ósea	Es la extracción de tejido medular del interior del hueso.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Infiltración de HCL a la médula diagnosticada mediante estudio histopatológico	Ausente/ Presente
Radiografías Simple	Prueba diagnóstica de carácter visual bidimensional obtenida a partir de la emisión de rayos X.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones líticas secundaria a infiltración por HCL	Ausente/ Presente
Tomografía axial computada	Método imagenológico que utiliza rayos X para crear imágenes transversales del cuerpo por secciones.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones líticas secundarias a HCL Lesiones infiltrativas en órganos	Ausente/ Presente
Resonancia Magnética	Consiste en la obtención de imágenes radiológicas mediante el empleo de un campo electromagnético y emisión de ondas de radio por parte de un escáner.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones secundarias a HCL	Ausente/ Presente
Gamagrama Óseo	Examen imagenológico que	Cualitativa Nominal	Estudios positivo para afección por	Ausente/ Presente

muestra áreas de aumento o disminución de recambio del metabolismo óseo.	Dicotómica	HCL
--	------------	-----

Eventos de Muerte:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico o certificado de defunción	Presente/ Ausente
---------------	--	--------------------------------	---	----------------------

Independientes:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	-	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica	De acuerdo a esquema nacional de tratamiento: Metotrexate Vinblastina Prednisona 6 Mercaptopurina Arabinosido de Citocina Clofarabina Bifosfonatos	Ausente/Presente
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.

Supervivencia global	Periodo	Cuantitativa	Calendario	Meses
	transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	discreta		

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de con HCL refractaria atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2000 a enero del 2013.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas (presencia de lesiones en piel, adenomegalias, lesión ósea, fiebre, pérdida de peso, disnea y polipnea) de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, proteínas); biopsia de médula ósea; estudios de imagen (Radiografías simples, tomografía simple, resonancia magnética, gamagrama óseo); esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (lesiones en piel, adenomegalias, deshidrogenasa láctica, estudios de laboratorio y gabinete).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico
- Estudios de laboratorio
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CALCULO DE LA MUESTRA:

Por tratarse de una patología rara la cual se presenta de 2 a 10 casos por millón en niños menores de 15 años, el tamaño de la muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el servicio de Oncología con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans refractaria al tratamiento de enero de 2000 hasta enero de 2013.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, leucocitos y plaquetas) y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes.

ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	Julio- 2012 Enero 2013				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Febrero 2013</i>			
Recolección de datos			<i>Febrero 2013</i>		
Análisis de resultados				<i>Marzo 2013</i>	
Publicación de resultados					<i>Marzo- Abril 2013</i>

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo donde se revisaron 92 expedientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de langerhans en el periodo de 2000 a 2013, de los cuales se incluyeron para este estudio 16 pacientes con enfermedad refractaria o con recaída, que correspondió a 17.3% de los pacientes con HCL. 9 fueron de sexo masculino y 7 femeninos, con una relación 1.28: 1. El promedio de edad fue de 21.58 meses con un intervalo de 3 a 144 meses. De los 16 pacientes incluidos 5 (31%) tuvieron refractariedad a tratamiento inicial y 9 (69%) presentaron recaída en alguna etapa de la vigilancia. En cuanto a los grupos clínicos 9 pacientes (56%) correspondían a grupo clínico 1, 3 pacientes a grupo clínico 2 (19%) y 4 a grupo clínico 3 (25%). (Cuadro 1)

Cuadro 1. Características de los pacientes con Histiocitosis		
Variable	Pacientes (N=16)	Proporción (%)
Sexo		
Masculino	9	56.2%
Femenino	7	43.8%
Grupo Clínico al diagnóstico		
Grupo 1	9	56%
Grupo 2	3	19%
Grupo 3	4	25%
Estado de la Enfermedad		
Refractaria	5	32%
Recaída	11	68%

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron la presencia de afección en piel, adenopatías y lesiones ósea. Se presentan las características clínicas en el Cuadro 2

Cuadro 2. Características Clínicas al Diagnóstico.		
Manifestación	Pacientes N=16	Proporción (%)
Dermatitis	13	81
Adenopatías	8	50
Esplenomegalia	5	31
Hepatomegalia	6	38
Diabetes insípida	1	6
Alteraciones respiratorias	3	19
Lesiones óseas	12	75
Otitis	5	31

En cuanto a los criterios de Lahey se observó que 6 pacientes (38%) tenían afección hematológica al momento del diagnóstico, 6 pacientes afección hepática (38%) y 2 con afección pulmonar (12%).

