



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS  
DE CÉLULAS DE LANGERHANS MULTISISTÉMICA EN EL  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE MÉXICO: EXPERIENCIA DE 15 AÑOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**SUBESPECIALISTA EN**

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

**DRA. SILVANA CAROLINA OLIVA LARA**

TUTOR:

**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA**



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



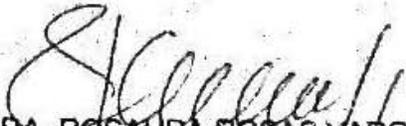
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

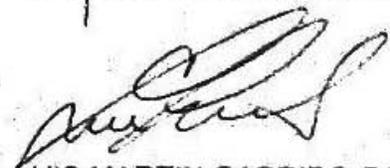
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON  
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS  
MULTISISTÉMICA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO  
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS



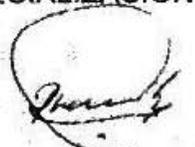
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
SUBESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
TUTOR DE TESIS



LN. ANAHÍ ANZO OSORIO  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

Resumen .....	3
Antecedentes	
Epidemiología .....	4
Definición .....	4
Patogénesis .....	5
Presentación clínica .....	5
Clasificación .....	6
Tratamiento .....	8
Clasificación en base a la evaluación de seguimiento ...	9
Seguimiento luego del tratamiento .....	10
Pronóstico .....	11
Comorbilidad a largo plazo .....	11
Planteamiento del problema .....	13
Justificación .....	14
Objetivos .....	15
Material y Método	
Diseño .....	15
Población .....	15
Ubicación .....	15
Criterios de inclusión .....	16
Criterios de exclusión .....	16
Criterios de eliminación .....	16
Análisis estadístico .....	16
Descripción del estudio .....	16
Variables .....	17
Consideraciones éticas .....	18
Resultados .....	20
Discusión .....	25
Conclusiones .....	28
Referencias .....	30
Anexos	
Operacionalización de las variables .....	35
Cronograma .....	41
Instrumento de recolección de la información .....	42

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) son un grupo raro de patologías, con una incidencia difícil de determinar de forma global. Esto debido a que existe poca información epidemiológica en muchas regiones del mundo, por no decir ninguna, dentro de las que se cuenta Latinoamérica. Se ha sugerido que más del 50% de los diagnósticos se hacen en niños menores de 15 años, con un pico máximo entre los 1 y 4 años. La presentación clínica es diversa y va en relación a los órganos o sistemas afectados. El grado de afección puede ir desde un sistema único (SU – HCL) o también puede presentarse como enfermedad multisistémica (MS-HCL).

**OBJETIVO GENERAL:** Describir las características epidemiológicas y el curso clínico de los pacientes con HCL multisistémica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

## MATERIAL Y MÉTODO

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de HCL Multisistémica (MS) atendidos en el servicio de hematología en los últimos quince años.

**Descripción del estudio:** el diseño del estudio es una serie de casos descriptiva transversal retrospectivo acerca de las características clínicas de los pacientes con HCL - MS.

**Variables:** características epidemiológicas, involucro de órganos al diagnóstico, respuesta al tratamiento y las variables relacionadas a la sobrevida de los pacientes (sobrevida global, sobrevida libre de recaída).

**Análisis estadístico:** Se hará un análisis descriptivo de las variables demográficas, de la enfermedad, respuesta a tratamiento y sobrevida.

## **ANTECEDENTES**

### **Epidemiología**

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un grupo raro de patologías, con una incidencia difícil de determinar de forma global (1). Los datos con los que se cuentan a nivel internacional provienen principalmente de Europa y Estados Unidos donde se han reportado desde 2.24 casos por cada millón en Hungría y hasta 5 a 6 casos por cada millón de personas vivas al año en Italia y Francia (2,3,4,5). Dentro de las características epidemiológicas la evidencia disponible sugiere que la HCL tiene predilección por el sexo masculino reportando una relación 3.7:1 con respecto a las mujeres (5,6) y se encuentra más frecuentemente expresado en la raza blanca. En Latinoamérica no se conocen datos epidemiológicos lo que hace difícil conocer con certeza cuál es la incidencia real de esta patología (7,8,9,31). Pareciera que más del 50% de los diagnósticos se hacen en niños menores de 15 años, con un pico máximo entre los 1 y 4 años (7). La presentación clínica es diversa y va en relación a los órganos o sistemas afectados. El grado de afección puede ir desde un sistema único (SU – HCL) donde solo hay un sistema afecto (hueso, ganglios linfáticos, pulmón, sistema nervioso central, tiroides o timo) que puede tratarse de una lesión focal única o bien múltiple, o también puede presentarse como enfermedad multisistémica (MS-HCL) que incluye dos o más órganos o sistemas y que puede o no involucrar órganos de riesgo (10). Los órganos de riesgo se definen como: sistema hematológico, bazo, hígado, pulmón y lesiones de riesgo de sistema nervioso central que incluyen lesiones osteolíticas del cráneo (11). El involucro de estos huesos se ha clasificado como de riesgo debido a que estas lesiones predisponen a Diabetes Insípida (DI) y la presencia de éstas es un factor asociado a cambios neurodegenerativos relacionados a HCL (12).

### **Definición**

La HCL es un desorden histiocítico raro caracterizado por lesiones osteolíticas únicas o múltiples en donde es posible demostrar en el estudio histopatológico infiltración de histiocitos con núcleos con “forma de frijol” con o sin infiltración

extra ósea de éstas lesiones. Lo más frecuente es que si se encuentra infiltración fuera del tejido esquelético sea en piel, pulmón y sistema nervioso central (SNC) (4,13). Recibe el nombre de desorden histiocítico debido a que en el estudio histopatológico de las lesiones osteolíticas hay infiltración por células anormales muy parecidas a las células dendríticas especializadas de la piel y mucosas, o células de Langerhans, sin embargo no se trata de la misma célula (1,13). El origen de la célula responsable de la HCL es la célula mieloide dendrítica que expresa antígenos CD1a, S100 y Langerina (CD207) en la cual también se puede encontrar expresión de vimentina (CD68) y HLA-DR, la expresión de CD45 y lisozima es baja (4). Siendo la expresión de CD207 la que confirma la presencia de los gránulos de Birbeck, antiguamente, el estándar de oro para el diagnóstico de la HCL donde se requería que se identificara ultraestructuralmente los gránulos intracitoplasmáticos de Birbeck (4,13)

### **Patogénesis**

Los desórdenes histiocitos se creen derivan de las células fagocíticas o de los hitiocitos. Tradicionalmente este grupo de enfermedades se dividen dentro de dos grupos HCL e Histiocitosis de células de No Langerhans (HCNL) (1,13).

### **Presentación clínica**

Debido a que la HCL tiene un amplio espectro de involucro la presentación clínica es bastante variable. Considerando que este estudio se limitara a los pacientes con enfermedad multisistémica, a continuación tanto en la forma clínica de presentación como en el tratamiento, se hará énfasis en este grupo de pacientes. En general se acepta que entre más temprano en la vida es el inicio de la enfermedad mayor es el involucro de órganos y mayor la frecuencia de enfermedad MS, solo el 22% de los pacientes pediátricos se presenta con enfermedad nodal primaria. Normalmente los niños debutan principalmente con involucro extranodal, lesiones en piel, huesos de forma multifocal y hepatoesplenomegalia hasta el 44% de los pacientes (13). Con visceromegalias

únicamente y sin otra lesión se encuentra en el 22% de los caso y 11% se presenta con citopenias aisladas (28,29).

