



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

TITULO DE TESIS

“CAMBIOS EN LA RELACIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON
HISTIOCITOSIS Y DIABETES INSÍPIDA ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE 2006 A
2019”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. NAYELLY DIAZ FLORES

TUTOR:

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA
DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

ASESORES METODOLOGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO





Universidad Nacional
Autónoma de México



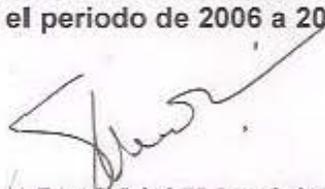
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

“Cambios en la relación corporal en pacientes con Histiocitosis y Diabetes insípida atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2006 a 2019”

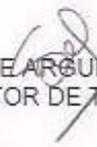


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

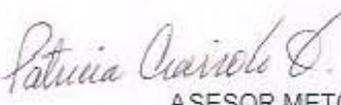


DR. JOSE N. FEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS



ASESOR METODOLOGICO:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

INDICE

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION.....	24
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	26
ANALISIS ESTADISTICO.....	28
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	35

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Definición de Histiocitosis:

Entendemos por histiocitosis un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos, células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas.⁹ Se caracteriza por la acumulación y / o proliferación clonal de células dendríticas específicas que se asemejan a la epidermis normal, estas células pueden infiltrarse prácticamente cualquier órgano, aunque sin inducir necesariamente disfunción. También se considera como una enfermedad inflamatoria porque hay una expresión alterada de citoquinas y moléculas de adhesión celular importantes para la migración.¹⁵

Definiciones de sobrepeso y obesidad:

En el caso de los niños menores de 5 años:

- el sobrepeso es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS; y
- la obesidad es el peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.¹⁶

En el caso de los niños de 5 a 19 años, el sobrepeso y la obesidad se definen de la siguiente manera:

- el sobrepeso es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Obesidad es mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.¹⁶

Costos y consecuencias de la obesidad infantil en México:

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como un desafío importante en la salud pública en México y en el mundo, debido a su magnitud, rapidez de crecimiento y el efecto negativo en la salud de la población que los padece

En cuanto al gasto calórico, los niños y adolescentes no juegan en espacios abiertos, debido al reducido lugar de vivienda y la inseguridad del entorno, y en lugar de ello, ven la televisión, juegan videojuegos o usan la computadora, actividades en las cuales invierten cuatro o más horas al día, con el consecuente acúmulo de

calorías por inactividad. En las escuelas también existe la falta de lugares específicos para hacer ejercicio, y esto ha sido un detonante del aumento de peso.¹⁷

Los efectos nocivos de la obesidad pueden observarse con madres trabajadoras o no, por lo que la actividad laboral no es determinante, aunque sí lo es la supervisión de los niños. En este sentido es importante hacer notar que los hábitos en casa, el ejercicio, la supervisión de las horas que dedican a la televisión o los videojuegos, así como la vigilancia del adecuado crecimiento y desarrollo, principalmente durante los primeros 6 a 8 años, han demostrado tener efectos definitivos en el futuro escolar y en la adolescencia de los pequeños.

En México, la Secretaría de Salud informó en 2012 que el país invierte en la atención de la obesidad y sus complicaciones 42 mil millones de pesos anuales y las pérdidas por productividad, por su parte, ascienden a 25 mil millones que pagan directamente los contribuyentes.¹⁷

La hipertensión, la dislipidemia y la enfermedad cardíaca, que están presentes en el síndrome metabólico, disminuyen la expectativa de vida. El análisis a futuro de estos pacientes muestra que la disminución en años de vida puede ser de 10 a 15, dependiendo de los índices de masa corporal de cada individuo. Otros factores externos coadyuvan para que haya menor longevidad, pero no solo eso, sino que también serán más costosas las complicaciones que puedan presentarse y, con ello, los gastos en servicios de salud ambulatorios, hospitalarios y quirúrgicos serán excesivos. A lo anterior deben agregarse otros costos derivados de ausentismo escolar y laboral, y menores ingresos familiares.¹⁷

Un estudio realizado por el Hospital Infantil de México en 2006 desarrolló una cohorte hipotética de 15 487 852 niños entre 5 y 11 años de edad y creó un modelo predictivo matemático con base en prevalencias actuales, a fin de estimar la carga económica y en salud de la obesidad en niños mexicanos durante los años 2006-2050.⁶ Los resultados de ese estudio fueron que en 2015 se presentarían los primeros casos de diabetes mellitus 2 y de hipertensión arterial (actualmente esto ya está sucediendo). Cuando el primer grupo de niños cumpla 40 años de edad, aumentarán considerablemente las complicaciones de la obesidad. Para 2050, 67.3 % de la cohorte tendrá obesidad y el costo de la atención de la obesidad será de 57 mil 678 millones de pesos.¹⁷

Consecuencias a corto plazo de la obesidad en niños:

En los últimos años, la obesidad infantil se ha asociado con la aparición de alteraciones metabólicas (dislipidemias, alteración del metabolismo de la glucosa, diabetes, hipertensión, entre otras) a edades más tempranas. La Asociación Americana de Diabetes informó que el 85% de los niños con diagnóstico de diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad; además, 10% de niños con obesidad podrían sufrir de tolerancia alterada a la glucosa. En adolescentes con obesidad, se

encontró que el 25% presentan hipertensión, 39% bajos niveles de HDL, y 46% altos niveles de triglicéridos (frente a 4, 18 y 17% en adolescentes con peso adecuado respectivamente). Del mismo modo, se ha descrito que adolescentes con oligomenorrea y obesidad están en mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico. El 77% de niños obesos en China mostraron hígado graso y en EE.UU. se encontró que casi todos o todos los niños con esteatosis tenían obesidad (en un grupo reducido de niños). El apnea del sueño ha sido observada hasta en 50% de niños con obesidad en EE.UU. También se encontró dos veces mayor prevalencia de asma en niños con obesidad en Alemania, Israel y EE.UU. Otro problema del exceso de peso es el estrés mecánico, haciendo susceptible al niño de anomalías ortopédicas y fracturas

Un niño obeso puede sufrir discriminación social, baja autoestima y depresión. Se ha asociado la obesidad en la infancia y adolescencia con mayor probabilidad de presentar desórdenes de la alimentación (bulimia). Por otro lado, algunos estudios transversales han asociado a la obesidad en este periodo con burlas, bullying, marginación y pobres resultados académicos. Asimismo, se ha descrito que niños y adolescentes con obesidad informan mayores limitaciones funcionales, físicas y psicosociales lo que repercutiría en una baja calidad de vida debido al estigma social y las consecuencias de la obesidad sobre la salud¹⁵

Consecuencias a largo plazo de obesidad en niños

Se estima que 40%, o más, de los niños, y 70% o más de los adolescentes con obesidad, llegarán a ser adultos obesos, con un impacto negativo en la salud y en la carga de enfermedad. Niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de presentar enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer, diabetes y asma) en la edad adulta, aunado a elevada mortalidad por estos problemas de salud. Las enfermedades agudas y crónicas asociadas con el exceso de peso no solo afectan la calidad de vida del individuo sino que también incrementan el costo individual, de la sociedad, costos de salud y baja productividad. Se ha estimado que la obesidad representa entre el 2 a 8% de los gastos en cuidados de salud (aunque se menciona que los datos son muy conservadores y podrían ser mayores). Asimismo, en EE. UU. se ha estimado que el gasto de un paciente obeso frente a un paciente con peso normal es 46% mayor en hospitalización, 27% mayor en consulta médica y 80% mayor en medicinas. Por otro lado, la obesidad igualmente trae como consecuencia costos indirectos por disminución de años perdidos por discapacidad, incrementada mortalidad antes de la jubilación, jubilación adelantada, pensiones por discapacidad y reducida productividad por ausentismo en el trabajo. Por todas las consecuencias indirectas de la obesidad, se piensa que estos costos son incluso mayores que los costos médicos¹⁵

Historia de Histiocitosis:

Paul Willhelm Heinrich Langerhans estudio en la Universidad de Berlin como pupilo de Conheim y Virchow. Allí realizo su primera aportación al mundo de la medicina:

En 1880, al utilizar la técnica de tinción con sales de oro de Conheim, encontró una nueva célula dendrítica no pigmentaria en la epidermis, atribuyéndose parte de las terminaciones nerviosas de la piel, dato que corregiría años después. Fue hasta 1961 cuando Birbeck describió características ultraestructurales de estas células, gracias a la microscopia electrónica. El investigador encontró pequeñas organelas, inicialmente referidas como cuerpos de Langerhans, hoy conocidas como gránulos de Birbeck.