El diagnóstico inicial se realizó en todos los pacientes mediante biopsia de los cuales 10 fueron en piel, 4 en hueso, 1 en ganglio cervical y 1 en bazo. En todos los casos se realizó inmunohistoquímica con S100 positivo y CD1 positivo.

Los 16 pacientes recibieron quimioterapia inicial de acuerdo al grupo de riesgo con el Protocolo Nacional de tratamiento, en la evaluación de respuesta inicial el 56% de los pacientes tuvieron respuesta completa, sin embargo el 38% de los pacientes presentaron respuesta parcial o ninguna respuesta. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Respuesta al Tratamiento		
Tipo de respuesta	Pacientes (N=16)	Proporción (%)
Respuesta completa	9	56
Muy buena respuesta parcial	1	6
Respuesta parcial	3	19
Sin respuesta	3	19

Existieron 5 pacientes refractarios al tratamiento en los cuales la mediana de edad al diagnóstico fue de 12 meses (intervalo 5-32 meses), y la mediana de edad al momento del diagnóstico de enfermedad refractaria fue de 13 meses (intervalo 8-38 meses), el 60% fueron de sexo masculino con una relación hombre: mujer de 1.5:1. De los 11 pacientes con recaída la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 12 meses (intervalo 3-150 meses), la mediana de edad al momento de la recaída fue de 29 meses (intervalo 8-166 meses), 54% fueron de sexo masculino, con una relación hombre: mujer 1.2:1. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Pacientes Refractarios y Recaídas		
Características	Meses (Mediana)	P
Edad al diagnóstico		
Refractaria	12	0.913
Recaída	12	
Edad al momento de la recaída o refractariedad		
Refractaria	13	0.22
Recaída	29	

De los pacientes con enfermedad refractaria el 80% (n=4) tenían grupo clínico 1 al momento del diagnóstico y 20% grupo clínico 3 (n=1). De los pacientes con recaída 5 pacientes (31%) se encontraban en grupo clínico 1, 3 grupo clínico 2 (19%) y 3 grupo clínico 3 (19%).

En 15 pacientes se realizó diagnóstico de refractariedad o recaída por biopsia, el 100% con inmunohistoquímica positiva a S100 y CD1a, los sitios de toma de la biopsia fueron: 8 en piel (53%), 5 en hueso (33%), 1 en hígado (7%), y 1 en bazo (1%). 1 de los pacientes se diagnosticó clínicamente.

De los pacientes refractarios 1 curso con diabetes insípida (6%), 3 con alteraciones respiratorias (19%), 4 presentaron hepatomegalia (25%), 4 con lesiones óseas (25%) y 2 con otitis (12.5%). Los que presentaron recaída 4 cursaron con diabetes insípida (25%), 2 con alteraciones respiratorias (12%), 4 presentaron hepatomegalia (25%), 7 con lesiones óseas (44%) y 1 con otitis (6%). En cuanto a los criterios de Lahey se encontró afección hematológica en 1 pacientes (6%), 4 pacientes con afección hepática (25%) y 4 con afección pulmonar (25%) durante la recaída. (Cuadro 5).

Cuadro 5. Características de pacientes refractarios y en recaída.

Características	Refractario N=5 (%)	Recaída N=11 (%)
Diabetes insípida	1 (20%)	4 (36%)
Alteraciones respiratorias	3 (60%)	2 (18%)
Hepatomegalia	4 (80%)	4 (36%)
Lesiones óseas	4 (80%)	7 (63%)
Otitis	3 (60%)	1 (9%)
Afección hematológica	1 (20%)	0
Afección hepática	3 (60%)	1 (9%)
Afección pulmonar	2 (40%)	2 (18%)

