



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Frecuencia, características clínicas,  
histopatológicas y evolución de los  
pacientes con Histiocitosis de células  
de Langerhans con afección cutánea  
atendidos en el Hospital Infantil de  
México de 2010-2023.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Ruth María Amanda

Márquez Muciño

TUTOR:

Mtra. en Ciencias. Mirna Eréndira Toledo **Bañera**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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.

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**

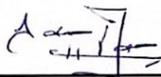
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



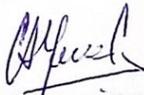
**M. EN C. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



**DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---



**DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS**  
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Gracias a **Ruth, Clara, Miguel, Rodrigo**, mis bebés (**Coco y Daisy**), por siempre impulsarme a dar lo mejor de mí, darme tanto apoyo incondicional, levantarme en los malos momentos y por compartir las alegrías.

A **Luisa y Paola**, gracias por compartir siempre conmigo lo que sabían, por enseñarme no siempre de Dermatología, si no también de la vida; por escucharme y apoyarme en las buenas y en las malas. A **Luciana**, por ser la mejor jefa de residentes, por siempre enseñarme y por ser el mejor ejemplo a seguir.

Gracias a mis maestros **Mirna Toledo, Adriana Valencia y Carlos Mena** por compartir su pasión por la Dermatología Pediátrica. Por siempre impulsarnos a buscar más, leer más, hacer más y enseñar más.

A todos los pacientes; especialmente a **Dominick, Jesús, Marbella, Liam, Jonathan, Romina, Leonardo**, por enseñarme más de lo que cualquier libro puede enseñar. Se quedan siempre en mi corazón.

Concretar este sueño, me ha abierto el panorama para seguir soñando.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES .....	2
MARCO TEÓRICO.....	7
SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR Y CARACTERÍSTICAS CELULARES.....	7
CÉLULAS DE LANGERHANS: CARACTERÍSTICAS E INMUNOHISTOQUÍMICA .....	9
HISTIOCITOSIS: Definición y clasificación .....	11
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.....	13
Definición .....	13
Epidemiología y factores de riesgo .....	13
Fisiopatología .....	14
Manifestaciones clínicas .....	18
Diagnóstico.....	29
Abordaje .....	31
Diagnóstico diferencial .....	32
Clasificación .....	34
Tratamiento .....	34
Pronóstico.....	36
Seguimiento.....	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	38
JUSTIFICACIÓN .....	38
OBJETIVOS .....	39
OBJETIVO GENERAL .....	39
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
METODOLOGÍA.....	40
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	40
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	40
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	40
PROCEDIMIENTOS.....	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	41
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	41
RESULTADOS .....	44
HCL neonatal.....	50
Características del estudio histopatológico.....	53
Tratamiento, secuelas y evolución .....	54

*FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS  
PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.*

---

DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIÓN.....	58
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	59
DIRECCIONES FUTURAS .....	59
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	59
REFERENCIAS.....	60
ANEXOS.....	64
Formato de recolección de datos .....	64
Anexo fotográfico de las dermatosis de los pacientes valorados por dermatología con HCL y afectación cutánea .....	65
Anexo fotográfico del estudio histopatológico e inmunohistoquímica de los pacientes con HCL y afectación cutánea .....	77

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La HCL es un trastorno raro caracterizado por la proliferación de células de Langerhans inmaduras, estas pueden infiltrar cualquier órgano, existe predilección por hueso y piel. La presentación clínica de esta entidad es heterogénea, por lo que su diagnóstico es un desafío para el médico de primer contacto, el retraso en este repercute sobre el pronóstico de esta entidad.

**METODOLOGÍA:** Estudio descriptivo ambilectivo transversal. Se realizó una revisión del expediente de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans y afectación cutánea, atendidos en el Hospital Infantil de México entre 2010-2023.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** Se incluyó a 41 pacientes, el género masculino fue el más frecuente (65.8%), género femenino (34.1%). La edad al debut varió entre 0 a 52 meses con una media de 12.9 meses. El tiempo de evolución de evolución del padecimiento fue desde 0 días hasta 16 meses, la media fue de 3.53 meses. Después de la piel en la HCL multisistémica, el sistema más frecuentemente involucrado fue médula ósea (46.3%), seguido de ganglios linfáticos (43.9%). En cuanto a la morfología lesional de las dermatosis la lesión elemental más común fue la escama (73.1%), seguido de pápulas (68.2%) y costras (48.7%). En cuanto a los diagnósticos dermatológicos el más frecuente fue dermatitis seborreica (68.2%), seguido de dermatosis papular costrosa intertriginosa (41.4%), dermatitis del área del pañal (12.2%), y síndrome de Blueberry Muffin (7.3%). El 9.7% de los pacientes presentó secuelas, diabetes insípida la más frecuente, 21.5% presentó reactivación de la enfermedad y 19.5% fallecieron.

**CONCLUSIÓN:** El presente estudio demuestra que las manifestaciones cutáneas en la HCL son heterogéneas, siendo la más frecuente de ellas la dermatitis seborreica like, estas dermatosis son altamente sugestivas de HCL sobre todo en el contexto de evolución no habitual de las dermatosis, refractariedad al tratamiento inicial, estas dermatosis, en algunos casos la principal pista para el diagnóstico de la enfermedad.

## **INTRODUCCIÓN**

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno raro caracterizado por la proliferación de células de Langerhans inmaduras que derivan de precursores mieloides y son positivas para marcadores de células dendríticas como CD1a, S100 y CD207 (langerina). Estas células pueden infiltrar cualquier órgano, sin embargo, existe predilección por hueso en 80%, piel 33-40%, seguido de hipófisis 25%, hígado 15%, bazo 15% y médula ósea 15%. La incidencia reportada en la población pediátrica es de 2-9 casos por millón al año y el grupo de edad con mayor incidencia es de 1-4 años con una media de edad de 3.5 años, en el periodo neonatal es poco frecuente reportándose 2% de los casos de HCL. (1) La presentación clínica de esta entidad es heterogénea, por lo que su diagnóstico es un desafío para el médico de primer contacto, el retraso en este repercute sobre el pronóstico de esta entidad.

## **ANTECEDENTES**

La afección cutánea en histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se estima entre 30-40%. La infiltración cutánea suele ser la manifestación inicial y en algunos casos la principal pista para el diagnóstico de la enfermedad. (1-4)

Estudios retrospectivos, sugieren que la presencia de manifestaciones cutáneas en la HCL se relaciona con un diagnóstico más temprano de la enfermedad, comparado con los casos en los que no se presenta con afección cutánea. (1,4) Se considera que el involucro cutáneo es altamente sugestivo de enfermedad diseminada, debido a que éste se presenta en el 87-93% de HCL multisistémica, principalmente en menores de un año de edad. (1,5,6)

Las manifestaciones más frecuentemente reportadas por Poompuen et. Al en 2019, fueron dermatitis seborreica en 42%, pápulo-nódulos eritemato-violáceos en 28%, petequial 17% y eccematosa en 10.7%; este estudio además evidenció que la presencia de manifestaciones cutáneas en la HCL se relaciona con un diagnóstico más temprano de la enfermedad, comparado con los casos en los que no se presenta con afección cutánea.(4)

Dhar et. Al en el 2020 en un estudio retrospectivo de 26 años que incluyó 126 pacientes menores de 18 años, reportó que 68% presentó HCL cutánea aislada y 32% de los pacientes con HCL multisistémica presentó involucro cutáneo. Dentro de las dermatosis reportadas la más frecuente fue la caracterizada por pápulas escamosas 41.3% y dermatitis seborreica like en 33%, máculas purpúricas en 19.9%. La resolución de las lesiones cutáneas con tratamiento se observó en 76.7 % durante un período de 2 a 4 años. (7)

Morren et. Al en 2016 en un estudio retrospectivo de 23 años que incluyó pacientes con HCL con afectación cutánea entre 0-15 años, incluyó un total de 24 pacientes. Los resultados mostraron que la edad media de debut fue de 3 meses, fue más frecuente en hombres, 47% presentó enfermedad cutánea aislada y 53% HCL multisistémica (con involucro cutáneo). Dentro de la morfología de las lesiones la más frecuente fue pápulas eritematosas costrosas en 50% y seguido de la dermatitis seborreica like 37.5%, en la mayoría de los pacientes las lesiones escamosas o costrosas presentaron sangrado al desprenderlas 37.5%. Tres pacientes presentaron lesiones en la cavidad oral y todos tenían enfermedad multisistémica. (8)

FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS  
PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.

<b>Tabla 1. Resumen de estudios sobre manifestaciones cutáneas en Histiocitosis de células de Langerhans</b>					
<b>Autor, año</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>Lau, 2005 (9)</b>	Evaluar el curso clínico y el resultado de los lactantes con histiocitosis de células de Langerhans que afecta la piel y estimar la incidencia de progresión a enfermedad multisistémica (EM) en aquellos con afectación cutánea aislada.	Observacional retrospectivo	22 pacientes > 12 meses	<p>La afectación cutánea aislada se presentó en 12 pacientes, 4 de ellos progresaron a EM. De los 10 pacientes con enfermedad de EM en el momento del diagnóstico, 5 tenían antecedentes de dermatosis de 2 a 13 meses antes del diagnóstico. 79% pacientes con enfermedad de EM tuvieron involucro órganos de riesgo. La tasa de mortalidad de la enfermedad de EM fue del 50%.</p> <p>La mediana de edad de aparición de dermatosis fue de 3 meses (desde el nacimiento hasta los 12 meses) y la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue 7 meses (1 día a 19 meses).</p> <p>Las topografías más afectadas fueron <b>piel cabelluda</b>, tronco e ingle. Las lesiones incluyeron máculas, pápulas, placas, escamas, vesículas, pústulas, costras y Petequias.</p> <p>El diagnóstico de HCL se hizo por los rasgos histológicos característicos en la biopsia de piel en 21 pacientes y en la biopsia de ganglio linfático en 1 paciente.</p>	La HCL cutánea aislada en lactantes no siempre es un trastorno benigno. El diagnóstico de HCL cutánea autocurativa solo debe hacerse en retrospectiva. Se recomienda un seguimiento cuidadoso, aunque no invasivo, para monitorear la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones a largo plazo
<b>Ng, 2013 (10)</b>	Describir una población asiática con HCL cutánea aislada, cutánea.	Retrospectivo observacional (2001-2011)	33 pacientes	<p>De un total de 33 pacientes diagnosticados de HCL, 10 pacientes (30%) tenían afectación cutánea. Seis pacientes tenían HCL cutánea aislada, cuatro restantes (12% de 33 pacientes) tenían afectación de otros sistemas. Las presentaciones clínicas incluyeron foliculitis, pápulas descamativas eritematosas, pápulas hemorrágicas y pápulas y nódulos solitarios no ulcerados. El sitio más común afectado fue <b>piel cabelluda</b> (7 de 10 pacientes). Sin embargo, la cara, la ingle y las extremidades también se vieron afectadas en algunos pacientes. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 6 meses (rango: 5 días-1 año). La histología de todos los pacientes mostró infiltración dérmica por células histiocíticas con núcleos reniformes prominentes mezclados con eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos</p>	La HCL cutánea, con o sin afectación de otros órganos en el momento del diagnóstico, tiene un buen pronóstico general. Sin embargo, se recomienda un seguimiento a largo plazo en vista de una posible recurrencia.
<b>Morren, 2016 (11)</b>	Conocer la presentación clínica y el curso de la HCL con hallazgos cutáneos, para	Retrospectivo observacional (1992-2019)	32 pacientes	<p>La mediana de edad al inicio de la dermatosis fue de 3 meses (nacimiento a 15 meses, media 4.5 meses) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 9 meses (1 semana- 4 años 9 meses, media 11 meses). Los retrasos en el diagnóstico se debieron a diagnósticos erróneos como dermatitis seborreica en el área de la ingle, costra láctea en el cuero</p>	El inicio tardío y un curso prolongado de lesiones cutáneas se asocian con HCL multisistémica, mientras que WT BRAF se encuentra en lesiones cutáneas

*FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.*

	encontrar predictores de mal pronóstico,			cabelludo o infección por herpes. Fue más frecuente en hombres. En 9 pacientes las lesiones cutáneas se presentaron en el período neonatal, 4 desarrollaron enfermedad progresiva multisistémica durante el seguimiento. En total 47% presentaron enfermedad cutánea al diagnóstico y 53% presentaron enfermedad multisistémica.	que se resuelven rápidamente.
<b>Pompunen, 2019 (4)</b>	Reunir todas las presentaciones clínicas y evolución de la enfermedad en niños con HCL, centrándose en los pacientes con hallazgos cutáneos para encontrar hallazgos significativos de conocimiento en la HCL.	Retrospectivo observacional (1990-2013)	36 pacientes	La población estuvo formada por 15 hombres y 21 mujeres. Las edades fueron de 4 meses a 13 años. Las lesiones cutáneas fueron la manifestación más frecuente encontradas (28/36 casos, 77.7%). Otras lesiones que afectaban a órganos de la población estudiada fueron las óseas (46%), ganglios linfáticos (37%), hígado/bazo (34%), médula ósea (25%) e hipófisis (15%). En la población del estudio se documentaron varias lesiones cutáneas: dermatitis seborreica like (12/28, 42.9%), seguidas de pápulas/nódulos solitarios y masas (8/28, 28.6%), lesiones petequiales/hemorragicas (5/28, 17.8%) y lesiones eccematosas (3/28, 10.7%).	Los pacientes con HCL que presentaban manifestaciones de lesiones similares a las de la dermatitis seborreica pueden tener un diagnóstico tardío debido a la dificultad de distinguir de dermatitis seborreica. Los signos cutáneos petequiales/hemorragicos se asociaron a un diagnóstico más temprano.
<b>Dhar, 2020 (7)</b>	Estudiar retrospectivamente las diversas presentaciones y el curso de la enfermedad de la HCL en niños durante los últimos 26 años	Retrospectivo observacional (2007-2018)	126 pacientes	Más frecuente en niñas 70 niñas (56%) y 56 niños (44%) con una relación niña a niño de 1.3:1. Edad de presentación fue de 5 meses a 5 años, media de 3 años. Edad de inicio de los síntomas fue desde el nacimiento hasta 1 año. El tiempo de retraso para llegar al diagnóstico clínico fue de 1 a 1.5 años. En la presentación inicial, se observó compromiso cutáneo solo en 86 niños (68%) y 40 niños (32%) tenían compromiso multisistémico. El patrón morfológico cutáneo más frecuente fue: pápulas rojas escamosas (41.3%), seguido de una presentación similar a la dermatitis seborreica (33%). Se observó una presentación similar a la dermatitis del pañal en el 14.2% y lesiones vesiculopustulas en el 8%. La piel es el segundo órgano afectado con mayor frecuencia en todos los grupos de edad después del hueso, pero en el grupo de edad más joven (menos de 1 año), la afectación cutánea es más común que otros órganos. Alrededor del 68% tenían solo afectación cutánea en la presentación inicial.	El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la HCL cutánea sin compromiso sistémico tiene un buen pronóstico. La afectación de la piel, junto con el retraso del crecimiento, fue la presentación clínica más común.

Por otro lado, en el caso de la Histiocitosis de células de Langerhans neonatal, no se conoce con certeza la frecuencia de la presentación clínica cutánea. Existen reportes de casos aislados en los que se reporta que el síndrome de Blueberry Muffin es una manifestación poco usual de la HCL. En su mayoría estos casos corresponden a casos de HCL autoinvolutiva (previamente conocida como Enfermedad de Hashimoto Prtizker).

<b>Tabla 2. Características de los reportes de casos de síndrome de Blueberry Muffin como manifestación inicial</b>				
<b>Artículo</b>	<b>Tipo HCL</b>	<b>Edad debut</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Pronóstico</b>
<b>Enjolas O, 1992(12)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Enjolas O, 1992 (12)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Enjolas O, 1992 (12)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Shaffer M, 2005(13)</b>	HCL cutánea	Al nacer	Vigilancia	Progresión MS
<b>Sankilampi U, 2008 (14)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Nikolic M, 2012 (15)</b>	HCL autoinvolutiva	Primeros días	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Lau E, 2013 (16)</b>	HCL MS	Al nacer	Quimioterapia	Mejoría
<b>Schmitt A, 2017 (17)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Lasek-Duriez A, 2014 (18)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Cano S, 2018 (19)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Hansel K, 2019 (20)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Barrios K, 2020 (21)</b>	HCL MS	Al nacer	Vigilancia	Muerte
<b>Cyr J, 2020 (22)</b>	HCL autoinvolutiva	Primer día	Vigilancia	Remisión espontánea
<b>Menghani G, 2021 (23)</b>	HCL MS	Al nacer	Quimioterapia	Muerte
<b>Kallesh A, 2021(24)</b>	HCL autoinvolutiva	Al nacer	Vigilancia	Remisión espontánea

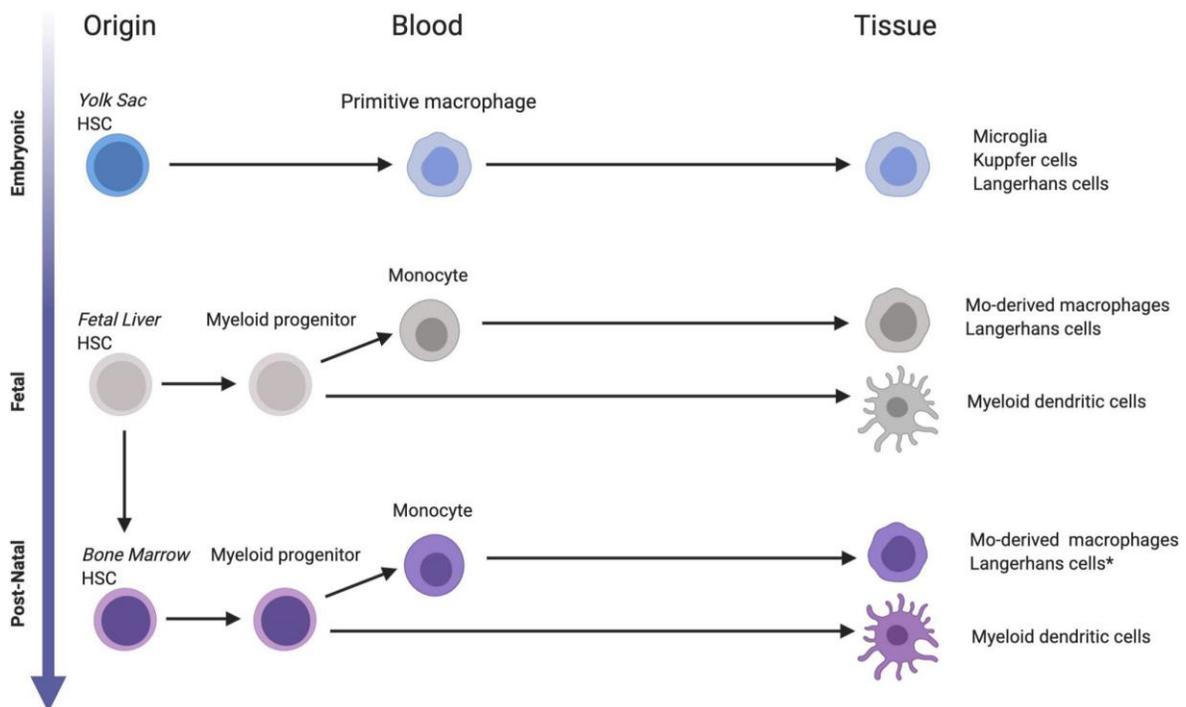
## MARCO TEÓRICO

Las histiocitosis comprenden un grupo de trastornos hematológicos con base inmunológica; caracterizados por la proliferación clonal de histiocitos, que son células derivadas de la estirpe mieloide y forman parte del sistema fagocítico mononuclear. (25–27)

El sistema fagocítico mononuclear comprende células dendríticas, monocitos y macrófagos.

### SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR Y CARACTERÍSTICAS CELULARES

Durante la hematopoyesis en la médula ósea las células progenitoras mieloides CD34+ se diferencian en promonocitos que salen a la circulación y son sometidas a algunos procesos que los transforman en monocitos, los cuales crecen y al migran hacia los tejidos en donde se diferencian en macrófagos específicos. (27)



Desarrollo y diferenciación de las células que conforman el sistema fagocítico mononuclear a partir de sus progenitores. Imagen obtenida de: *Hematological Oncology*. 2021;39(S1):15–23.

La diferenciación de un monocito en un macrófago tisular incluye varios cambios:

- Incremento de tamaño de cinco a diez veces su tamaño inicial.
- Especialización de organelos e incremento de la capacidad fagocítica: Los organelos aumentan en número y complejidad, se producen concentraciones mayores de enzimas hidrolíticas, y comienza a secretar una diversidad de factores solubles.