Este descubrimiento permitió que Nezelof, en 1973, encontrara los gránulos en las células de Histiocitosis X, lo cual llevo a la conclusión de que los anteriormente llamados granulos X pertenecían a las células de Langerhans. Así cambio el nombre de la entidad a lo que hoy conocemos como Histiocitosis de células de Langerhans.

El nombre de la histiocitosis de células de Langerhans se utiliza para englobar 3 padecimientos: enfermedad de Hand-Schuller-Christian, Granuloma Eosinofílico del Hueso y enfermedad de Letterer-Siwe. A estas se las denomino según las atribuciones de sus primeros descubridores con sus diferencias clínicas individuales. Con el paso de los años, se encontró que eran distintos periodos evolutivos de la enfermedad.¹

Visión general de los histiocitosis

El sistema fagocítico mononuclear consiste en células dendríticas y monocitos / macrófagos, históricamente denominados histiocitos. Las histiocitosis comprenden una amplia variedad de afecciones individualmente raras y diversas que afectan tanto a niños como a adultos, y varían desde lesiones cutáneas benignas hasta trastornos sistémicos que amenazan la vida rápidamente.

Los fagocitos mononucleares (histiocitos) surgen del linaje hematopoyético mieloide. Sin embargo, su destino final, en términos de características biológicas y ubicación en el cuerpo humano, está dirigido por la citoquina y entornos de quimiocinas que son elaborados por otros linajes celulares. Las funciones normales de los histiocitos, que son un componente principal del sistema inmune innato, incluyen la fagocitosis (mantenimiento y reciclaje) y la presentación del antígeno y la activación del sistema inmune adaptativo a través del contacto directo y la señalización de citoquinas. Los histiocitos normalmente participan en la reparación de heridas y tejidos y tienen funciones clave en la iniciación, así como la regulación de la inflamación.²

Clasificación de Histiocitosis:

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA HISTIOCITOSIS

Histiocitosis	Edad habitual	Sitios mucocutáneos mas comunes	Otros hallazgos
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS			
Enfermedad de Letterer-Siwer	0-2 años	Cuero cabelludo, áreas exurales y tronco	Lesiones viscerales y de hueso
Enfermedad Hand-Schüller-Christian	2-6 años	Cuero cabelludo, tronco, encias	Diabetes insípida, lesiones de hueso, exoftalmos
Granuloma eosinófilico	7-12 años	Lesiones en piel	Lesiones primarias de hueso
Enfermedad de Hashimoto-Pritzker	Congénito	lesiones simples o localizadas	Resolución espontanea

Tabla: Histiocytoses *Warren T Goodman and Terry L Barrett, DISORDERS OF LANGERHANS CELLS AND MACROPHAGES* cap 91, pag 1529-1546³

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) clásicamente, se identifican cuatro tipos de presentación clínica

Granuloma eosinófilo de los huesos

Es una variedad de buen pronóstico, limitada al hueso y que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Se trata de lesiones líticas únicas o múltiples que pueden afectar a todo el esqueleto. Las lesiones cutáneas son infrecuentes y consisten en nódulos a menudo ulcerados que afectan a la región periorificial.⁴ La enfermedad tiene un pico de incidencia entre los 5 y 10 años de edad, siendo esta la presentación clínica mas común de la histiocitosis de células de Langerhans en un 60-80% de los casos.⁵

Síndrome de Hand-Schüller-Christian

Es una forma particular de granuloma eosinófilo multifocal que se presenta principalmente en niños 3-6 años y que se caracteriza por la tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lagunas óseas. Abarca un 40 a un 60% delos casos.⁴

Enfermedad de Letterer-Siwe

Es una forma de aguda diseminada de Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) que afecta lactantes de 3-5 meses y que tiene mal pronóstico.⁴ Los pacientes

menores de un año se presentan con un rash seborreico-escamoso, descarga del oído y síntomas sistémicos como citopenias, disfunción pulmonar, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia.⁵ La afectación cutánea está formada por numerosas pápulas rosadas pequeñas y difusas, a veces traslúcidas, que a continuación se vuelven purpúricas, incluso hemorrágicas, y a menudo costrosas, que predominan en el tronco y el cuero cabelludo, con topografía seborreica.⁴

Enfermedad de Hashimoto-Pritzker o histiocitosis congénita espontáneamente regresiva

Es una histiocitosis autoinvolutiva en 3-4 meses. Se presenta al nacer o en los primeros meses de vida, en forma de una erupción de papulonódulos consistentes, de color azul negruzco o rojo-pardo, que se vuelven ulcerocostrosos y luego dejan cicatrices atróficas. Las lesiones se encuentran diseminadas, aunque predominan en el cuero cabelludo. Las palmas y las plantas pueden estar afectadas. No hay afectación mucosa o visceral, tampoco signos generales. Pueden observarse lesiones urticariformes, con signo de Darier debido a la presencia de numerosos mastocitos en el infiltrado.⁴

Junto a estos cuatro cuadros clásicos, existen muchas formas intermedias y de transición, cuya evolución es imprevisible en el momento del diagnóstico y que pueden ir desde una afectación localizada, que sólo requiere tratamiento local (60%), hasta formas diseminadas muy agudas.⁴

Esto llevó a la Sociedad del Histiocito en 1997, a proponer una nueva clasificación, más sencilla y más práctica para el tratamiento del paciente en función del pronóstico. Distingue entre las HCL localizadas con afectación uni o multifocal y las HCL diseminadas con o sin disfunción orgánica.⁴

Existe una nueva clasificación que esta basada en el sitio de la lesión, numero de sitios afectados (única o multisistémica, local o multifocal), y los órganos involucrados. Siendo esta clasificación la base para el tratamiento. ⁵

Clasificación clínica de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans según la Sociedad del Histiocito LCH-III		
Grupo Clínico	Sistema involucrado	órganos involucrados
1	Pacientes con riesgo multisistémico	Cualquier órgano involucrado
2	Paciente con bajo riesgo de enfermedad multisistémica	>2 órganos sin riesgo de involucro orgánico
3	Sistema único: Multifocal o sitio específico	>2 Lesiones en un órgano o sitio especial
-	Sistema único: unifocal o localizado	Lesión en un órgano

Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis Chalinee Monsereenusorn, MD^a, Carlos Rodriguez-Galindo, Hematol Oncol Clin N Am - (2015)

EPIDEMIOLOGIA

Obesidad:

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años ha registrado un ligero ascenso a lo largo del tiempo, casi 2 puntos porcentuales de 1988 a 2012 (de 7.8% a 9.7%, respectivamente) .El principal aumento se registra en la región norte del país que alcanza una prevalencia de 12% en 2012, 2.3 puntos porcentuales arriba del promedio nacional.

La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012, utilizando los criterios de la OMS, fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente). Para las niñas esta cifra es de 32% (20.2 y 11.8%, respectivamente) y para los niños es casi 5 puntos porcentuales mayor 36.9% (19.5 y 17.4%, respectivamente). Estas prevalencias en niños en edad escolar representan alrededor de 5 664 870 niños con sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional.

Una tercera parte de la población entre 5 y 11 años de edad en el país presenta exceso de peso corporal (sobrepeso más obesidad) y esto persiste como un gran reto de salud.

Histocitosis (LCH)

La incidencia de LCH esta estimada en 2.6 a 8.9 casos por millón en menores de 15 años. LCH se presenta en personas de cualquier edad desde recién nacidos hasta ancianos.⁶

Se encuentra con mayor frecuencia en niños, con un rango de edad pico de 1-3 años y una incidencia de 3-5 casos por millón por año, con una relación hombre a una mujer relación de 2: 1.

Haciendo un diagnostico temprano y preciso es importante porque la afección multisistémica se asocia con una tasa de mortalidad del 20% y un 50% de los que sobreviven desarrollan al menos una consecuencia permanente.