De los pacientes con enfermedad refractaria se encontró la presencia de anemia, plaquetopenia y leucopenia en el 40% de los casos, así mismo se encontraron alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático en el 40%. En el grupo de enfermedad con recaída el 36% presentó alteración en la biometría hemática y 18% en pruebas de funcionamiento hepático, ningún paciente tubo elevación de bilirrubinas en este grupo. Se encontró un nivel de DHL y FA elevadas en 40% de los casos del grupo con enfermedad refractaria y en el grupo de recaídas la DHL se encontró elevada en el 18% de los casos, ningún paciente presentó elevación en el nivel de FA.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia como tratamiento de segunda línea de los cuales 7 (44%) recibieron tratamiento con Protocolo Nacional para grupo de riesgo 1, 2 (12%) como grupo de riesgo 2 y 3 (19%) para grupo de riesgo 3. En 4 (25%) se administro Protocolo Holandés. Se realizó la evaluación de los pacientes en los que se observo respuesta completa

en 8 (53%), muy buena respuesta en 6 (37.5%) y 2 (12%) sin respuesta. Se administraron tratamientos alternativos con clofarabina en 3 (19%) pacientes, 1 (6%) recibió Indometacina con Prednisona y 2 (12%) de los pacientes recibieron esquema con Alendronato. Uno de los pacientes refractario a tratamiento fue refractario al segundo intento de remisión para lo que se dio tratamiento con Clofarabina con respuesta completa, 2 de los pacientes con recaída han recaído en 5 ocasiones. Cuadro 6.

Cuadro 6. Tipos de tratamiento y respuesta		
Tratamiento	Pacientes N=16	Proporción %
Protocolo Nacional		
Grupo de riesgo 1	7	44%
Grupo de riesgo 2	2	12%
Grupo de riesgo 3	3	19%
Protocolo Holandés	4	25%
Clofarabina	3	19%
Indometacina + prednisona	1	6%
Alendronato	2	12%
Tipo de respuesta		
Respuesta completa	8	50%
Muy buena respuesta	6	37.5%
Respuesta parcial	0	0%
Sin respuesta	2	12%

De los pacientes estudiados 7 (44%) se encuentran en vigilancia sin datos de actividad tumoral, 6 (37%) están en tratamiento y 3 (19%) fallecieron. (Cuadro 7).

Cuadro 7. Estado actual de los pacientes		
Variable	Pacientes N=16	Proporción %
Vigilancia sin actividad tumoral	7	44%
Vigilancia con actividad tumoral	0	0%
En tratamiento	6	37%
Defunción	3	19%

La supervivencia global a 10 años para ambos grupos fue de 75%, sin embargo para el grupo con enfermedad refractaria la supervivencia fue de 37% y para el grupo de HCL con recaída fue de 90% (Gráfica 1 y 2)

Gráfica 1. Kaplan-Meier de la Supervivencia de los pacientes con HCL Refractaria o en Recaída