La evaluación inicial debe ser clínica e ir enfocada a los órganos y sistemas que pueden estar afectados. Luego de lo cual se deberá realizar una evaluación física completa que incluya especial énfasis en: desarrollo genitourinario y valoración de estadio de Tanner, caracterización de las lesiones en piel, ictericia, palidez, edema, linfadenopatías, otorrea, anomalías en las orbitas, lesiones en las encías y paladar, anomalías de la dentición y de tejidos blandos, lesiones en la mucosa genital y anal, datos de dificultad respiratoria, tamaño del bazo e hígado, pérdida de los reflejos osteotendinosos, defectos visuales y disfunción cerebelar (13,28). Posterior a lo cual se deberá apoyar el diagnóstico clínico con la confirmación histológica y evaluación de la extensión de la enfermedad con estudios de imágenes (1,13).

### **Clasificación**

La clasificación propuesta por la SH para la enfermedad es la que se utiliza actualmente en la mayoría de instituciones y resulta importante porque en base a ésta se da el esquema de tratamiento. Se propone que la clasificación de la enfermedad se haga de acuerdo al involucro de órganos y sistemas y si éstos son órganos considerados de riesgo o no (si se trata de un solo órgano o sistema afectado HCL-SU o bien si se encuentran afectados 2 o más órganos o sistemas como HCL-MS). Los órganos de riesgo definidos por la SH se detallan a continuación y se definieron como de riesgo debido a que estudios realizados para la evaluación de factores de riesgo en HCL. Donde se encontró que lo que más afectaban el pronóstico y riesgo de reactivación de la enfermedad era precisamente que hubiese afección inicial de estos órganos (1,13,14). Queda aún la duda si pulmón debería de considerarse órgano de riesgo debido a que dos estudios evaluaron el impacto de pulmón como órgano de riesgo en el pronóstico en el grupo pediátrico sin encontrar resultados que apoyaran esta conducta (14,15). Sin embargo la SH del histiocito aun lo coloca como órgano de riesgo por lo cual se presenta en la siguiente clasificación (28,29).

**Cuadro 1. Definición de Involucro de órganos de la SH 2009 Órgano de riesgo**

Involucro de sistema Hematopoyético: (con o sin involucro de médula ósea) <sup>1</sup>	Al menos 2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anemia:</b> hemoglobina &lt; 10 g/dl, niños &lt; 9 g/dl ( no debido a otras causas como por ejemplo deficiencia de hierro)</li> <li>• <b>Leucopenia:</b> leucocitos &lt; 4.0 x 10 a la 9 /L</li> <li>• <b>Trombocitopenia:</b> plaquetas menores de 100 x 10 a la 9/L</li> </ul>
Involucro esplénico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Esplenomegalia</b> &gt; de 2 cm debajo del reborde costal en la línea medio clavicular</li> </ul>
Involucro hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hepatomegalia</b> &gt; de 3 cm debajo del reborde costal en la línea medio clavicular y / o</li> <li>• <b>Disfunción hepática</b> ( hipoproteinemia &lt; 55 g/L, hipoalbuminemia 25 g/L no debida a otra causa)</li> <li>• <b>Diagnostico histopatológico</b></li> </ul>
Involucro pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios típicos en la Tomografía Axial Computarizada de Alta resolución y / o</li> <li>• Diagnóstico histopatológico o citológico</li> </ul>

1. El involucro de la medula ósea es definido como la demostración de CD1a en las células de la médula ósea la positividad de CD1a en el hueso de la médula ósea permanece sin dilucidar su significancia

Fuente: Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. April 2009.

**Cuadro 2: Clasificación clínica de la HCL de la SH 200**

SU – HCL	<p><b>Un sistema u órgano involucrado (lesión única o multifocal):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hueso: unifocal (un solo hueso) o multifocal (&gt; 1 hueso)</li> <li>• Piel</li> <li>• Ganglio (no ganglio drenando u otra lesión característica HCL)</li> <li>• Pulmones</li> <li>• Lesión hipotalámica- pituitaria / Sistema nervioso central</li> <li>• Otros (tiroides, timo)</li> </ul>
MS – HCL	<p><b>Dos o más órganos o sistemas involucrados</b></p> <p>Con o sin órgano de riesgo</p>

Fuente: Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. April 2009.

La SH propone la clasificación de Sitios Especiales (SS) en circunstancias donde la lesión ósea se encuentra en sitios anatómicos críticos para la función o bien cuando se ha evidenciado que estas lesiones tienen riesgo de progresión como para dar solamente terapia local por lo cual se justifica la terapia sistémica. Además estas lesiones se han asociado a un incremento de riesgo de desarrollo de diabetes insípida (DI) y lesión neurológica a largo plazo por lo cual se les denomina dentro de la clasificación “Lesiones de riesgo para SNC” (12,14,16).

### **Tratamiento**

Debido a que la HCL es una enfermedad muy heterogénea el tratamiento debe ir enfocado al grupo al que pertenece el paciente. Los niños con enfermedad multisistémica ameritan un tratamiento completamente diferente de los pacientes que tienen involucro de un solo órgano o sistema. Todos los pacientes con enfermedad MS deben de ser clasificados de acuerdo a si tienen involucro de OR o no. Esto debido a que el grupo de pacientes con OR tiene mayor probabilidad de recaída, menos respuesta al tratamiento y mayor riesgo de muerte por lo cual la quimioterapia se debe intensificar (1,13,17,18).

El tratamiento de la HCL MS ha cambiado en la última década principalmente en busca de nuevas opciones terapéuticas principalmente a los pacientes con involucro de OR. Dentro de éstas nuevas modalidades se encuentra: quimioterapia intensificada, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) para los pacientes con enfermedad refractaria, uso de fármacos no convencionales como talidomida o quimioterapia dirigida como anticuerpos monoclonales y esquemas de quimioterapia sistémica con cladibirina o clorfarabina (19,20). Principalmente debido que se ha demostrado que los pacientes con enfermedad multisistémica y órgano de riesgo afectado tienen hasta 60% de probabilidad de tener recaída si reciben tratamiento similar a los que no tienen esta característica y con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) menor de 40% (1,13,15,17,18, 30).

El tratamiento actual se divide en fases: la inducción a la remisión o tratamiento de inicio que se continúa con la terapia de mantenimiento. El esquema propuesto

por la SH que es el que se presenta en esta revisión se basa en los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos más grandes realizados en la actualidad en los pacientes con HCL. Éstos estudios que se mencionan son: el HCL - I, HCL - II, HCL – III, HCL – IV el cual aun no termina sin embargo ya se ha reportado resultados preliminares, los resultados del grupo Alemán y Austriaco y los estudios del grupo Japonés de estudio de la HCL (15,18,20,21).

### **Clasificación en base a la evaluación de seguimiento**

Es importante clasificar de forma objetiva la respuesta al tratamiento del paciente considerando que una vez hecha esta clasificación se debe tomar decisiones acerca del seguimiento de los pacientes. La SH ha propuesto 4 categorías para la clasificación del paciente luego de terminada la inducción a la remisión, estas categorías se describen a continuación.