No se conocen factores predisponentes de LCH en la mayoría de los casos. Estudios han demostrado la concordancia del trastorno en gemelos monocigóticos, lo que sugiere una predisposición hereditaria que podría representar aproximadamente el 1% de los casos.⁶

Sin embargo, en la mayoría de los casos falta un historial familiar positivo. Como se indicó anteriormente, una proporción significativa de casos de HCL pulmonar también portan el alelo BRAF V600E activado.⁷

Existe una asociación entre malignidad y HCL. Los niños con antecedentes de cáncer no tienen un mayor riesgo de HCL. Por el contrario, los niños con antecedentes de HCL parecen tener un mayor riesgo de cáncer. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que las anomalías genéticas subyacentes pongan a los pacientes individuales en mayor riesgo de HCL. Alternativamente, la asociación entre la HCL y el cáncer puede caer dentro del espectro de los efectos secundarios posteriores a la terapia, porque la irradiación y los medicamentos como el etopósido se usan para tratar la HCL y se sabe que inducen lesiones genotóxicas que promueven tumores.⁷

Patología:

Se requiere una biopsia de tejido lesional para establecer el diagnóstico de HCL. El diagnóstico patológico suele ser sencillo, pero debido a que la enfermedad es rara, variada y puede simular muchas otras afecciones, es común retrasar el diagnóstico. La HCL debe considerarse en cualquier paciente que presente lesiones esqueléticas, exantema persistente, orejas con drenaje crónico, diabetes insípida central, linfadenopatía inexplicada, insuficiencia respiratoria con patrón reticulonodular en una radiografía de tórax, hepatoesplenomegalia o citopenias.⁷

Una vez que se plantea la sospecha clínica, el estudio debe continuar con una biopsia del sitio más accesible de la enfermedad. La extirpación quirúrgica completa

de la lesión generalmente no es necesaria para el diagnóstico o el tratamiento. Las lesiones de HCL en todos los sitios comparten características histopatológicas comunes: acumulación de células neoplásicas grandes con una cantidad moderada de citoplasma rosado denso y núcleos distintivos en forma de "C", "granos de café", o escindidos mezclados con números variables de células inflamatorias, que incluyen linfocitos T, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos.⁷

Las lesiones óseas osteolíticas a menudo contienen muchos osteoclastos neoplásicos, así como células gigantes tumorales multinucleadas y grandes cantidades de eosinófilos, lo que habla del origen del término "granuloma eosinofílico". La HCL en la filtración de la piel generalmente involucra la dermis superficial, con células tumorales que atraviesan la epidermis (llamada "epidermotropismo" o "exocitosis"), alterando así la función de barrera epidérmica y llevando a la superinfección y la apariencia característica de algunas Erupciones de LCH.⁷

En todos los casos, las LC neoplásicas expresan los marcadores LC CD1a16 y langerina, 76,77, así como S100 proteína⁷⁸ y fascina⁷⁹. La microscopía electrónica, que históricamente se usa para demostrar la presencia de gránulos de Birbeck indicativos del linaje de células de langerhans, tiene poca utilidad diagnóstica en la actualidad. Los estudios citogenéticos o moleculares son predominantemente necesarios para excluir otras enfermedades con presentaciones clínicas o histologías similares.⁷

Cuadro clínico:

La enfermedad se pone de manifiesto a través de lesiones cutáneas o de una afección sea. El signo funcional más frecuente consiste en dolor óseo. ⁴.

Afectación cutaneomucosa

Está presente en alrededor del 50% de los pacientes y es a menudo reveladora de la enfermedad. Además del carácter antiestético de las lesiones, a menudo son dolorosas, aunque raramente pruriginosas. Se trata de maculopápulas eritematosas o purpúricas, a veces nodulares y a menudo costrosas. Las zonas que se afectan preferentemente son el cuero cabelludo y los grandes pliegues. En el cuero cabelludo, las lesiones pueden simular una tiña o una dermatitis seborreica, con costras, pústulas y erosiones a veces muy dolorosas. Puede existir alopecia no cicatrizal. Se asocia con frecuencia una afectación retroauricular. En la cara, la localización de las lesiones puede ser como en la dermatitis seborreica, con lesiones eritematoescamosas en las alas de la nariz y los surcos nasogenianos. En los grandes pliegues y el periné, las lesiones son inicialmente eritematosas y luego se vuelven erosivas, supurativas e, incluso, ulceradas. En casos excepcionales, en el nacimiento o en las primeras semanas de vida, se han descrito lesiones cutáneas únicas, «histiocitomas aislados» del tipo de nódulos ulcerados. ⁴

Las úlceras de las mucosas oral y genital constituyen un marcador de mal pronóstico, que correlaciona con un riesgo superior de recidiva y de asociación con la afectación de otro órgano. La afectación de las encías puede provocar la expulsión espontánea de los dientes. Mientras que la afectación de la mucosa genital se asocia en niños a otras lesiones cutáneas o extracutáneas.⁴

La afectación ungueal se manifiesta a través de edema periungueal y caída de las uñas, paroniquia, hiperqueratosis subungueal, pústulas subungueales o estrías purpúricas longitudinales, que se describen sobre todo en niños. Su valor respecto al pronóstico es poco claro.

Afectación ósea

Es la localización más frecuente de las HCL. Se describe en el 60-80% de los enfermos. Se trata generalmente de niños o adultos jóvenes que presentan dolor óseo localizado, incluso en reposo, asociado a edema doloroso e inflamatorio del tejido cutáneo suprayacente. La afectación ósea es por lo general aislada y única (65%), más raramente multilesional o asociada a otros órganos (piel: 26%; hipófisis: 16%; pulmón: 14%), lo cual suele indicar un peor pronóstico. El cráneo se afecta de modo preferente más que los huesos largos como el fémur, las costillas o la columna. La afectación ósea puede manifestarse mediante una fractura patológica. La afectación de la órbita puede provocar exoftalmia y la del oído medio, otitis media o sordera. La afectación ósea también puede ser asintomática y de descubrimiento radiológico⁴.

La radiografía simple muestra una o más lesiones líticas irregulares sin condensación periférica. La gammagrafía no es indispensable y muestra una hipercaptación en los puntos afectados. Puede utilizarse en el estudio de extensión de las lesiones o el seguimiento posterior al tratamiento.⁴

Afectación hipofisaria:

La diabetes insípida se describe en el 5-16% de los enfermos, con un síndrome poliurópolidíptico que requiere tratamiento con vasopresina en dosis progresivas para evitar la mielinolisis de los núcleos centrales. La afectación de la hipófisis casi siempre se acompaña de la de otro órgano (piel, hueso, pulmón) y se asociaría más a un buen pronóstico. La resonancia magnética puede mostrar engrosamiento del eje hipotálamo hipofisario. Se pueden observar otras anomalías de este eje, que dan lugar a insuficiencia corticotropa, gonadótropa, somatotropa o tirótropa. Por lo que las manifestaciones clínicas variarían de acuerdo a la afección endocrina. .⁴

Afectación pulmonar

Generalmente se presenta en adultos (el 90% es mayor de 15 años, el 40% de los pacientes adultos) a una media de edad de 41 años. Casi el 50% de los pacientes presenta afectación concomitante de otros órganos como el hueso, la piel y la hipófisis.⁴

La afectación pulmonar se asocia significativamente con el tabaquismo. Los síntomas iniciales más frecuentes son inespecíficos: tos, disnea, dolor torácico. Las lesiones pulmonares consisten inicialmente en bronquiolitis que evoluciona a fibrosis, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia respiratoria grave. Puede producirse un neumotórax secundario a la ruptura de una bulla de enfisema.⁴

La radiografía pulmonar muestra un síndrome intersticial con opacidades reticulomicronodulares en la parte media de los pulmones, que clásicamente respetan los vértices y las bases y pueden asociarse a continuación a lesiones noduloquísticas y, más tarde, a una aspecto en «panal». La tomografía computarizada torácica es más sensible y más específica. El lavado broncoalveolar constituye un elemento diagnóstico si demuestra células CD1a positivas, en más del 5%, con signos clínicos y radiológicos sugestivos. Las pruebas funcionales respiratorias y la gasometría arterial evalúan la afectación funcional.⁴

Afectación esplenoganglionar

Se trata sobre todo de adenopatías cervicales que se asocian generalmente a afectación multiorgánica. La existencia de afectación del bazo con esplenomegalia puede aumentar una citopenia.⁴

Afectación hematológica

Es secundaria a una afectación medular que no siempre es fácil de demostrar con el mielograma. La existencia de citopenia indica un mal pronóstico y es a menudo paralela a una afectación diseminada.⁴

Otras afectaciones

Puede existir afectación hepática con colangitis esclerosa que desemboca en una insuficiencia hepatocelular de mal pronóstico. Los trastornos digestivos de tipo diarrea pueden deberse a una enteropatía exudativa. La afectación digestiva se asocia casi siempre a afectación cutánea. Por el contrario, la afectación de la mucosa oral debe llevar a investigar sistemáticamente una afectación digestiva, que en estos casos resulta más frecuente.⁴

Afectación multiorgánica

El 30% de los pacientes presenta afectación multiorgánica cutánea, ósea, pulmonar y ganglionar con signos generales asociados como fiebre, astenia y anorexia.⁴