Un paso importante en la diferenciación de monocito a macrófago es la dispersión en los tejidos. Algunos permanecen fijos y otros tienen la capacidad de migrar a tejidos en respuesta a estímulos inflamatorios o inmunes, migran y se desplazan a través de los tejidos mediante movimientos ameboides. (25–27)

Los macrófagos residentes de los tejidos, también denominados *histiocitos*, y este grupo incluye a los macrófagos y células dendríticas.

- Macrófagos: Células grandes ovoides, involucradas principalmente en la eliminación de células apoptóticas, desechos y patógenos.
- Células dendríticas: Células estrelladas que presentan antígenos en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y activan linfocitos T. Se clasifican en 2 grupos principales: plasmacitoide y mieloides (mDC). Las células dendríticas mieloides se subdividen con base en la expresión marcadores de superficie CD141 (mDC1) y CD1c (mDC2). Las células de Langerhans son células dendríticas (CD) localizadas dentro de la epidermis.

En los tejidos los macrófagos adquieren funciones especializadas y se denominan de acuerdo a su localización: (2)

<b>Tabla 3. Macrófagos tisulares y localización</b>	
<b>Denominación</b>	<b>Localización</b>
<b>Macrófagos alveolares</b>	Pulmón
<b>Células de Kupffer</b>	Hígado
<b>Células mesangiales</b>	Riñón
<b>Células de la microglia</b>	SNC
<b>Osteoclastos</b>	Hueso
<b>Células de Langerhans</b>	Piel

### **CÉLULAS DE LANGERHANS: CARACTERÍSTICAS E INMUNOHISTOQUÍMICA**

Las células de Langerhans (CL) son células originarias de la estirpe mieloide, residentes en la epidermis y el epitelio estratificado de las mucosas corneal, bucal, gingival y genital, donde conforman junto con los queratinocitos y linfocitos el sistema SALT (Tejido linfoide asociado a la piel).(25,26,28,29)

Estas células son grandes 15-25  $\mu\text{m}$ , redondas u ovaladas, el núcleo tiene un surco central que da apariencia característica de “grano de café”, se localizan en el estrato espinoso y tienen aspecto dendrítico, con numerosas prolongaciones; a diferencia que el resto de las células residentes de la epidermis, carecen de desmosomas, tonofilamentos y melanosomas, y poseen en su citoplasma gránulos específicos (Gránulos de Birbeck). (28,29)

Desde el punto de vista funcional son células presentadoras de antígenos, que tienen receptores D1 de superficie y tienen capacidad para captar antígenos y presentarlos a los linfocitos T, tienen la capacidad además, de migrar a los ganglios linfáticos regionales y convertirse en células residentes.

La característica distintiva de las CL es la presencia de gránulos de Birbeck (GB), éstos son organelos que se forman tras la endocitosis de antígenos, miden 200–400 nm, y a la visualización con microscopía electrónica se observan como estructuras discoidales con cuatro láminas periódicas y una estriación transversal, un ensanchamiento en un borde, dándole el aspecto de una raqueta.

Se ha planteado que los GB son subdominios del compartimento de reciclaje endosomal que favorecen la vía no clásica de procesamiento de antígenos. (25–29)

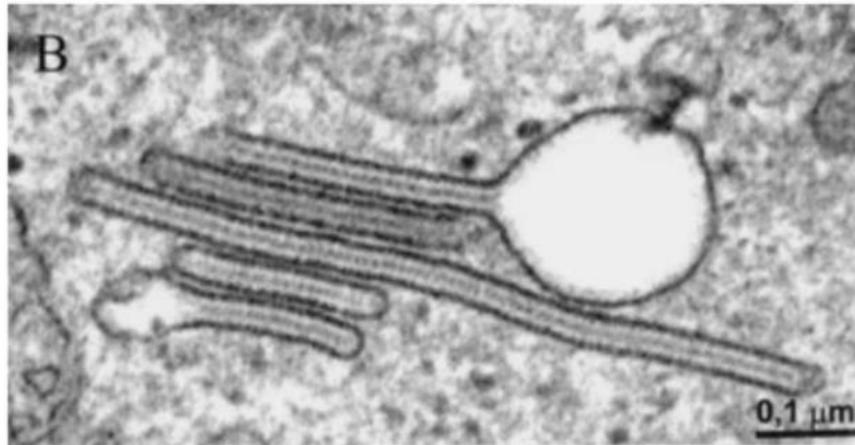


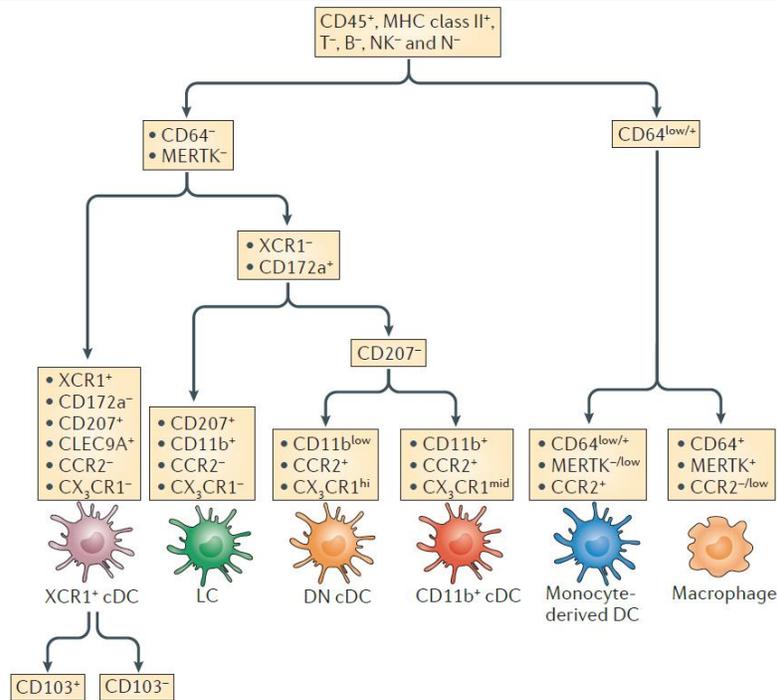
Imagen obtenida de: *Immunol Res.* 2003;28(2):93-107.

Anteriormente se consideraba a los GB distintivos y específicos de las CL, sin embargo, ya se ha identificado la presencia de éstos en otros tipos de células.

Debido a la complejidad de visualizar estas estructuras granulares y la necesidad de microscopía electrónica, actualmente esta técnica ha sido reemplazada por inmunohistoquímica de *Langerina* (CD207). (25,26)

La langerina (CD207) es un receptor constituido por una proteína transmembrana, el cual está asociado a los GB; pertenece a la familia de receptores de lectina tipo C. Este receptor está implicado en el reconocimiento, unión y endocitosis de patógenos (bacterias, virus, parásitos y hongos), regula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

Igualmente, es importante aclarar que la expresión de langerina no es exclusiva de las células de Langerhans, se puede encontrar en LT CD8, células dendríticas y monocitos. (26)



Los marcadores de superficie y receptores como CD64, CCR2, MERTK, XCR1 y CD172a, como CD207, CLEC9A, CD11b y CX3CR1. Permiten distinguir las distintas poblaciones de células dendríticas y macrófagos que se encuentran en la piel.

Imagen obtenida de: Nat Rev Immunol 14,417-428 (2014)

## HISTIOCITOSIS: Definición y clasificación

Las histiocitosis comprenden un grupo de trastornos hematológicos con base inmunológica; caracterizados por la proliferación clonal de histiocitos.

Históricamente los trastornos histiocíticos se clasificaron de acuerdo con la base histológica, considerando similitudes con las células del sistema fagocítico-mononuclear. (27)

Inicialmente la HCL, a inicios del siglo XX se describió a raíz del reporte de una serie de casos de pacientes pediátricos con lesiones óseas líticas granulomatosas eosinofílicas, diabetes insípida y exoftalmos y se conocía como la enfermedad de Hand-Schüller-Christian.

Por otro lado, existía otra entidad descrita en lactantes, conocida como enfermedad de Letterer-Siwe, la cual presentaba infiltración cutánea, hepática, esplénica y a la médula ósea por células reticuloendoteliales.

Posteriormente en 1950 Farber y Lichtenstein, sospecharon que ambas entidades se trataran del mismo trastorno en distintos fenotipos, debido a que la histopatología ambas entidades tenían hallazgos idénticos y casi indistinguibles.

Fue entonces cuando se propuso denominar a este trastorno como histiocitosis X, posteriormente se describieron los gránulos de Birbeck en las lesiones de pacientes con Histiocitosis X, los cuales posteriormente se estableció que no eran exclusivos de éstas células. (27)

La clasificación actual propuesta por la revisión realizada por la Sociedad Internacional del Histiocito contempla: orígenes celulares, distribución tisular, características morfológicas (citológicas, histológicas), inmunofenotípicas, moleculares y citogenéticas a partir de la comprensión cada vez mayor de los mecanismos de patogenia y ontogenia. (25,30)

La clasificación propone cinco grupos principales:

<b>Tabla 4. Clasificación actual de las histiocitosis</b>		
<b>Clasificación</b>	<b>Grupo</b>	<b>Entidades</b>
<b>I</b>	L	<b>Histiocitosis relacionada con células de Langerhans</b> Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) Histiocitosis de células intermedias Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) Fenotipo mixto ECD/HCL
<b>II</b>	C	<b>Histiocitosis de células no Langerhans cutánea</b> Xantogranuloma juvenil Xantogranuloma familiar <b>Histiocitosis de células no Langerhans con involucro sistémico importante</b> Reticulohistiocitosis multicéntrica Xantogranuloma diseminado
<b>III</b>	R	<b>Enfermedad de Rosai Dorfman</b> Enfermedad de Rosai-Dorfman familiar y esporádica
<b>IV</b>	M	<b>Histiocitosis maligna</b> Histiocitosis maligna primaria Histiocitosis maligna secundaria
<b>V</b>	H	<b>Linfohistiocitosis hemofagocítica</b> LH primaria HLH secundaria HLH idiopática

## **HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

### ***Definición***

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno ocasionado por la proliferación clonal de células de Langerhans inmaduras y su acumulación en distintos órganos; es considerada por la OMS como una neoplasia mielóide y es el tipo más frecuente de las histiocitosis. (1,2,6)

Debido a la acumulación de CL en múltiples órganos, existe un amplio espectro de formas de presentación de la HCL, desde formas localizadas autoinvolutivas hasta generalizadas y fatales. (1,6,8)

### ***Epidemiología y factores de riesgo***

Es un trastorno raro con incidencia de 5 a 10 casos por millón de individuos al año en la edad pediátrica y 1 a 2 casos por millón de individuos al año en la edad adulta, tiene predominio por el género masculino 1.2:1.

Es más frecuente en menores de 15 años, la edad más frecuente de afectación es de 1 a 4 años con una media de edad de 30 meses. Existe mayor incidencia en la raza hispana (1.63 por cada millón) y menos en la afroamericana (0.41 por millón). (1,2)

Los factores de riesgo para desarrollar esta entidad, reportados en previas revisiones, plantean que condiciones de hacinamiento y nivel socioeconómico bajo se relacionan con un mayor riesgo de HCL, posiblemente debido a la correlación con las infecciones maternas y neonatales. (1,3,6)

Los factores de riesgo propuestos son:

- Exposición de los padres a solventes
- Antecedentes familiares de cáncer
- Antecedente personal o familiar de enfermedad tiroidea
- Infecciones perinatales
- Exposición ocupacional de los padres a polvo de metal, granito o madera

- Etnia y raza hispana
- Alteraciones para alimentación
- Antecedente de infección de vías urinarias durante la gestación
- Nivel socioeconómico bajo
- Esquema de inmunizaciones incompletas

### ***Fisiopatología***

La etiología exacta de la HCL se desconoce. Inicialmente, se consideró esta entidad como una inflamación reactiva y no una neoplasia, lo anterior se replanteó en 1994 al evidenciar la presencia de expansión clonal de células de Langerhans.

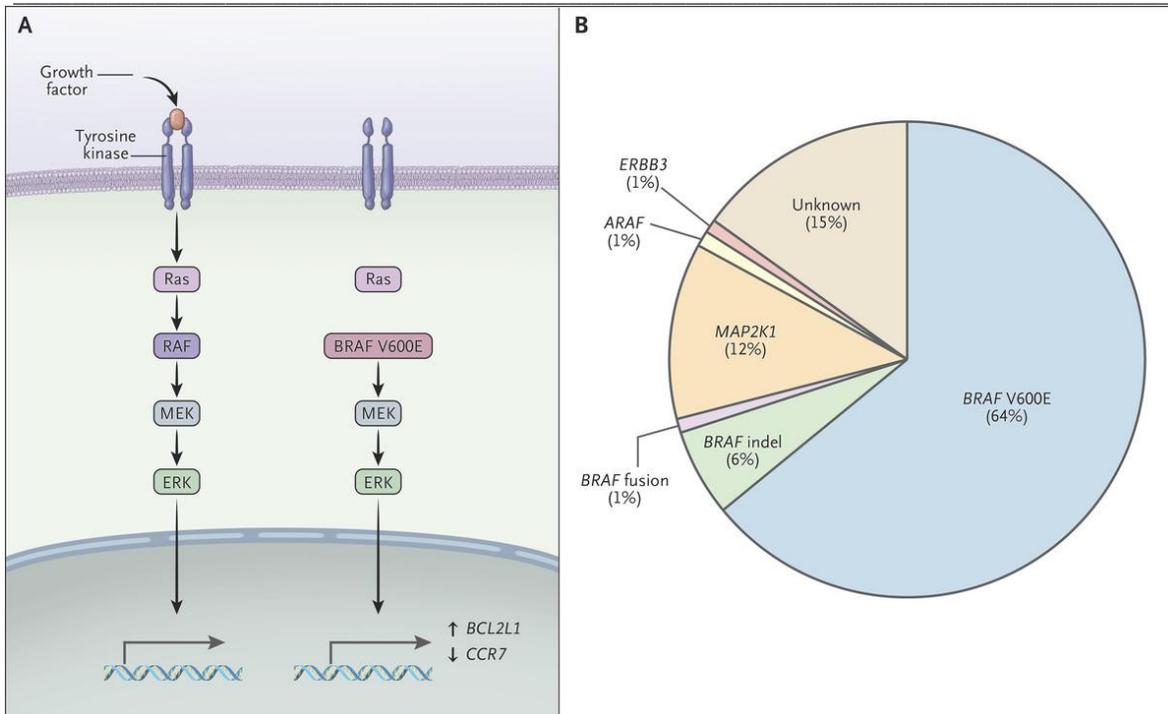
Existen varias teorías que pretenden explicar la patogenia de la HCL, que incluyen una desregulación en la diferenciación de células precursoras mieloides y la hipótesis de la desregulación inmune. Estas teorías previamente mencionadas, tienen como punto en común la presencia de mutaciones activadoras somáticas de MAPK. (1,26,31)

Las mutaciones identificadas en genes implicados en vías reguladoras de diferenciación y proliferación celular, entre ellas: BRAF-V600E, MAP2K1, ALK, ARAF, ERBB3, PIK3KCA y MAP3K1, sin embargo, la más frecuente es la BRAF-V600E identificada hasta en 70% de los individuos con HCL.

La proteína BRAF, localizada en el cromosoma 7q34 forma parte de la vía MAPK (vía de proteínas quinasas activadas por mitógenos), que se encarga de fosforilar proteínas involucradas en el ciclo celular y está implicada en procesos de proliferación y diferenciación celular. (1,26,31)

La mutación de BRAF-V600E activa de forma patológica la vía MAPK, ocasionando una hiperfosforilación de ERK (quinasa regulada por señales extracelulares).

FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.



- A) La vía MAPK consiste en activación mediante la unión de factores de crecimiento en el receptor tipo tirosina quinasa (RTK), esta unión estimula activación de proteínas Ras, que desencadenan una cascada de señalización, la cual finaliza con la activación de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK). Esta quinasa regula la expresión y transcripción de genes que regulan proliferación celular. La mutación BRAF-V600E estimula directamente la vía, sin necesidad de unión del factor de crecimiento, y con estimulación directa de MEK, una cinasa previa a ERK.
- B) Proporción reportada de mutaciones activadoras de la vía MAPK en población pediátrica.

*Imagen obtenida de: CE Allen et al. N Engl J Med 2018; 379:856-868.*

Las mutaciones en el gen BRAF-V600E, se han asociado a otros tipos de neoplasias y algunos síndromes, entre los que se encuentran: melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer colorrectal, carcinoma de tiroides, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, leucemia de células pilosas, así como los síndromes de Noonan y de Costello,

Las mutaciones no se detectan en el 10-20% de los individuos con diagnóstico de HCL, por lo que se ha considerado la existencia de otras mutaciones o genes alterados.

Se plantea que la HCL no es un cáncer clásico, aparentemente su expresión clínica se debe en gran medida a las propiedades inflamatorias de la clona celular patológica, postulado por una de las hipótesis más aceptadas. (1,31)

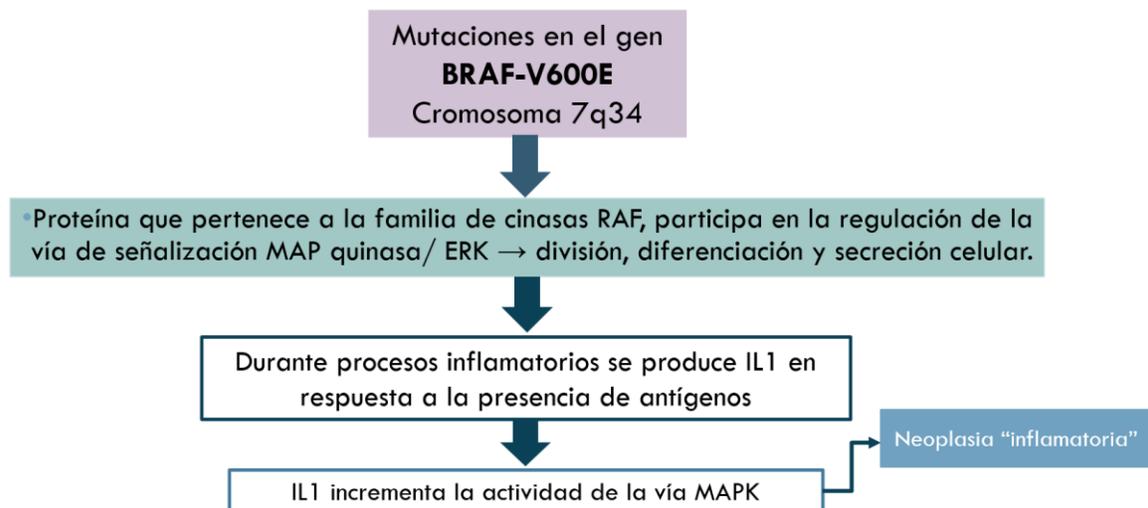
### Teoría de la desregulación inmune

Los individuos con mutaciones en el gen BRAF presentan una respuesta inflamatoria reactiva y persistente posterior a infecciones por el Bacilo de Calmette-Guérin o exposición a tabaco de forma prolongada.

Durante la inflamación los antígenos del agente infeccioso estimulan la secreción de IL1 por células de Langerhans; la IL1 aumenta la actividad de la vía MAPK y se desencadena una respuesta inmune descontrolada (tormenta de citocinas).

El aumento fisiológico de la actividad de la vía MAPK en individuos con mutaciones en BRAF activadoras de esta vía, ocasionan una sobreactivación descontrolada, ocasionando la expansión clonal de CL patológicas, que condicionan que se origine la neoplasia mieloides inflamatoria.

Esta hipótesis se ve apoyada por la presencia de infiltrado inflamatorio asociado en las muestras histopatológicas de lesiones de HCL, heterogeneidad celular, la producción de citocinas y la tendencia a la resolución espontánea. (2,26,31)



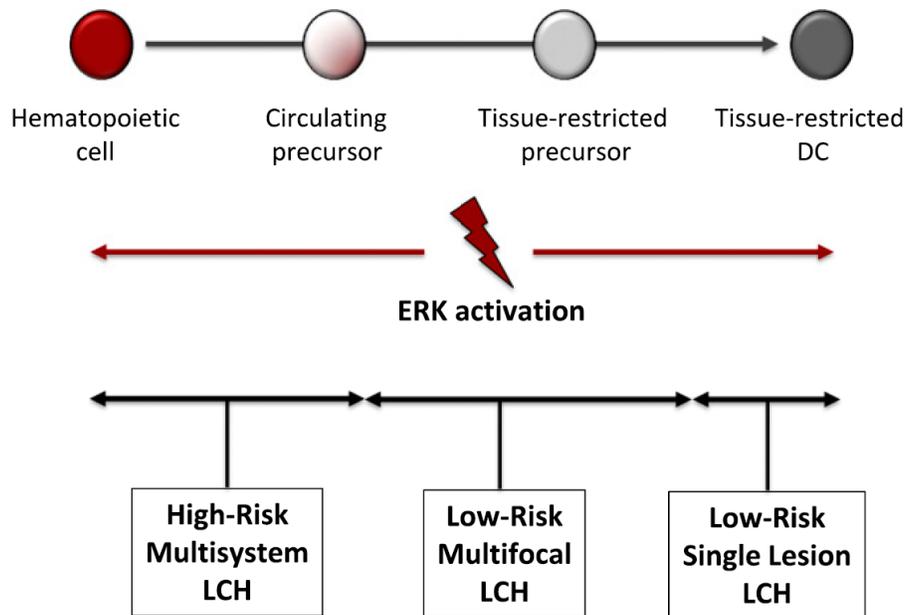
### Teoría de la desregulación de diferenciación mieloides

Esta hipótesis plantea que la HCL es una neoplasia mieloproliferativa. Lo anterior mencionado está respaldado por la identificación de mutaciones activadoras de la vía MAPK/ERK en células precursoras hematopoyéticas mieloides; además plantea que el grado de afectación clínica, depende del punto de la diferenciación celular en

el cual ocurre la mutación; que condiciona activación constitutiva y persistente de la vía MAPK.