- No evidencia de enfermedad activa – completa resolución de todos los signos y síntomas y se debería continuar con la terapia de continuación (11,22).
- Regresión continua – signos y síntomas que son menos prominentes sin lesiones nuevas. Estos pacientes si no tienen órgano de riesgo se debería continuar con terapia de continuación sin embargo los que sí tuvieron al diagnóstico órgano de riesgo se debería de dar de nuevo terapia de inducción pero con disminución de la terapia con prednisona a solo 3 días cada semana (11,22).
- Enfermedad estable – persistencia de signos y síntomas. Estos pacientes los que no tuvieron órgano de riesgo se les deberá dar terapia de inducción de nuevo pero con disminución de prednisona a solo 3 días por semana y los que si tuvieron órgano de riesgo se deberá seguir con segunda línea de tratamiento (11,22).
- Enfermedad progresiva – progresión de los signos y síntomas y aparecimiento de nuevos signos y síntomas. Todos estos pacientes deben de llevarse a tratamiento de enfermedad refractaria (11,22).

- Reactivación de la enfermedad o recaída - se clasifica así a los pacientes que luego de encontrarse sin evidencia de enfermedad activa presentan de nuevo o por primera vez lesiones osteolíticas, adenomegalias, visceromegalias, lesiones pulmonares, diabetes insípida o afección hematológica . Se debe tener comprobación histológica que la afección es secundaria a HCL con la inmunohistoquímica descrita en la definición de la enfermedad (11,22).

La terapia de mantenimiento parece disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Hasta el momento no se conoce cuánto tiempo debe durar la terapia de mantenimiento, sin embargo el estudio HCL- IV evalúa 6 o 12 meses de mantenimiento los resultados aún no se encuentran disponibles y hasta tenerlos la recomendación sigue siendo dar 12 meses de terapia de mantenimiento (15,16) con lo cual el riesgo de reactivación se encuentra entre 12 y 42% de los pacientes mucho menor que lo observado con 6 meses de mantenimiento únicamente donde se reporta reactivación del 61% (20).

### **Seguimiento luego del tratamiento**

No existe medicina basada en evidencia acerca de la frecuencia de seguimiento de los pacientes que han terminado la terapia de mantenimiento. Lo sugerido por la SH es dar seguimiento a las semanas 12, 18 y 24 de haber terminado la terapia y cada 3 meses por 2 años siguientes. Luego cada 6 meses por 2 años más y luego cada año (22,24).

Los pacientes que tuvieron diabetes insípida o bien lesiones en huesos de alto riesgo para SNC se deben tomar RMN cada 1 o 2 años por los próximos 10 años. Y se sugiere dar seguimiento a los pacientes de acuerdo a las guías del Children Oncology Group para el seguimiento de los niños que recibieron quimioterapia. Los pacientes con DI tienen riesgo de desarrollar panhipopituitarismo y deberían monitorizarse cuidadosamente para un crecimiento y desarrollo adecuado (25).

El riesgo de reactivación de la enfermedad después de la primera remisión en 5 años es de 46% ocurriendo la mayoría en los 2 primeros años principalmente en los órganos de riesgo involucrados al diagnóstico. El riesgo de reactivación luego de la segunda reactivación es de 44% sin embargo en este momento solo 2% de los pacientes tienen reactivación en los órganos de riesgo el otro 98% presenta la reactivación en otro órgano o sistema por lo tanto el seguimiento a largo plazo de estos pacientes es de suma importancia (23,24).

### **Pronóstico**

El curso clínico de los pacientes con HCL MS está relacionado con el involucro de OR o no al diagnóstico. En los pacientes sin afección de OR la tasa de supervivencia se acerca al 80% a 5 años si tiene respuesta completa a la terapia inicial, alcanzando esta respuesta el 95% de los pacientes (23). Para los que no alcanzan esta respuesta la tasa de reactivación de la enfermedad es aproximadamente del 66% y la supervivencia global a 5 años disminuye hasta 30%. Para los pacientes con involucro de OR al diagnóstico el factor pronóstico más importante es la respuesta a la terapia inicial siendo esta del 66% con un porcentaje de reactivación de la enfermedad a cinco años del 30% aproximadamente. Para los pacientes que no alcanzan respuesta a la terapia inicial la mortalidad es sumamente alta de hasta el 80% a 5 años en algunos reportes (23). El riesgo de muerte puede incrementar considerablemente si la enfermedad se complica con síndrome hemofagocítico (13).

### **Comorbilidad a largo plazo**

La HCL MS es una enfermedad crónica que conlleva muchas comorbilidades tanto de la enfermedad de base como del tratamiento. Es por ello que las secuelas a largo plazo son muy frecuentes en los niños que sobreviven a esta enfermedad. Dos estudios se han comunicado acerca de las secuelas de la enfermedad y en uno se encontró que solo el 25% de los pacientes se encuentran libres de secuelas y que el 75% de los pacientes tiene al menos una secuela permanente

de la enfermedad. El grupo más afecto por las secuelas es el de los niños con enfermedad MS con 71% (26,27).

Dentro de las secuelas permanentes mas comunicadas se encuentran la deficiencia hipotalámica, proptosis, perdidas dentales, fibrosis pulmonar y hepática, perdida audición, problemas cosméticos y anomalías neurológicas (25,26). En un estudio multicéntrico de Estados Unidos se comunicó DI en 24% de los casos, problemas ortopédicos en 20%, perdida de la audición en el 13% y consecuencias neurológicas en el 11% (27). También se han reportado anomalías psicológicas en el 25% de los pacientes, defectos cognitivos en el 67% y hasta el 50% de los pacientes que tienen HCL podrían resultar con alguna de estas afecciones (26).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los niños con HCL MS tienen, de forma global, una mortalidad a 5 años del 30%. Hasta el día de hoy se conoce poco de su etiología y por lo tanto un tratamiento curativo aún está lejos de conocerse. Actualmente a nivel mundial existen varios grupos de estudio de esta enfermedad que se encuentran desarrollando nuevos esquemas de tratamiento para aumentar las tasas de respuesta y disminuir la inaceptable tasa de reactivación de la enfermedad que ronda por el 40%. En Latinoamérica no existe ningún grupo de estudio de HCL y hay poca información acerca de los aspectos básicos de la enfermedad como la epidemiología, curso clínico y evolución a largo plazo. Tampoco se ha encontrado evidencia disponible de qué esquemas de tratamiento se están usando y la evolución de los pacientes, lo que ha originado, también, la ausencia de guías estandarizadas de tratamiento. En México se han reportado dos estudios acerca de los niños con HCL, sin embargo ninguno de éstos dos hace énfasis en el grupo de mayor riesgo que son los niños con enfermedad Multisistémica. Existe un vacío muy grande de información en cuanto HCL, es todavía un fenómeno poco estudiado, pues prácticamente todos los aspectos de esta enfermedad en el niño mexicano no son conocidos. Tan es así que ni siquiera sabemos cuál es la incidencia de la enfermedad en nuestro país y debido a la diversidad genética, las características étnicas, socioeconómicas y culturales de nuestro medio sería un error asumir que la información de otras altitudes es aplicable a nuestra población. Realizar este estudio es importante porque representa un primer acercamiento de la variante MS de la HCL en niños mexicanos. Con la información obtenida en esta investigación se podrá sentar una base sólida de conocimiento que permita en futuros estudios hacer intervenciones que modifiquen el curso de la enfermedad.