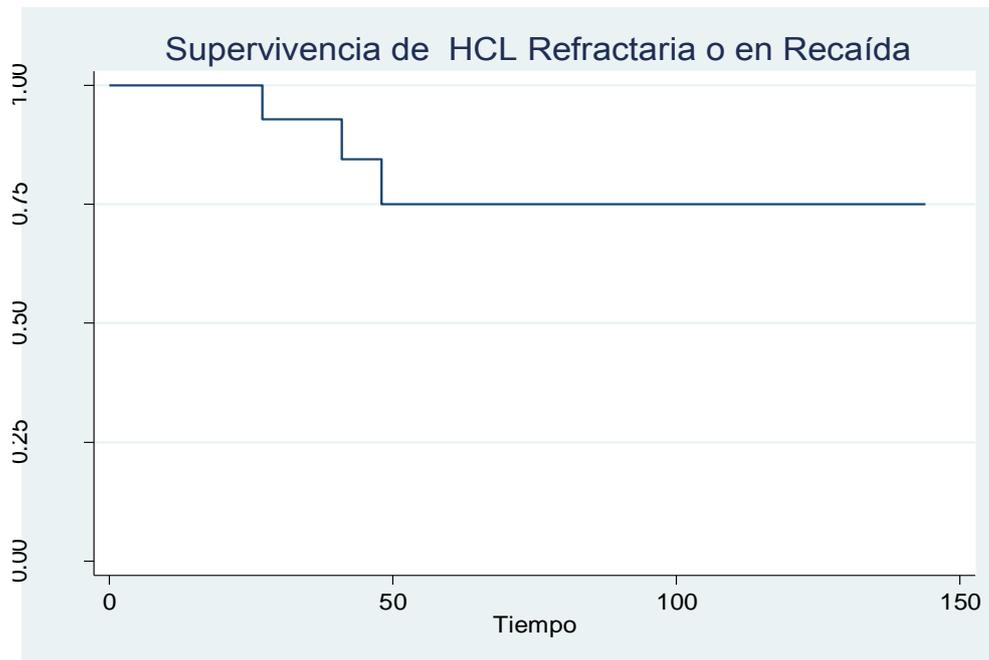
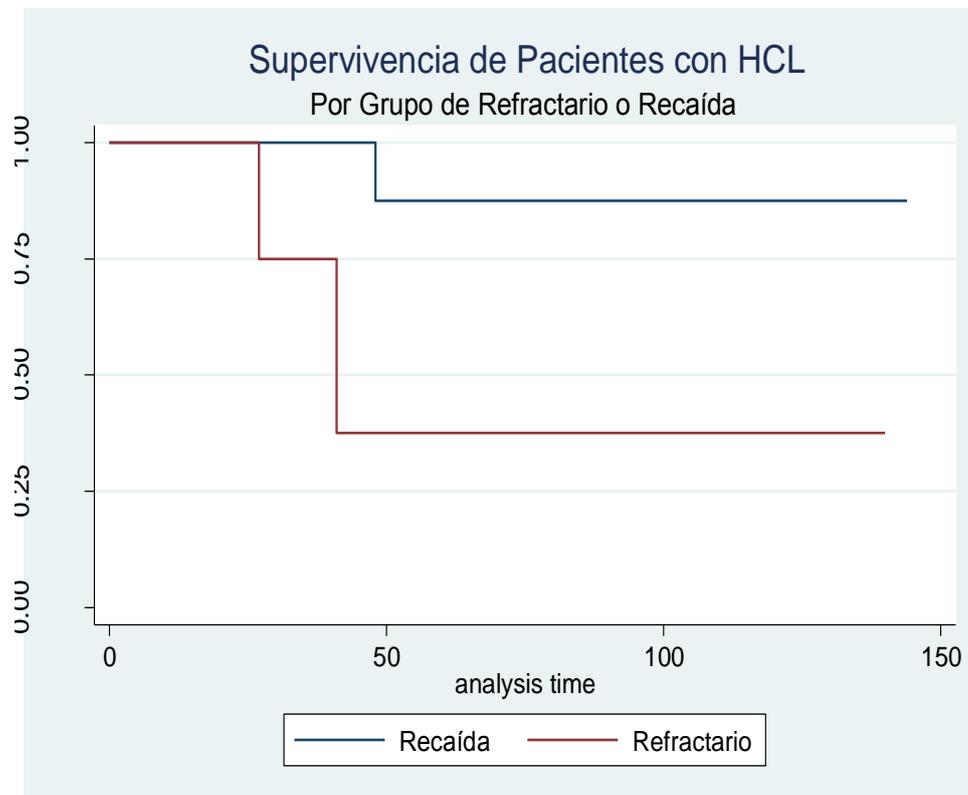


Gráfico 2. Supervivencia de los pacientes con HCL por grupo.



DISCUSION Y CONCLUSIONES

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) comprende un grupo de entidades patológicas que tienen en común la proliferación de células del sistema mononuclear y que presentan lesiones formadas por células de características similares a las de la célula de langerhans en la piel. Se desconoce la causa precisa por la que se desarrolla esta enfermedad.

Es una enfermedad poco frecuente, aproximadamente con una incidencia de 2 a 10 casos por millón en menores de 15 años. Se observa con mayor frecuencia en menores de 3 años, la edad media de presentación es de 30 meses y no tiene relación con el sexo. (3,10)

Las manifestaciones de la Histiocitosis dependen del sitio de infiltración, la edad en que se presenta y los órganos afectados. (14) Puede manifestarse desde una lesión ósea única encontrada como hallazgo, o iniciar con múltiples manifestaciones sistémicas que puede tornarse grave principalmente en lactantes.