Es así como, la mutación identificada en precursores de células madre hematopoyéticas pluripotentes (CD11c, CD14+, CD34+) se ha atribuido a enfermedad multisistémica y de alto riesgo, y, por otro lado; estas mismas mutaciones en precursores localizados a tejidos específicos o bien, células dendríticas; se asocian a la manifestación de HCL focal o multifocal de bajo riesgo.

(1,2,31)



La célula de origen donde surgen las mutaciones puede explicar la heterogeneidad del fenotipo clínico de la HCL.

*Imagen obtenida de: Allen C, Et. Al. Blood, 2015. Jul 2;126(1):26.35.*

FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.

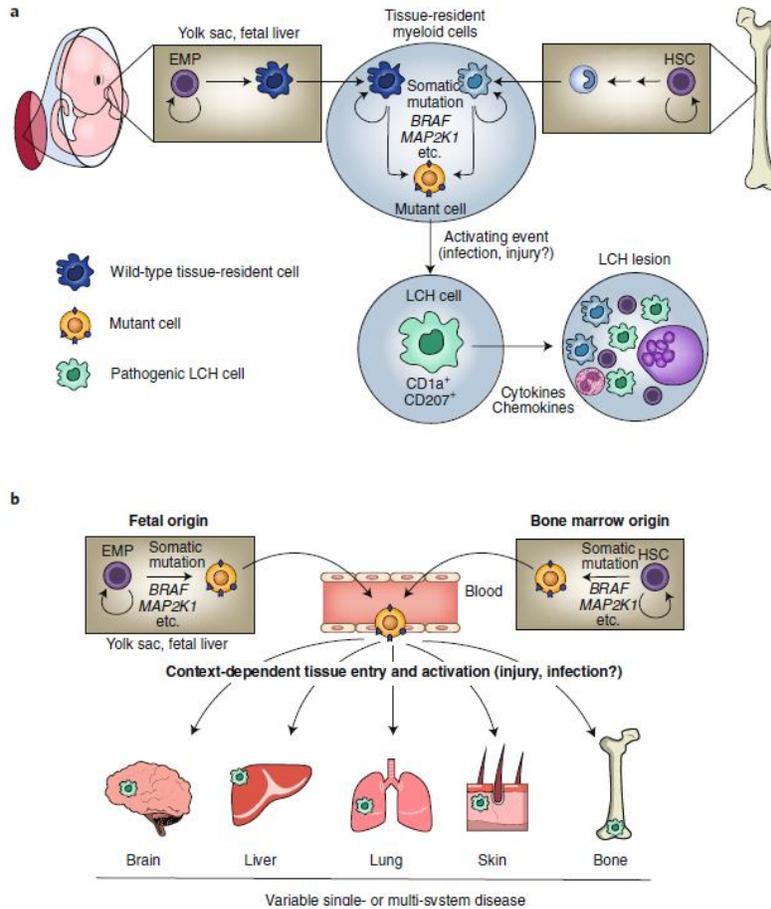


Imagen obtenida de: *Nat Immunol.* 2020 Jan;21(1):1-7.

### Manifestaciones clínicas

Las células de Langerhans patológicas pueden infiltrar cualquier órgano, a lo cual se atribuye la heterogeneidad clínica de la HCL.

Sin embargo, existe predilección por el hueso en 80%, piel 33-40%, seguido de hipófisis 25%, hígado 15%, bazo 15% y médula ósea 15%. (1,4)

Así mismo, la gravedad de esta entidad es igualmente variable, con afectación monosistémica y autorresolutiva, hasta multisistémica y fatal.

En general el involucro a un solo sistema como lesión única se presenta habitualmente en pacientes entre 5 a 15 años, por otro lado, en el grupo de < 5 años la enfermedad debuta con involucro multisistémico. (1,6)

La infiltración cutánea de la HCL ocurre en 33-80%, seguido de las manifestaciones óseas. Sin embargo, en la HCL que se presenta en menores de 2 años es el sitio primario de infiltración. (1)

Además, incluso en > 2 años, la infiltración cutánea suele ser la manifestación inicial y en algunos casos la principal pista para el diagnóstico de la enfermedad. (1–4) Revisiones sistemáticas y estudios retrospectivos, sugieren que la presencia de manifestaciones cutáneas en la HCL se relaciona con un diagnóstico más temprano de la enfermedad, comparado con los casos en los que no se presenta con afección cutánea. (1,4) Incluso, se considera que el involucro cutáneo es altamente sugestivo de enfermedad diseminada, debido a que éste se presenta en el 87-93% de HCL multisistémica, principalmente en menores de un año de edad; la enfermedad cutánea aislada se reporta en aproximadamente 2%, sin embargo, esto podría ser secundario a retraso en el tratamiento por el su diagnóstico de esta entidad. (1,5,6)

### Manifestaciones cutáneas

El involucro cutáneo es frecuente en esta entidad, sin embargo, la presentación clínica es amplia y heterogénea; simula dermatosis comunes, lo que contribuye al subdiagnóstico y la detección tardía de ésta.

Por lo anterior, el diagnóstico de la HCL es un desafío para el médico de primer contacto, el retraso en este repercute sobre su pronóstico; por lo que, es de suma importancia para los médicos de primer contacto conocer la amplia variedad de manifestaciones cutáneas en la HCL para establecer el diagnóstico de sospecha.

Las lesiones pueden ser únicas, múltiples, localizadas o diseminadas. (6) A continuación, se detallarán ampliamente las características de estas manifestaciones.

#### *A) Topografía*

Habitualmente se afecta la cabeza, tronco, seguido de extremidades. Las regiones corporales frecuentemente afectadas son:

- Piel cabelluda, región retroauricular
- Tórax anterior
- Abdomen
- Pliegues (cuello, axilas, ingles)

- Región de contacto con el pañal: región suprapúbica, periné, nalgas, genitales
- Mucosas: oral y genital

Las topografías poco frecuentes son:

- Afectación palpebral: con lesión única
- Mucosa oral: frecuentemente se afecta la encía y partes blandas del paladar duro

Dentro de las topografías reportadas en la HCL, la afectación a piel cabelluda, a tronco con predominio intertriginoso y en área del pañal, son las más frecuentes. (1,5–7)

### B) Morfología

Dentro de las lesiones morfológicas que caracterizan las dermatosis de la HCL, se encuentran:

**Tabla 5.** Lesiones morfológicas reportadas en las dermatosis asociadas a HCL

Lesiones morfológicas características
Pápulas y nódulos eritematosos-marrón y en ocasiones purpúricas
Escamas amarillas oleosas con base eritematosa
Pápulas, nódulos indurados con ulceración central
Vesículo-pústulas
Placas eritematoescamosas con aspecto eccematoso
Nódulos violáceos
Máculas puntiformes → petequias
Lesiones similares a máculas rojo-purpúricas, en ocasiones palpables (similar a vasculitis)
Pápulas amarillo-naranjas
Úlceras hemorrágicas
Máculas o neoformaciones de aspecto vascular
Máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas
Pápulas umbilicadas (similar a molusco)
Fisuras

Estas lesiones pueden iniciar como pápulas y evolucionar a escamas y costras, se pueden encontrar aisladas o confluir formando placas. Frecuentemente se asocian a prurito.

Cuando se afectan los pliegues, las lesiones papulares tienden a ulcerarse, especialmente en ingles, axilas y pliegues retroauriculares.

### C) *Dermatosis asociadas a HCL*

#### Dermatitis seborreica like

La manifestación cutánea similar a dermatitis seborreica o eccema seborreico es altamente sugestiva de HCL; en algunas series es la manifestación más frecuente, sin embargo, otras lo reportan como el segundo en frecuencia después de la dermatitis papular intertriginosa.

Habitualmente se presenta en cabeza, afectando de esta, la piel cabelluda con predominio temporal y en región retroauricular; sin embargo, igualmente se puede asociar a afectación a cara en región frontal y supraciliar, además de tronco y pliegues como axilas.

Clínicamente se manifiesta con placas constituidas por pápulas eritematosas, máculas eritematosas, algunas costras y escamas.

Algunas características importantes y que apoyan en la distinción con la dermatitis seborreica, son que en la HCL las placas son mal definidas y que la dermatitis es refractaria al manejo convencional. Esto último debe orientar en alta medida a establecer la sospecha diagnóstica de HCL. (1,4,5)

#### Dermatitis del área del pañal like

La dermatitis del área del pañal es una de las dermatosis más frecuentes en lactantes, es una dermatosis inflamatoria ocasionada por contacto con irritantes y disrupción de la barrera cutánea, presenta un curso benigno y autolimitado.

Las lesiones reportadas en esta forma de manifestación de la HCL, son pápulas, nódulos con costras y ulceración sobre todo en pliegues. Al igual que en la dermatitis seborreica like, la refractariedad al manejo convencional, afección diseminada y presencia de síntomas generales debe orientar a sospechar un trastorno sistémico subyacente como la HCL. (5-8)

### Dermatitis intertriginosa

La dermatitis similar a intertrigo es una manifestación frecuente de la HCL, reportada como la más frecuente en algunos estudios retrospectivos.

Esta dermatosis es polimorfa, caracterizada por pápulas eritemato-marrón con costra central, incluso pueden asociarse a máculas y escamas que confluyen formando placas. Además, puede presentar exudado, dando apariencia de lesiones eccematosas. (1,4,5)

### Dermatosis petequial

La presencia de petequias diseminadas con predilección por el tronco es una manifestación cutánea reportada en la HCL, esta forma de manifestación es orientadora al diagnóstico de esta entidad debido a que sugiere alteración de líneas celulares, en especial la megacariocítica, en la biometría hemática. Sin embargo, suele presentarse en el contexto de enfermedad multisistémica. (4,5)

### Neoformación vascular similar a angioma cereza

Esta manifestación es poco frecuente, sin embargo, se han reportado casos en los que la HCL debuta como neoformación papular de aspecto vascular color rojo violáceo, única o múltiples, en su evolución pueden presentar escama y asociarse a otras lesiones purpúricas. En los casos reportados no se sospechaba de HCL, sin embargo, la histopatología demostraba hallazgos característicos. (5)

### Dermatosis similar a varicela

Previamente se han reportado casos que presentan dermatosis vesicular diseminada, diagnosticados inicialmente como varicela. Sin embargo, en el curso de la enfermedad los pacienteS continúan presentando lesiones, misma que no es la evolución natural del exantema causado por el Virus de Varicela Zóster (VVZ).

La dermatosis puede ser localizada o diseminada, habitualmente polimorfa con vesículas, pápulas, pústulas, placas con apariencia eccemetosa o nódulos ulcerados; con predominio de vesículas. La principal pista diagnóstica es la

persistencia de lesiones a pesar de iniciar el manejo antiviral o una evolución no clásica y persistencia de lesiones. (5)

#### Lesiones similares a liquen

Estas manifestaciones son raras, sin embargo, se han reportado dermatosis parecidas al liquen aureus, se caracteriza por la presencia de pápulas confluentes formando placas, únicas o escasas, doradas o marrón-eritematosas, con escama en la superficie. (5)

#### Dermatosis similar a hidradenitis supurativa

La forma de presentación similar a Hidradenitis Supurativa (HS) ha sido reportada sobre todo en adultos. La predilección característica de la HCL de afectar pliegues, con la presencia de nódulos de coloración variable desde eritematosos, marrón o incluso purpúrica, además de ulceraciones con o sin formación de fístulas; puede ser altamente sugestiva de hidradenitis supurativa, sin embargo es muy importante la realización de una exploración física completa y en caso de falta de respuesta al manejo convencional considerar apoyo con histopatología para descartar a la HCL como diagnóstico diferencial. (5)

#### Máculas hipopigmentadas diseminadas

La presentación con máculas hipopigmentadas es rara, con pocos casos reportados en la literatura. Se manifiesta con máculas dispersas hipopigmentadas, que se pueden distribuir desde la piel cabelluda, tórax, abdomen, región dorsal, extremidades, región inguinal y glúteos; al igual que en los otros fenotipos clínicos, predomina en pliegues (cervical, axilar, inguinal).

Otras formas poco habituales son la dermatosis con cambios similares a poiquilodermia, sin historia de fotosensibilidad y también dermatosis similares a molusco contagioso.

Por lo que, toda dermatosis que no tenga una evolución clínica habitual o se comporte como refractaria al manejo médico convencional, se sugiere realizar una

exploración física completa y exhaustiva, semiología sobre síntomas sistémicos asociados y valorar la realización de estudio histopatológico.

#### *D) Involucro de mucosas y anexos*

##### Pelo y uñas

La afectación a nivel del aparato ungueal es rara sin embargo se ha reportado la presencia de pústulas subungueales, hemorragias, paroniquia, hiperqueratosis purpúrica estriada, líneas de Beau, onicolisis, paroniquia, pits e incluso distrofia ungueal de las 20 láminas.

Se reporta que la afección ungueal en la HCL es altamente sugestiva de involucro multisistémico, asociada a un mal pronóstico. (32–35)

Por otro lado, la HCL se puede presentar como alopecias difusas, principalmente en asociación a lesiones inflamatorias como puede ser la dermatitis seborreica like, otras manifestaciones a nivel de piel cabelluda, que se pueden explicar debido a la infiltración en patrón foliculocéntrico. Además, se han reportado dermatosis en piel cabelluda circunscritas que inicialmente impresionan foliculitis o tiñas de la cabeza.(36,37)

##### Mucosas

La HCL tiene predilección por las mucosas entre ellas, la genital principalmente, seguida de la oral. Puede manifestar una enfermedad localizada (mucocutánea) en 21% o sistémica en 52%. (38)

##### Mucosa oral

La afectación a nivel de mucosa oral puede ser la manifestación temprana y debut de una HCL clínicamente oculta, reactivación o expresión de HCL multisistémica. Clínicamente puede confundirse con lesiones primarias inflamatorias, infecciosas y neoplásicas orales y dentales. Se caracteriza por la presencia de tumoración, gingivitis, úlcera, dientes flojos, sangrado de las encías, dolor, quistes, senos

paranasales, leucoplasia, bolsas similares a la periodontitis, heridas que no cicatrizan posterior a procedimientos dentales. (39)

#### Mucosa genital

Se ha reportado previamente la manifestación de la HCL en la región vulvar, al igual que en el resto de las manifestaciones de esta entidad, puede ser manifestación de una entidad cutánea limitada o de una multisistémica.

El involucro de genitales y mucosa vaginal se ha reportado principalmente en mujeres adultas, en quienes se confunde con neoplasias intraepiteliales que se asocian a dispareunia o prurito.

Es un sitio de afectación raro y en los casos reportados presenta involucro de la región vulvar, labios mayores y labios menores, clítoris y vagina e introito vaginal, morfológicamente se manifiesta como pápulas o nódulos, vesículas, neoformaciones exofíticas y pediculadas. En el contexto de la HCL en la edad pediátrica, se puede afectar de igual forma la mucosa genital principalmente cuando existe dermatosis similar a dermatitis del área del pañal, en la literatura se reportan casos de lesiones nodulares o neoformaciones exofíticas, que impresionan granuloma glúteo infantil o xantogranulomas, de evolución persistente. (38,40–42)

Considerando la predilección de la HCL por el hueso, principalmente el cráneo, las lesiones de la cavidad oral se pueden presentar en asociación a infiltración ósea a nivel de huesos maxilares.

Las manifestaciones a nivel de mucosas pasan desapercibidas respecto al resto del cuadro cutáneo, sin embargo, es importante hacer una revisión exhaustiva de las mucosas ya que en la literatura se ha reportado como manifestación inicial y única de HCL con retraso considerable en el diagnóstico. (5)

### Manifestaciones extracutáneas

Las células de Langerhans patológicas pueden infiltrar cualquier órgano, a lo cual se atribuye la heterogeneidad clínica de la HCL. Sin embargo, existe predilección por el hueso en 80%, piel 33-40%, seguido de hipófisis 25%, hígado 15%, bazo 15% y médula ósea 15%. (1,4)

Las manifestaciones clínicas dependen en amplia medida de los órganos infiltrados, sin embargo, se puede presentar con signos y síntomas inespecíficos como fiebre (52%), hepatomegalia (52%), esplenomegalia (48%), pérdida de peso y síndrome anémico o hemorrágico. Estas manifestaciones son sugestivas de enfermedad multisistémica, sin embargo, de igual forma han sido reportadas en el contexto de HCL localizada a un órgano.

El hallazgo de estos signos y síntomas son altamente sugestivos de un trastorno sistémico subyacente y cuando se presentan en el debut de la enfermedad obligan al médico de primer contacto a realizar estudios de extensión, en otros muchos casos puede sugerir proceso infeccioso y retrasar el diagnóstico. Sin embargo, la presencia de las dermatosis antes mencionadas en asociación a signos y síntomas inespecíficos y signos sugestivos de síndrome infiltrativo deben orientar a la sospecha de una HCL y realizar estudios de extensión con estudio histopatológico entre ellos.

#### A) Ósea

La infiltración a nivel de hueso es la principal en pacientes >5 años, habitualmente es unifocal hasta en 75%, el hueso principalmente implicado es el cráneo tanto en niños como adultos. La manifestación clínica es otitis media aguda de repetición o bien neoformación con edema de tejidos blandos adyacente asociada a dolor. En la radiografía presenta la clásica imagen de lesiones osteolíticas con reacción perióstica, un diagnóstico diferencial radiográfico importante es el mieloma múltiple. (1,5)

### *B) Endocrina*

El involucro de los ejes hormonales es frecuente en la HCL, el principal trastorno asociado es la diabetes insípida, la cual se ha observado hasta en 50% de los pacientes con enfermedad multisistémica. Seguido de esta alteración sigue la desregulación de la hormona de crecimiento, y ésta se puede presentar en los pacientes que desarrollan diabetes insípida. La alteración del eje tiroideo es poco frecuente y se presenta como nodular (26%) o difusa (59%), en su mayoría no presentan alteración bioquímica (41%), presentan hipotiroidismo (20%) o hipotiroidismo subclínico (11%). (1,5)

La diabetes insípida, trastorno endocrino más frecuente en la HCL, se debe a alteración en la secreción de hormona antidiurética (ADH) lo cual se manifiesta con polidipsia, poliuria, nicturia. Así mismo puede involucrar otros ejes manifestándose como galactorrea, pubertad precoz, hiperandrogenismo, hipogonadismo, distiroidismo. (5)

### *C) Hepática*

El hígado es uno de los órganos de alto riesgo, el involucro de este confiere mal pronóstico, se manifiesta con hepatomegalia, ictericia, edema, ascitis, transaminasemia, hipoalbuminemia, alteración de factores de coagulación. La infiltración hepática es casi exclusiva de la HCL multisistémica.

El involucro hepático de la HCL se ha reportado de 15-60% en pacientes pediátricos y en adultos 16-27%.

Se han reportado dos fases del involucro hepático:

**Temprana:** Infiltración del parénquima hepático por las células de Langerhans → Hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, fatiga, prurito.

**Tardía:** Esclerosis biliar → Insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hiperesplenismo.

A nivel bioquímico se presenta con hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina, en caso de alteración de la vía biliar existe elevación de la  $\gamma$  glutamiltransferasa. En caso de hiperesplenismo se altera la cuenta de plaquetas. La TAC contrastada muestra hepatomegalia con nódulos hepáticos hipodensos solitarios o múltiples, que pueden ser confluentes; en etapas tardía, la RM puede alteración en la estructura de la vía biliar. (1,6,43)

#### *D) Esplénica*

El involucro esplénico se presenta en el contexto de una HCL multisistémica, y es raro de forma aislada. Clínicamente se manifiesta como esplenomegalia > 2 cm por debajo del margen costal y en el estudio de imagen se observan nódulos únicos o múltiples en la TAC o imágenes hipoecogénicas en el ultrasonido. (2,5,31)

#### *E) Médula ósea*

La infiltración a médula ósea se presenta con alteración de las líneas celulares: serie blanca (leucopenia), serie roja (anemia) o megacariocítica (trombocitopenia).

