



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR  
EN NIÑOS EXPRESIÓN CLÍNICA EN CASOS DE AUTOPSIA.**

**T R A B A J O   D E  
I N V E S T I G A C I Ó N**

**Q U E   P R E S E N T A :**

**DR. ROBERTO ALEJANDRO VALLE ARMIENTA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**

**E S P E C I A L I S T A   E N :**

**P E D I A T R Í A**



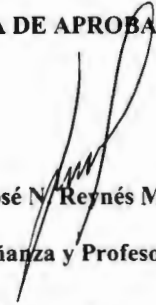
**TUTOR DE TESIS:  
DR. RODOLFO R. RODRÍGUEZ JURADO**

**MÉXICO, D.F.**

**2006**

**HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR EN NIÑOS  
EXPRESIÓN CLÍNICA EN CASOS DE AUTOPSIA.**

**HOJA DE APROBACIÓN**



**Dr. José N. Reynés Manzur**

**Director de Enseñanza y Profesor titular del curso**



**Dra. Mirella Vázquez Rivera**

**Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Postrado**



**Dr. Rodolfo R. Rodríguez Jurado**

**Tutor del trabajo de Tesis**



**Dra. Cecilia Ridaura Sanz**

**Cotutor trabajo de Tesis**

## AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Ma. Elena y J. Roberto por haberme brindado su apoyo incondicional durante estos tres años.

Dr. Rodolfo por compartir conmigo tiempo para la elaboración de esta tesis, a pesar de sus múltiples ocupaciones, siendo para mi un maestro y amigo incondicional.

Dra. Ridaura por guiarme en la elaboración correcta de las diferentes partes de un protocolo e inculcarme el realizar de una manera satisfactoria y a plenitud las metas trazadas.

Dr. Castillo por brindarme la oportunidad de continuar con el desarrollo de esta tesis durante mi servicio social.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR EN NIÑOS  
EXPRESIÓN CLÍNICA EN CASOS DE AUTOPSIA. Dr. Rodolfo R. Rodríguez Jurado\*,  
Dra. Cecilia Ridaura Sanz\*\*, Dr. Roberto A. Valle Armienta\*\*\*\*, \*Adscrito al servicio patología,  
\*\* Adscrito al servicio de patología. Investigador de ciencias médicas F, \*\*\*\* Residente de  
pediatría médica.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans

**ANTECEDENTES.** El término Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se refiere a la proliferación clonal de células de Langerhans patológicas, con una conducta biológica que va desde la lesión autolimitada en la piel del recién nacido, hasta la afección multisistémica devastadora en pacientes menores de 2 años. Tradicionalmente la presencia de disfunción orgánica (hepática, pulmonar y de médula ósea) es un signo de mal pronóstico. La disfunción pulmonar en HCL en los niños es frecuentemente observada en pacientes con enfermedad multisistémica, manifestada por dificultad respiratoria con taquipnea, retracción y tos persistente. La mayoría de las publicaciones infieren que tanto las manifestaciones clínicas, como las alteraciones radiológicas corresponden a infiltración del parénquima pulmonar por células de Langerhans, sin embargo hay pocos estudios en los que se haya demostrado esta correlación. La frecuencia de la afección pulmonar en histiocitosis de células de Langerhans multisistémica varía de 15 al 50% de los casos **dependiendo del método utilizado en su identificación.** El significado pronóstico de la afección pulmonar es controversial, existiendo series con resultados opuestos en cuanto a su valor pronóstico. **JUSTIFICACIÓN:** La infiltración pulmonar en HCL puede ser un dato de mal pronóstico por lo que debe ser correctamente diagnosticada e integrarla a la evaluación de los factores de riesgo. El método de diagnóstico que se utiliza habitualmente es clínico y radiológico. Por lo anterior se requiere conocer la sensibilidad y especificidad tanto de la clínica como de las alteraciones radiológicas en nuestro Instituto. El material de autopsia puede ser el estándar de referencia ya que es posible identificar a las Células de Langerhans en el tejido pulmonar incluido en parafina. La infiltración pulmonar en HCL puede ocasionar secuelas a largo plazo a través de fibrosis. Es necesario contar con un estándar de referencia para evaluar la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico. El material de autopsia permite evaluar la extensión y características del daño pulmonar y correlacionarlo con los hallazgos clínicos. El presente estudio pretende realizar la descripción de los signos y síntomas clínicos de los casos de autopsia con diagnóstico de Histiocitosis de célula de Langerhans pulmonar. Así mismo describir las características de imagen de dichos casos. **OBJETIVOS:** Describir la frecuencia, características demográficas y manifestaciones clínicas de los casos de Histiocitosis sistémica de acuerdo a la infiltración de células de Langerhans en el parénquima pulmonar **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, transversal. Se revisaron los protocolos de autopsia del departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de HCL multisistémica, Se clasificaron en dos grupos - Grupo I con infiltración; aquellos casos con datos histológicos de infiltración histiocítica de células de Langerhans en el parénquima pulmonar. Grupo II sin infiltración; aquellos casos en los que no se encuentren infiltración por CL en el pulmón independientemente de la presencia de otra patología pulmonar. De los expedientes clínicos se obtuvieron las variables de edad y manifestaciones clínicas de disfunción pulmonar. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Expedientes clínicos incompletos El estudio clínico clasifico los casos de acuerdo a los criterios de Ha en: Presencia de síntomas respiratorios como: Polipnea (frecuencia respiratoria >30x' en preescolares y >60x' neonatos y lactantes), Tos crónica o persistente, retracción supraesternal, tiros intercostales y sin afección pulmonar detectable. **ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:** Se presentan gráficos descriptivos de la proporción de casos con alteraciones anatómicas, alteraciones de disfunción pulmonar y alteraciones radiológicas.

PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN. CLINICAL EXPRESION IN AUTOPSY CASES. Rodolfo R. Rodriguez Jurado, MD.\*, Cecilia Ridaura Sanz, MD. \*\*, Roberto A. Valle Armienta, MD.\*\*\*\*

\*Pathology staff, \*\* Pathology staff, \*\*\*\* Pediatrics Resident.

Words key: Langerhans Cell Histiocytosis.

**INTRODUCTION:** Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a pathological clonal proliferation of Langerhans cells. Biological behavior goes from a self limited lesion in the skin of neonate to a multisystem and devastating affection in patients younger than 2 years. Organic dysfunction is a controversial poor prognostic factor. Traditionally lung dysfunction in LCH of children is frequently observed in patient with multisystem illness, manifested by breathing difficulty with taquipnea, retraction and persistent cough. Most authors infer that clinical features and abnormalities in plain films suggest involvement of lungs parenchyma with Langerhans cells, however there are few studies witch this correlation has been demonstrated. Lung compromise in multisystem LCH varies from 15 to 50% of cases depending on the method used for diagnosis. Lung compromise as prognostic factor is controversial, diverse series with opposed results about prognostic value have been published. **JUSTIFICATION:** Lung involvement can be a poor prognostic factor that should be correctly diagnosed and integrate it for evaluation as a risk factor. Diagnosis is made usually based on clinical and radiological features. For the above-mentioned it is necessary to know the sensibility and specificity of clinical abnormalities in our Institute. Autopsy material can be the gold standard, because it is possible to identify LC in the lung included in paraffin and allows its detection more easily. Description of signs and symptoms in autopsy cases with Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis is the purpose of this study, as radiological description features in each case.

**OBJECTIVES:** To describe clinical characteristics and its frequency of patients with systemic Langerhans cell histiocytosis who have lung involvement.

**MATERIAL AND METHODS:** **Observational, descriptive, retrolective, tranverse study.** Autopsy department protocols with diagnosis of multisystem LCH were reviewed. Patients were included in two groups. Group I lung involvement, does with histopathology features of Langerhans cells affection in lung parenchyma. Group II with out involvement, does with no signs of LC lung parenchyma regardless other lung disease. Medical records were reviewed for age variables and clinical features of lung dysfunction. Inclusion criteria: autopsy medial records with histological multisystem LCH. Exclusion criteria: Incomplete medial records. Clinical study arranged respiratory symptoms by Ha criteria based in clinical features witch included: tachypnea (respiratory rate > 60/min in infants and 30/min in children, chronic or persistent cough, and / or chest wall retraction or tracheal tug.