## JUSTIFICACION

Teniendo en cuenta que la incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 4 casos por millón de habitantes, en México cada año podrían haber 400 casos nuevos de HCL. De éstos cerca de la mitad serán niños menores de 15 años y la mayoría de ellos estarán afectados de forma multisistémica con un riesgo global de muerte a 5 años del 30%. Cada uno de estos niños representa para el país y en especial para el sector salud una carga grande considerando que son niños que deben ser atendidos en un centro de alta especialidad y el uso de prácticamente todos los recursos médicos a nuestro alcance. A pesar de todo esto hasta un tercio de estos niños morirá antes de cinco años por causas directamente relacionadas con la evolución de la enfermedad. A pesar de tener este impacto tan importante la HCL es una entidad de la que tenemos poca información en general, aún se desconoce su fisiopatología de forma certera, y la respuesta a los diferentes enfoques terapéuticos que se han dado desde su reconocimiento aún dista mucho de tener resultados realmente efectivos. En nuestro medio esta falta de información no sólo se limita a su etiología sino se extiende a la misma forma de presentación clínica, el curso clínico de los pacientes y por supuesto a la respuesta al tratamiento. Para el INP siendo un centro de referencia de tercer nivel, es muy importante conocer todos fenómenos relacionados a la HCL MS pues este grupo en particular de niños son los más enfermos y los que tienen un riesgo más alto de muerte. Conocer a fondo esta patología nos permitirá adentrarnos en su naturaleza para poder identificar los aspectos susceptibles de ser tratados y con ello disminuir la inaceptablemente alta tasa de pacientes que no tienen posibilidad de curación.

## **OBEJTIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características demográficas y el curso clínico de los pacientes con HCL MS atendidos en el INP

### **OBEJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características demográficas
- Describir las características clínicas al diagnóstico
- Describir la respuesta al tratamiento
- Describir el tiempo libre de enfermedad
- Describir la incidencia de secuelas neurológicas
- Describir las comorbilidad asociadas a la patología de base
- Describir la frecuencia de recaídas de la enfermedad

## **MATERIAL Y METODO**

### **Diseño del Estudio**

Serie de casos (estudio descriptivo transversal retrospectivo).

### **Población en estudio**

Pacientes diagnosticados con HCL del 01 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2013. Pacientes cuyos expedientes estén activos durante el intervalo de tiempo establecido y sean tratados por el servicio de hematología o bien que se encuentren en vigilancia durante el periodo establecido para el estudio.

### **Ubicación del estudio**

El estudio se realizara en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes cuyos expedientes tengan un diagnóstico de HCL MS obtenido por medio de biopsia de ganglio linfático, bazo, hígado, piel, lesión ósea, biopsia de hueso sano, mucosa gastrointestinal u otro órgano afecto por la enfermedad y que en la tinción inmnohistoquímica sea positiva para uno o más de los siguientes marcadores: S-100, CD1a o CD207 o bien que se haya realizado microscopia electrónica y en ésta se observen gránulos de Bierbeck.
- El paciente debe ser poseer las características para ser clasificado con enfermedad Multisistémica por medio de los criterios de la SH de 2004.
- Haber recibido tratamiento y seguimiento en esta institución en el servicio de hematología. Donde el seguimiento incluya al menos 10 visitas de forma ambulatoria.

### **Criterios de exclusión**

- Se excluirá a los pacientes que tengan el diagnóstico de HCL en su expediente pero que no cuenten con la histología probatoria del diagnóstico.

### **Criterios de eliminación**

- Se eliminará a aquellos pacientes que no cumplan con al menos el 50% de la información requerida en el instrumento de recolección de datos.

### **Análisis Estadístico**

Se hará un análisis descriptivo de las variables demográficas, de la enfermedad, respuesta a tratamiento y sobrevida.

### **Descripción del estudio**

1. El presente protocolo se someterá a su aprobación por el comité académico.
  - 1.1. Una vez aprobado se solicitará al departamento de archivo todos los expedientes de los pacientes diagnosticados con HCL durante el periodo

de tiempo comprendido entre el 01 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre de 2013.

- 1.2. Con el listado de los expedientes se procederá a solicitarlos al departamento de archivo.
- 1.3. A todos los expedientes se les realizará una revisión inicial para determinar si son elegibles para el estudio.
2. En la hoja frontal rosa se identificara el diagnóstico de HCL, se buscara dentro de las notas médicas la primera nota de ingreso, se identificarán las hojas de concentración de información del servicio de Hematología y se revisará la parte de estudios de gabinete y reportes de patología.
  - 2.1. En base a la información contenida en éstos se verificará que el paciente cumpla con los criterios de selección para determinar cuáles son los pacientes que se incluirán en la investigación.
3. Una vez identificados, se recolectará la información de acuerdo al instrumento diseño ex profeso (Anexo 3) para cada uno de los sujetos elegibles.
  - 3.1. Los datos de las variables epidemiológicas, curso clínico, respuesta a tratamiento, sobrevida y recaídas se tomarán de las hojas de concentración, nota de ingreso, valoración por trabajo social y estudios de gabinete del expediente.
4. Una vez realizado este procedimiento a cada uno de los expedientes se procederá a hacer la compilación de la información en una base de datos.
5. Ya con la base de datos completa, se realizará el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS 21.
6. Finalmente se reportarán los resultados encontrados mediante el desarrollo de la tesis.

## **Variables**

En este estudio se describirán variables demográficas de los pacientes, siendo las más importantes de este grupo, la edad, el sexo y la procedencia. También se determinarán variables relacionadas al diagnóstico y curso clínico de los pacientes, en este grupo se encuentra la afeción al diagnóstico de los diferentes

órganos y sistemas, el tiempo de evolución de los síntomas, la extensión de la enfermedad y el método diagnóstico. En cuanto a la evolución de los pacientes se determinará la respuesta al tratamiento, las recaídas, secuelas a largo plazo y la mortalidad. En el **Anexo 1** se detallan las variables, su definición operacional y su escala de medición.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo por lo que este estudio está clasificado como un proyecto de investigación “sin riesgo”. Sin embargo, no está exento de las consideraciones éticas. Por lo que se tomaron las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación.

Para este fin, la base de datos no incluirá los nombres de los pacientes, solo su número de expediente, iniciales y fecha de nacimiento, guardando la confidencialidad de los datos obtenidos y sólo serán utilizados para fines de ésta investigación.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes que correspondían a todos los niños diagnosticados con HCL MS durante enero de 1999 a diciembre de 2013. Todos ellos cumpliendo los criterios de selección correspondientes.

### Datos Demográficos

De los 21 niños incluidos en el estudio, la media al diagnóstico fue de 5.73 años con una desviación estándar de 4.17 años y un rango de 3 meses a 14 años. Del total de los pacientes 14 fueron niñas (66.66%) y 8 fueron niños (38.09%); y el 57.14% (12) son primogénitos. Siendo el grupo etario más afectado fueron los escolares con 47.61% del total de la cohorte.

Diez pacientes eran del Estado de México (47.61%), 8 de otros estados (38.09%) y 3 del Distrito Federal (14.28%). En donde el 66.66% (14) pertenecen a un nivel socioeconómico bajo y el 33.33% (7) a un nivel medio.

En el cuadro 1 se presentan las características sociodemográficas (edad, sexo, número de hijo), características al diagnóstico y secuelas a largo plazo del tratamiento y éstas se presentan en frecuencias y proporciones.