Para el diagnóstico no es necesario demostrar la infiltración en la médula ósea de las células de Langerhans si en el frotis sanguíneo se evidencia disfunción hematopoyética con anemia, trombocitopenia, leucopenia. Clínicamente se presenta como:

- Síndrome anémico: Palidez, astenia, taquicardia, cor anémico, soplo.
- Síndrome hemorrágico: Epistaxis, sangrado de mucosa oral, petequias, equimosis.

Los pacientes con leucopenia pueden presentar infecciones recurrentes. (1,2,5)

#### *F) Ganglios linfáticos*

La infiltración a ganglios linfáticos es más frecuente en la HCL multisistémica, se reportada en el 13% en pacientes pediátricos. En adultos se ha reportado de forma aislada, sin embargo, es raro.

La cadena cervical es la principalmente afectada, sin embargo, igualmente se ha reportado en ganglios axilares, inguinales, mediastínicos y retroperitoneales. Las cadenas ganglionares involucradas son las que drenan la piel y huesos, ya que son los órganos primarios de infiltración. Se presenta como adenomegalias blandas o induradas. (1,2,5,6)

#### *G) Pulmonar*

La afectación pulmonar es rara en niños, el tabaquismo es un factor de riesgo importante. Clínicamente se presenta con tos no productiva, disnea, taquipnea, dolor torácico, síntomas inespecíficos como malestar general, fatiga, pérdida de peso, fiebre. (1,6)

#### *H) Sistema nervioso central*

Esta infiltración se reporta en 5%, para ésta representa mayor riesgo la infiltración al hueso etmoides, orbitario, temporal, cigomático. Se manifiesta como cefalea, náusea, vómito, ataxia, diplopía, convulsiones, delirium, cambios del estado mental. (1,2,6)

### **Diagnóstico**

Si bien las manifestaciones clínicas previamente mencionadas son suficientes para hacer el diagnóstico de sospecha, éste tiene que ser confirmado con histopatología o bien recientemente se sugiere la realización de estudio molecular con secuenciación de los genes implicados, alrededor del 60% de los casos tienen una mutación BRAF V600E.

El diagnóstico de la HCL consiste en correlación clínico-patológica; es necesario las células de Langerhans con las manifestaciones clínicas.

### Histopatología

Los hallazgos histopatológicos característicos son:

- Células de 12-15  $\mu\text{m}$ , abundante citoplasma eosinófilo con vacuolas. Núcleos irregulares con pliegues y surcos prominentes en forma de “grano de café”, cromatina fina y nucleolos indistintos.
- Epidermotripismo por eosinófilos, linfocitos, histiocitos y neutrófilos en cantidades variables.

Las células que infiltran presentan afinidad por los anexos, y en los estratos superiores e la epidermis se pueden agrupar, se pueden acompañar de espongiosis y paraqueratosis focal e incluso acúmulos de neutrófilos. y cuando las células infiltran ganglios linfáticos, se caracteriza por compromiso sinusoidal. Además, se han reportado diversos tipos de necrosis y formación de granuloma que en la interpretación del estudio histopatológico puede ser difícil sospechar una HCL. (44,45)

### Microscopia electrónica

Los gránulos de Birbeck en microscopía electrónica es el hallazgo patognomónico de la HCL, estos son orgánulos citoplasmáticos de 200 a 400 nm x 33 nm, formados por túbulos pentalaminares con un extremo terminal dilatado que tiene la forma de una “*raqueta de tenis*”. Evidenciar estas estructuras era complejo y difícil de reproducir, por lo que en la actualidad, la microscopia electrónica ha sido reemplazada por la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica. (26,44)

### Inmunohistoquímica

El perfil inmunohistoquímico de las células de Langerhans muestra positividad para CD1a, CD207 y S-100, con expresión variable de CD68. La langerina o CD207 es un anticuerpo contra una lectina de tipo C transmembrana que se asocia con los gránulos de Birbeck, y es el más sensible y marcador específico de células de Langerhans.

Otros marcadores útiles son el S100, CD68, aglutinina de cacahuete, fosfatasa alcalina placentaria, receptor de interferón gamma, antígeno leucocitario humano leucocitario humano D y CD4.

Es importante mencionar que ninguno de estos marcadores, son exclusivamente específicos de la HCL, ya que se pueden presentar en otras células mieloides (derivadas de progenitores mononucleares).

Por lo tanto, para el diagnóstico es fundamental la correlación entre la presentación clínica, histología e inmunohistoquímica.

El diagnóstico de HCL hepática en un paciente con HCL conocida requiere uno o más de los siguientes criterios: (43)

- Hepatomegalia: borde hepático > 3 cm por debajo del margen costal en la línea clavicolar media (confirmado por ecografía)
- Alteración bioquímica: bilirrubina > 3 veces el límite superior normal, albúmina < 3 g/dl, transaminasas > 3 veces o ascitis, edema, tumoración hepática no explicada por otras causas.
- Hallazgos histopatológicos de enfermedad activa.

Para el diagnóstico de alteración del sistema hematopoyético no es necesario demostrar la infiltración en la médula ósea de las células de Langerhans; si en el frotis sanguíneo se evidencia disfunción hematopoyética con anemia, trombocitopenia, leucopenia. (46)

### **Abordaje**

Debido a la posibilidad de afectación significativa de órganos y al mal pronóstico, es importante realizar un abordaje para establecer la extensión de la enfermedad; este debe incluir:

Exploración física completa, con especial atención en piel, mucosas y anexos, cadenas ganglionares, pabellones auriculares y conductos auditivos, palpar tiroides, exploración abdominal, percentilar talla, escala de Tanner. (3,6)

**Tabla 6.** Estudios de extensión sugeridos como abordaje para un paciente con sospecha de HCL

Bioquímica	Imagen	Procedimientos
<b>Biometría hemática</b>	Serie ósea	Aspirado y biopsia de médula ósea
Pruebas de función hepática: AST, ALT, albúmina, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, GGT	USG abdomen (hígado, bazo)	
Tiempos de coagulación	TAC toracoabdominal contrastada	
Pruebas de función renal	Neuroimagen: TAC con ventana ósea, RMI con foco en hipófisis	
Electrolitos séricos y urinarios		
Examen general de orina, densidad urinaria		

En la tabla se remarcan con azul los estudios de extensión sugeridos para todos los pacientes en abordaje por sospecha de HCL, con verde se remarcan lo estudios sugeridos en caso de sospecha de infiltración o sintomatología específica.

### ***Diagnóstico diferencial***

El diagnóstico diferencial de la HCL depende de él o los órganos infiltrados. Cuando existe infiltración cutánea suele ser un desafío para los dermatólogos, dada la amplia gama de presentaciones clínicas como dermatosis inflamatorias comunes (como la dermatitis seborreica, dermatitis del área del pañal) lo que aumenta la dificultad diagnóstica y usualmente retrasa el diagnóstico de esta entidad.

<b>Tabla 7. Diagnósticos diferenciales de la HCL por dermatosis y auxiliares diagnósticos sugeridos</b>		
<b>Manifestación</b>	<b>Diagnósticos diferenciales a considerar</b>	<b>Auxiliares diagnósticos</b>
<b>Placas eritematoescamosas o costrosas en piel cabelluda o tronco</b>	Dermatitis seborreica, dermatitis atópica, psoriasis	Biopsia de piel, inmunohistoquímica
<b>Pápulas, nódulos intertriginosos</b>	Intertrigo, psoriasis inversa	Examen directo, cultivo, biopsia de piel
<b>Pústulas, vesículas, petequias, lesiones purpúricas diseminadas</b>	Impétigo, dermatofitosis, candidiasis, escabiasis, herpes simple, varicela, citomegalovirus, candidiasis congénita y sífilis congénita, incontinencia pigmenti (vesículas y erosiones), epidermólisis ampollosa	Cultivo, luz de Wood, examen directo con KOH, biopsia de piel, serologías, VDRL
<b>Síndrome de Blueberry Muffin</b>	Metástasis cutáneas(leucemia cutis), neuroblastoma, tumor rabdoide, rhabdomyosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, coriocarcinoma y carcinoma adrenocortical, eritema tóxico neonatal, melanosis pustulosa neonatal transitoria infecciones TORCH y hemmólisis	Biopsia de piel, inmunohistoquímica, biopsia de médula ósea o de ganglios linfáticos, estudios de imagen, citología de Tzanck, tinción de Wright, tinción de Gram, examen directo KOH, test de Tzanck, cultivos bacterianos, virales y fúngicos, serología
<b>Máculas hipopigmentadas con o sin escama</b>	Micosis fungoides, pitiriasis liquenoide crónica	Biopsia de piel e inmunohistoquímica
<b>Pápulas doradas-naranja</b>	Liquen aureus, sarcoidosis	Biopsia de piel
<b>Nódulos acneiformes profundos y dolorosos</b>	Hidradenitis supurativa o síndrome de oclusión folicular	Biopsia de piel
<b>Adenopatías</b>	Linfoma, enfermedad de Rosai Dorfman, metástasis, sarcoidosis	Biopsia por aspiración con aguja fina, inmunohistoquímica, serología, imágenes y biopsia de piel

Las manifestaciones de la HCL son heterogéneas, incluso se considera a la HCL como la gran imitadora. Por lo anterior, toda dermatosis que no tenga una evolución clínica habitual o se comporte como refractaria al manejo médico convencional, se

sugiere realizar una exploración física completa y exhaustiva, semiología sobre síntomas sistémicos asociados y valorar la realización de estudio histopatológico.

### **Clasificación**

La actual clasificación de la histiocitosis de células de Langerhans la divide en tres grupos: afección multisistémica de alto riesgo si presenta afección a hígado, bazo o médula ósea, multisistémica de bajo riesgo y afección limitada a un solo órgano.

Esta clasificación orienta sobre el pronóstico de la enfermedad y permite normar la conducta terapéutica. La afección a órganos de riesgo se considera un marcador de un mayor riesgo de mortalidad a causa de la enfermedad.

<b>Tabla 8. Clasificación actual de la histiocitosis</b>	
<b>Grupo</b>	<b>Definición</b>
<b>Grupo 1</b>	Afección multisistémica de alto riesgo: hígado, médula ósea, bazo
<b>Grupo 2</b>	Afección multisistémica de bajo riesgo: 2 o > órganos (no órganos de riesgo)
<b>Grupo 3</b>	Afección a un órgano o sistema: Una o más lesiones en un solo órgano

### **Tratamiento**

El tratamiento de la HCL se basa en la extensión de la enfermedad. Para la afectación a un órgano, las opciones incluyen: tratamiento local o expectante, sin embargo, se debe dar un seguimiento estrecho por el riesgo que existe de progresión a formas multisistémicas.

#### Grupo 3

##### *A) Cutánea*

El tratamiento para la HCL cutánea aislada no está estandarizado, las recomendaciones se basan principalmente en series de casos. En niños con HCL cutánea aislada se puede dar manejo local o expectante porque ésta se puede resolver espontáneamente.

Sin embargo, se considera a los esteroides tópicos de potencia media o alta se consideran tratamiento de primera línea, pero no siempre son efectivos y la

recurrencia es común después de la interrupción. Otras opciones terapéuticas disponibles son la resección quirúrgica, psoraleno con fotoquimioterapia ultravioleta (PUVA), imiquimod, talidomida y/o azatioprina; sin embargo, los resultados son variables.

### B) Ósea, ganglionar

Las lesiones osteolíticas se tratan mediante curetaje, con posible inyección de corticoides intralesiones. La afectación ganglionar única mediante extirpación con conducta expectante y control periódico.

### Grupo 1 y 2

La HCL multisistémica se trata con quimioterapia, según el protocolo o ensayo actual (LCH-III) de la Sociedad de estudio de la Histiocitosis sugiere inicio con la fase de inducción y posteriormente continúan con el mantenimiento, difiriendo entre los grupos con el tiempo del tratamiento y un fármaco citotóxico adicional en el grupo 1.

<b>Tabla 9. Ensayo III de la Sociedad del Histiocito para el tratamiento</b>		
<b>Fase</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Duración</b>
<b>Fase de inducción</b>	Vinblastina Prednisona + Metotrexate (órganos de riesgo)	6 semanas
<b>Fase de mantenimiento</b>	Vinblastina Prednisona +6 mercaptopurina (órganos de riesgo)	25 semanas 52 semanas*

Posterior a las 6 semanas de la inducción se sigue control clínico y radiológico, si la respuesta es buena se pasa a la fase de mantenimiento y si es parcial, continúa 6 semanas más de inducción.

Las tasas de mortalidad y recurrencia fueron significativamente más bajas que las informadas en los ensayos previos LCH-I y LCH-II.

El objetivo del tratamiento es reducir mortalidad y prevenir reactivaciones o secuelas tardías.

### Tratamiento de rescate

El tratamiento de los pacientes que no responden al tratamiento estándar de primera línea no está estandarizado. Se ha reportado eficacia con el uso citarabina sola o en combinación cladribina, es la recomendación actual para pacientes con enfermedad refractaria de alto riesgo. Este régimen es extremadamente mielotóxico y requiere experiencia e instalaciones para brindar la máxima atención de apoyo. Otra opción es el trasplante de células madre hematopoyéticas para pacientes con enfermedad grave refractaria a vinblastina/prednisona o terapia de rescate.

### Tratamiento dirigido

Los pacientes con mutaciones *BRAF*-V600E, presente en el 60%, se asocia un mayor riesgo de enfermedad recurrente o refractaria (tasa de respuesta 78 % vs 97 %) así como secuelas neurológicas o hipofisarias permanentes.

La terapia dirigida dirigida a mutaciones únicas en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) es un blanco terapéutico que cambiaría el pronóstico en la HCL, sin embargo estos se deben usar en el contexto de evidenciar la mutación por técnicas de biología molecular y secuenciación. En la tabla 10. se ilustran los blancos terapéuticos y fármacos en desarrollo inhibidores de la vía MAPK.

<b>Tabla 10. Terapia dirigida a la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos</b>		
<b>Inhibidor de BRAF</b>	<b>Inhibidor de MEK</b>	<b>Inhibidor de ARAF</b>
Vemurafenib Dabrafenib	Trametinib Cobimetinib	Sorafenib

La evidencia clínica aún es limitada a estudios en adultos. Se necesitan estudios adicionales en para establecer efectos secundarios, dosificación adecuada, duración adecuada del tratamiento.

### **Pronóstico**

El pronóstico de la HCL varía de acuerdo con la extensión de la enfermedad:

- Grupo 3: Supervivencia cercana al 100%. Tasa de recurrencia 5 años <20%. Secuelas <24%.

- Grupo 1 y 2: Supervivencia a 5 años para el grupo 2 98-100% y grupo 1 <77%. Riesgo de mortalidad, recurrencia <50% y secuelas >50%.

Los factores de riesgo asociados con una mayor tasa de recurrencia y secuelas son:

- Enfermedad multisistémica
- Mutaciones para *BRAF*
- Lesiones óseas craneofaciales (diabetes insípida, secuelas neurológicas e hipoacusia)

Las secuelas más frecuentes son diabetes insípida (24 %), alteraciones óseas 20% (colapso vertebral y asimetría facial, escoliosis, asimetría de extremidades), hipoacusia (13 %) y secuelas neurológicas 11 % (disfagia, ataxia, disartria, reflejos alterados y enfermedad psiquiátrica).

### **Seguimiento**

La HCL cutánea aislada puede remitir espontáneamente. Sin embargo, puede evolucionar tras un periodo de reposo de varios años, a enfermedad multisistémica; por lo tanto, es necesario realizar un seguimiento estrecho a largo plazo.

El 88% de las reactivaciones ocurren dentro de los primeros 2 años de seguimiento, más comúnmente en el hueso, la piel, el oído medio y el hipotálamo. Sin embargo, es esencial monitorear a los pacientes más allá de los 2 años iniciales, porque algunas de las secuelas pueden ocurrir hasta después de 10 años del diagnóstico inicial.

En la enfermedad cutánea aislada, las lesiones deben evaluarse cada 2 a 4 semanas durante la enfermedad activa con evaluación continua para detectar signos de compromiso multisistémico. Después de la regresión completa, se recomienda un seguimiento cada 6 meses durante  $\geq 5$  años.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Previamente se ha asociado la presencia de manifestaciones cutáneas en la HCL con un diagnóstico más temprano de la enfermedad, comparado con los casos en los que no se presenta con afección cutánea, sin embargo, existe escasa información sobre la presentación clínica y las distintas formas de presentación cutánea de esta entidad en la población mexicana.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las manifestaciones cutáneas más frecuentes en los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023?

¿Existe alguna diferencia en cuanto a las manifestaciones cutáneas más frecuentes en los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans en la población mexicana respecto a las manifestaciones cutáneas reportadas en la literatura internacional?

## **JUSTIFICACIÓN**

La afección cutánea en histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se estima entre 30-40%, esta es altamente sugestiva de enfermedad multisistémica.

La infiltración cutánea suele ser la manifestación inicial y principal pista para el diagnóstico de la enfermedad, la presencia de manifestaciones cutáneas se relaciona con un diagnóstico más temprano de la enfermedad, comparado con los casos en los que no se presenta con afección cutánea.

En México existe información escasa en cuanto a las manifestaciones cutáneas en la HCL, es importante conocer las manifestaciones asociadas debido a que éstas son altamente orientadoras hacia el diagnóstico de esta entidad.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones cutáneas en los expedientes de pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características demográficas de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans con afectación cutánea atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.
2. Describir la frecuencia y el tipo de manifestaciones cutáneas presentes por grupo etario en pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.
3. Determinar la frecuencia de enfermedad multisistémica y enfermedad cutánea aislada en la población de pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.
4. Describir la frecuencia de afección a órganos y sistemas involucrados en la Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.
5. Determinar las características histológicas principalmente reportadas en el estudio histopatológico de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans y afectación cutánea atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.
6. Describir la evolución y complicaciones desarrolladas en pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans y afectación cutánea atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023.

## METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio descriptivo ambilectivo transversal.

Población: Expedientes de pacientes entre 0-18 años con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans atendidos en el Hospital Infantil de México entre 2010-2023.

Variables a estudiar: Género, edad de presentación, antecedente de infección de vías urinarias durante la gestación, transfusiones durante la infancia, antecedente de infección neonatal, variante cutánea morfológica, afectación extracutánea, hallazgos histopatológicos, manejo, reactivaciones (Ver **tabla 11**).

Periodo de estudio: Desde enero de 2010 a marzo de 2023.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans e involucro cutáneo, confirmado por biopsia de piel o ganglio linfático
- Expedientes de pacientes del género masculino o femenino
- Expedientes de pacientes entre 0 a 18 años
- Expedientes de pacientes valorados por el servicio de Dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México en consulta externa u hospitalización.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, sin involucro cutáneo.
- Expedientes de pacientes no valorados por servicio de Dermatología pediátrica y no se cuenta con descripción de la dermatosis.

## **PROCEDIMIENTOS**

Se realizó una revisión detallada del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans registrados en el archivo del Instituto con las claves del CIE-10 C 96.5-C 96.6.

Con la hoja de recolección de datos (anexo) se recabó la información sobre los antecedentes, características de la dermatosis, estudio histopatológico, manifestaciones extracutáneas, tratamiento y reactivación. Posteriormente se procedió a realizar una búsqueda de las fotografías de los pacientes en el archivo fotográfico y el atlas del Servicio de Dermatología Pediátrica.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis univariado utilizando medidas de tendencia central con porcentajes e intervalos de confianza con el programa SPSS versión 23 de IBM.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo de investigación siguió las normas de ética de la Declaración de Helsinki.

La información se encuentra en un expediente clínico protegido por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, existe obligación legal y ética para proteger su confidencialidad, a cada paciente se asignó un número el cual no está relacionado con fecha de nacimiento, iniciales o registro hospitalario. Se mantuvo y se mantendrá la confidencialidad en la información obtenida del paciente.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

Las variables estudiadas incluidas en el formato de recolección de datos están descritas a continuación en la **tabla 11**.

FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.