**STATISTICAL ANALYSIS:** we describe the proportion of cases with anatomic alterations and lung dysfunction



## ANTECEDENTES

El término Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) reemplaza al de Histiocitosis X en 1987 (1), catorce años después que Christian Nezelof y col. (2) demostraron por estudios de ultraestructura, citoquímicos e in vitro, que la alteración proliferativa provenía de la célula de Langerhans (CL) originaria de la médula ósea y alojada primariamente en la piel, mucosa oral, vaginal, epitelio tímico y mucosa bronquial. Se ha demostrado que la proliferación de células de Langerhans es clonal (3), con una conducta biológica que va desde la lesión autolimitada en la piel del recién nacido, hasta la afección multisistémica devastadora en pacientes menores de 2 años.

Tradicionalmente la presencia de disfunción orgánica (hepática, pulmonar y de médula ósea) es un signo de mal pronóstico (4).

La afección pulmonar en HCL en los niños es frecuentemente observada en pacientes con enfermedad multisistémica, y puede causar dificultad respiratoria con taquipnea, retracción y tos persistente. La frecuencia de la afección pulmonar en histiocitosis de células de Langerhans multisistémica en niños varía de 11.7% al 50% de los casos (5-7). Bernstrand y col. (5) en un estudio de cohorte con un periodo de seguimiento de 16 años, incluyó a 41 pacientes con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans y afección pulmonar en base a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de enfermedades neoplásicas de los sistemas histiocítico y de células dendríticas (Tabla 1); 34 fueron niños, 13 con enfermedad multisistémica. Se presentó afección pulmonar al momento del diagnóstico en 4 34 pacientes encontrándose una frecuencia de 11.7%. Así mismo Smets A. y col. (6) en un estudio retrospectivo de 19 años (1975-1993) estudiaron a 42 niños con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans comprobada histológicamente y alteraciones en la radiografía de tórax, encontrando 8 pacientes (19%) con alteraciones al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, con un intervalo de presentación entre 7 meses y 3 años.

Además de las manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas se han informado alteraciones en las pruebas de funcionamiento respiratorio, reducción de la distensibilidad pulmonar ("compliance") o reducción del volumen pulmonar (7).

El significado pronóstico de la afección pulmonar es controversial, existiendo series con resultados opuestos (7-10).

Ha y cols. (7) estudiaron 61 pacientes pediátricos en un periodo de 7 años, en 18 de 45 pacientes (40%) con enfermedad multisistémica hubo evidencia clínica y/o radiológica de patología pulmonar; 6 niños (13%) con radiografía de tórax normal tuvieron pruebas de funcionamiento pulmonar anormales, lo que sugirió afección pulmonar subclínica u "oculta". Los pacientes con afección pulmonar evidente se presentaron a una edad más temprana de la edad promedio (mediana de 0.6 años). De los 45 pacientes con enfermedad multisistémica, 38 (84%) sobrevivieron 2 a 7 años después del diagnóstico con una proporción similar de muertes en niños con y sin afección pulmonar. Ellos concluyeron que la afección pulmonar no afecta en forma adversa el pronóstico.

Lahey y col. (8-9) realizaron una revisión de 83 pacientes pediátricos los cuales se dividieron en 2 grupos: 33 pacientes con afección multisistémica y disfunción de algún órgano y 50 pacientes sin afección multisistémica y sin evidencia de disfunción. Se consideró como disfunción pulmonar si existía taquipnea y/o disnea, cianosis, tos, neumotórax o derrame pleural. Se incluyó a pacientes que presentaron disfunción de aquellos órganos considerados como factor de riesgo para mortalidad como son sistema

hematopoyético, pulmonar y hepático. De los 33 pacientes con disfunción 22 fallecieron. Se concluyó que la disfunción de los sistemas hematopoyético, hepático y pulmonar generalmente tienen un mal pronóstico y a mayor número de órganos afectados la respuesta al tratamiento disminuye y se incrementa la mortalidad.