Neoplasias asociadas

Varias series informan de neoplasias encontradas en el momento del diagnóstico de HCL o después (4%). Podrían estar favorecidas por la alteración de la inmunidad celular y humoral secundaria a HCL o a la quimioterapia. Se trata de adenocarcinomas bronquiales en pacientes con una HCL que afecta al pulmón y también de hemopatías como las leucemias mieloides o mielomonocíticas. Esta

asociación puede explicarse por el origen medular común de las células leucémicas monocíticas y de las células de la HCL. ⁴

Definición de involucro orgánico

Organos de riesgo: (RO) Afección hematopoyética: Al menos dos de los siguientes	anemia: hemoglobina < 100 x 10 ⁹ /l Involucro esplénico : • tamaño > 2 cm bajo el borde costal y línea medioclavicular
Involucro hepático:	• tamaño > 3 cm debajo del reborde costal en la línea medioclavicular y/o disfunción hepática
Involucro pulmonar :	• Cambios típicos en la TAC y/o diagnóstico citológico o histopatológico

10. Milen Minkov, et al. Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, 2009

Diagnóstico Histiocitosis de células de Langerhans

El diagnóstico, que se sospecha clínicamente, se confirma con la histología .

En caso de lesiones cutáneas, la biopsia es fácil de realizar. Muestra un infiltrado dérmico de cúmulos de grandes células con citoplasma claro, eosinófilo, finamente granular y mal delimitado.

El núcleo es excéntrico, reniforme, con pequeños nucleolos poco visibles. Se asocia un infiltrado linfocítico; el infiltrado eosinofílico es poco importante o no existe. El infiltrado es principalmente dérmico, pero también epidermótopo, en particular en las formas del tipo Letterer-Siwe, o incluso hipodérmico en las formas nodulares. ⁴

En las biopsias ganglionares u óseas, el infiltrado histiocítico se asocia a células macrofágicas multinucleadas.

El estudio inmunohistoquímico del fenotipo de las células de Langerhans puede demostrar que expresan la proteína citoplásmica S100, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad como el HLADR y, sobre todo, la glucoproteína CD1a , mucho más específica. ⁴

Más recientemente, se ha descubierto un nuevo marcador inmunohistoquímico más sensible y específico: el CD207 o Langerin. Esta técnica, que puede realizarse a partir de cortes fijados, ha sustituido, para diagnosticar las HCL, a la constatación mediante microscopia electrónica, técnica más larga y costosa, de estructuras citoplásmicas pentalaminares «en raqueta de tenis», denominadas gránulos de Birbeck. Estas células expresan por lo general marcadores de activación y de adhesión como CD11a (LFA1), CD25 (IL2R) y CD54 (ICAM1). ⁴

Una vez establecido el diagnóstico, se lleva a cabo un estudio clínico y analítico de extensión, en busca de otras afectaciones orgánicas que condicionan el pronóstico y el tratamiento. La valoración de base puede incluir pruebas de laboratorio (hemograma, estudio hepático, análisis de orina) y radiografías ósea y torácica. Algunos autores recomiendan incluir el mielograma en el estudio que debe realizarse en primera instancia. ⁴

Protocolo Diagnóstico de las Histiocitosis de Células de Langerhans

Protocolo General:

- **Biometría hemática y Velocidad de sedimentación globular**
- **Tiempos de coagulación**
- **Proteinograma**
- **Electrolitos séricos**
- **Función hepática**
- **Orina**
- **Recuentos de células T y B**
- **Análisis de subgrupos de células T**
- **Serie ósea**
- **Radiografía de tórax**

Más específico:

- **Tomografías de diversas localizaciones**
- **Aspirado medular**
- **Prueba de restricción hídrica (sospecha de diabetes insípida)**

Histiocytoses *Warren T Goodman and Terry L Barrett*, DISORDERS OF LANGERHANS CELLS AND MACROPHAGES cap 91, pag 1529-1546

Estadificación del riesgo

Los criterios de estratificación de riesgo validados para los niños incluyen los sitios de la enfermedad y la respuesta a la inicial terapia. Los pacientes con lesiones en "órganos de riesgo" que incluyen médula ósea, bazo o hígado tienen significativamente mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con lesiones limitadas a sitios "sin riesgo". Los pacientes con HCL de alto riesgo tienen supervivencia de casi el 90%, pero los resultados son significativamente peores si la enfermedad progresa durante los primeros 12 semanas de terapia

Los resultados sugieren que BRAF-V600E puede asociarse con un aumento de 2 veces en el riesgo de fracaso del tratamiento o reactivación.¹¹

Tratamiento HCL

El tratamiento se adapta según la diseminación de la HCL, su carácter evolutivo (enfermedad regresiva, estable o progresiva) y la presencia de disfunción orgánica. Por otra parte, no siempre resulta fácil evaluar la respuesta terapéutica debido a posibles regresiones espontáneas.

Es necesario seleccionar a los enfermos en los que está realmente justificado utilizar intervenciones agresivas, ya que se presentan muchas complicaciones debidas al tratamiento. Sería deseable identificar precozmente a estos pacientes para tratarlos de manera adecuada; sin embargo, el conocimiento de los factores predictivos de evolución agresiva es incompleto. Las formas neonatales, como la de Hashimoto-Pritzker, autoinvolutivas, no requieren tratamiento.⁴

Las lesiones óseas a veces pueden experimentar una regresión espontánea. Si existe afectación ósea únicamente radiológica, sin dolor, deformación ni fractura, el seguimiento radiológico sin tratamiento es correcto. De lo contrario y en ausencia de remisión espontánea, el tratamiento de las formas monolesionales se basa en la exéresis quirúrgica cuando sea posible. En las lesiones periféricas, se pueden proponer inyecciones intralesionales de corticoides bajo control radiográfico. Pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos, tanto por su efecto analgésico como por su efecto favorecedor de la cicatrización a través de la inhibición local de las prostaglandinas y la IL-1. Los bifosfonatos son eficaces para controlar el dolor y la progresión de las lesiones mediante la inhibición de actividad osteoclástica.⁴

Si la afectación ósea es multifocal, la quimioterapia (etopósido) es moderadamente eficaz, con recaídas frecuentes.

En las *formas diseminadas*, se utiliza la monoquimioterapia como tratamiento de primera línea, con el fin de reducir la morbilidad debida al tratamiento. Se prefiere la vinblastina o el etopósido asociados al tratamiento con corticoides, en lugar de los agentes más mutagénicos como el clorambucilo. El etopósido y la vinblastina parecen tener una eficacia similar y la asociación de ambas moléculas no ha demostrado una eficacia superior. Se han empleado protocolos de poli-quimioterapia que utilizan etopósido, vinblastina, mercaptopurina y metotrexato (DAL-HX83, LCH II, LCH III), ciclofosfamida, arabinósido de citosina y antraciclinas, que pueden preceder aloinjertos o autoinjertos medulares. Sin embargo, estos tratamientos presentan morbilidad importante e, incluso, mortalidad, especialmente entre los pacientes con disfunción orgánica previa. La intensificación terapéutica está justificada en caso de factores de mal pronóstico (edad < 2 años, afectación de órganos de riesgo) o en caso de enfermedad refractaria.⁴

En la hipótesis de una activación incontrolada de la inmunidad celular, se han propuesto tratamientos más inmunomoduladores como la ciclosporina, responsable principalmente de respuestas parciales, o la 2-clorodesoxiadenosina (cladribina), un análogo de las purinas que actúa sobre los monocitos y linfocitos induciendo una apoptosis no ciclodependiente. Se ha comunicado su eficacia administrada sola o

en combinación con el arabinósido de citosina en caso de enfermedad refractaria. No obstante, el uso prolongado de esta molécula tiene efectos citotóxicos, en particular medulares, y aumenta el riesgo de infecciones oportunistas.