<b>Tabla 11. Variables incluidas con definiciones y escala de medición</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Género</b>	Conjunto de características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Condición de masculino o femenino	Hombre Mujer	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Edad al debut</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en meses a la que presentó el cuadro clínico de HCL	Edad en meses	Cuantitativa discontinua
<b>Antecedentes familiares</b>	Registro de enfermedades y afecciones de los familiares biológicos de la persona, vivos o muertos	Presencia o antecedente de enfermedades en madre, padre o hermanos	Con antecedentes familiares Sin antecedentes familiares	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Bajo nivel socioeconómico</b>	Condición económica en la cual los individuos tienen menos acceso a recursos financieros, educativos, sociales y de salud	Acceso limitado a recurso financiero y sanitario	Nivel socioeconómico bajo  Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Esquema de vacunación</b>	Registro o programa de administración de vacunas aprobadas en un país	Esquema de vacunación al corriente para la edad del paciente	Incompleto Completo	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Antecedente de infección de vías urinarias durante la gestación</b>	Existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas; durante la gestación	Historia de infección de vías urinarias durante primer, segundo o tercer trimestre de la gestación	Antecedente de IVU en la gestación Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Maniobras avanzadas de reanimación neonatal</b>	Serie de procedimientos necesarios en secuencia, tiempo y forma para la atención del recién nacido al momento de nacer, con la finalidad de favorecer la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina.	Aplicación de maniobras avanzadas como ventilación por presión positiva, intubación orotraqueal, reanimación cardiopulmonar durante la atención del recién nacido.	Aplicación de VPP, IOT, RCP durante la atención al RN.  Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Uso de oxígeno al nacer</b>	Requerimiento de oxígeno terapia durante el periodo neonatal para mantener una saturación de oxígeno normal	Necesidad de oxígeno durante el periodo neonatal	Requerimiento de oxígeno en el periodo perinatal  Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Tiempo de evolución del padecimiento</b>	Tiempo desde el inicio del cuadro clínico a la	Tiempo transcurrido desde el inicio del	Edad en meses	Cuantitativa discontinua

*FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.*

	realización del diagnóstico de la enfermedad	cuadro clínico al diagnóstico		
<b>Síntomas inespecíficos</b>	Presencia de síntomas inespecíficos no asociados al involucro sistémico de la HCL	Presencia de síntomas como fiebre, astenia, adinamia	Síntomas constitucionales Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Involucro multisistémico</b>	Infiltración de células de Langerhans patológicas en distintos órganos	Demostración de infiltración de células de Langerhans en otros órganos fuera de la piel	Involucro sistémico  Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Tratamiento</b>	Aplicación de fármacos como manejo para la Histiocitosis de células de Langerhans	Administración de fármacos por vía oral, parenteral o tópica para el manejo de la HCL	Si No	Cualitativa, nominal dicotómica
<b>Reactivación</b>	Reaparición de signos y síntomas de actividad de la enfermedad después de resolución completa de la enfermedad	Actividad de la enfermedad posterior a su remisión completa	Reactivación Si No	Cualitativa, nominal dicotómica

## **RESULTADOS**

Se incluyó a 41 pacientes con confirmación histopatológica de HCL con afectación cutánea desde enero de 2010 a marzo de 2023.

Del total de la población 27 pacientes corresponden al género masculino (65.8%) y 14 del género femenino (34.1%), todos pertenecían a la raza hispana.

La edad al debut varió entre 0 a 52 meses con una media de 12.9 meses, error estándar de la media de 2.003, mediana de 11 meses y una desviación de 12.67. El tiempo de evolución del padecimiento fue desde 0 días hasta 16 meses, la media fue de 3.53 meses, con un error estándar de 0.62, mediana de 2 meses y desviación de 3.96.

En cuanto a los antecedentes familiares 6/41 tenía antecedente de madre, padre o hermanos (14.6%). Respecto al nivel socioeconómico en 14/41 este era bajo (34.1%), 28/41 (68.2%) no contaba con esquema de inmunizaciones completo para la edad, 13/41 tenía esquema de inmunizaciones al corriente (31.7%).

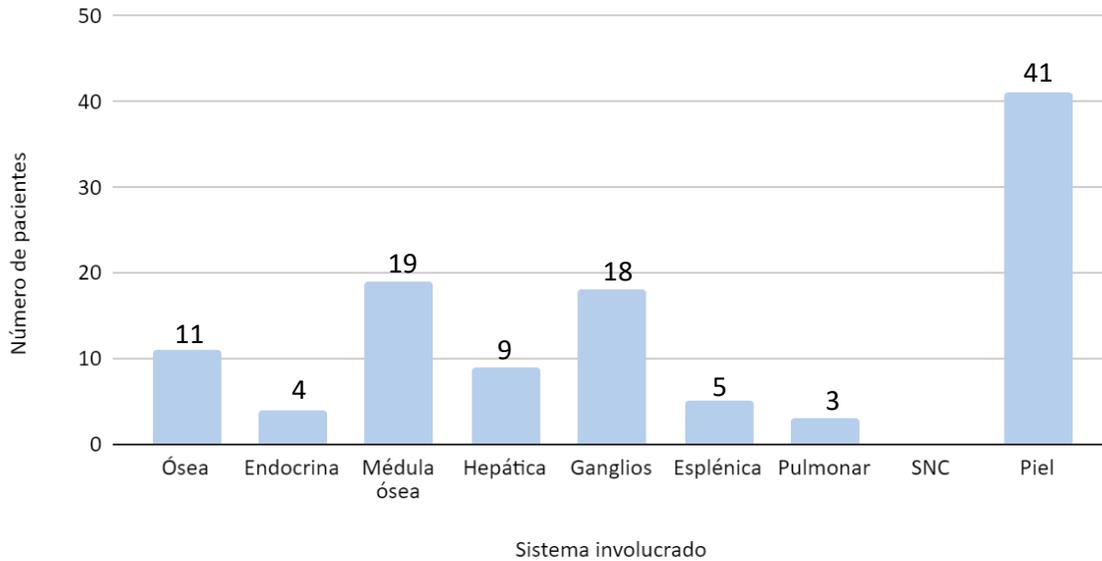
Con respecto a los antecedentes gestacionales y perinatales; en 22/41 la madre presentó infección de vías urinarias durante la gestación (53.6%). En cuanto a la evolución perinatal 5/40 pacientes (12.1%) requirió maniobras avanzadas de reanimación neonatal y 3/40 requirió oxígeno en el periodo neonatal (7.3%). El resto de las características demográficas de los pacientes incluidos en el presente estudio se detallan en **la tabla 12**.

<b>Tabla 12. Distribución de las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de HCL y manifestaciones cutáneas del Hospital Infantil de México de 2010-2023</b>				
<b>Características</b>	<b>HCL todos los grupos de edad</b>		<b>HCL neonatal</b>	
	<b>n=40</b>	<b>(%)</b>	<b>n=7</b>	<b>(%)</b>
<b>Género</b>				
Masculino	27	65.8	4	57.1
Femenino	14	34.1	3	42.8
<b>Lugar de Origen</b>				
CDMX	11	26.8	1	14.2
Estado de México	21	51.2	5	71.4
Querétaro	2	4.8	0	
Guerrero	1	2.4	0	
Chiapas	1	2.4	0	
Veracruz	1	2.4	0	
Tlaxcala	1	2.4	0	
San Luis Potosí	1	2.4	1	14.2
Michoacán	1	2.4	0	
Oaxaca	1	2.4	0	
<b>Antecedentes gestacionales y perinatales</b>				
Infección de vías urinarias	22	53.6	5	71.4
Maniobras avanzadas de reanimación neonatal	5	12.1	0	
Oxígeno en el periodo perinatal	3	7.3	0	
<b>Antecedentes no patológicos</b>				
Vacunación incompleta	28	69.2	0	0
Bajo nivel socioeconómico	14	34.1	2	28.5

En cuanto a la HCL 3/41 presentaron enfermedad localizada en piel (7.3%) y 38/41 presentó enfermedad multisistémica (92.6%). En 23/41 pacientes se reportó la presencia de síntomas sistémicos como fiebre, astenia y adinamia (56%).

En cuanto a los órganos involucrados, el más frecuente después de la piel fue médula ósea 19/41 (46.3%), seguido de ganglios linfáticos 18/41 (43.9%), hueso 11/41 (26.8%), hígado 9/41 (21.9%), sistema endócrino 4/41 (9.7%), bazo 5/41 (12.1%), y finalmente pulmón 3/41 (7.3%). Ningún paciente presentó involucro del sistema nervioso central. La distribución de la muestra de acuerdo a los sistemas involucrados se ilustra en el **gráfico 1**.

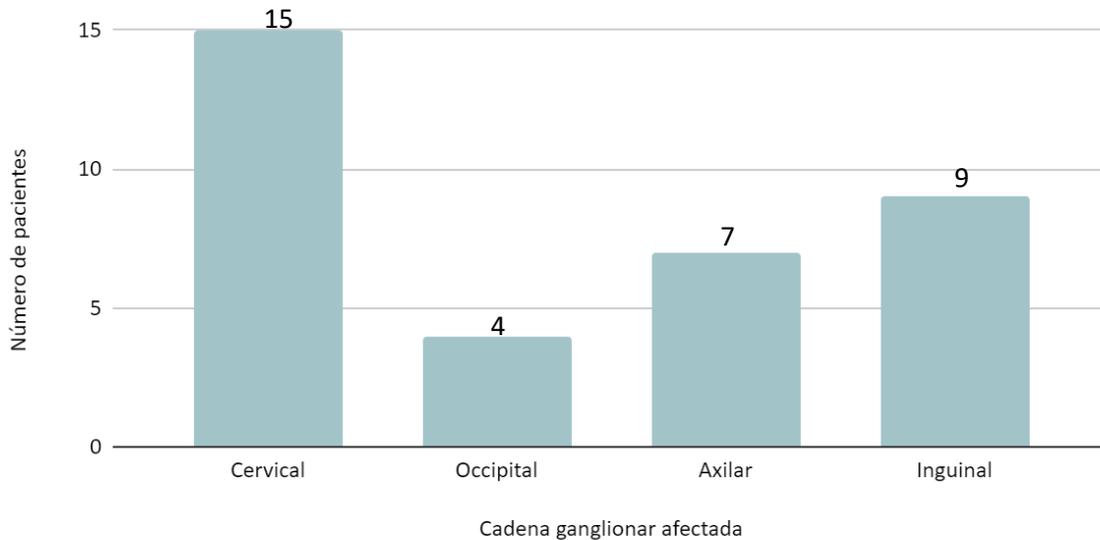
**Gráfico 1. Distribución HCL multisistémica en el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo a los sistemas involucrados**



La médula fue el órgano más afectado en la población con HCL multisistémica 19/41 (46.3%), de estos pacientes sólo 3/19 presentó alteración evidenciada en el aspirado de médula ósea, el resto presentó únicamente el frotis alterado.

Los ganglios linfáticos fueron el segundo sistema afectado 18/41, dentro de las cadenas ganglionares la cervical fue la más frecuente 15/18 (83.3%), seguido de la inguinal 9/18 (50%), axilar 7/18 (38.8%) y finalmente la occipital 4/18 (22.2%). La distribución de la muestra de pacientes con HCL multisistémica con involucro ganglionar de acuerdo a la cadena afectada se detalla en el **gráfico 2**.

**Gráfico 2. Distribución de pacientes con HCL multisitémica e involucro ganglionar atendidos en el Hospital Infantil de México del 2010 al 2023 de acuerdo a la cadena ganglionar afectada.**

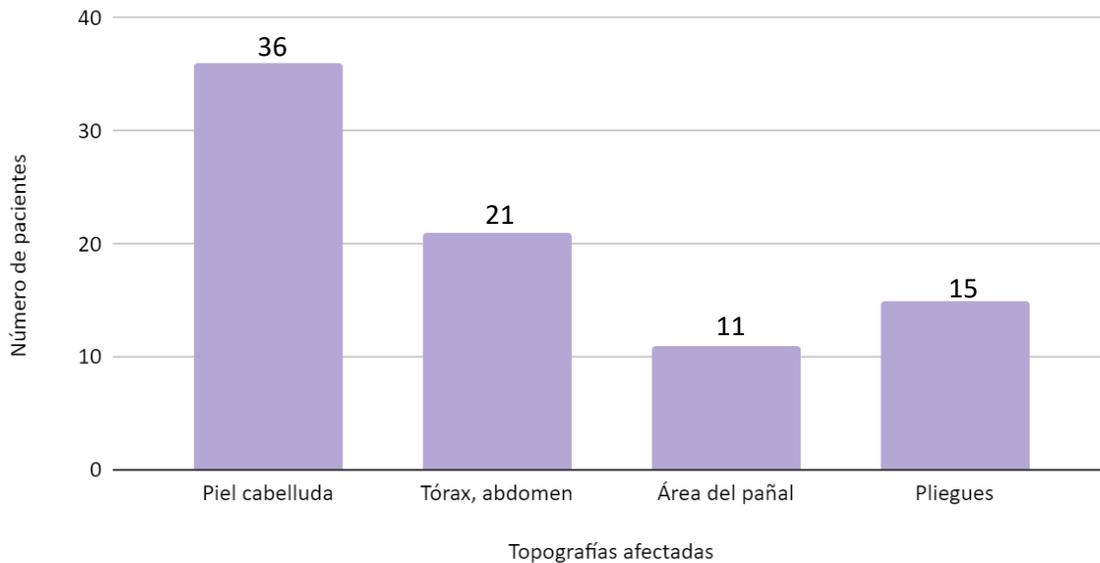


Los pacientes con HCL mutisistémica y afectación ósea fueron 11/38 (28.9%), de estos 9/11 presentó afectación unifocal (81.8%) y 2/11 multifocal (18.1%). En cuanto a los huesos afectados, el más frecuente fue el cráneo 10/11 (90.9%), seguido de fémur 1/11, tórax 1/11, columna 1/11 y húmero 1/11 (9%). El total de pacientes con involucro óseo presentó lesiones en sacabocados en la radiografía.

Todos los pacientes con afectación endocrinológica 6/41 (14.6%), presentaron diabetes insípida. La afectación pulmonar se evidenció en 3/41 pacientes (7.3%) y no se reportó afectación al SNC en esta población de estudio.

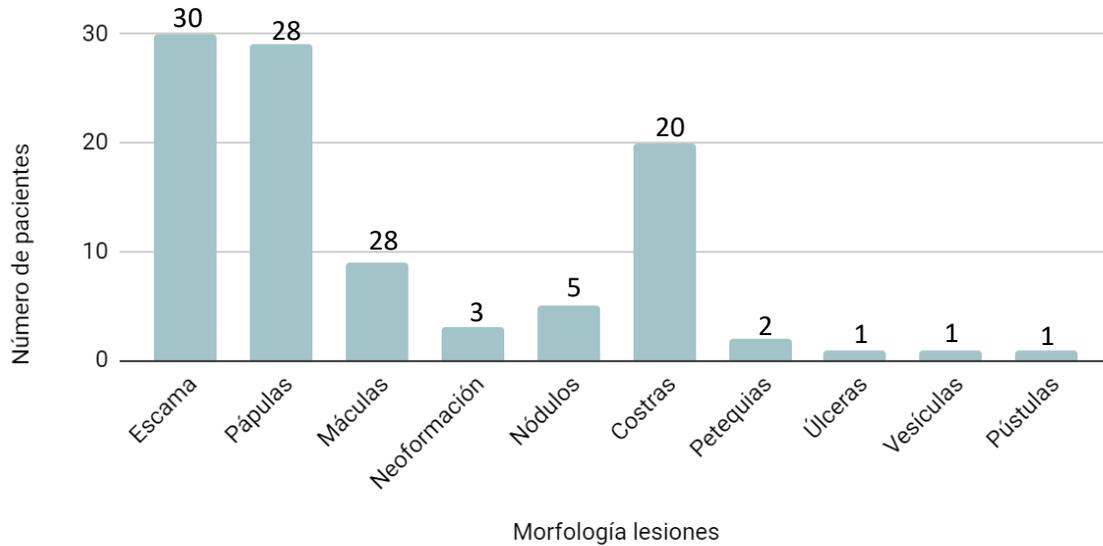
Respecto a las manifestaciones cutáneas presentes en el total de los pacientes, la topografía más afectada fue la cabeza con predominio en la piel cabelluda 36/41 (87.8%), seguido de tórax y abdomen en 21/41 (51.2%), pliegues en 15/41 (36.5%), y finalmente el área del pañal en 11/41 (26.8%). Estas fotografías se ilustran en el **gráfico 3**.

**Gráfico 3. Distribución de la HCL y afectación cutánea en el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo a la topografía afectada.**



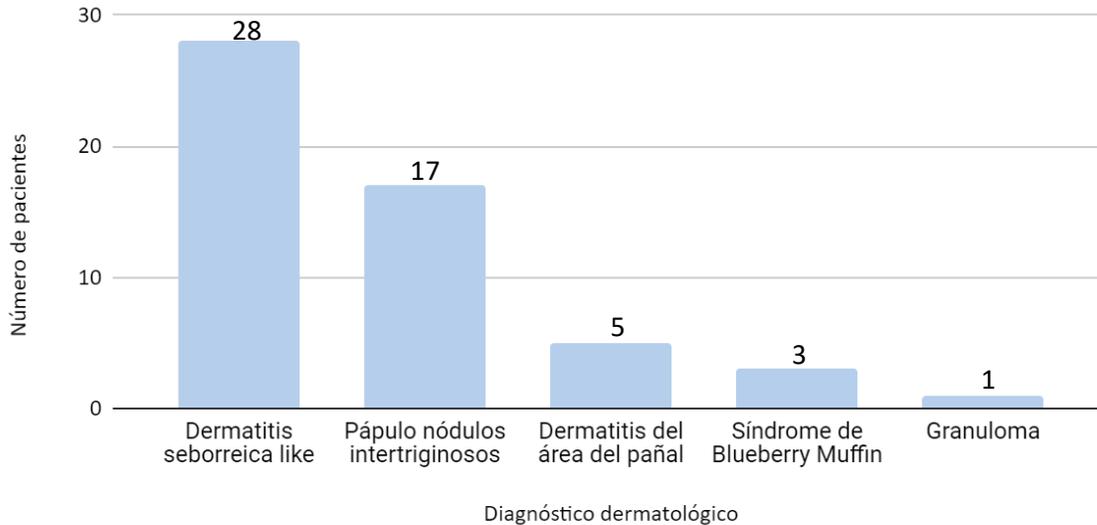
En su mayoría las dermatosis fueron polimorfas, en cuanto a la morfología lesional de las dermatosis la lesión elemental más común fue la escama presente en 30/41 pacientes (73.1%), seguido de pápulas en 28/41 (68.2%), costras 20/41 (48.7%), máculas eritematosas 9/41 (21.9%), nódulos 5/41 (12.1%); las menos frecuentes fueron neoformaciones 3/41 (7.3%), petequias 2/41 (4.8%), úlceras, vesículas y pústulas en 1/41 (2.4%). La distribución de la muestra de pacientes con HCL y afectación cutánea de acuerdo a lesiones más frecuentes se detalla en el **gráfico 4**, así mismo, se incluyen imágenes de las dermatosis en el anexo fotográfico.

**Gráfico 4. Distribución de la HCL y afectación cutánea en el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo a morfología de las lesiones.**



Los síndromes dermatológicos que se integraron con la morfología y topografía de las lesiones fueron: dermatitis seborreica-like, el más común en 28/41 (68.2%), seguido de dermatosis papular costrosa intertriginosa en 17/41 pacientes (41.4%), dermatitis del área del pañal en 5/41 pacientes (12.2%), síndrome de Blueberry Muffin en 3/41 pacientes (7.3%). La distribución de los pacientes con HCL y afectación cutánea de acuerdo con el diagnóstico dermatológico se detalla en el **gráfico 5**.

**Gráfico 5. Distribución de la HCL con involucro cutáneo en el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo a diagnóstico dermatológico.**



### HCL neonatal

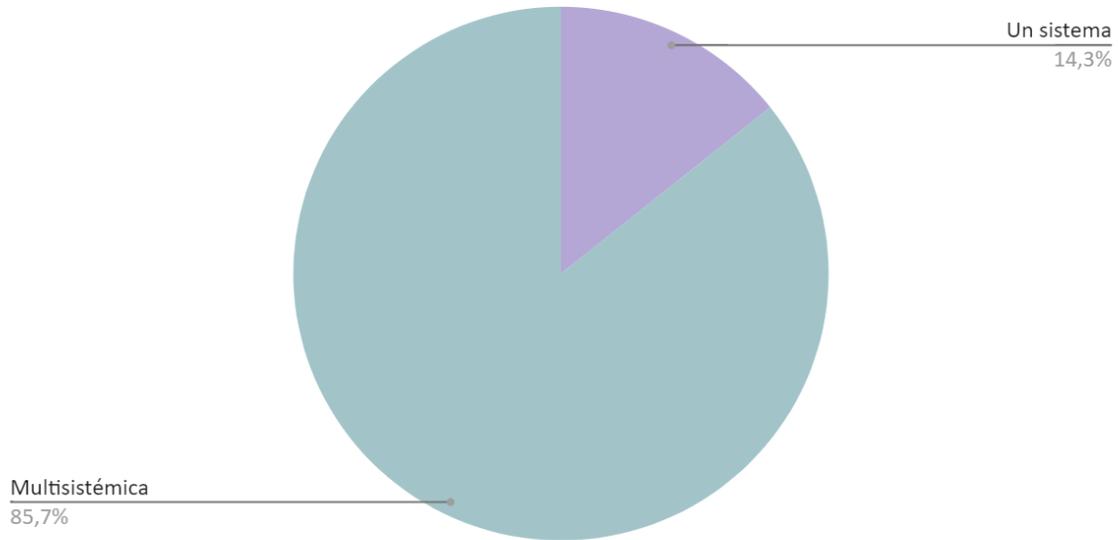
Respecto a la HCL neonatal en nuestra población se reportaron 7/41 casos (17%). El tiempo de evolución del cuadro fue de 0 a 60 días con una media de 20.14 días con una mediana de 15 días, con una desviación de 21.64 y un error estándar de 8.18.