Braier y col. (10) en 2004, estudiaron 220 pacientes pediátricos consecutivos en un periodo de 14 años. Se encontró afección pulmonar en 36 de los 220 pacientes estudiados (16.5%), 83 pacientes tuvieron afección multisistémica, 34 de los cuales tuvieron afección pulmonar (41%). En 20 de los 36 pacientes se encontró taquipnea, tos y dolor torácico. Se encontró afección intersticial difusa en todos los casos. El diagnóstico de afección pulmonar se fundamentó en hallazgos radiológicos, incluyendo infiltrado intersticial, reticulonodular, quistes o pulmón en panal. Características clínicas adicionales que sugirieron afección pulmonar incluyeron taquipnea, tos crónica o persistente y/o retracción de la pared torácica o supraesternal, cianosis o dolor torácico. La afección pulmonar se documentó en todos los pacientes por tele de tórax y adicionalmente en 21 casos por tomografía computada. Se realizó biopsia pulmonar diagnóstica en 5 pacientes: dos con afección pulmonar primaria, uno con colangitis esclerosante, uno con hepatoesplenomegalia asociada y pancitopenia sin afección a piel, hueso o ganglio linfático y uno con afección del canal auditivo. En este estudio el compromiso pulmonar no fue un factor pronóstico adverso.

Las lesiones pueden detectarse con radiografía simple pero la tomografía computada de alta resolución es superior para delinear nódulos, quistes y la determinación de la extensión de la enfermedad (11) además de que las lesiones intersticiales pueden detectarse en forma más temprana que con los estudios radiológicos simples convencionales (12). El tamaño de los nódulos observados fluctúa de 1 mm hasta 1 cm de diámetro. Otro aspecto radiológico importante es que se aprecie incremento en el volumen pulmonar con predominio de afección de lóbulos superiores sin afectar los ángulos costofrénicos (12). Las complicaciones de la afección pulmonar en HCL multisistémica son el neumotórax espontáneo o derrame pleural no asociado a proceso infeccioso. (12)

En cuanto a la histomorfología de la lesión, las lesiones pulmonares clásicas son estelares de 2.5 mm en promedio constituidas por un infiltrado nodular separado por áreas normales de pulmón (13). El diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans, se realiza actualmente al identificar las lesiones características que consiste en demostrar la presencia de células de núcleos hendidos con citoplasma moderado eosinófilo, acompañadas de cantidades variables de eosinófilos y macrófagos; En casos especiales se requiere la identificación específica con positividad a CD1a y/o la presencia de gránulos de Birbeck con microscopía electrónica (14). Las células de Langerhans patológicas expresan otros marcadores como la proteína S-100, al igual que las células de Langerhans normales y a diferencia de ellas expresan también moléculas de adhesión como CD11 y CD14 (4). Eosinófilos, neutrófilos y macrófagos están presentes en la mayoría de los especímenes y pueden ser numerosos (15). Células gigantes, linfocitos y células plasmáticas son variables (16). Ochenta por ciento de los casos sufren cavitación central o formación quística, pero necrosis central es poco común (15). Las lesiones se centran en los bronquiolos y en etapas tempranas pueden afectar la pared bronquiolar, la cual se ensancha para formar nódulos celulares; cuando la lesión envejece, una proliferación fibroblástica central paulatinamente forma el nódulo estelar clásico (16). Lesiones en diferentes fases de desarrollo pueden verse

en un mismo espécimen. Las células de Langerhans e inflamatorias pueden estar presentes en la pared de arterias y venas pequeñas en forma concomitante.

Para la comprensión de los cambios histopatológicos provocados por Histiocitosis de células de Langerhans en pulmón, Hammar (17) de acuerdo a su experiencia divide la afección pulmonar de HCL, en tres fases evolutivas: 1) La celular en que hay numerosas células de Langerhans (lo que facilita el diagnóstico), cantidad variable de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos (en otros sitios se describen también mastocitos), 2) La proliferativa con fibrosis intraalveolar e intersticial con inflamación crónica, hiperplasia e hipertrofia de células alveolares, acumulación de macrófagos alveolares, disminución del número de células de Langerhans (lo que dificulta el diagnóstico), y 3) Fase reparativa o fibrosa con mínima cicatrización, patrón de neumonitis organizada bronquiolitis obliterante (BOOP por sus siglas en Inglés), escasas células de Langerhans y fibrosis intersticial con panalización.