**Cuadro 1**

### Características de los pacientes con HCL-MS en el INP

Edad	Número	%
<1 mes	0	0
1 – 6 meses	3	14.28
7 - 24 meses	4	19.04
25 - 60 meses	2	9.52
61 – 120 meses	10	47.61
> 120 meses	2	9.52
<b>Sexo</b>		
Masculino	8	38.09
Femenino	13	61.90

<b>Lesión Inicial</b>		
Pulmón	1	4.76
Piel	6	28.57
Ganglio	4	19.04
Hueso	1	4.76
Médula Ósea	9	42.85
Hígado	1	4.76
Bazo	2	9.52
Hepatoesplenomegalia	1	4.76
<b>Inmunohistoquímica del espécimen</b>		
S100	19	90.47
CD1a	21	100
<b>Clasificación de acuerdo a la SH</b>		
Órgano de Riesgo positivo	19	90.47
Órgano de Riesgo negativo	2	9.52
<b>Estudios de Extensión</b>		
Serie ósea	19	90.47
Gammagrafía	9	42.85
PET/CT	3	14.28
TAC	5	23.80
RMN	5	23.80
TACAR	1	4.76
<b>Secuelas del tratamiento</b>		
Ototxicidad	3	14.28
Hepatotoxicidad	0	0
Daño renal	2	9.52
Alteración cognitiva	3	14.28
Infecciones oportunistas	3	14.28
Síndrome Metabólico	1	4.76
Diabetes Insípida	2	9.52
<b>Total de pacientes</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

La afección primaria más frecuente fue a médula ósea 42.85% (9) seguido por piel con 28.57% (6) y en tercer lugar la afección ganglionar con un 19.04% (4). La extensión de la enfermedad se detectó por orden de frecuencia en: médula ósea (38.1%), piel (33.3%) y ganglio (14.3%). Todos los pacientes tuvieron especímenes que por citomorfología fueron compatibles con HCL y con inmunohistoquímica positiva para CD1a. El 90.47% (19) de los pacientes tuvo involucro de órgano de riesgo y solo 2 de ellos no presentaron afección a dichos órganos (9.52%).

La comorbilidad a largo plazo se presentó en 10 de los 21 pacientes (47.61%) y siete de estos pertenecían al grupo que tuvo alguna recaída. Las tres secuelas más frecuentemente encontradas fueron: infecciones de repetición con un 23.80% (5), ototoxicidad y alteración cognitiva en 14.28% (3) de los pacientes.

Solo un paciente murió (4.76%) durante el período del estudio, este niño murió durante la terapia de inducción a la remisión con datos de Enfermedad Progresiva (EP) durante el empleo de quimioterapia de tercera línea debido a enfermedad refractaria. Dos pacientes abandonaron el tratamiento uno a los 2 meses y el segundo a los 9 meses de seguimiento (9.52% del total de la población), a ambos de nivel socioeconómico bajo y en ambos casos se desconoce el motivo del abandono de la terapia y su evolución subsecuente.

La respuesta al tratamiento fue buena (Sin Enfermedad Activa o Remisión Completa SEEA y RC respectivamente) en 15 pacientes que representa el 71.42%. Solo 1 paciente (4.76%) tuvo respuesta de RC, éste paciente se mantuvo en remisión hasta el mes 4 de la vigilancia cuando recayó con enfermedad ganglionar en cuello y afección a médula ósea actualmente se encuentra en segunda línea de tratamiento y tuvo a esta terapia una buena respuesta con SEEA. Del total de la cohorte el 23.80% (5) pacientes presentaron mala respuesta al tratamiento (Enfermedad Estable EE o Enfermedad Progresiva EP) 4 con EE y

1 de ellos con EP que es el paciente que posteriormente falleció de de progresión de la enfermedad en esquema de tercera línea de tratamiento.

De los pacientes que respondieron con EE (19.04%), 1 de ellos aún se encuentra en tratamiento, es la paciente que tiene afección a pulmón actualmente en el mes 10 de tratamiento. Otro paciente los no presentó recaída y se encuentra actualmente en el mes 16 de la vigilancia y los últimos 2 pacientes de este grupo presentaron recaída, el primero sin afección a órgano de riesgo sin embargo con lesiones osteolíticas de riesgo, requirió esquema de segunda línea para alcanzar SEEA y recayó una sola vez en el mes 8 de la vigilancia y actualmente se encuentra en el mes 44 de la segunda vigilancia. El segundo paciente presento primera recaída con lesión osteolítica frontal, segunda recaída con reactivación de éste lesión frontal y presento una tercera recaída con lesiones en piel a las cuales por no ser HCL MS se les dio tratamiento local únicamente, actualmente se encuentra en el mes 85 de la vigilancia y tiene como secuelas del tratamiento obesidad y resistencia a la insulina.

El porcentaje de recaídas fue de 33.33 % (7 pacientes). En ellos se encontró que los pacientes menores de 2 años tiene 0.5 veces menos riesgo de presentar recaída con intervalo de confianza al 95% con un rango que va de 0.365 a 0.867.

Del total de las recaídas solo un paciente no tenía afección a OR sin embargo presentaba lesiones en cráneo osteolíticas las cuales algunos han calcificado como de riesgo y que la misma SH coloca como grupo 3. Los otros 6 pacientes que tuvieron recaída (85.71%) pertenecían al grupo de pacientes con OR, lo cual representa el 31.58% del total (33.33%).

Del total del número de recaídas, 3 pacientes tuvieron 1 recaída de los cuales 2 pertenecían al grupo de alto riesgo y 1 al grupo sin órgano de riesgo involucrado: 2 tuvieron 2 recaídas y 2 tuvieron 3 recaídas y ninguno se presentó con más de 3 recaídas.

Todos los pacientes que tuvieron más de 1 recaída tenían involucro de órgano de riesgo. En el cuadro no. 2 se pueden observar el número de paciente y el porcentaje de que representa cada subgrupo.

En cuanto al seguimiento de los pacientes tres pacientes de la cohorte aún no alcanzan la vigilancia: 2 de ellos aun en primer esquema de tratamiento y 1 que tuvo recaída a los 4 meses de vigilancia y actualmente se encuentra SEEA tras el inicio del esquema de segunda línea. Trece pacientes ya se encuentran en vigilancia 1 aun no cumple el primer mes y el más antiguo con 94 meses de vigilancia y una mediana de vigilancia para el resto de pacientes de 49 meses. El promedio de vigilancia en estos pacientes es de 52.06 meses . La sobrevida global de los pacientes es de 94.4% en este tiempo de observación y la sobrevida libre de evento es de 41.71% para el mismo tiempo de observación con una proporción de recaídas de 33.33%.

De las secuelas a largo plazo 11 pacientes presentaron alguna de ellas (52.38%) de los cuales las comorbilidades que más se encontraron fueron infecciones (23.80%) y las alteraciones metabólicas. Las infecciones de repetición ocurrieron durante el tratamiento y solo en 1 caso se presentó una infección grave que fue Tuberculosis diseminada, en el paciente que presentó 3 recaídas y tuvo tratamiento prolongado.

De las alteraciones metabólicas 3 pacientes tuvieron como complicación DI, de ellos 2 tuvieron afección SNC al diagnóstico (lesiones osteolíticas de riesgo en cráneo). Solamente 1 paciente tuvo como complicación metabólica obesidad y resistencia a la insulina y también tuvo 3 recaídas con tratamiento prolongado.