Es habitual el inicio desde la infancia temprana de manifestaciones cutáneas, además de otitis medias de repetición, el dato inicial puede ser únicamente dermatitis seborreica o dermatitis del pañal y posteriormente agregarse otros datos sistémicos que ayudan al diagnóstico. (13,14,15)

En nuestro estudio, se analizaron las características clínicas de los pacientes refractarios y con recaídas en los que se encontró afección mono sistémica en 3 de los pacientes (19%), y 13 (81%) con afección multisistémica, de los pacientes refractarios al tratamiento la mediana de edad al diagnóstico fue de 12 meses (intervalo 5-32 meses), y la mediana de edad al momento del diagnóstico de enfermedad refractaria fue de 13 meses (intervalo 8-38 meses), el 60% fueron de sexo masculino con una relación con una relación hombre: mujer de 1.5:1. De los 11 pacientes con recaída la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 12 meses (intervalo 3-150 meses), la mediana de edad al momento de la recaída fue de 29 meses (intervalo 8-166 meses), 54% fueron de sexo masculino, con una relación hombre: mujer 1.2:1.

En un estudio realizado en Turín Italia de 1968 al 2009, se incluyeron pacientes con diagnóstico de HCL en total 129 pacientes fueron incluidos, 74% de los pacientes tenían afección monosistémica y 26% multisistémica, la media de edad fue de 4 años, todos los paciente habían sido tratados con los regímenes actuales de tratamiento en este describen los sitios afectados en orden de frecuencia: huesos 72-80%, piel 60-70%, hígado 35%, bazo y ganglios de 30-40%, médula ósea 30%, infiltración a SNC 5%, la afección más frecuente a nivel de SNC fue la hipófisis manifestado por diabetes insípida en 20% de los pacientes, y en un 3 a 5% hay alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y menos frecuente cerebelo, la supervivencia fue de 93% a 10 años de seguimiento. (15)

En los pacientes estudiados las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron la presencia de afección en piel (81%), adenopatías (50%), lesiones ósea (12%), afección hepática (35%), médula ósea (38%) y afección a SNC con diabetes insípida (6%).

En cuanto a lo descrito por la sociedad del Histiocito la revisión de 2010: la refractariedad y recaída de los pacientes es más frecuente en pacientes de grupo de riesgo 1 y

con afección multisistémica, similar a lo encontrado en nuestro estudio donde el 56% de los pacientes pertenecen al grupo de riesgo 1. Se describió que la mayoría de los pacientes con enfermedad refractaria tenía afección a un órgano de riesgo (hígado, bazo o médula ósea) en un 60% similar a lo detectado en los pacientes de nuestro estudio en el que se encontró un 50%. Y un 80% de recurrencia ósea lo cual es también equitativo a lo encontrado en nuestros pacientes (70%). (21)

Se estima a nivel internacional ente 15 a 20% de los pacientes de HCL van a presentar refractariedad tratamiento o recaída, nosotros obtuvimos un 17.3%.

En 2008 la Sociedad Americana de Hematología publicó un estudio donde comparan los tratamientos de cada uno de los ensayos realizados por la sociedad del Histiocito y comparan la eficacia de cada uno. Se inician tratamientos de primera línea en base a grupos clínicos y de riesgo, igual a lo que realizamos en esta institución.

Se han utilizado diversos agentes de quimioterapia solos o combinados para el tratamiento de la HCL, desde hace más de 20 años se han utilizado combinaciones con Citarabina, vincristina y prednisona.

Otros autores han apoyado el uso de clofarabina para pacientes con HCL refractarias o con recaída, Bernard y Thomas describieron el uso de Clofarabina con Citarabina en 10 pacientes que ya habían recibido tratamiento de 1ª y 2ª línea, a los que se administro 2 cursos de tratamiento; obtuvieron resultados prometedores con una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 70%. (24) Se administró a 3 de nuestros pacientes 2 cursos de clofarabina sin citarabina obteniendo remisión de la enfermedad, 2 de estos recayeron posteriormente y se dio tratamiento alternativo con alendronato, actualmente en vigilancia. Como lo descrito por Morimoto y cols los cuales publican el uso de bifosfonatos para pacientes con refractariedad a tratamientos previos y recaídas recurrentes.

En esta serie no se ha utilizado tratamiento con trasplante autólogo de médula ósea sin embargo esta descrito como casos reporte de pacientes con múltiples recurrencias que han sido sometidos a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico con favorables resultados. Sin embargo la recomendación sigue siendo intentar primero terapias de rescate. (25)

La supervivencia global a 10 años para ambos grupos fue de 75%, sin embargo para el grupo con enfermedad refractaria la supervivencia fue de 37% y para el grupo de HCL con recaída fue de 90%. Similar a lo reportado a nivel internacional.