Es necesario señalar que en un caso dado se pueden encontrar lesiones en las diferentes fases descritas. Travis y cols. (15) en un estudio de 48 pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia pulmonar en el que la edad promedio fue de 33 años con un intervalo de 15 a 54 años, clasificó las lesiones de la siguiente forma: de acuerdo a sus características incluyendo celularidad, forma (estelar y simétrica, redonda o irregular), localización (pleural, peribronquiolar, perivascular o distribución al azar) y cavitación central. Las lesiones celulares las definió como aquellas constituidas por >50% de células de Langerhans; lesiones fibróticas constituidas principalmente de tejido fibroso con < 10% de células de Langerhans y las lesiones intermedias entre el 10% al 50% de células de Langerhans. Cambios intersticiales (fibrosis intersticial, remodelación pulmonar, o cambios en panal, y fibrosis intraluminal) y cambios vasculares (inflamación, hipertrofia de la capa media, proliferación de la íntima). En los 42 casos de biopsia abierta y los dos de lobectomía ellos encontraron en 98% de los especímenes lesiones intermedias, en 87% cavitadas, 80% fibrosas y 76% celulares. Las lesiones se encontraron más frecuentemente bronquiolares o peribronquiolares 87% en pleura 70% y en intersticio perivascular 18%. En 78% de sus especímenes se encontró fibrosis intraluminal lo que los autores ponderan como de crucial importancia en la patogénesis del remodelamiento pulmonar en HCL.

La afección pulmonar primaria es más frecuente en adultos jóvenes fumadores pero también ha sido reportada anecdóticamente en niños (15,17); dicha afección es de sintomatología variable y buen pronóstico. (18).

En nuestro medio la experiencia clínica en un estudio de 124 pacientes recopilados en 20 años (19), la manifestación más frecuente fue lesión ósea, afección a ganglio linfático e infiltración a piel; se encontró enfermedad pulmonar en 29 pacientes, de los cuales 27 tuvieron evidencia radiológica de enfermedad y en siete se corroboró por biopsia.

En una tesis previa de este Instituto (20), se recolectaron de los archivos del departamento de patología 224 casos con diagnóstico Anatómo-patológico de HCL en un periodo de 30 años. Se encontró disfunción pulmonar en 33 pacientes (14.7%). Cuando la disfunción pulmonar se asoció a disfunción hepática la mortalidad fue elevada. En la revisión de Histiocitosis X en material de autopsia se encontraron 24 casos de 7252 protocolos (1971-1995). En la mayoría se refirieron síntomas respiratorios (21 casos) pero solo se corroboró infiltración pulmonar en 16 casos (66%). De estos la mitad (8 casos) falleció como consecuencia directa de ésta infiltración. La metodología de estudio del material de autopsia se realizó únicamente con estudio histopatológico teñido con hematoxilina y



eosina por lo que es posible que las lesiones poco celulares y componente predominantemente fibroso no hayan sido detectadas.  
(21).

## **JUSTIFICACIÓN**

La infiltración pulmonar en HCL puede ocasionar secuelas a largo plazo a través de fibrosis. Es necesario contar con un estándar de referencia para evaluar la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico. El material de autopsia permite evaluar la extensión y características del daño pulmonar y correlacionarlo con los hallazgos clínicos.

El presente estudio pretende realizar la descripción de los signos y síntomas clínicos de los casos de autopsia con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Asimismo describir las características de imagen de dichos casos.

Este estudio es la base de un proyecto de investigación que pretende revisar los pulmones de casos con HCL sistémica desde el punto de vista patológico y su correlación con las características radiológicas así como signos y síntomas clínicos.

## **OBJETIVO**

Describir la frecuencia, características demográficas y manifestaciones clínicas de los casos de Histiocitosis sistémica de acuerdo a la infiltración de células de Langerhans en el parénquima pulmonar.

## **HIPÓTESIS**

Estudio descriptivo. No requiere hipótesis

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los casos de autopsia con HCL multisistémica comprobados histológicamente

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Expedientes clínicos incompletos

## **DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL Y METODOLOGIA.**

Se revisaron los protocolos de autopsia del departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de HCL multisistémica. Se clasificaron en dos grupos: Grupo I con infiltración; aquellos casos con evidencia histológica de infiltración de células de Langerhans en el parénquima pulmonar. Grupo II sin infiltración; aquellos casos en los que no se encuentren CL en el pulmón independientemente de la presencia de otra patología pulmonar.