En algunas circunstancias, la terapia local puede ser útil. Las áreas pequeñas de la enfermedad de la piel se pueden tratar con éxito con mustina tópica, aunque una preparación adecuada puede ser difícil de obtener. Como se discutió anteriormente, la biopsia y el legrado de una lesión ósea a menudo conducirán a la posterior curación espontánea con o sin la adición de una inyección intralesional de esteroides. Sin embargo, aunque las lesiones óseas MF responden muy bien al tratamiento sistémico, suelen reaparecer cuando se retira el tratamiento, lo que lleva a una serie de "reactivaciones" de la enfermedad que pueden dar lugar a una mayor prevalencia de secuelas a largo plazo o consecuencias permanentes. Se sabe que dos agentes sistémicos, vinblastina (VBL) y prednisolona (Pred) son muy efectivos en HCL y se usan por adelantado en protocolos de tratamiento que comprenden una inducción inicial de 6-12 semanas seguida de un tiempo variable en tres pulsos de mantenimiento semanales.⁶

Los pacientes con enfermedad confinados a un único sitio generalmente requieren solo terapia local u observación. Los pacientes con una enfermedad más extensa requieren terapia sistémica.⁵

Durante los últimos veinte años, los miembros de la Sociedad Internacional de Histiocitos (HS) han administrado una serie de tres ensayos terapéuticos aleatorizados internacionales, LCH I (1991-1995), LCH II (1996-2000) y LCH III (2001-2008). Estos han demostrado que en la enfermedad MS RO no hay beneficio de agregar Etoposido o Metotrexate a una inducción Vinblastina y prednisona estándar. Además, en la enfermedad MS RO, la pregunta aleatorizada sobre si 6 meses de mantenimiento es tan eficaz como 12 meses encontró una disminución significativa en la reactivación después del período de tratamiento más prolongado.⁶

Histiocitosis de células de Langerhans-I (LCH-I)

El primer ensayo internacional aleatorizado para LCH multisistémica (MS-LCH), LCH-I (1991-1995), aleatorizó a los pacientes a recibir Vinblastina o Etoposido semanalmente cada 3 semanas durante 24 semanas. La supervivencia global fue cercana al 80%, sin diferencias significativas por grupo de tratamiento.

La participación del sistema hematopoyético, pulmón, hígado y bazo, la edad en el momento del diagnóstico de menos de 2 años y la mala respuesta a las 6 semanas se asociaron significativamente con un resultado adverso. En comparación con el DAL-HX contemporáneo 83 estudio, que exploró un régimen más intensivo y más largo, LCH-I mostró una menor tasa de respuesta de 6 semanas (50% vs 80%) y una mayor tasa de reactivación (50% vs 30%).⁵

Histiocitosis de células de Langerhans-II (LCH-II) El estudio LCH-II (1996-2001) siguió los hallazgos de la HCL-I y exploró la intensificación temprana a través de un diseño aleatorizado que investigó la adición de etoposido (grupo B) a una inducción

estándar de 6 semanas con prednisona y vinblastina y continuidad con 6-mercaptopurina y pulsos cada 3 semanas de prednisona y vinblastina durante un total de 24 semanas de tratamiento (grupo A).

Ambos grupos produjeron resultados similares en términos de tasas de respuesta de 6 semanas (63% del grupo A frente a 71% grupo B), probabilidad de supervivencia a 5 años (74% vs 79%) y tasas de reactivación de la enfermedad (46% ambos brazos); sin embargo, el brazo B más intensivo resultó en una reducción de la mortalidad para los pacientes con afectación de órganos de riesgo. El estudio LCH-II también demostró que los pacientes menores de 2 años sin compromiso de órganos de riesgo tienen tasas de respuesta excelentes y una supervivencia del 100%, y los pacientes con compromiso de órganos de riesgo y respuesta deficiente a las 6 semanas tienen la mortalidad más alta. Esos hallazgos ayudaron refinar la estratificación del riesgo y el tratamiento para su estudio sucesor, el LCH-III.⁵

Histiocitosis de células de Langerhans-III (LCH-III)

El estudio LCH-III (2001-2008) se elaboró siguiendo un modelo adaptado al riesgo con los objetivos principales de investigar el impacto de la adición de metotrexato en el resultado de pacientes con afectación de órganos de riesgo y el efecto de la prolongación de la terapia en la disminución de la incidencia de reactivación de la enfermedad en pacientes con enfermedad multisistémica.⁵

Los pacientes con MS-LCH con afectación de órganos de riesgo (grupo 1) recibieron la inducción estándar con prednisona y vinblastina y la continuación con los mismos fármacos con la adición de 6-mercaptopurina durante un período total de 12 meses y se asignaron al azar a la adición de metotrexate; los pacientes con enfermedad activa a las 6 semanas recibieron una reinducción modificada. El resultado fue similar en ambos grupos, con una probabilidad de supervivencia a 5 años del 84%, tasas de respuesta del 71% y tasas de reactivación del 27%.

Las comparaciones históricas revelaron resultados superiores en comparación con la HCL-I y la HCL-II en términos de tasas de supervivencia y reactivación. La incidencia acumulada de DI a los 3 años también fue similar en ambos grupos (8% en el grupo estándar y 9% en el grupo con metotrexate). El resultado para los pacientes con MS-LCH sin compromiso del órgano de riesgo es excelente, con tasas de supervivencia cercanas al 100% en todos los estudios. Sin embargo, en los estudios de LCH-I y LCH-II, casi la mitad de estos pacientes sufrieron una reactivación de la enfermedad.⁵

El resultado para los pacientes con MS-LCH sin compromiso del órgano de riesgo es excelente, con tasas de supervivencia cercanas al 100% en todos los estudios. Sin embargo, en los estudios de LCH-I y LCH-II, casi la mitad de estos pacientes sufrieron una reactivación de la enfermedad.⁵

La DI establecida al momento del diagnóstico se considera irreversible y requiere una terapia de reemplazo de desmopresina de por vida. Si la DI se presenta como parte de MS LCH activa, se ofrece tratamiento sistémico para abordar la naturaleza multisistémica de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento sistémico para

pacientes con DI establecida aislada es controvertido y se requieren estudios prospectivos para establecer si este enfoque puede reducir la incidencia de consecuencias neurológicas permanentes y desarrollar deficiencia de la hipófisis anterior, en particular la deficiencia de hormona de crecimiento.⁶

Secuelas y reactivación:

La incidencia y el tiempo de reactivación se correlacionaron con la enfermedad extensión en el momento del diagnóstico, y la reactivación fue rara después de 2 años de Seguir. La ocurrencia de reactivaciones afectó el largo plazo resultado de los pacientes; el desarrollo de secuelas adversas correlacionadas con el número y la gravedad de las recurrencias. Se ha encontrado en algunos estudios que la gravedad de las secuelas se correlacionó significativamente con la ocurrencia de reactivaciones. La incidencia de la reactivación varía desde 30 a 50%, según el estudio.

La reactivación de la enfermedad era más frecuente en pacientes con enfermedad multisistémica. La incidencia de la reactivación se correlacionó con aumento de la severidad de la enfermedad. La mayoría de las reactivaciones son presentadas durante los primeros 24 meses después del diagnóstico.¹²

Seguimiento:

La PET/TC con F-FDG presenta un papel primordial en los procesos oncológicos. Se ha descrito una elevada afinidad de la F-FDG en las lesiones de la HCL, con una elevada sensibilidad en la detección de las lesiones de partes blandas y óseas, por lo que, como técnica de cuerpo completo, se ha propuesto como método para la estadificación inicial.

Sin embargo, presenta ciertas limitaciones: la captación fisiológica de glucosa en el encéfalo dificulta la detección de lesiones a dicho nivel, así como la valoración de las lesiones craneales. El componente TC de la técnica permite el diagnóstico de las lesiones pulmonares de pequeño tamaño, difíciles de caracterizar metabólicamente por los artefactos secundarios a movimientos respiratorios.

En los procesos oncológicos se ha demostrado que la reducción del grado de captación de la ¹⁸F-FDG es más precoz en la respuesta al tratamiento que los cambios evidenciados en la TC o incluso en la RM, hecho aún más relevante en las lesiones por M1 óseas, en las que no se pueden aplicar criterios RECIST, dada la existencia de lesiones medulares, líticas y blásticas, así como los cambios evolutivos postterapéuticos, que inducen la esclerosis. ¹⁴

Consecuencias permanentes

Aunque el sistema óseo está más comúnmente involucrado en la Histiocitosis de Células de Langerhans, las lesiones óseas tienden a sanar en la mayoría y no producen secuelas clínicamente significativas. Sin embargo, algunos niños pueden tener defectos del cráneo deprimidos, proptosis residual o asimetría. Solo en raras ocasiones necesitan corrección quirúrgica. Puede persistir la cicatrización en áreas de erupción cutánea severa y puede causar problemas cosméticos.⁶

La diabetes insípida es una de las consecuencias permanentes más comunes y ocurre en el 15 al 50% de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans y diabetes insípida es irreversible y no hay evidencia de que el tratamiento temprano mejore la afección. Estos pacientes necesitarán un tratamiento de por vida con desmopresina. Hasta el 10% de los pacientes puede tener deficiencias de la hipófisis anterior, siendo la pérdida de la hormona del crecimiento la más común. El panhipopituitarismo, aunque es muy raro, causa problemas importantes que requieren el reemplazo de múltiples hormonas y puede ser potencialmente mortal. Es esencial que la terapia y el control sean supervisados por un endocrinólogo pediátrico. La neurodegeneración es la más significativa y devastadora de las secuelas y actualmente no existe un tratamiento que demuestre que revierte estos cambios. La gestión se basa actualmente en la atención de apoyo con fisioterapia, terapia ocupacional, apoyo psicológico y educativo. Se espera que el tratamiento temprano y prolongado de la Histiocitosis de Células de Langerhans activa pueda prevenir o reducir la incidencia de neurodegeneración.⁶

En adolescentes y adultos que fuman, la afectación pulmonar puede causar la destrucción de alvéolos con formación bullosa y cicatrices a largo plazo, y algunos pacientes necesitan un trasplante de pulmón. Es importante aconsejar a los padres de los niños con HCL que dejen de fumar y, lo que es más importante, garantizar que los adolescentes con HCL comiencen a fumar.