En cuanto a ototoxicidad y alteraciones cognitivas presentaron 3 niños en cada grupo (14.28% en cada uno) las alteraciones cognitivas fueron leves en los tres niños, uno de ellos tuvo tanto ototoxicidad como alteración cognitiva y este paciente presento 2 recaídas y por tanto tratamiento prolongado, todos los pacientes que tuvieron ototoxicidad fue con corticopatía ótica leve y los tres

pacientes tuvieron tratamiento prolongado 2 por recaídas y el tercero por enfermedad progresiva.

Se encontró en el análisis estadístico que los pacientes que no presentan involucro de OR tienen 2.11 veces menos riesgo de tener alguna comorbilidad a largo plazo con intervalo de confianza al 95% de 1.314 a 3.391. Al comparar las proporciones de estas variables, se encontró que los pacientes que recaen tienen una probabilidad más alta de llegar a presentar una morbilidad a largo plazo.

**Cuadro 2**  
**Curso clínico de los pacientes con HCL – MS**

Respuesta al tratamiento	Todos		OR -		OR+	
	Número	%	Número	%	Número	%
SEEA	15	71.42	1	6.67	14	93.33
RC	1	4.67	0	0	1	100
EE	4	19.04	1	25	3	75
EP	1	4.67	0	0	1	100
<b>Recaídas</b>						
Una recaída	3	42.85	1	33.33	2	66.66
Dos recaídas	2	28.57	0	0	2	100
Tres recaídas	2	28.57	0	0	2	100
<b>Eventos</b>						
Muerte	1	4.76	0	0	1	100
Abandono del seguimiento	2	9.52	0	0	2	100
Recaída	7	100	1	14.28	6	85.71
Continua en vigilancia	16	76.19	2	12.50	14	87.50
Secuelas a largo plazo	11	52.38	0	0	11	100
<b>Comorbilidades</b>						
Ototoxicidad	3	14.28	0	0	3	100
Hepatopatía	0	0	0	0	0	0
Alteraciones renales	2	9.52	0	0	2	100
Secuelas cognitivas	3	14.28	0	0	3	100
Infecciones a repetición	5	23.80	0	0	5	100
Alteraciones metabólicas	4	19.04	0	0	4	100
Diabetes insípida	3	14.28	0	0	3	100
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>9.52</b>	<b>19</b>	<b>90.48</b>

## **DISCUSION**

En los 15 años que se revisaron durante este estudio se encontraron 21 casos de HCL MS lo cual representa 1.4 casos nuevos por año en un centro de tercer nivel y de referencia para todo México, de la población no derechohabiente de seguridad social, lo cual nos da la idea que esta enfermedad como bien esta descrito en la literatura es una enfermedad rara, sin embargo no podemos más que inferir esta circunstancia debido a que este estudio no fue diseñado para determinar la incidencia o prevalencia de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes se presenta con nivel socioeconómico bajo y no son originarios del DF (85.62%) hechos que podemos asociar a las características propias de la población que atiende este instituto y no en si a las características de la enfermedad.

Llama la atención sin embargo que el grupo predominante de enfermos en este grupo de pacientes sean niñas pues representan el 61.9% de la población al contrario de los reportes de la literatura donde algunos mencionan que no hay preferencia por sexo y otros muestran una incidencia levemente más alta en el sexo masculino.

Encontramos una leve tendencia a encontrar esta entidad en hijos primogénitos como lo descrito en al menos 2 estudios previos internacionales, la diferencia que encontramos es muy leve y habría que tener una muestra más grande para poder determinar el impacto de este factor y realizar un diseño diferente de investigación.

Dentro de las características clínicas de la enfermedad encontramos con una diferencia importante en cuanto a clasificación de riesgo entre los grupos 90.47% vs. 9.63% donde la mayoría de los pacientes con HCL MS tiene involucro de OR. Pareciera que nuestros pacientes con HCL MS se presentan con enfermedad agresiva pues en otros reportes donde los niños con estas características es aproximadamente la mitad de los enfermos mientras que en nuestro grupo se

presenta en más del 90% de los casos esto podría estar en relación a hacer diagnósticos más tardíamente o bien a que en nuestra población el espectro de presentación de la enfermedad sea de hecho en su forma más severa.

En la evolución de los pacientes los hallazgos importantes que encontramos fue que la mortalidad en el grupo de alto riesgo con mala respuesta al tratamiento (EE y EP) que se ha descrito que tienen una mortalidad del 40% en reportes de la SH en nuestro grupo (4 niños) la mortalidad fue del 25% (1 paciente) sin embargo uno de ellos se encuentra aún en tratamiento de segunda línea por la falta de respuesta a primera línea por lo tanto aún no tiene un tiempo de seguimiento prolongado que nos permita decir de forma definitiva cual es la mortalidad en este grupo largo plazo. A pesar de no ser tan alta la proporción encontrada como lo indica la literatura claramente este grupo también en nuestra cohorte es la de más alto riesgo considerando que la única muerte se presentó en este grupo.

Para los pacientes de alto riesgo que tuvieron respuesta buena al tratamiento (RC o SEEA) la mortalidad es del 0% lo cual es similar a lo descrito por grupos multicéntricos donde se ha reportado que los niños clasificados de alto riesgo al diagnóstico pero que responden bien al tratamiento se comportan como el grupo de bajo riesgo donde no hay riesgo de mortalidad pero el riesgo de recaída es significativo hasta del 50%. Nosotros encontramos 6 recaídas en un grupo de 15 pacientes lo cual representa el 40%. En cuanto al grupo de bajo riesgo para este estudio es complicado dar conclusiones debido a que solo hay en este grupo 2 pacientes. En ellos la mortalidad es 0 y uno de ellos tuvo recaída con lo cual obtenemos una proporción de 50% y fue en el paciente donde a pesar de ser de bajo riesgo no se obtuvo una respuesta buena al tratamiento por lo cual se podría inferir que este paciente a pesar de no tener órganos de riesgo involucrados tiene una enfermedad muy agresiva en cuanto a su biología pues no respondió al tratamiento inicial de primera línea. Es interesante destacar además que las lesiones osteolíticas que tenía eran en cráneo que se ha propuesto sean clasificadas como de alto riesgo pues se ha visto que este grupo de pacientes

tiene más riesgo de recaída, de DI y de enfermedad más resistente a tratamiento datos que parecieran estar en acuerdo con nuestros hallazgos.

En cuanto a la morbilidad a largo plazo encontramos que de los 10 pacientes que presentaron secuelas 7 (70%) fueron pacientes que tuvieron recaída o EP por lo cual requirieron tratamiento prolongado y es precisamente en este grupo de pacientes donde debemos buscar el disminuir la secuelas y buscar un tratamiento que sea efectivo y con la menor frecuencia de secuelas. Todavía existen pocas opciones terapéuticas para éstos pacientes y la recomendación para ellos sigue siendo enrolarlos en ensayos clínicos bien diseñados. Es de notar que los 3 pacientes que presentaron secuelas sin recaída éstas fueron infecciones repetición, todas menores y sin defectos en la función de órganos.

En cuanto a la DI ésta se presentó en 3 pacientes todos con recaídas y de ellos 2 presentaron al diagnóstico lesiones osteolíticas a nivel del cráneo lo cual confirma lo descrito que éstas lesiones son de alto riesgo para recaída y para presentar DI como secuela aunque no encontramos ningún paciente en nuestro estudio con enfermedad neurodegenerativa como se ha mencionado en otros reportes asociado a estas lesiones y asociado a DI.