REFERENCIAS

- 1) Bradford Hoover K, Rosenthal D, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007 36:95-104.
- 2) Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S, Extraosseous Langerhans cell Histiocytosis in children. *RadioGraphisc* 2008; 28:7077-726.
- 3) Histiocyte society; Langerhans cell Histiocytosis; Evaluation and treatment guidelines; april 2009.
- 4) Dussama A, R Maarteen, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer treatment reviews* 2010; 36: 354-359.
- 5) Krstovski N. Langerhans cell histiocytosis. *Pediatrics Today* 2011; 7(2): 71-86.
- 6) Badalian G, Vergilio J, Degar B, and cols. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 11.
- 7) Cristiana E, Szuhai K, Van Elijck R, No Genomic Aberrations in Langerhans Cell Histiocytosis as Assessed by diverse Molecular Technologies. *Genes chromosomes and cancer* 2009; 48: 239-249.
- 8) Pizzo P, Poplack D, Principles and practice of Pediatric Oncology. Editorial: Lippincott Williams and Wilkins, Sixth Edition, E.U. 2009. Pag 703-716.
- 9) Zapata-Tarres M, Leal-Leal C, Rodríguez Jurado R, Rivera Luna R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Hosp Inf Méx.* 2003; 60: 70-78.
- 10) Satter E, M.D., M.P.H. and Whitney A. High, M.D. Langerhans Cell Histiocytosis: A Review of the Current Recommendations of the Histiocyte society. *Pediatric Dermatology* 2008; .25(3):291-295.
- 11) Sierrasesúmaga L, Antillón F. Tratado de Oncología Pediátrica, Histiocitosis en la edad Pediátrica. Editorial Pearson, España. 2006. Pag 417-440.
- 12) Venkatramani R, Rosenberg S and cols. An Exploratory Epidemiological Study of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood cancer.* February 2012.

- 13) Milena A, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. Rev Asoc Col Dermatol. 2009; 17 (1): 34 - 44.
- 14) Rivera R and cols. Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. Editores de textos mexicanos, 1ª edición, México. 2006. Pag 289-299.
- 15) Postini A, Brach A, Pagano M. Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Years Experience. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:353–358.
- 16) Lahey ME. Histiocitosis X, an analysis of prognostic factors. J Pediatr 1975;87: 184-189.
- 17) Marchand I, Azis M, Garel C. Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents. J Clin Endocrinol Metab, Septiembre 2011; 96(9): E1352-E1360.
- 18) Rivera R y cols. Protocolos técnicos cáncer en niños. Editores de textos mexicanos, Primera edición. México. 2010. Pág 129-140.
- 19) Dussama A, R Maarteen, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Cancer treatment reviews 2010; 36: 354-359.
- 20) Maarten R, Kraker J. Cytosine – Arabinoside, Vincristine, and Prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: Experience at a single Institution. Medical and Pediatric Oncology 1993; 21:265-270.
- 21) Minkov, Milen. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Current Treatment and Future Directions. Pediatric drugs. 2011; 13(2): 75-86.
- 22) Gadner H, Grois N, Pötschger U, and cols. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008; 111 (5): 2556-2562.
- 23) Rodríguez-Galindo, Jeng, Khuu and cols. Clofarabine in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. Pediatric Blood Cancer 2008. DOI.1002/pbc.21668.
- 24) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, and cols. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory

- Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 2682-2689.
- 25) Lai C-C, Huang W-C, Cheng S-N. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 99–104.
- 26) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T. Nationwidesurvey of Bisphosphonate Therapy for Children With Reactivated Langerhans cell Histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:110–115.
- 27) Tsuda H, Yamasaki H, Tsuji T. Resolution of bone lysis in Langerhans cell histiocytosis by bisphosphonate therapy. *British Journal of Haematology*, 154, 287.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ años Edad de recaída: _____ años Edad actual: _____ años

Sexo: M F Fecha de nacimiento: ___/___/___ (día/mes/año)

Fecha del diagnóstico: ___/___/___ (día/mes/año) Fecha de refractariedad: ___/___/___ (día/mes/año)

Características Clínicas al diagnóstico:

Dermatitis	Sí	No	Alt. Respiratorias	Sí	No
Adenopatía	Sí	No	Hepatomegalia	Sí	No
Esplenomegalia	Sí	No	Lesiones óseas	Sí	No
Diabetes insípida	Sí	No	Otitis	Sí	No

Características de Laboratorio al diagnóstico:

Afección hematopoyética	Hemoglobina _____ mg/dl Leucocitos _____ mm ³ Plaquetas _____ mm ³
Afección hepática	Hepatomegalia > a 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por USG) Sí No Disfunción hepática: Hiperbilirrubinemia Sí No Valor _____ UI/L Hipoproteinemia Sí No Valor _____ mg/dl GGT alta Sí No Valor _____ mg/dl AST alta Sí No Valor _____ mg/dl ALT alta Sí No Valor _____ mg/dl FA alta Sí No Valor _____ mg/dl Ascitis Sí No Edema Sí No Diagnóstico Histopatológico Sí No
Afección pulmonar	Cambios en TC Infiltrado alveolar Sí No Bulas Sí No Bronquiectasias Sí No Diagnóstico histopatológico Sí No

Sitio de Biopsia: Piel Hueso Ganglios Hígado Bazo Pulmón Otros _____

Inmunohistoquímica:

CD 1a Gránulos de Biberk
S-100 a-D-manosidasa

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Registro: _____

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO		
Números de curso	Periodo de aplicación	Esquema empleado

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. PN GC 1 2. PN GC 2 3. PN GC 3 4. P. Holandes 5. P. Clofarabina 6. Otros |
|---|

Evaluación al diagnóstico

Respuesta al tratamiento:

1 2 3 4 5

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa 2. Muy buena respuesta parcial 3. Respuesta parcial 4. Sin respuesta 5. Progresión |
|--|

Refractariedad:

Fecha:

Características Clínicas:

Dermatitis	Sí	No	Alt. Respiratorias	Sí	No
Adenopatía	Sí	No	Hepatomegalia	Sí	No
Esplenomegalia	Sí	No	Lesiones óseas	Sí	No
Diabetes insípida	Sí	No	Otitis	Sí	No

Características de Laboratorio:

Afección hematopoyética	Hemoglobina ____ mg/dl Leucocitos ____ mm3 Plaquetas ____ mm3
Afección hepática	Hepatomegalia > a 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por USG) Si No Disfunción hepática: Hiperbilirrubinemia Si No Valor ____ UI/L Hipoproteinemia Si No Valor ____ mg/dl GGT alta Si No Valor ____ mg/dl AST alta Si No Valor ____ mg/dl ALT alta Si No Valor ____ mg/dl FA alta Si No Ascitis Si No Edema Si No Diagnóstico Histopatológico Si No
Afección pulmonar	Cambios en TC • Infiltrado alveolar Si No • Bulas Si No • Bronquiectasias Si No Diagnóstico histopatológico Si No

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS REFRACTARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Registro: _____

Sitio de Biopsia: Piel Hueso Ganglios Hígado Bazo Pulmón Otros _____

Inmunohistoquímica:

CD 1a Gránulos de Biberk
S-100 a-D-manosidasa

QUIMIOTERAPIA – TRATAMIENTO		
Números de curso	Periodo de aplicación	Esquema empleado

1	PN GC 1
2	PN GC 2
3	PN GC 3
4	P. Holandes
5	P. Clofarabina
6	Otros

Evaluación

Respuesta al tratamiento:

1 2 3 4 5

1	Respuesta completa
2	Muy buena respuesta parcial
3	Respuesta parcial
4	Sin respuesta
5	Progresión

Eventos de muerte:

Defunción: Sí: No:

Fecha de defunción: ___ / ___ / ___ (dia/mes/año) Causa: _____

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL PARA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

GC1: Com afección a órganos de riesgo.

- Brazo A: vinblastina, prednisona y 6 mercaptopurina
- Brazo B: vinblastina, prednisona, 6 mercaptopurina y metotrexate.