Pronóstico:

La Histiocitosis de Células de Langerhans se asocia con un espectro clínico muy amplio y, por lo tanto, con una evolución muy variable. La enfermedad que afecta a un único sistema en general se asocia con buen pronóstico, mientras que en las formas multisistémicas puede ser fatal. Es aconsejable realizar un seguimiento a largo plazo, incluso tras una resolución inicial.

Las causas más frecuentes de muerte son el compromiso pulmonar, medular y las infecciones

La mayoría de los niños con afectación cutánea localizada evolucionan bien, pero un pequeño porcentaje puede evolucionar a una afectación multisistémica.

El principal factor pronóstico lo constituye la disfunción de los órganos vitales involucrados, sobre todo el hígado, el pulmón y el sistema hematopoyético. También son relevantes:

1. La edad del paciente en el momento del diagnóstico, puesto que los niños menores de 2 años, con enfermedad diseminada, tienen una mortalidad de más del 50 %⁷.
2. El número de órganos afectados.
3. La velocidad de extensión de las lesiones.
4. La rapidez de respuesta al tratamiento.

Resulta imposible atribuir una importancia pronóstica a un signo aislado, pero la ictericia, la trombocitopenia, la anemia o la insuficiencia hepática se consideran signos pronósticos desfavorables, mientras que las lesiones de tipo nodular aportan un pronóstico favorable

Son frecuentes las secuelas tardías con incapacidades ortopédicas, deterioro de la audición, alteraciones neurológicas, retraso en el crecimiento, alteraciones pulmonares o cirrosis hepática.⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es considerada un problema de salud a nivel mundial, presentando esta un aumento en niños y adolescentes con una prevalencia en niños en edad escolar de 33.2% y en adolescentes de 34.9%; teniendo hasta el 2012 un estimado de inversión en la atención de la obesidad y sus complicaciones 42 mil millones de pesos anuales en la población general; a pesar de que la histiocitosis no es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial teniendo aproximadamente incidencia de 3-5 casos por millón al año, los pacientes con diabetes insípida son una población con más factores de riesgo para presentar obesidad (lo cual a su vez mayor riesgo de síndrome metabólico), debido a que pueden presentar múltiples deficiencias hormonales asociadas en la patogénesis de la enfermedad, teniendo un pronóstico variable dependiente de el involucro orgánico de la enfermedad, así mismo el uso de esteroides dentro de el tratamiento de la patología ya mencionada ya que es conocido el efecto secundario sobre la ganancia ponderal; sin embargo se estima que el que un paciente que presente síndrome metabólico puede tener disminución de la esperanza de vida de 10 a 15 años, lo cual en el caso de nuestros pacientes asociado a afección por la patología de base reduce esta última de manera significativa, teniendo esto un impacto en esta población.

Preguntas de investigación:

1. ¿Qué porcentaje de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans y diabetes insípida, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría cursan con sobrepeso, obesidad, afección en la talla y en otros indicadores antropométricos al diagnóstico de la enfermedad?
2. ¿Qué porcentaje de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans y diabetes insípida, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría cursan con sobrepeso, obesidad, afección en la talla y en otros indicadores antropométricos durante el tratamiento de la enfermedad?
3. ¿Qué porcentaje de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans y diabetes insípida, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría cursan con sobrepeso, obesidad, afección en la talla y en otros indicadores antropométricos durante la vigilancia de la enfermedad?

JUSTIFICACION

Se desea realizar el protocolo debido a que no hay estudios similares en pacientes pediátricos con Histiocitosis de Células de Langerhans y diabetes insípida, existen algunos estudios en población adulta en donde se evaluaron parámetros metabólicos y endocrinológicos observándose que en los pacientes con la patología de estudio presentaban mayor índice de masa corporal que la población en general, así como alteraciones metabólicas; es conocido que estos pacientes cuentan con mas factores de riesgo por asociarse a otros déficits hormonales; dentro del protocolo val oraremos diversos parámetros antropométricos y en caso de que se obtengan alteraciones en tales parámetros poder establecer plan para intervención oportuna desde el diagnostico de la enfermedad con la finalidad de disminuir costos en cuanto a l tratamiento de las complicaciones ya que el sobrepeso y obesidad se relacionan p rincipalmente con resistencia a la insulina y diabetes, así como hipertensión, entre otras patologías crónicas que además de aumentar el costo del tratamiento empeo ran el pronostico de vida del paciente.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar indicadores antropométricos en los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans, al momento del diagnostico y durante su seguimiento y tratamiento en el instituto nacional de pediatría en el periodo de 2006 a 2019, con la finalidad de determinar la necesidad de intervenciones oportunas en este grupo de pacientes

Objetivo particular

1. Describir la afección en talla al diagnóstico, durante el tratamiento y en la vigilancia de pacientes con Histiocitosis células de Langerhans en el Instituto Nacional de Pediatría
2. Describir la afección en el peso al diagnóstico, durante el tratamiento y en la vigilancia de pacientes con Histiocitosis células de Langerhans en el Instituto Nacional de Pediatría
3. Describir el comportamiento del Índice de Masa Corporal o Peso para la talla al diagnóstico, durante el tratamiento y en la vigilancia de pacientes con Histiocitosis células de Langerhans en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Evaluar frecuencia de obesidad en pacientes al diagnóstico, durante el tratamiento y en la vigilancia de pacientes con Histiocitosis células de en el Instituto Nacional de Pediatría
5. Evaluar frecuencia de talla baja en pacientes al diagnostico, durante el tratamiento y vigilancia de pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans en el Instituto Nacional de Pediatría

6. Determinar si el tiempo de uso de esteroides se relaciona con talla baja al final del tratamiento.
7. Determinar si el tiempo de uso de esteroides se relaciona con la prevalencia de obesidad durante el uso del mismo.
8. Determinar si la categoría clínica a la cual pertenecen los pacientes influye en la prevalencia de talla baja u obesidad

MATERIAL Y METODOS

Clasificación de la investigación:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal, retrolectivo

Criterios de inclusión

- ✚ Expedientes de pacientes atendidos en el servicio de oncología, hematología y endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría
- ✚ Expedientes de pacientes sin tratamiento previo a su ingreso al e Instituto Nacional de Pediatría
- ✚ Expedientes de pacientes con diagnostico confirmado por estudio histopatológico y Diabetes insípida con seguimiento en el servicio de endocrinología, Oncología o Hematología

Criterios de exclusión:

- ✚ Pacientes que no terminen el tratamiento en el INP
- ✚ Pacientes con Síndrome histiocíticos tipo II y III
- ✚ Pacientes hayan sido trasladados a otra unidad hospitalaria
- ✚ Pacientes hayan abandonado abandono de tratamiento, previo a la primera evaluación
- ✚ Pacientes que continúen con el tratamiento en la actualidad

Variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
IMC:	Indica el grado de adiposidad durante el crecimiento	Cuantitativa Continua	Percentiles
Peso para la talla:	Peso para la talla en relación a la edad del niño en un día determinado	Cuantitativa Continua	Puntuación Z
Talla para la edad	Indicador de crecimiento en relación con la edad cronológica	Ordinal Cuantitativa	Puntuación Z
Talla baja	La talla baja se define como aquella que se encuentra situada por debajo de -2 DE para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia.	Nominal Dicotómica	1. SI 2. NO
Grupo clínico	Sistema u órganos involucrados de acuerdo a la clasificación de la sociedad del histiocito	Ordinal Politómica	1. 1 2. 2 3. 3
Uso de esteroides	Pacientes que como parte de el tratamiento utilizaron esteroides	Nominales Dicotómica	1. Si 2. No
Tiempo de uso de esteroides	Cantidad de tiempo que el paciente recibió esteroides durante el tratamiento	Ordinal Politómica	1. <6 meses 2. 6-12 meses 3. 12 a 18 meses 4. 18 a 24 meses 5. 24 a 30 meses 6. 30 a 36 meses 7. >36 meses