## CONCLUSIONES

En base a los resultados encontrados y a la discusión de estos resultados este estudio nos permite concluir que los pacientes con HCL MS tratados en el servicio de hematología del INP son en su mayoría niñas (61.90%) con una media de edad de 68.8 meses al diagnóstico siendo principalmente primogénitos (57.14%) procedentes del Estado de México (47.61%) y de nivel socioeconómico bajo (61.90%). Creemos que estos dos últimos datos pueden estar en relación al blanco poblacional que atiente el INP y no a las características epidemiológicas de la enfermedad.

En cuanto a la presentación clínica de los pacientes en su gran mayoría (90.47%) fue con involucro a órgano de riesgo. Lo que les confirió alto riesgo de recaída, principalmente al subgrupo de pacientes que además de tener afección de OR tuvo mala respuesta al tratamiento. Estos pacientes presentaron una mortalidad del 5.26% y una proporción de recaída del 31.57% sin embargo si estos pacientes se subclasifican de acuerdo a la respuesta al tratamiento, de los que tuvieron buena respuesta al tratamiento la mortalidad es 0% y la proporción de recaídas es del 14.28% al contrario de los que se clasificaron como del alto riesgo y tuvieron mala respuesta a la tratamiento la mortalidad fue del 24% y la proporción de recaídas fue del 25% por lo tanto el pronóstico de este subgrupo de pacientes es malo.

Por otro lado en el grupo de bajo riesgo no hubo mortalidad y el riesgo de recaída fue de 50% sin embargo este hallazgo debe tomarse en reserva por solo haber 2 pacientes en este grupo y las características de las lesiones osteolíticas craneales de este paciente se puede considerar de alto riesgo de recaída.

Una buena respuesta a tratamiento (SEEA y RC) se logró en el 76.18% de los pacientes, los pacientes que presentaron mala respuesta (EE y EP) fue donde se presentó la única muerte y 40% de recaídas. Por lo tanto la respuesta al tratamiento parece ser un factor pronóstico importante en todo el grupo de

pacientes independientemente de su clasificación de riesgo inicial en base al involucro de órganos.

El tiempo libre de enfermedad promedio fue de 68.76 meses, seis pacientes (28.57%) presentaron secuelas neurológicas 3 de ellos alteración cognitiva leve y 3 DI, ninguno presento enfermedad neurodegenerativa. La comorbilidad más frecuentemente encontrada fueron las infecciones en 23.82% de los pacientes. Todas excepto una de estas infecciones fue grave y todas se resolvieron a largo plazo. Los pacientes que presentan más probabilidad de comorbilidad a largo plazo son aquellos que presentan recaída. En esta cohorte encontramos la frecuencia de recaídas en todo el grupo de 33.33%.

## REFERENCIAS

1. Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Jan-Feb;83(1):79-86. Epub 2007 Jan 23
2. Müller J, Garami M, Hauser P, Schuler D, Csóka M, Kovács G, Rényi I, Kovács G, Marosi A, Galántai I, Békési A, Kajtár P, Kiss CS, Nagy K, Bartyik K, Masáth P, Kriván G. Hungarian experience with Langerhans cell histiocytosis in childhood.; Hungarian Pediatric Oncology Network *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Mar;23(2):135-42
3. Maria Postini A, del Prever AB, Pagano M, Rivetti E, Berger M, Asaftei SD, Barat V, Andreacchio A, Fagioli F. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jul;34(5):353-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e318257a6ea
4. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:97
5. Guyot-Goubin A; Donadieu J; Barkaoui M; Bellec S; Thomas C; Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*; 51(1): 71-5, 2008 Jul
6. Akefeldt SO; Finnström O; Gavhed D; Henter JI. Langerhans cell histiocytosis in children born 1982-2005 after in vitro fertilization. *Acta Paediatr*; 101(11): 1151-5, 2012 Nov.
7. Rajkumar Venkatramani, MD, MS,1,2 Shira Rosenberg, MD,1 Gitanjali Indramohan, MD,1 Michael Jeng, MD,3 and Rima Jubran, MD, MPH. An

Exploratory Epidemiological Study of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1324–1326

8. Roberto Rivera-Luna, M.D.,^ Guillermo Martinez-Guerra, M.D.,\* Eduardo Altamirano-Alvarez, M.D.,='= Armando Martinez-Avalos, M.D.,\* Rocio Cardenas-Cardoz, M.D.,^ Ana Ayon-Cardenas, M.D.,=^ Ramon Ruiz-Maldonado, M.D.,1 and Eduardo Lopez-Corella, M.D. Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Experience with 124 Patients. *Pediatric Dermatology* 1988 Vol. 25 No. 3 145 -150
9. Ariza, Santiago Andrés; Cardona, Andrés Felipe; Rueda, Xavier. Histiocitosis de células de Langerhans: diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología / Langerhans cell histiocytosis: ten-year experience in The National Institute of Cancer of Colombia. *Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol;* 16(3)sept. 2008
10. Riccardo Haupt, et al. Langerhans cell histiocytosis: guidelines for diagnosis, clinical work up and treatment for patients till the age 18 years. *Pediatric blood cancer* 2013;60:175-184
11. Milen Minkov, Nicole Grois, Kenneth McClain, Vasanta Nanduri, Carlos Rodriguez-Galindo, Ingrid Simonitsch-Klupp, Johan Visser, Sheila Weitzman, James Whitlock, Kevin Windebank. Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. April 2009.
12. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central Nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J PEDIATR* 2010;156:873-881, 881.
13. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup>. Edition International Agency for Research of Cancer. Lyon 2008.

14. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:228
15. Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111:2556
16. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138:728
17. Odame I, Li P, Lau L, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:889.
18. Gardner H, Heitger A, Grois N, et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:72
19. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005; 41:2682
20. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:72
21. Calming U, Bemstrand C, Mosskin M, et al. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002; 141:435

22. McClain Kenneth, MD, PhD and Connor Rebecca F, MD. Treatment of Langerhans cell histiocytosis, Literature review current through: Jun 2013. UpToDate2013.
23. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. Paediatr Drugs 2011; 13:75
24. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. J Pediatr 2008; 153:700.
25. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:604.
26. Vasanta Rao Nanduria,b,e,\* , Jon Pritchardc, Gill Levitta, Adam W. Glaser. Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 ( 2006 ) 2563–2569
27. Riccardo Haupt, MD,1\* Vasanta Nanduri, MRCPCH,2 Maria Grazia Calevo, PhD,1 Cecilia Bernstrand, MD,3 Jorge L. Braier, MD,4 Valerie Broadbent, MD,5 Guadalupe Rey, MD,6 Kenneth L. McClain, MD,7 Gritta Janka-Schaub, MD,8 and R. Maarten Egeler. Permanent Consequences in Langerhans Cell Histiocytosis Patients: A Pilot Study From the Histiocyte Society—Late Effects Study Group. Pediatr Blood Cancer 2004;42:438–444
28. Milen Minkov. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children Current Treatment and Future Directions. Pediatr Drugs 2011; 13 (2): 75-86