De los expedientes clínicos se obtuvieron las variables de edad y manifestaciones clínicas de disfunción pulmonar y pruebas de función respiratoria así como la interpretación radiológica y diagnóstico clínico

El estudio clínico clasificó los casos de acuerdo a los criterios de Ha en:

Presencia de síntomas respiratorios como:

1. Polipnea (frecuencia respiratoria  $>30x'$  en preescolares y  $>60x'$  neonatos y lactantes).
2. Tos crónica o persistente.
3. Retracción supraesternal
4. Tiros intercostales
5. Sin afección pulmonar detectable.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

### **Variables demográficas:**

Número de autopsia

Fecha de autopsia

Edad

Sexo

Servicio

### **Variables clínicas**

Manifestaciones clínicas respiratorias (al momento del diagnóstico o durante la evolución):

Tos

Polipnea

Tiros Intercostales

Retracción supraesternal

Diagnóstico clínico

Pruebas de funcionamiento respiratorio en los casos que se cuente con ellos

### **Estudios de imagen:**

Tele de tórax, fecha de estudio

Tomografía axial computada convencional o de alta resolución cuando se cuente con ella

Fecha de estudio

### **Variables anatomopatológicas:**

Positivo a infiltración de CL en pulmón

Negativo a Infiltración de CL en pulmón

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se anexa

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se presentan gráficos descriptivos de la proporción de casos con alteraciones anatómicas, alteraciones de disfunción pulmonar y alteraciones radiológicas.

**ÉTICA:** Estudio retrospectivo de revisión de expedientes y protocolos de autopsia. No requiere consentimiento informado

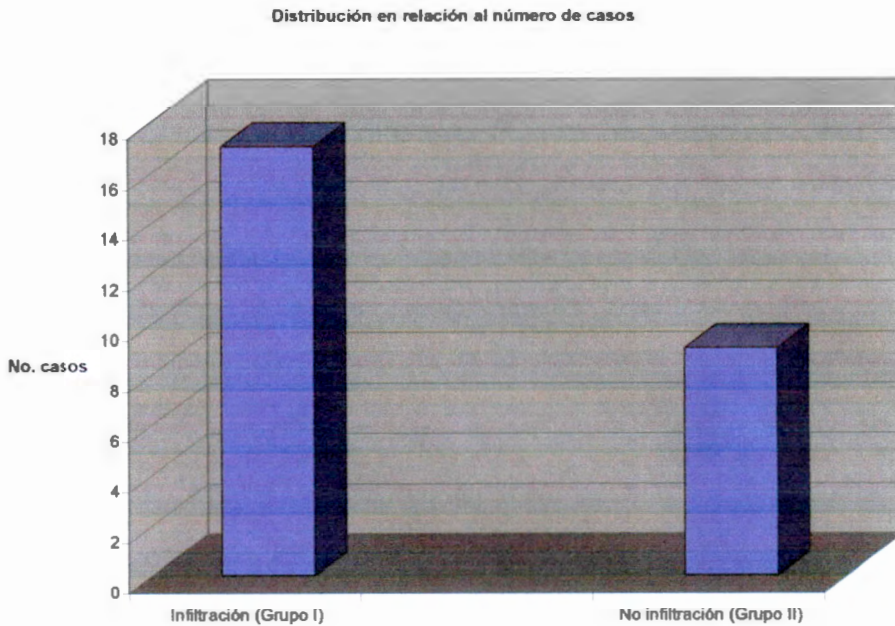
**TABLA 1(4,22)**

**Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de enfermedades neoplásicas de los sistemas histiocítico y de células dendríticas (Modificada)**

Relacionado Macrófago/Histiocito	Relacionado Células Dendríticas
1. Sarcoma Histiocítico	Histiocitosis de células de Langerhans  Localizado  Generalizado
2. Histiocitosis Maligna*	Sarcoma de células de Langerhans
* Recientemente considerada como diversas entidades	Sarcoma de células interdigitantes dendríticas
Anteriormente	Actual
Reticulosis medular histiocítica	Síndrome Hemofagocítico
Histiocitosis maligna	Linfoma anaplásico de células grandes
Histiocitosis maligna intestinal	Linfoma enteropático de células T.
	Sarcoma de células dendríticas folicular