Brazo A

Tratamiento inicial curso 1 pacientes de “riesgo”, Brazo A

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	x	x	x	x	x	x
Prednisolona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y decisión de tratamiento

Tratamiento inicial curso 2 pacientes de “riesgo”, Brazo A

	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10	Sem 11	Sem 12
Vinblastina 6mg/m2/sem	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia dias 1-3 semanal	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

Evaluación a la semana 12 y decisión de tratamiento

Tratamiento de continuación para pacientes de “riesgo” Brazo A

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx						
6MP 50 mg/m2/d	xxxxxxx xxxxxxx						

	xxxxxxx							
--	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m ² c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m ² /día Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx								
6MP 50 mg/m ² /d	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x								

Brazo B

Tratamiento inicial curso 1 pacientes de "riesgo", Brazo B

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m ² /sem	x	x	x	x	x	x
Metotrexate 500 mg/m ² (+ rescate)	x		x		x	
Prednisona 40mg/m ² /día	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y decisión de tratamiento

Tratamiento inicial curso 2 pacientes de "riesgo", Brazo B

	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10	Sem 11	Sem 12
Vinblastina 6mg/m ² /sem	x	x	x	x	x	x
Metotrexate 500 mg/m ² (+ rescate)	x		x		x	
Prednisona 40mg/m ² /día días 1-3 semanal	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

Evaluación a la semana 12 y decisión de tratamiento

Tratamiento de continuación para pacientes de "riesgo" Brazo B

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m ² c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx

40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem								
6MP 50 mg/m2/d	xxxxxxx xxxxxxx xxxxxxx							
Mtx 20mg/m2 Dia 7 semanal	x x x							

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m2 c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx								
6MP 50 mg/m2/d	xxxxxx x xxxxxx x xxxxxx x								
Mtx 20mg/m2 Dia 7 semanal	x x x	x x x							

GC2: sin afeción sistêmica, grupo de bajo riesgo.

Tratamiento inicial pacientes de "bajo riesgo"

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m2/sem	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m2/dia	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y randomización

Tratamiento de continuación para pacientes de "bajo riesgo"

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25 Pare LR6

Vinblastina 6mg/m ² c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m ² /dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx						

	Sem 28	Sem 31	Sem 34	Sem 37	Sem 40	Sem 43	Sem 46	Sem 49	Sem 52
Vinblastina 6mg/m ² c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x	x	x Pare LR12
Prednisona 40mg/m ² /dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx								

NOTA: En la terapia inicial de 6 semanas la prednisona se administra diariamente como tabletas y la vinblastina como inyección IV semanal. En la terapia de continuación se dan pulsos de prednisona por los días 1-5 cada 3 semanas y vinblastina IV cada 3 semanas. En los pacientes con insuficiente respuesta al tratamiento inicial se continuará prednisona por los primeros 3 días cada semana y vinblastina semanal por 6 semanas. La duración completa del tratamiento será de 6 o 12 meses según la randomización.

GC3: Lesiones óseas multifocales y SNC, intraespinal y huesos vertebrales.

Tratamiento inicial pacientes de “bajo riesgo”, con lesiones óseas multifocales, y de “sitio especial”

	Semana 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6
Vinblastina 6mg/m ² /sem	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m ² /dia	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx inicia ↓	xxxxxxx finaliza

Evaluación a la semana 6 y randomización

Plan de tratamiento de continuación para pacientes con lesiones óseas multifocales, y de “sitio especial”

	Sem 7	Sem 10	Sem 13	Sem 16	Sem 19	Sem 22	Sem 25
Vinblastina 6mg/m ² c/3 sem	x	x	x	x	x	x	x
Prednisona 40mg/m ² /dia Dia 1-5 c/3 sem	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx

NOTA: En pacientes con insuficiente respuesta al tratamiento después de la semana 6, se darán 6 semanas adicionales con prednisona los días 1-3 de cada semana y vinblastina semanal. La terapia de continuación consistirá de 3 pulsos semanales de prednisona oral por 5 días y una inyección intravenosa de vinblastina, hasta completar 6 meses de tratamiento.

PROTOCOLO HOLANDES (Protocolo para HCL diseminada con disfunción orgánica)

Prednisona	40mgm2día x 4 semanas posteriormente 20mgm2día hasta la semana 46 y reducir gradualmente hasta la semana 52.
Citarabina	100mgm2día x 4 días las semanas 0,2,5,8,12,17,23,29 y 35.
Vinblastina	1.5mgm2dosis las semanas 0,2,5,8,12,17,23,29 y 35.

PROTOCOLO CON CLOFARABINA

Clofarabina	30mgm2do x 5 días cada 28 días x 4 a 6 cursos.
-------------	--