Todos los pacientes presentaron las manifestaciones cutáneas al nacer o durante las primeras dos semanas del nacimiento, en 5/7 pacientes existió el antecedente de infección de vías urinarias durante la gestación (71.4%), ninguno de los pacientes tuvo complicaciones la nacer ni requirió maniobras avanzadas de reanimación u oxígeno en el período perinatal.

Los síntomas inespecíficos se presentaron en 5/7 pacientes (71.4%) y de estos el principal fue fiebre en 2/7 pacientes (28.5%); a la exploración física 4/7 pacientes presentaron hepatomegalia y/o esplenomegalia (57.1%) además de las manifestaciones cutáneas.

La HCL multisistémica 6/7 fue más frecuente que la forma localizada a un órgano 1/7 (85.7 vs 14.3%), esto se ilustra en el **gráfico 6**.

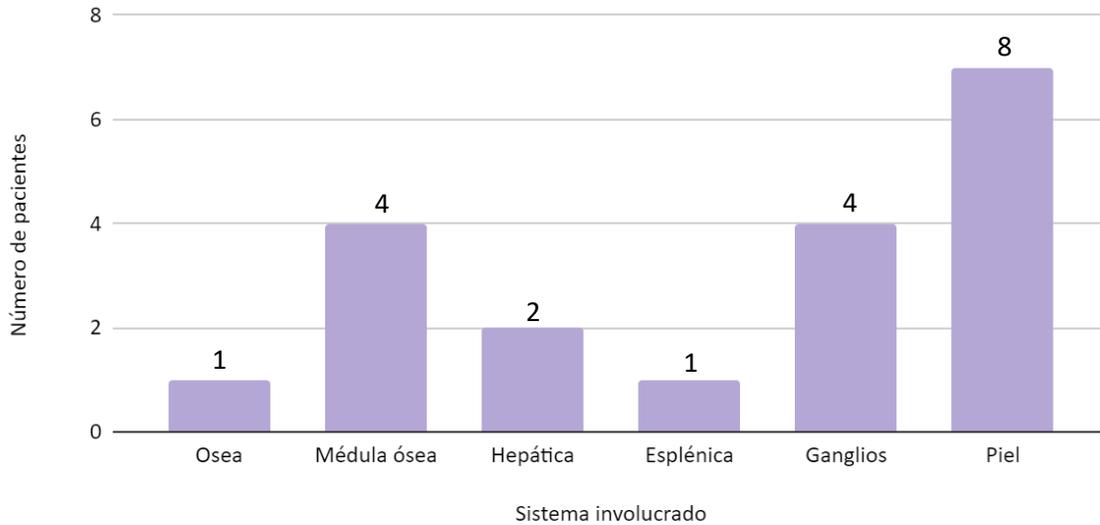
**Gráfico 6. Distribución de pacientes con HCL neonatal atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo al involucro a un sistema o multisistémico.**



En cuanto a los órganos y sistemas involucrados en la HCL neonatal multisistémica fueron médula ósea y ganglios linfáticos ambos con 4/7 pacientes (57.1%), 2/7 pacientes presentaron afectación hepática (28.5%), 1/7 presentó afectación ósea y esplénica (14.2%).

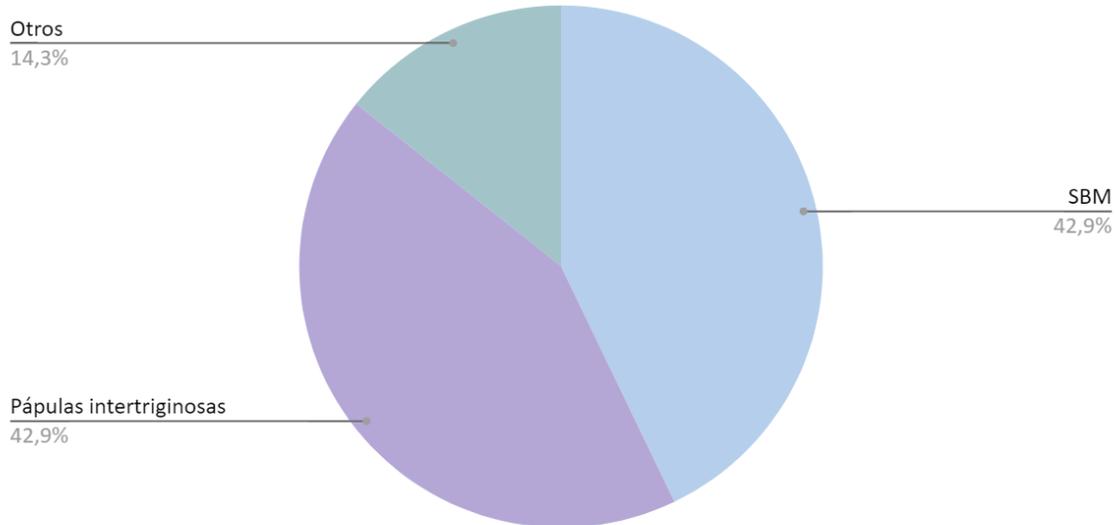
La afectación a ganglios linfáticos se presentó en 57.1% de los pacientes y las cadenas ganglionares principalmente afectadas fueron la cervical en 3 /4 (75%), seguida de axilar e inguinal ambas con 2/4 pacientes (50%). En médula ósea se presentó aspirado de médula ósea infiltrado solo en 1 paciente, en el resto solo alteración del frotis sanguíneo.

**Gráfico 7. Distribución de la HCL neonatal e involucro multisistémico el Hospital Infantil de México de 2010-2023 de acuerdo a sistemas involucrados.**



En cuanto a las dermatosis reportadas, 3/7 presentó dermatitis seborreica-like con pápulas intertriginosas (42.9%), 3/7 síndrome de Blueberry Muffin (42.9%) y uno presentó una neoformación en la cabeza similar a granuloma telangiectásico (14.3%). La distribución de la muestra con HCL neonatal con involucro cutáneo de acuerdo con las dermatosis evidenciadas se detalla en el **gráfico 8**.

**Gráfico 8. Distribución de la HCL neonatal en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México del 2010-2023 de acuerdo al diagnóstico dermatológico.**



Las lesiones de la mucosa oral, de los 41 pacientes incluidos en este protocolo solo en 1/41 (2.4%) y éste fue HCL neonatal, la mucosa involucrada fue la oral en el paladar blando.

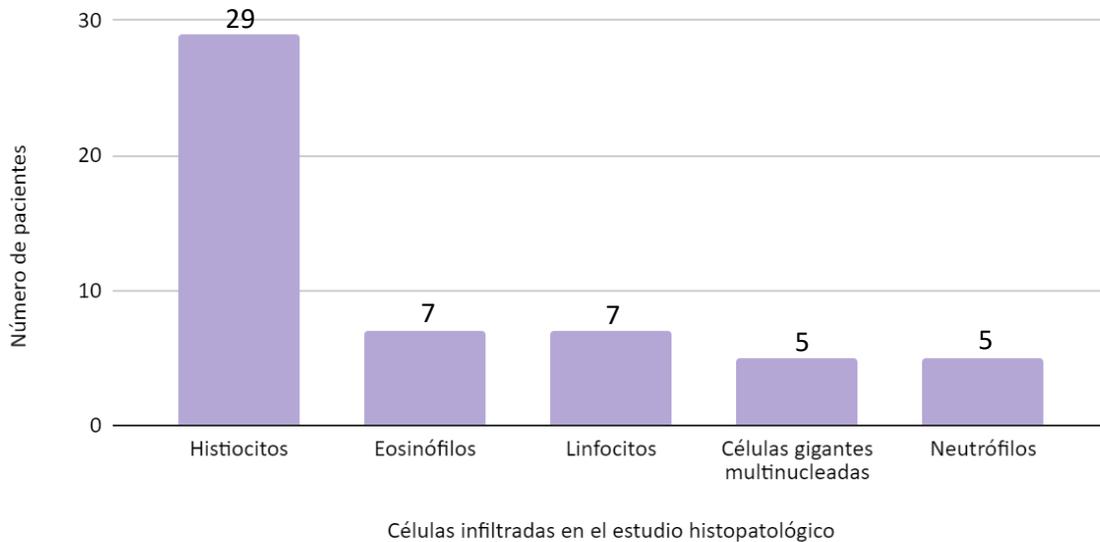
### **Características del estudio histopatológico**

La biopsia de piel confirmó el diagnóstico en 34/41 pacientes, en los 7 restantes se realizó biopsia de ganglio linfático.

Las células principalmente reportadas por el estudio histopatológico en las muestras enviadas fueron histiocitos en 29/34 (82.5%), eosinófilos y linfocitos en 7/34 (20.5%), polimorfonucleares y células gigantes multinucleadas en 5/34 (14.7%). La distribución de la muestra de pacientes con HCL y afectación cutánea de acuerdo a las células infiltradas en el estudio histopatológico se detalla en el **gráfico 9**.

El diagnóstico se confirmó con la inmunohistoquímica para CD207 (langerina) o CD1a en todos los casos y no se realizó microscopía electrónica en ningún estudio histopatológico.

**Gráfico 9. Distribución de pacientes con HCL e involucro cutáneo atendidos en el HIMFG del 2010 al 2023 de acuerdo a la célula infiltradas en el estudio histopatológico.**



### Tratamiento, secuelas y evolución

Con respecto al tratamiento, del total de los pacientes 35/41 pacientes recibieron quimioterapia (85.3%), 6/41 pacientes vigilancia o manejo expectante (14.6%) y 1/41 pacientes se realizó resección quirúrgica ya que en la biopsia de piel se extrajo la lesión en su totalidad (2.4%).

Las secuelas se presentaron en 4/41 pacientes (9.7%), todos ellos con diabetes insípida y uno de ellos además con hipotiroidismo. En 9/41 pacientes se presentó reactivación de la enfermedad posterior a su remisión (21.9%). Del total de pacientes 8/41 fallecieron (19.5%).

En el caso de la HCL neonatal, con respecto a la evolución en 5/7 pacientes se inició quimioterapia (71.4%), 2/7 se mantuvo en vigilancia (28.5%). De los 7 pacientes 3 fallecieron por infecciones asociadas a cuidados de la salud (42.8%), tres pacientes presentaron signos de actividad de la enfermedad tras la remisión (42.8%) y en un paciente se perdió el seguimiento (14.2%).

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de este protocolo de investigación son concordantes respecto a los estudios previos en la literatura.

La edad media al debut fue de 12.9 meses, y la media de evolución del padecimiento a la realización del diagnóstico fue de 3.53 meses con una variación desde 5 días a 16 meses.

En cuanto a los factores de riesgo evaluados se reportaron los ligados al nivel socioeconómico bajo como infección de vías urinarias durante la gestación en 53.6%, esquema de inmunizaciones incompleto para la edad en 68.2%. Lo cual previamente se ha postulado que debido a factores que desencadenan inflamación (como falta de inmunidad para infecciones o infecciones durante la gestación o periodo perinatal) en pacientes genéticamente susceptibles, ocurre una tormenta de citocinas que pudiera desencadenar esta entidad.

En el presente protocolo la HCL multisistémica fue más frecuente que la HCL de un solo órgano en 92.6% y 7.3% respectivamente. Este resultado difiere a los previamente reportados, en los que la HCL de un sistema fue más frecuente que la forma multisistémica. (7) Esto se podría explicar por retraso en el diagnóstico de esta entidad en nuestra población; así como posible tendencia genética determinada por perfil de mutaciones BRAF-V00E que confiere un mayor riesgo a desarrollar HCL multisistémica y refractaria. (44)

La afectación a otros sistemas además de la piel, que estuvo presente en el total de pacientes de estudio (41 pacientes); fueron médula ósea en 46.3%, ganglios en 43.9%, y ósea en 26.8%. En cuanto al involucro de ganglios linfáticos, la cadena ganglionar principalmente afectada fue la cervical en 83.3%, inguinal en 50%, axilar 38.8% y occipital 22.2%.

Llama la atención que a diferencia como se reporta en la literatura que el órgano principalmente afectado en la HCL es el hueso en pacientes mayores de 5 años (1); sin embargo, el presente protocolo de investigación se centró en los casos de HCL con involucro cutáneo y se evaluaron los sistemas asociados a este.

Los síntomas sistémicos inespecíficos fueron más frecuentes en la HCL multisistémica, como se ha reportado en estudios previos. Sin embargo, en nuestro estudio existe un grupo de pacientes en el que estos síntomas no son valorables porque no pueden ser referidos por el paciente, y únicamente se consideró la fiebre. La principal topografía afectada fue piel cabelluda 87.8%, seguida de tórax y abdomen en 51.2%, pliegues 36.5% y finalmente área del pañal en 26.8%. Estos resultados concuerdan con los reportados previamente. (9,10) Con respecto a la morfología de las dermatosis la principal fue la presencia de escama, pápulas, costras, máculas y nódulos.

Las dermatosis más frecuentes fueron dermatitis seborreica-like en 68.2%, seguido de dermatosis papular costrosa intertriginosa en 41.4%, dermatitis del área del pañal en 12.2%, lo cual es compatible con los estudios de Pompueu et. Al y Morren et. Al, otros estudios como el de Dhar et. Al y Lau et. Al; que reportaron como principal diagnóstico la presencia de pápulas y costras en tronco; sin embargo en nuestra población varios pacientes presentaron múltiples dermatosis asociadas y éstas en la mayoría de los casos fueron polimorfas, es decir compuestas por varias lesiones elementales lo cual puede ser confuso al momento de la interpretación de resultados, en el nuestro incluimos todas las dermatosis, lesiones morfológicas y topografías encontradas en el paciente. (4,9–11)

El estudio histopatológico e inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de HCL, en 82.5% las células infiltradas identificadas fueron histiocitos, seguidas de eosinófilos, linfocitos, polimorfonucleares y células gigantes multinucleadas.

En referencia a la Histiocitosis de células de Langerhans neonatal se evidenciaron datos interesantes. Hasta el momento no se conoce la frecuencia de la presentación clínica del síndrome de Blueberry Muffin (SBM) como manifestación de HCL autoinvolutiva o multisistémica.

De los pacientes con HCL neonatal 71.4% presentó infección de vías urinarias durante la gestación. La media del tiempo de evolución del cuadro clínico fue de 20.14 días (rango 0-60 días).

Llama la atención que, a diferencia con lo reportado en la literatura, en nuestro protocolo fue más frecuente la HCL neonatal multisistémica que la limitada a un órgano. (15,17,22) Esto se podría explicar debido a que nuestro centro es de tercer nivel y los casos que son referidos a nuestro instituto son casos complejos, los auto involutivos por su parte, podrían ser manejados por el médico de primer contacto como otra dermatosis inocua, únicamente con vigilancia, evolucionando a la mejoría por su naturaleza y por esto no son reportados y se tiende al subdiagnóstico.

Los casos con HCL multisistémica presentaron fiebre y como signo frecuente al examen físico general hepatomegalia y/o esplenomegalia además de las manifestaciones cutáneas. Los principales órganos afectados fueron médula ósea y ganglios linfáticos y en menor proporción hepática, ósea y esplénica.

Por otro lado, respecto a las manifestaciones cutáneas de la HCL en el periodo neonatal en nuestro estudio, el SBM fue igual de frecuente que la dermatitis descamativa en piel cabelluda y pliegues, ambas presentes en 42.9% del total de pacientes.

Un paciente de la población incluida en este estudio presentó afectación de la mucosa oral en el paladar blando, y correspondió a HCL neonatal.

Consideramos que la afección a mucosas se encuentra infraestimada en nuestro estudio, debido a que no en todos los expedientes se refirió la exploración de las mucosas; al ser este un estudio retrospectivo, no se tiene control sobre la información registrada y dependemos de lo encontrado en el expediente clínico. Mismo es el caso de la afección ungueal no reportada en ningún paciente.

Con respecto al tratamiento, 87.5% recibió quimioterapia, 12.5% de los pacientes manejo expectante y 2.5% de los pacientes resección quirúrgica. Las secuelas se presentaron en 10% de los pacientes, la más frecuente fue diabetes insípida como se reporta en la literatura. Y la frecuencia de reactivación fue de 22.5%, siendo esta mayor en la HCL neonatal con 42.8%. La frecuencia de muerte en nuestra población de estudio fue de 17.5% de los pacientes y de 42.8% en los pacientes con HCL en el periodo neonatal.

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, el presente estudio demuestra que las manifestaciones cutáneas en la HCL son heterogéneas, siendo la más frecuente de ellas la dermatitis seborreica like seguida de la dermatitis papular y costrosa en pliegues, estas dermatosis son altamente sugestivas de HCL sobre todo en el contexto de evolución no habitual de las dermatosis, refractariedad al tratamiento inicial, fiebre, adenomegalias y/o visceromegalias evidenciadas al examen físico.

Estos hallazgos son importantes debido a que, si bien, la piel no es el principal órgano involucrado en la HCL después del periodo neonatal, estas dermatosis son altamente sugestivas de HCL debido a que suelen ser la manifestación inicial y en algunos casos la principal pista para el diagnóstico de la enfermedad.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser este un estudio retrospectivo no se tiene control sobre la descripción de las lesiones, ya que depende de lo reportado en el expediente clínico.

Existen formas de la HCL que se resuelven de forma espontánea y por lo tanto, no son diagnosticadas. Al encontrarnos en una Institución de tercer nivel y centro de concentración, nuestra muestra podría ser poco representativa de la población.

## DIRECCIONES FUTURAS

Sería interesante conocer el perfil de mutaciones de los genes principalmente asociados a desarrollo de enfermedad multisistémica y refractariedad al tratamiento y correlacionar con el fenotipo clínico de los pacientes con diagnóstico de HCL.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA PROGRAMADA
Elaboración y aprobación del anteproyecto	Octubre de 2021
Obtención de artículos referencia, realización de antecedentes y marco teórico	Febrero - Mayo 2022
Realización del formato de recolección de datos	Junio 2022
Recolección de datos en archivo clínico	Agosto 2022-Enero 2023
Elaboración de la base de datos	Febrero 2023
Revisión de resultados y recolección final de datos	Marzo 2023
Análisis de resultados	Abril 2023
Revisión por tutores	Mayo 2023
Versión final del protocolo de investigación	Mayo 2023

## REFERENCIAS

1. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. Vol. 78, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2018. p. 1035–44.
2. Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol*. 2021 Jun 9;39(S1):15–23.
3. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):175–84.
4. Poompuen S, Chaiyarit J, Techasatian L. Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2019 May 1;178(5):771–6.
5. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World Journal of Pediatrics*. 2019 Dec 28;15(6):536–45.
6. Freitag S, Emile J. Cutaneous histiocytoses in children. *Histopathology*. 2022 Jan 27;80(1):196–215.
7. Dhar S, Srinivas SM, Dhar S, Basu S, Banerjee R, Malakar R, et al. Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol*. 2020 Nov 27;37(6):1085–9.
8. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, Sillevs-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Mar;63(3):486–92.
9. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jan;46(1):66–71.
10. Ng SSY, Koh MJA, Tay YK. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: study of Asian children shows good overall prognosis. *Acta Paediatr*. 2013 Aug;n/a-n/a.
11. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, Sillevs-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Mar;63(3):486–92.

12. Enjolras O, Leibowitch M, Bonacini F, Vacher-Lavenu MC, Escande JP. Congenital cutaneous Langerhans histiocytosis. Apropos of 7 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 1992;119(2):111–7.
13. Shaffer MP, Walling HW, Stone MS. Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin baby. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2 Suppl 1):S143-6.
14. Sankilampi U, Huikko-Tarvainen S, Kärjä V, Pirinen E, Naukkarinen A, Hollmén A. Congenital Langerhans Cell Histiocytosis Mimicking a “Blueberry Muffin Baby.” *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Mar;30(3):245–8.
15. Nikolic M, Brasanac D, Popadic S, Arsov B. Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: A case report and literature review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):407.
16. Lau EG, Stepenaskie S, Moran R, Quinn R, Matthew P, Smidt AC. “Blueberry muffin” rash and large right thigh mass: a unique presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J*. 2013 Jun 15;19(6):18568.
17. Schmitt AR, Wetter DA, Camilleri MJ, Khan SP, Tollefson MM. Langerhans cell histiocytosis presenting as a blueberry muffin rash. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):155.
18. Lasek-Duriez A, Charkaluk ML, Gosset P, Modiano P. Blueberry Muffin Baby and Langerhans’ congenital cell histiocytosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2014 Feb;141(2):130–3.
19. Cano Bará S, Vargas-Navia N, Rueda Plata R. Case of Congenital Self-Healing Reticulohistiocytosis Expanding the Spectrum of Blueberry Muffin Baby. *Am J Dermatopathol*. 2018 Feb;40(2):136–8.
20. Hansel K, Tramontana M, Troiani S, de Benedictis D, Bianchi L, Cucchia R, et al. Congenital Self-Healing Langerhans Cell Histiocytosis: A Rare Presentation of Blueberry Muffin Baby “Spectrum.” *Dermatopathology*. 2019 May 7;6(2):37–40.
21. Barrios K, Patiño O, Muñoz N, Moneriz C. Histiocitosis congénita de células de Langerhans. *Biomédica*. 2020 Sep 24;40(3):464–71.
22. Cyr J, Langley A, Demellawy D El, Ramien M. A neonate with Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin rash: Case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Jan 27;8:2050313X2091961.
23. Menghani G, Kaur N, Gupta K, Vyas K. Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin baby with associated mediastinal mass. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 Aug 1;87:701.