Deficiencias hormonales	Pacientes que cuenten con algún déficit hormonal hipofisiario	Nominal Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 0. NO 1. Deficiencia de GH 2. Deficiencia de ACTH 3. Deficiencia de prolactina 4. Deficiencia de LH 5. Deficiencia de FSH 6. Deficiencia de TSH 7. Deficiencia de ADH 8. Deficiencia de prolactina
Quimioterapia	Pacientes que recibieron quimioterapia durante el tratamiento de la enfermedad ya mencionada durante mas de 6 meses	Nominales Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluirán a todos los pacientes diagnosticados con HCL y diabetes insípida en el servicio de Oncología y con seguimiento por el servicio de endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2006 a febrero de 2019, por se un hospital de referencia a nivel nacional se reciben anualmente de 5-8 casos de HCL, de los cuales el 15% presentaran diabetes insípida, por lo que se incluirán aproximadamente 25 pacientes en este estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Con variables de estudio seleccionadas se construirá una base de datos en Excel; la cual posteriormente se exportara a el programa estadístico STATA versión 11 con el cual se llevara a cabo el análisis según el tipo de variables y los resultados finales de el estudio se presentaran en tablas y graficas. Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas continuas que cumplan distribución normal se utilizará media y desviación estándar en caso contrario medianas y rangos. Las variables cualitativas se resumirán como frecuencias relativas o proporciones.

RESULTADOS:

Durante el el periodo comprendido de Enero del 2006 a Junio 2019 recibieron tratamiento por parte de el servicio de Oncología y Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría 52 pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.

A continuación se describen las principales características clínicas encontradas en dichos pacientes.

Según el género (28/53%) eran masculino y (24/46%) femenino. Gráfico 1.
Con una razón 1.1:1. La mediana de edad al diagnostico fue de 36 meses

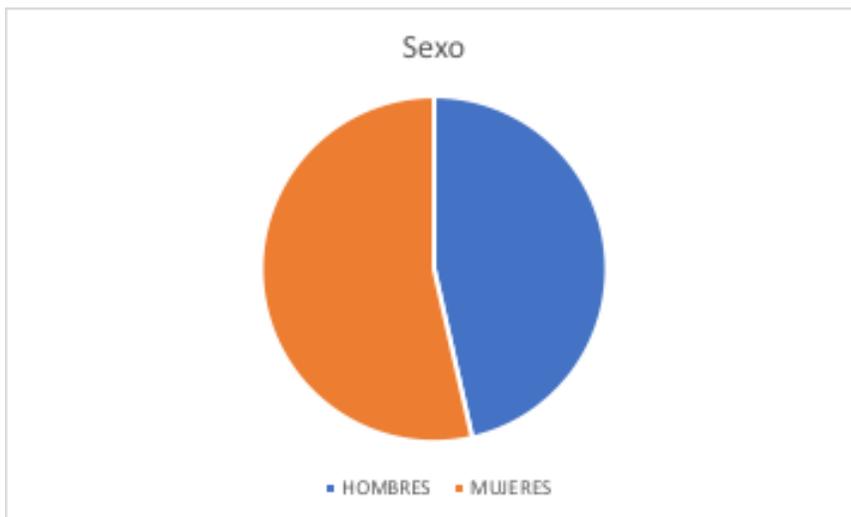


Gráfico 1

Se encontraron diversas deficiencias hormonales con prevalencia de (10/19%) durante el tratamiento de dichos pacientes; deficiencia de Hormona antidiurética o vasopresina (ADH) prevalencia de (10/19.2%) siendo la que se presenta con mayor frecuencia lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía; deficiencia de

Hormona de Crecimiento (GH) de (3/5.7%); la deficiencia de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) con prevalencia de (2/3%)); se encontró que (4/40%) de los pacientes presentaban mas de una deficiencia hormonal y que los pacientes con deficiencia de GH y de TSH siempre estuvieron asociadas a deficiencia de ADH (4/40%). Grafico 2

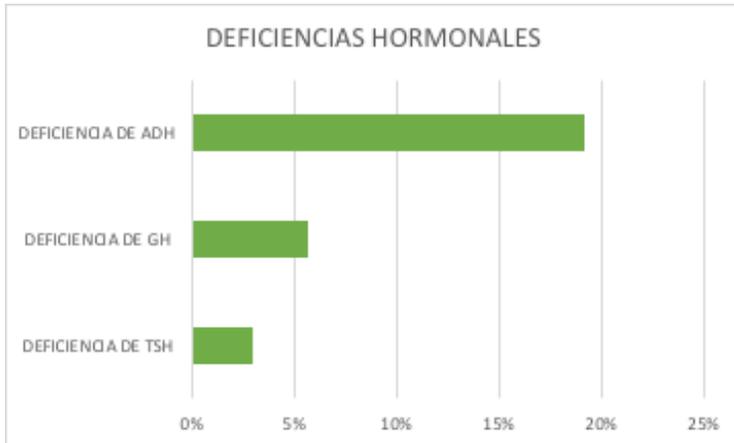


Grafico 2. Deficiencias hormonales

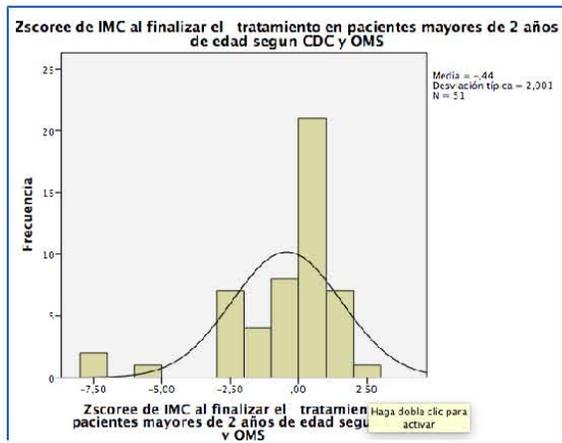
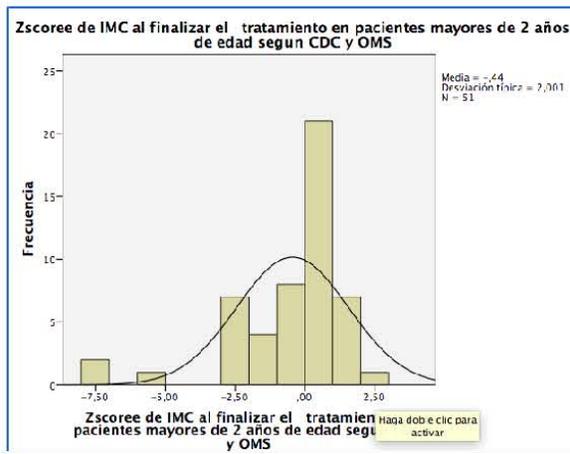
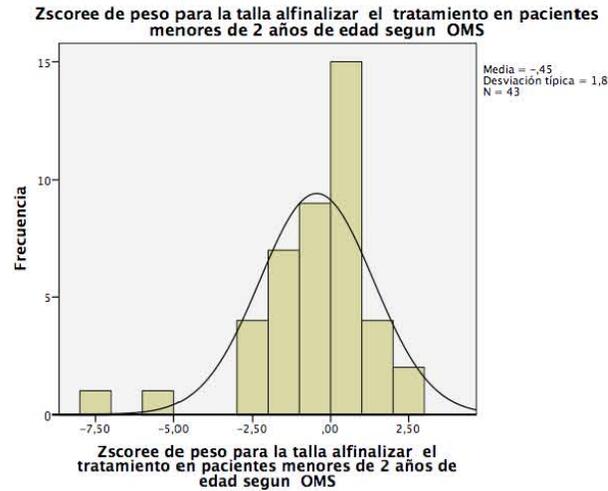
De acuerdo al grupo clínico se encontraron que (28/ 53%) pertenecían al grupo clínico 2; (19 /36%) pertenecían al GCI, y grupo clínico 3 (5/9.6%), la afección más frecuentemente encontrada la ósea (39/75%) siendo el principal signo al diagnóstico la deformidad en tejido óseo, en segundo lugar encontrándose afección a nivel de piel (17/32%) y con menor prevalencia de encontraron afección a nivel hepático, esplénico, medula ósea, sistema nervioso central y a nivel pulmonar. Grafico 3



Grafico 3. Grupo clínico

En cuanto las mediciones antropométricas de los pacientes de estudio al diagnóstico: el 3.8% de los pacientes iniciaron el tratamiento presentando obesidad contra un 96% de los pacientes que no presentaron; durante el tratamiento 5% presentaron contra un 90% de los que no presentaron; al final del

tratamiento (1/1.9%) de los pacientes. En cuanto a talla al diagnóstico (12/23%) iniciaron el tratamiento con talla baja; (13/25%) presentaron desaceleración del crecimiento durante el tratamiento, de los cuales 38% tuvieron un patrón de recuperación al final del tratamiento, quedando (5/9.6%) con talla baja al final del mismo.