29. Gardner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5006-14.
30. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* 2006; 107:613
31. Ramírez, Jaimes; Carrillo Prato, Blanca Isabel; Solano Blanco, Maricruz; Solano Blanco, Marielis. Reporte de 10 casos de histiocitosis de células de langerhans: casuística de 15 años estado Táchira 1989-2004. *Col. med. estado Táchira*; 14(1): 17-23, ene.-mar. 2005

**ANEXO 1**

**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>
<b>Edad</b>	El número de meses transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	Numero de meses
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que se asigna en base los órganos sexuales del individuo y que puede ser femenino o masculino	Cualitativa nominal	Masculino  Femenino
<b>Numero de hijo</b>	El número de hijo al que pertenece el paciente en su núcleo familiar tomando en cuenta solo los hermanos que sean de padre y madre	Cuantitativa discreta	1,2,3,4,5 o más
<b>Nivel socioeconómico</b>	Estrato social al que pertenece el paciente de acuerdo a la clasificación realizada por trabajo social	Cualitativa ordinal	1N, 2N, 3N, 4N  5N, 6N
<b>Procedencia</b>	Lugar de origen del paciente	Cualitativa nominal	DF  Estado de México  Otro
<b>Lesión inicial</b>	Sitio donde se presentó por primera vez la infiltración de HCL en la presentación clínica	Cualitativa nominal	Médula ósea, Hígado, Bazo, Piel, Hueso, Ganglio,

			Pulmón, Otro
<b>Diagnóstico</b>	Extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico en base a las guías de la SH 2009	Cualitativa ordinal	HCL MS con OR HCL MS sin OR
<b>Estudios de Imagen</b>	Estudio de imagenología que se utilizó para evaluar la extensión de la enfermedad en el diagnóstico y seguimiento del paciente.	Cualitativa ordinal	Serie ósea, Gammagrafía, TAC, RMN, PET
<b>Método Diagnóstico</b>	Estudio histopatológico que se realizó para el diagnóstico de la enfermedad	Cualitativa nominal	S100, CD1a, CD207, Gránulos de Bierbeck
<b>Hepatomegalia</b>	Agrandamiento del hígado por arriba del 95 percentil para la edad y talla medida por ultrasonido	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Procedimiento quirúrgico invasivo que se dio como parte o tratamiento único de la HCL	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>	El número de meses transcurridos entre que se logra el estado sin evidencia de enfermedad activa y la última visita al hospital o muerte.	Cuantitativa continua	Número de meses
<b>Sobrevida global</b>	El número de meses transcurridos entre el diagnóstico y la última visita al hospital o muerte del paciente.	Cuantitativa continua	Numero de meses
<b>Sobrevida libre de recaída</b>	El número de meses transcurridos entre que se logra el estado sin evidencia de enfermedad activa y la recaída de la enfermedad o última visita al hospital	Cuantitativa continua	Numero de meses

<b>Esplenomegalia</b>	Agrandamiento del bazo por arriba del 95 percentil para la edad y talla de medida por ultrasonido	Cualitativa Nominal	SI NO
<b>Afección de médula ósea</b>	Biopsia de hueso con innohistoquímica positiva para S100, Cd1a o gránulos de Bierbeck	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Afección ganglionar</b>	Agrandamiento de 1 o mas ganglios con biopsia ganglionar positiva para S100, Cd1a o gránulos de Bierbeck	Cualitativa Nominal	SI NO
<b>Respuesta al tratamiento</b>	<p>El estado de la enfermedad de acuerdo a los estudios de imagen realizados luego del tratamiento de inducción a la remisión, mantenimiento y/o recaída. Siendo de acuerdo a la SH 5 estadios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No evidencia de enfermedad activa – completa resolución de todos los signos y síntomas.</li> <li>2. Regresión continua – signos y síntomas que son menos prominentes sin lesiones nuevas.</li> <li>3. Enfermedad estable – persistencia de signos y síntomas.</li> <li>4. Enfermedad progresiva – progresión de los signos y síntomas y aparecimiento de nuevos signos y síntomas.</li> <li>5. Reactivación de la enfermedad o recaída – reaparición de la enfermedad inicial o inicio en un sitio diferente comprado de forma histológica en cualquier órgano o sistema.</li> </ol>	Cualitativa ordinal	<p>Sin evidencia de enfermedad activa</p> <p>Enfermedad estable</p> <p>Regresión continua</p> <p>Enfermedad progresiva</p> <p>Reactivación de la enfermedad o recaída</p>

<b>Secuelas neurológicas a largo plazo</b>	Alteración neurológica permanente posterior al tratamiento que esté relacionada a la enfermedad de base (diabetes insípida, alteración endocrinológica u otra) o bien relacionada al tratamiento o a comorbilidad relacionada a la quimioterapia	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Ototoxicidad</b>	Disminución de la agudeza auditiva posterior al inicio del tratamiento encontrándose en cualquier momento durante el tratamiento o en el seguimiento.	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Síndrome metabólico</b>	Paciente que tenga grasa excesiva en el abdomen (Circunferencia abdominal arriba del 85 percentil para la edad, sexo y talla), hipertensión arterial (Presión arterial arriba del 95 percentil para la edad, talla y sexo), dislipidemia dada por hipertrigliceridemia, intolerancia a los carbohidratos (curva de tolerancia a los carbohidratos)	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Cambios de función renal</b>	Disminución de la tasa de filtración glomerular por debajo del rango normal para la edad	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Hepatotoxicidad</b>	Daño hepático manifestado como enfermedad colestásica, daño hepatocelular o patrón mixto no atribuibles a otra causa (infecciosa, metabólica o traumática)	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Alteración cognitiva</b>	Cambios en la capacidad tener las funciones mentales de aprendizaje, razonamiento, atención, memoria. Resolución de problemas, toma de decisiones y/o	Cualitativa nominal	SI NO

	procesamiento del lenguaje.		
<b>Neuropatía periférica</b>	Lesión de nervios periféricos comprobado por potenciales neurosensoriales.	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Muerte tras recibir tratamiento</b>	Tiempo en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que ocurrió la muerte de paciente	Cuantitativa Continua	Número de meses
<b>Tiempo de Vigilancia</b>	Tiempo transcurrido entre que se dio el cese electivo de la quimioterapia y la última visita al hospital	Cuantitativa Continua	Numero de meses
<b>Afección de piel</b>	Dermatosis inespecífica encontrada en cualquier parte del cuerpo a la cual se le toma biopsia y se encuentra con S100 positiva, CD1a o gránulos de Bierbeck	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Afección pulmonar</b>	Lesión multiquística en el parénquima pulmonar observada en TACAR o bien biopsia pulmonar con inmunohistoquímica positiva para S100, CD1a o gránulos de Bierbeck	Cualitativa Nominal	SI NO
<b>Afección hueso</b>	Lesiones osteolíticas en cualquier parte del sistema esquelético evidenciadas por radiografías simples, gammagrafía o PET	Cualitativa Nominal	SI NO

<b>Afección sistema nervioso central</b>	Agradamiento de la hipófisis evidenciada por RMN cerebral o bien que se llegue al diagnóstico de diabetes insípida	Cualitativa Nominal	SI NO
--	--	------------------------	----------

## ANEXO 2

### CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MESES					
	2013			2014		
	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Elaboración del protocolo						
Recolección de datos						
Tabulación de datos						
Análisis estadístico						
Elaboración de informe final						
Envío de informes a la comisión de investigación						
Impresión final del trabajo						