24. Kallesh A, Kumar VS. Congenital Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):e86.
25. Malissen B, Tamoutounour S, Henri S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jun 23;14(6):417–28.
26. Allen CE, Beverley PCL, Collin M, Diamond EL, Egeler RM, Ginhoux F, et al. The coming of age of Langerhans cell histiocytosis. *Nat Immunol*. 2020 Jan 12;21(1):1–7.
27. Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic Disorders. In: *Pediatric Hematology*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 340–59.
28. Maarifi G, Czubala MA, Lagisquet J, Ivory MO, Fuchs K, Papin L, et al. Langerin (CD207) represents a novel interferon-stimulated gene in Langerhans cells. *Cell Mol Immunol*. 2020 May 13;17(5):547–9.
29. Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S. Langerin/CD207 Sheds Light on Formation of Birbeck Granules and Their Possible Function in Langerhans Cells. *Immunol Res*. 2003;28(2):93–108.
30. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2672–81.
31. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 30;379(9):856–68.
32. Pathania Y, Budania A. Prognostic relevance of nail changes in an adult langerhans cell histiocytosis. *Indian J Cancer*. 2022;0(0):0.
33. Bender NR, Seline AE, Siegel DH, Sokumbi O. Langerhans cell histiocytosis with prominent nail involvement. *J Cutan Pathol*. 2019 Jan;46(1):1–5.
34. Bonometti A, Passoni E, Finotto S, Berti E. Nail involvement in Langerhans cell histiocytosis and its association with multisystem presentation and lung involvement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 Aug 1;87:850.
35. Bonometti A, Passoni E, Finotto S, Berti E. Nail involvement in Langerhans cell histiocytosis and its association with multisystem presentation and lung involvement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 Aug 1;87:850.
36. Pomsoong C, Suchonwanit P. A Case of Extensive Mass on the Scalp with Alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2022;8(1):73–7.
37. Mir A, Fischer M, Kamino H, Soter NA. Perifollicular Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J*. 2012 Dec 15;18(12):6.

38. Gwacham NI, Ward D, McKenzie ND. Isolated vulvar Langerhans cell histiocytosis. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 May;36:100785.
39. AbdullGaffar B, Awadhi F. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis with unusual histomorphologic features. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Aug;47:151536.
40. Wieland R, Flanagan J, Everett E, Mount S. Langerhans cell histiocytosis limited to the female genital tract: A review of literature with three additional cases. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 Nov;22:4–8.
41. Wieland R, Flanagan J, Everett E, Mount S. Langerhans cell histiocytosis limited to the female genital tract: A review of literature with three additional cases. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 Nov;22:4–8.
42. Gupta B. Juvenile Xanthogranuloma in Vulva of a 10-Year-Old Child. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* 2016;
43. Fu Z, Li H, Arslan ME, Ells PF, Lee H. Hepatic Langerhans cell histiocytosis: A review. *World J Clin Oncol.* 2021 May 24;12(5):335–41.
44. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Oct;29(5):799–823.
45. AbdullGaffar B, Awadhi F. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis with unusual histomorphologic features. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Aug;47:151536.
46. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016 Jun 2;127(22):2672–81.

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.**

**ANEXOS**

**Formato de recolección de datos**



Frecuencia, características clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans con afección cutánea atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023

**FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Iniciales: \_\_\_\_\_ Género: M  F  Registro: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_ Estado de Origen: \_\_\_\_\_  
 Raza hispana SI  NO  Edad al debut: \_\_\_\_\_ (meses)

**ANTECEDENTES**

AHF: Madre con antecedentes patológicos SI  NO  \_\_\_\_\_  
 Padre con antecedentes patológicos SI  NO  \_\_\_\_\_  
 Hermanos con antecedentes patológicos SI  NO  \_\_\_\_\_  
 Familiares con antecedente de enfermedad tiroidea SI  NO  Quién \_\_\_\_\_

APNP: Vivienda en hacinamiento SI  NO   
 Problemas para alimentación SI  NO  ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 Bajo nivel socioeconómico SI  NO  Vacunas completas SI  NO   
 Exposición a solventes SI  NO   
 Cocina con leña SI  NO  Tabaquismo pasivo SI  NO   
 APER: Fertilización in vitro SI  NO   
 Antecedente de IVU materna SI  NO  Trimestre: 1er  2do  3er   
 Complicaciones gestación: \_\_\_\_\_ APGAR \_\_\_\_\_  
 Lloró y respiró al nacer SI  NO  Maniobras avanzadas de reanimación SI  NO   
 Uso de oxígeno al nacer SI  NO   
 Hiperbilirrubinemia SI  NO   
 APP: Antecedente de infecciones neonatales SI  NO   
 ¿Cuál? \_\_\_\_\_ Antecedente de transfusión de hemoderivados SI  NO  ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 Antecedente patológico SI  NO  ¿Cuál? \_\_\_\_\_

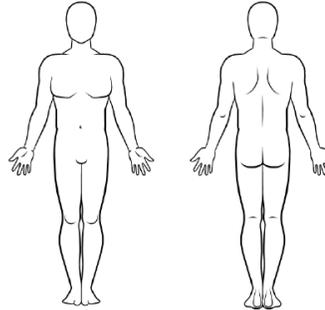
**PADECIMIENTO ACTUAL**

Padecimiento actual: \_\_\_\_\_  
 Tiempo de evolución del padecimiento actual \_\_\_\_\_ (meses)

Al diagnóstico Un sistema  Multisistémica   
 Sistema/s involucrados al diagnóstico:  
 Cutánea  Ósea  Endocrinológica  Médula ósea  Hepática  Neurológica   
 Ganglios linfáticos  Pulmonar  Bazo   
 Signos/síntomas sistémicos SI  NO : Fiebre  Astenia  y adinamia  Pérdida de peso  Hepatomegalia  Esplenomegalia  Hiporexia

**CUTÁNEA:** Dermatitis localizada  diseminada  generalizada   
 Topografía: cabeza  tronco  ext superiores  ext inferiores

Lesiones: Pápulas eritemato-violáceas  Máculas eritemato-violáceas  Pústulas   
 Nódulos eritemato  Vesículas  Costras  Petequias  Escama  Úlceras   
 Ampollas  Pápulas/vesículas amarillentas   
 Diagnóstico: Dermatitis seborreica  Dermatitis del área del pañal   
 Pápulo-petequial intertriginoso  Síndrome de Blueberry Muffin   
 Lesiones mucosas: SI  NO  Oral  Genital  Cambios ungueales: Onicosis   
 Estrías  Longitudinales  Pústulas subungueales  Hemorragias   
 Hiperqueratosis  Paroniquia  Pits  Alopecia



**ÓSEA:** Unifocal  Multifocal  Hueso afectado Cráneo  Mandíbula  Fémur   
 Pelvis  Caja torácica  Columna  Húmero  Radio/cúbito   
 Manos  Pies   
 Radiografía: Lesiones osteolíticas en sacabocado SI  NO



Frecuencia, características clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans con afección cutánea atendidos en el Hospital Infantil de México de 2010-2023

**FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**ENDOCRINOLÓGICA:** Diabetes insípida  poliuria  polidipsia  deficiencia de GH  Estudio de imagen con alteración pituitaria  alteración tiroidea SI  NO   
 Bocio  Nódulos  Eutiroideo  Hipotiroidismo  Hipotiroidismo subclínico   
**MÉDULA ÓSEA:** Bicitopenia  Pancitopenia  Anemia  Trombocitopenia   
 Leucopenia  Neutropenia  Linfopenia  Frotis alterado   
 AMO anormal SI  NO   
**HEPÁTICA:** Hepatomegalia  Ictericia  Elevación AST   
 Elevación ALT  Hipoalbuminemia  Hipoproteínea  Hiperbilirrubinemia   
 TP alargado  USG hepático  Colangitis esclerosante   
**BAZO:** Esplenomegalia  USG abdominal   
**GANGLIOS LINFÁTICOS:** Cadena ganglionar afectada Cervical  Occipital   
 Supraclaviculares  Axilares  Epitrocleares  Inguinales  Poplíteos   
**PULMONAR:** Taquipnea  Tos  Dolor torácico  Insuficiencia respiratoria   
**NEUROLÓGICA:** ataxia  hemiparesia

**BIOPSIA DE PIEL** SI  NO  CD207  CD1a  S100   
 CD68  Fosfatasa alcalina placentaria  Aglutinina  Rc IFN gamma  Antígeno similar a HLA-D  CD4  Gránulos de Birbeck  ME   
 Infiltrado: eosinófilos  linfocitos  macrófagos  células gigantes multinucleadas   
 Histiocitos

BIOPSIA HEPÁTICA \_\_\_\_\_  
 BIOPSIA / AMO \_\_\_\_\_  
 BIOPSIA ÓSEA \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO: Vigilancia/expectante  infiltraciones corticoides IL  esteroide tópico  Quimioterapia  tiempo \_\_\_\_\_

EVOLUCIÓN: Progresión a MS  Remisión  Sin remisión  Muerte

PRONÓSTICO: Secuelas  
 Diabetes insípida  hipoacusia  alteración ósea  ataxia  falla hepática   
 disartria  psiquiátrico  Reactivación  Meses posterior \_\_\_\_\_

Otras alteraciones / Observaciones

\_\_\_\_\_

**Anexo fotográfico de las dermatosis de los pacientes valorados por dermatología con HCL y afectación cutánea**

*Dermatitis seborreica like y dermatoscopia*



Dermatosis localizada a cabeza, que afecta piel cabelluda en región parietal derecha caracterizada por placas constituidas por máculas eritematosas, escamas blanquecinas, gruesas con sangrado al desprender escamas.



En la dermatoscopia se observa lesión no melanocítica compuesta por estructuras blanquecinas irregulares correspondientes a escamas, sobre fondo eritematoso con estructuras blanco rosadas brillantes y algunos vasos puntiformes.

*Dermatitis intertriginosa en ingle*



Dermatosis diseminada a tronco y extremidad inferior izquierda que afecta región inguinal y tercio proximal de muslo, caracterizada por pápulas eritematosas, algunas excoriadas con costra central, escama fina blanquecina dispersa y máculas eritematosas difusas.

*Dermatitis papular y costrosa en tórax, abdomen con involucro en axilas e ingles*





*Dermatiti* Dermatosi diseminata a tronco e estremitades superiores que afecta tórax anterior, abdomen, axilas e ingles caracterizada por pápulas eritematosas, algunas sobre mácula eritematosa difusa con escama fina blanquecina, algunas pápulas excoriadas en la superficie.





Dermatosis localizada a cabeza que afecta región forntal, interciliar y piel cabelluda caracterizada por placas constituidas por escamas amarillentas en disposición, gruesas y algunas pápulas.



Dermatosis localizada a cabeza que afecta piel cabelluda en región occipital y temporal caracterizada por placas constituidas por neoformación pediculada de aspecto queratósico, máculas eritematosas, costras sanguíneas.

*Dermatitis similar a dermatitis del área del pañal con exulceraciones*



Dermatosis diseminada a tronco y extremidades inferiores, región suprapúbica, labios mayores, región inguinal y tercio proximal de muslos, caracterizada por placas constituidas por máculas eritematosas, exulceraciones, pápulas eritematosas, algunas con costra central.



Dermatosis diseminada a tronco y extremidades inferiores, región suprapúbica, labios mayores, región inguinal y tercio proximal de muslos, caracterizada por placas constituidas por máculas eritematosas, exulceraciones con fondo eritematoso, pápulas eritematosas, algunas con costra central.

*Síndrome de Blueberry Muffin*



Dermatosis diseminada a todos los segmentos con predominio en cara, tórax anterior, espalda, brazos, piernas, palmas y plantas; constituida por nódulos rojizo-violáceos, de bordes regulares y bien definidos, algunas con costras sanguíneas.

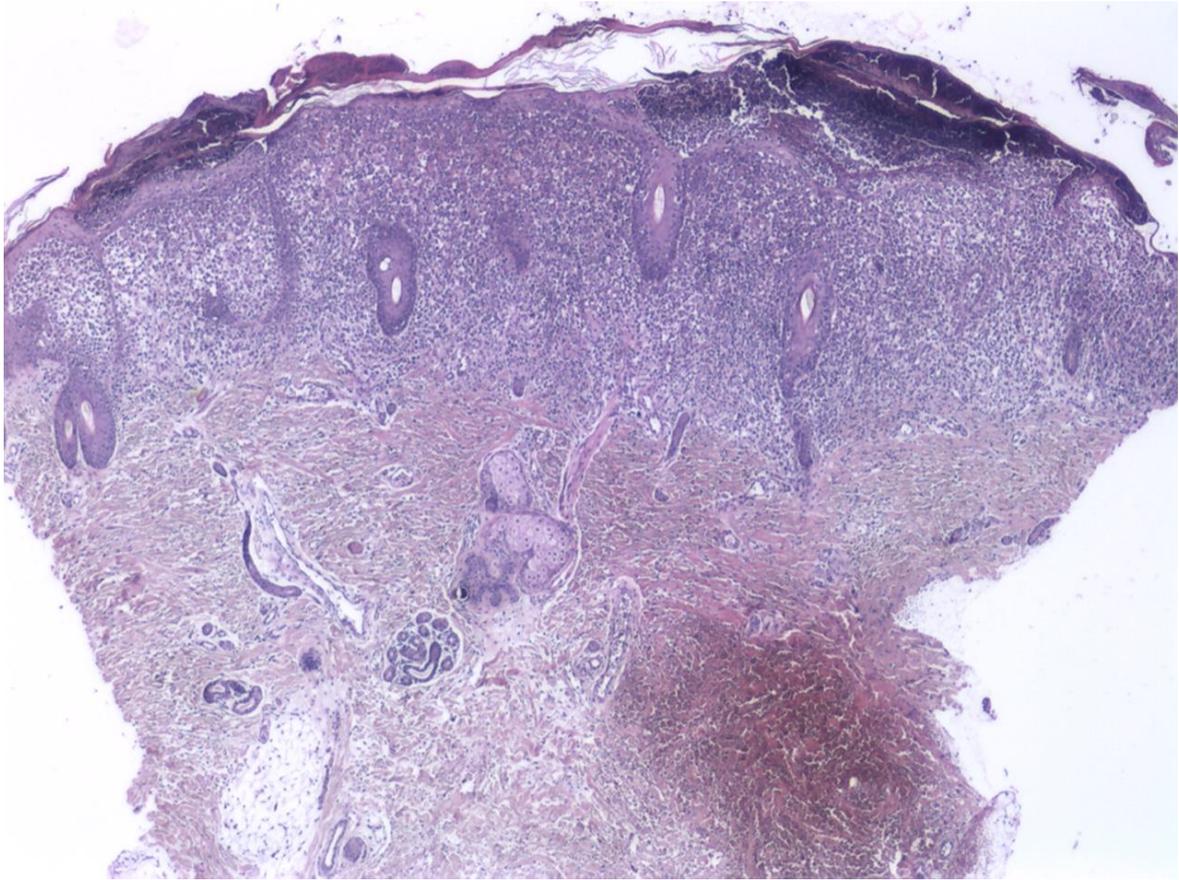
*FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.*



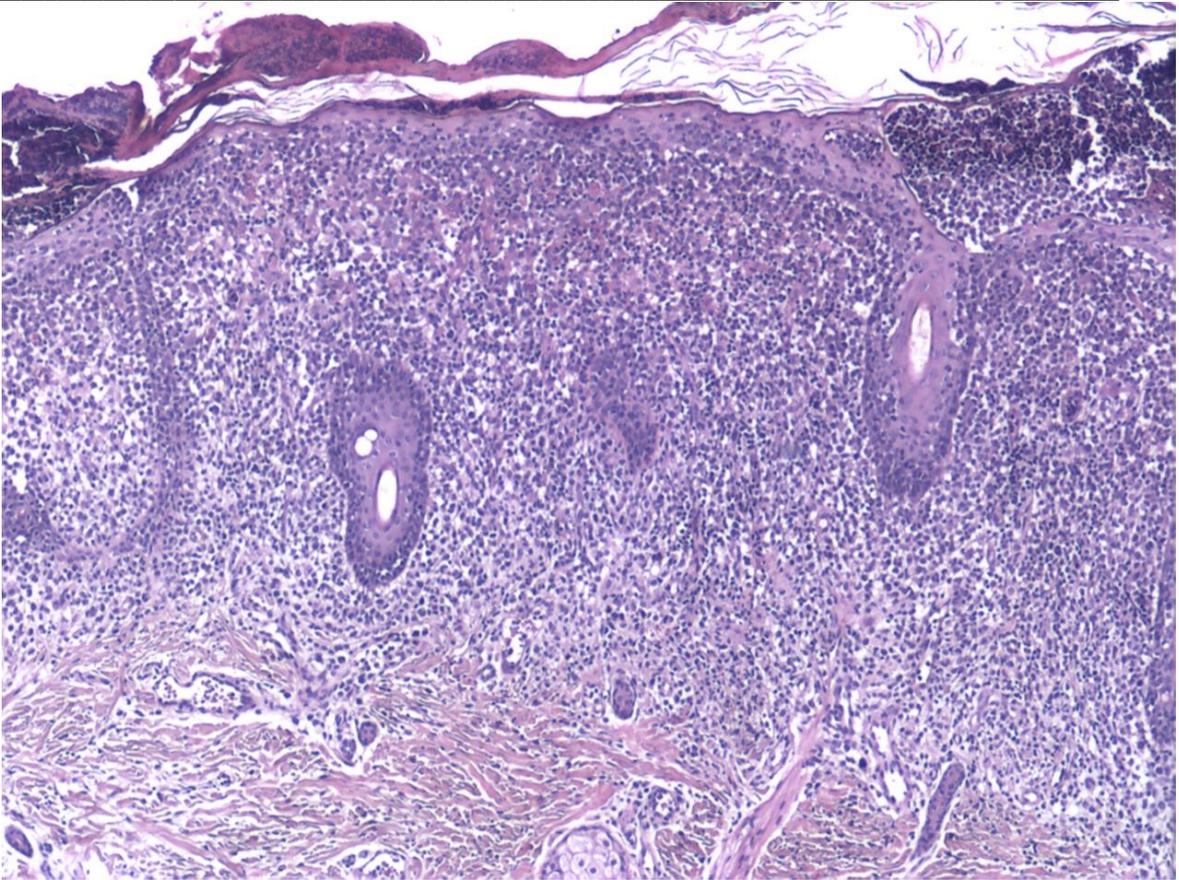


Dermatosis diseminada a todos los segmentos, con predominio en tórax anterior, abdomen, espalda, dorso de manos y pies, palmas y plantas, respeta mucosas, constituida por máculas rojizo-violáceas de límites regulares y bien delimitados, de diferentes tamaños, no desaparecen a la digitopresión, nódulos violáceo oscuro de bordes regulares y bien delimitados.