El tratamiento al cual fueron sometidos los pacientes incluía el protocolo nacional y protocolo holandés, dentro de ambos protocolos es necesario el uso de esteroides sistémicos, de nuestra población de estudio (5/9.6%) recibieron menos de 6 meses de tratamiento, (14/26%) entre 6 y 12 meses, (18/34%) entre 12 y 18 meses (8/15%) entre 18 y 24 meses (3/5.7%) de 24 a 30 meses, (2/3.8%) de 30 a 36 meses y (2/3.8%) mas de 36 meses de tratamiento.



DISCUSION

Los datos encontrados en el presente estudio entre los pacientes que acudieron al servicio de hematología y oncología con diagnóstico de HCL, durante el periodo comprendido de 2006 a 2019, revelan una incidencia de obesidad al inicio de 1.9% 7.6% durante el tratamiento y 1.9% al finalizar el tratamiento. Se encontró predominio del sexo masculino(28/53%) y (24/46%) femenino. Con una razón 1.1:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 meses.

Se encontró que la presencia de talla baja al inicio y talla baja durante del tratamiento no tuvo relación con una p de 0.147 siendo no significativo; en cuanto a relación de talla baja durante el tratamiento y talla baja final se encontró una p de 0 por lo cual tampoco se considera que los pacientes que presentaron talla baja durante el tratamiento tenga repercusión en la talla baja final.

A pesar de que los pacientes cursaron con múltiples deficiencias hormonales tampoco hubo relación entre estas y la presencia de talla baja u obesidad.

En el presente estudio de las características clínicas evaluadas entre los pacientes se encontró que (19 /36%) pertenecían al GCI, GC II (28/ 53%) y grupo clínico 3 (5/9.6%), la afección más frecuentemente encontrada la ósea (39/75%) siendo el principal signo al diagnóstico el la deformidad del tejido óseo, en segundo lugar encontrándose afección a nivel de piel (17/32%) y con menor prevalencia de encontraron afección a nivel hepático, esplénico, medula ósea, sistema nervioso central y a nivel pulmonar.

Esta ha sido la base para un sistema de clasificación que se basa en el sitio de las lesiones, en el número de sitios involucrados (único o multisistémico/local o multifocal), y si la enfermedad implica órganos de riesgo (sistema hematopoyético, hígado o bazo).

De igual manera dentro de los objetivos de este estudio está el determinar si la afección orgánica, en este caso el grupo clínico a el cual pertenece el paciente lo hace más susceptible a presentar alteraciones en peso y talla, por lo cual se analizó la relación entre talla baja y grupo clínico obteniéndose una p de 0.889 lo cual no es significativo, así como relación de obesidad con el grupo clínico con p de 0.46 no encontrándose relación entre estas variables; por lo cual determinamos la afección presentada por el paciente no influye en cambios antropométricos.

En cuanto a la presencia de obesidad se encontró que los pacientes que inician con obesidad el tratamiento tienen mayor factor de riesgo de permanecer en obesidad durante el mismo, lo cual se consideraba esperado ya que reciben tratamiento con esteroides sistémicos, sabiendo que una de las principales complicaciones es la ganancia ponderal o presencia de obesidad; sin embargo al comparar la prevalencia de obesidad al iniciar al tratamiento contra la prevalencia al finalizar el mismo se encuentra una p de 0.03, lo cual no es significativo.

Se clasificó a los pacientes de acuerdo a el tiempo de tratamiento esteroideo recibido considerando cada grupo con intervalos de 6 meses (<6 meses, de 6 meses a 12 meses; 12 meses a 18 meses; 18 meses a 24 meses; 24 meses a 30 meses, 30 meses a 36 meses y más de 36 meses); teniendo la hipótesis previo a iniciar el tratamiento que a mayor tiempo de uso de esteroides mayor prevalencia de obesidad durante y al finalizar el mismo, teniendo una p de 0.17, por lo cual se determina que en este estudio el tiempo de uso no tuvo afección en el peso de los pacientes, se comparó de igual manera la talla durante el tratamiento con el tiempo de uso de esteroide con p de 0.06 considerándose nuevamente no significativo, concluyendo que el uso de el esteroide no tiene repercusión en la talla de los pacientes.

Se puede considerar que no se obtuvieron resultados significativos debido a que la población de estudio fue muy reducida y no se pudo establecer con la misma distintas pruebas que nos darían más pauta para ver si existen cambios de relevancia. Así mismo, se puede considerar que existieron diversos sesgos ya que las básculas y estadiómetros no fueron siempre los mismos así como el personal de enfermería que realizó las mediciones; dentro de los pacientes con deficiencias hormonales puede no considerarse un factor de riesgo para talla baja u obesidad por que los pacientes tuvieron diagnóstico oportuno y tratamiento sustitutivo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Zasueta Lopez Rosa Maria, et al. Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura Langerhans: cell histiocytosis. *DermatologíaCMQ*2011;9(3):207-212
2. Alexandra Filipovich, Kenneth McClain, Alexei Grom. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2010: 16:S82-S89
3. *Warren T Goodman and Terry L Barrett, DISORDERS OF LANGERHANS CELLS AND MACROPHAGES* cap 91, pag 1529-1546
4. A. Fauconneau, M. Beylot-Barry. Histiocitosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC – Dermatología*. Junio 2012; Volume 46 > n°2 > 39087313249.
5. Chalinee Monsereenusorn, MD, Carlos Rodriguez-Galindo. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015
6. Kevin Windebank Johannes Visser Vasanta Nanduri Advances in the management of histiocytic disorders. *PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH*. 2011; 22:3, 2011, 111-114.
7. Marta Valdivielso y Celso Bueno, Histiocitosis de células de LangerHans,. *Actas Dermosifiliogr .Madrid. España.2005;96(5):275-84*
8. Jaime A. Ramirez Mayans, Nutricion en el niño sano, Mexico 2007, Edicion y farmacia SA de CV-Jaime RamirezMayans-Laboratorios PISA
9. J. Ferrando Barberá, O. Cruz Martínez, Histiocitosis, *Protocolos de la AEP*, 2007
10. Milen Minkov, et al. Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, 2009
11. Carl E. Allen, How We Treat Langerhans Cell Histiocytosis, *Blood* First Edition Paper, prepublished online March 31, 2015
12. Daniel Pollono, et. al; Reactivation and Risk of Sequelae in Langerhans Cell Histiocytosis, *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:696–699
13. Warren T Goodman and Terry L Barrett; Histiocytoses, *Disordes of Langerhans Cella and Macrophages* section 14 pag 1529-1545
14. J.R. Garcia, et al; Seguimiento de pacientes pediátricos con histiocitosis de Langerhans mediante PET/TC con F-FDG, *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(5):325–328
15. Liria R. Consecuencias de la obesidad en el niño y el adolescente: un problema que requiere atención. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(3):357-60.
16. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>[Internet]. 16 de febrero de 2018
17. Ortega-Cortés R. Costos y consecuencias de la obesidad infantil *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(Supl 1):S8-S11
18. L. Montefusco, Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis, *European Journal of Internal Medicine* (2017)
19. Jennifer Keates-Baleeiro, Morbid Obesity as Early Manifestation of Occult

- Hypothalamic-Pituitary LCH with Delay in Treatment, Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Oncological Medicine Volume 2015
20. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
 21. Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents, 2011

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Búsqueda bibliográfica	x									
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema	x									
Justificación, Objetivos /General y Específicos)	x									
MATERIAL Y METODOS	x									
Plan de análisis		X								
Recolección de la información			x	x						
Procesamiento de la información					x					
Análisis de la información						x	x	x		
Redacción de la Tesis									x	
Presentación de tesis										x