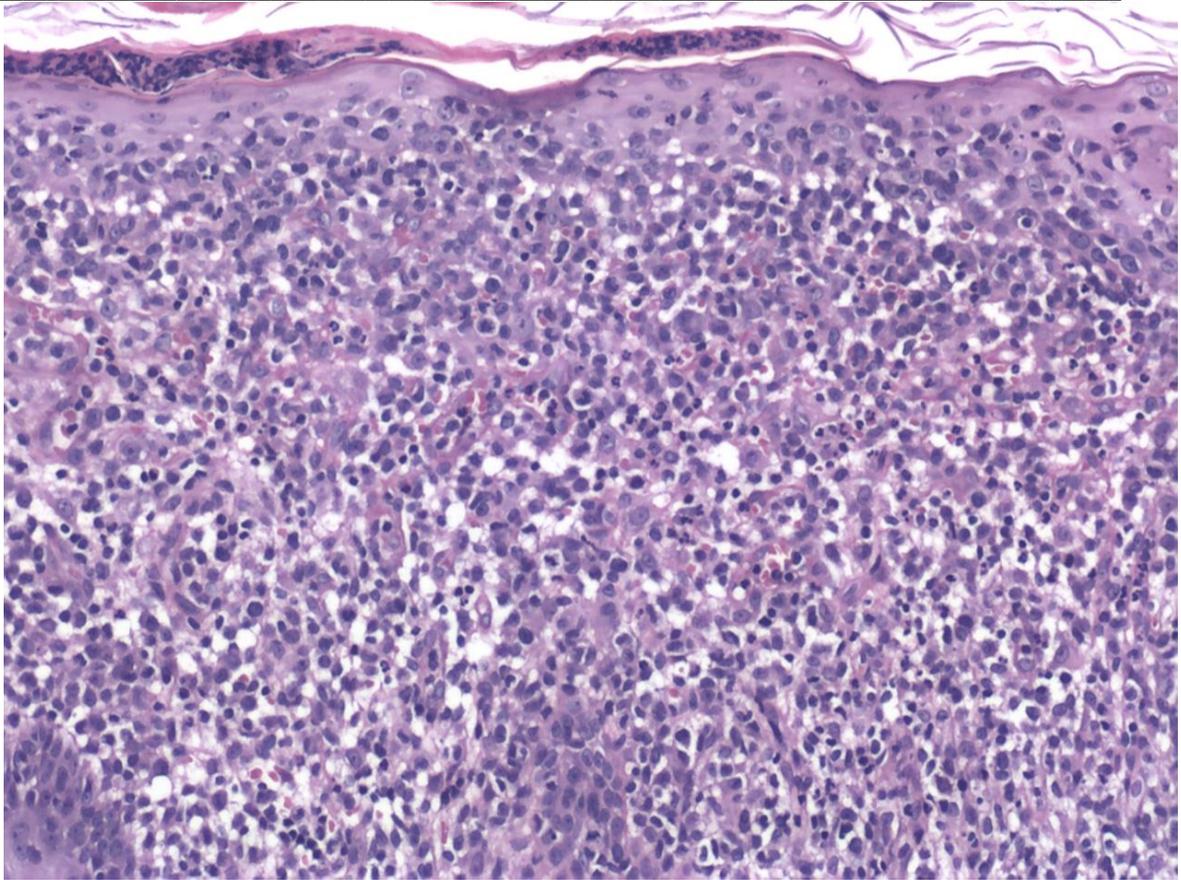
**Anexo fotográfico del estudio histopatológico e inmunohistoquímica de los pacientes con HCL y afectación cutánea**



En la imagen histopatológica se observa epidermis con estrato córneo en red de canasta y áreas focales de paraqueratosis, estrato espinoso atrófico y presenta necrosis focal con formación de pústulas subcórneas y epidermotropismo de algunas células neoplásicas. En la unión dermoepidérmica y dermis reticular superficial media se encuentra un infiltrado inflamatorio en banda constituido por células neoplásicas que también infiltran el epitelio folicular y acrosiringio.

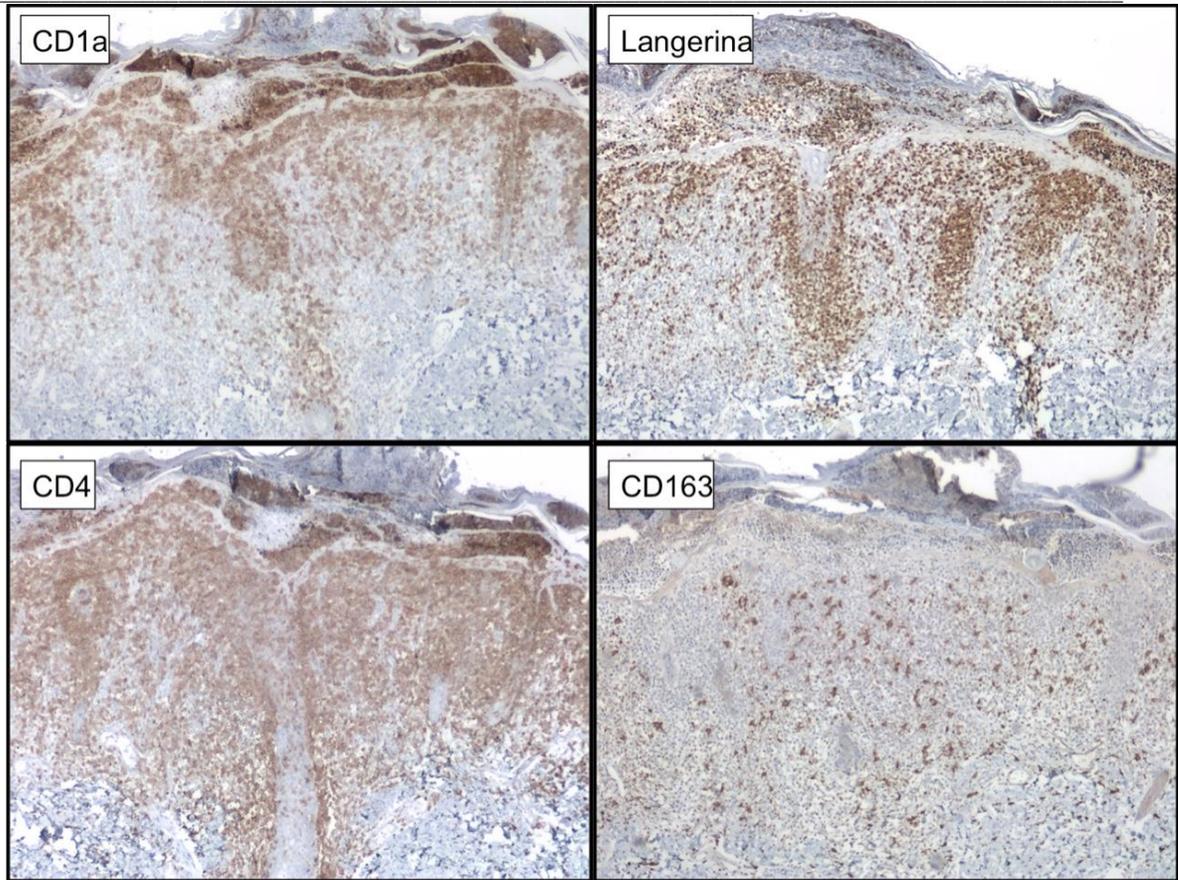


En la imagen histopatológica se observa epidermis con estrato córneo en red de canasta y áreas focales de paraqueratosis. En la unión dermoepidérmica y dermis reticular superficial media se encuentra un infiltrado inflamatorio en banda constituido por células neoplásicas que también infiltran el epitelio folicular y acrosiringio.

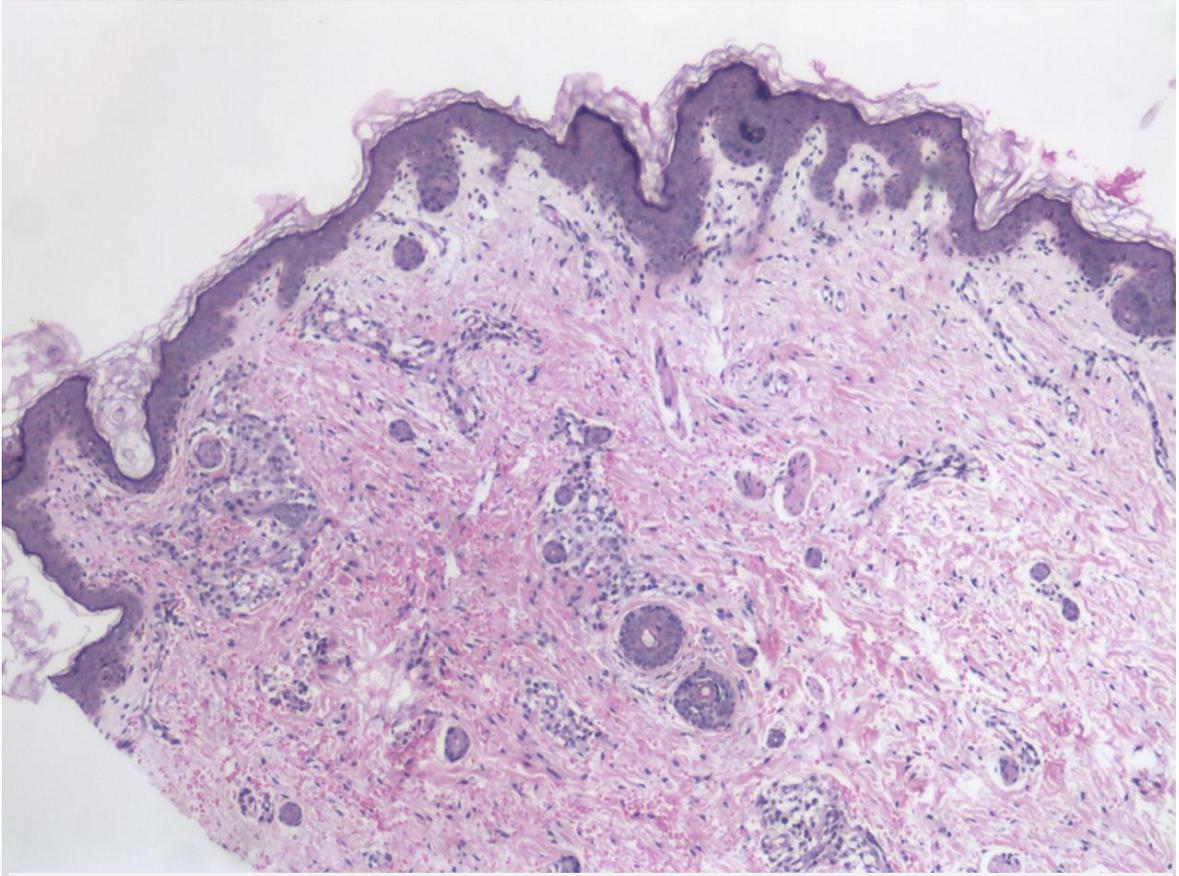


En la imagen histopatológica se observan células mononucleares de tamaño mediano a grande con núcleos pleomórficos, algunos con forma reniforme o cerebriforme, nucleolos evidentes, mitosis típicas y atípicas, también se observan neutrófilos.

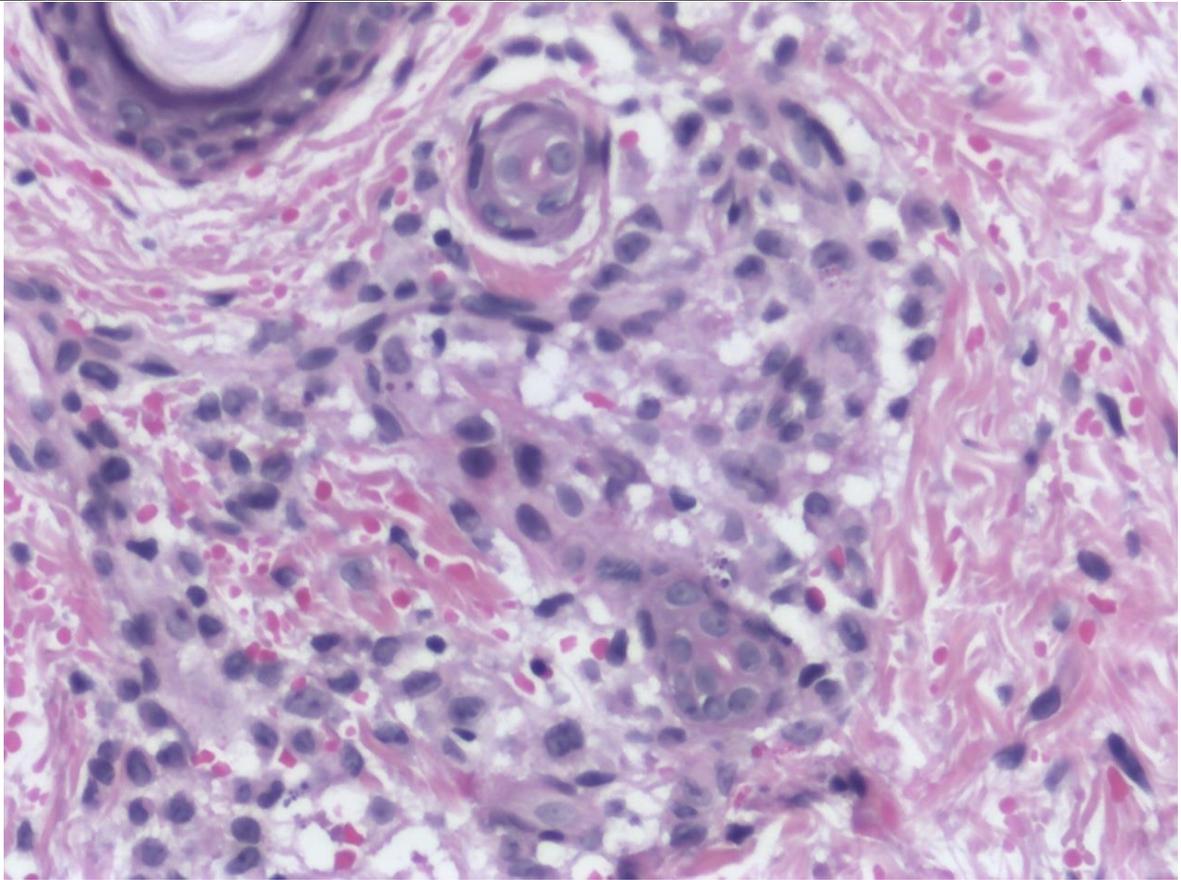
*FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECCIÓN CUTÁNEA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 2010-2023.*



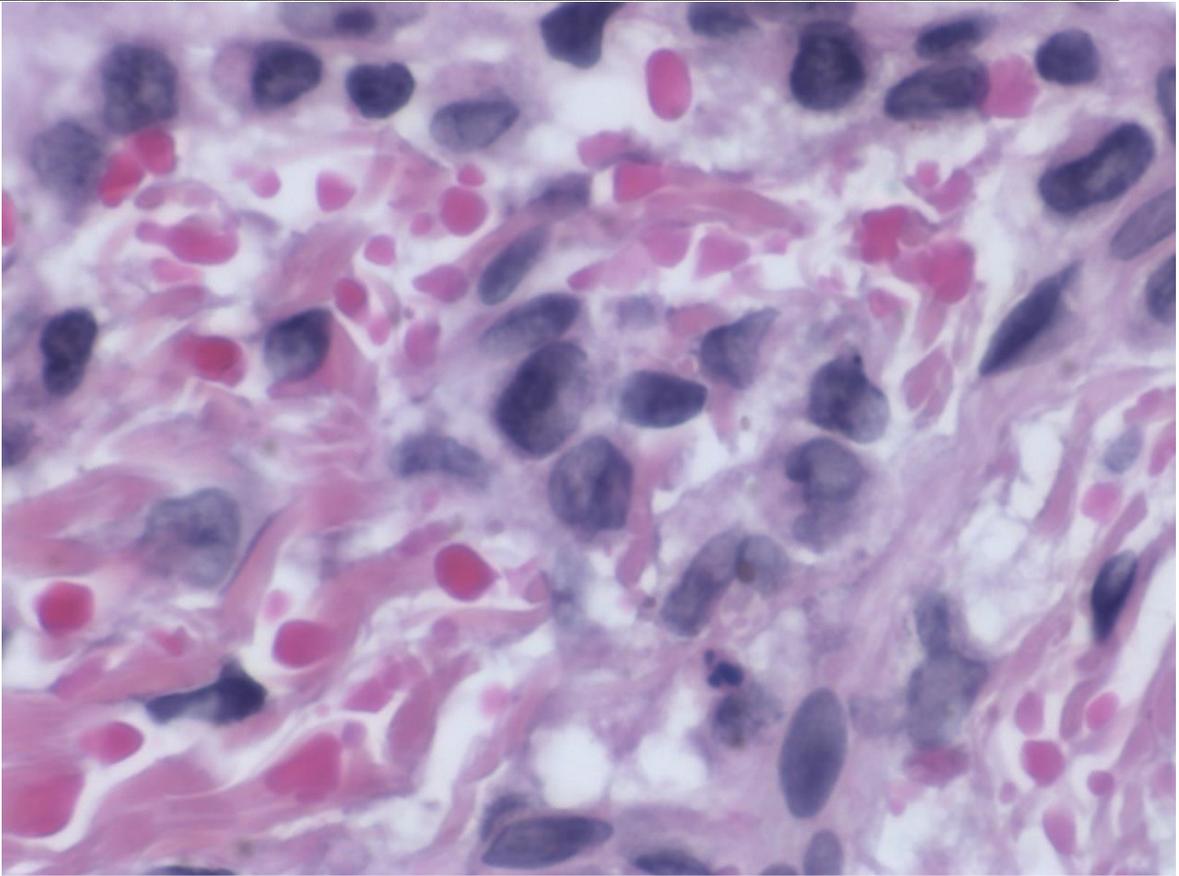
Por inmunomarcación se muestra que las células neoplásicas son positivas de manera membranosa y citoplasmática de forma intensa y difusa para CD4+, CD1a y langerina, S100 positiva, inmunomarcación focal para MPO en algunos neutrófilos intercalados entre las células neoplásicas, CD34 resalta la presencia de vasos sanguíneos entre la neoplasia, CD163 positivo en algunos linfocitos, con CD20 negativo.



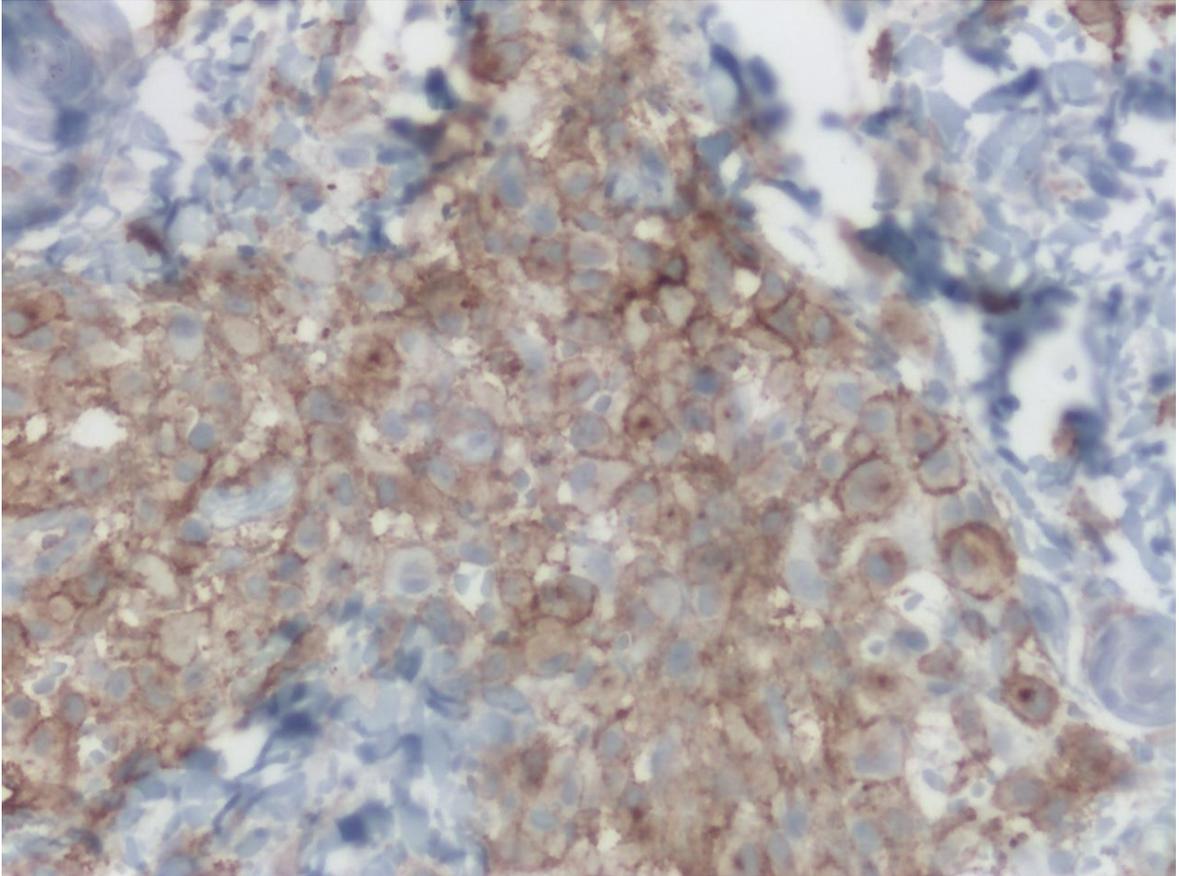
En la imagen histopatológica se observa epidermis con ortoqueratosis en red de canasta y acantosis irregular. En la dermis reticular superficial se observan agregados de células de aspecto en vidrio despulido con núcleos ovalados basófilos y citoplasma amplio pálido entremezclados con eritrocitos extravasados, que rodean un folículo piloso en catágeno-telógeno. En el resto del estroma se observan vasos sanguíneos capilares dispersos.



En la imagen histopatológica se observan células de aspecto en vidrio despulido con núcleos ovalados basófilos y citoplasma amplio pálido entremezclados con eritrocitos extravasados.



En la imagen histopatológica se observan células de aspecto en vidrio despulido con núcleos ovalados basófilos y citoplasma amplio pálido entremezclados con eritrocitos extravasados.



La inmunomarcación con CD1a es positiva en agregados de células de Langerhans dérmicas.