## Resultados:

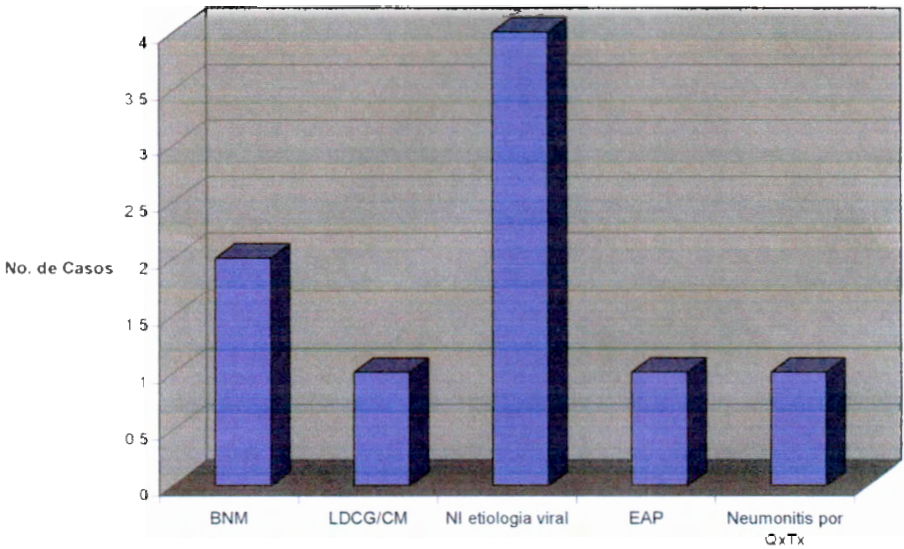
Se revisaron los expedientes de autopsias con diagnostico de Histiocitosis de células de Langerhans multisistémico de 1971 a 2005 encontrando 28 casos, de los cuales se eliminaron 2, uno por presentar enfermedad localizada (A-72-221), el otro por no contar con expediente clínico completo (A-87-175). Se dividieron en 2 grupos: Grupo I con infiltración, grupo II sin infiltración. Se encontró en el grupo I con un total de 17 pacientes y el Grupo II con 9 pacientes





Los pacientes sin infiltración con los siguientes diagnósticos histopatológicos: Neumonitis intersticial secundaria a quimioterapia (1 caso), Neumonitis intersticial secundaria probablemente a proceso viral en (4 casos), edema agudo de pulmón (1 caso), bronconeumonía (2 casos), linfoma difuso de células grandes celularidad mixta con afección pulmonar (1 caso)

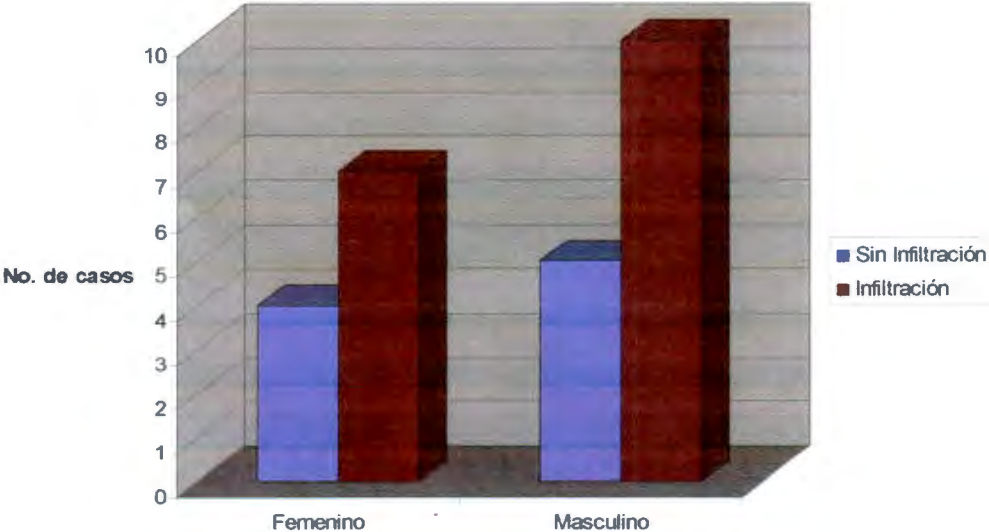
Patología pulmonar en pacientes sin infiltración por CL.



- CL:** Células de Langerhans
- BNM:** Bronconeumonía
- LDCG/CM:** Linfoma difuso de células grandes celularidad mixta con infiltración a pulmón
- NI:** Neumonitis intersticial.
- EAP:** Edema agudo de pulmón
- QxTx:** Quimioterapia

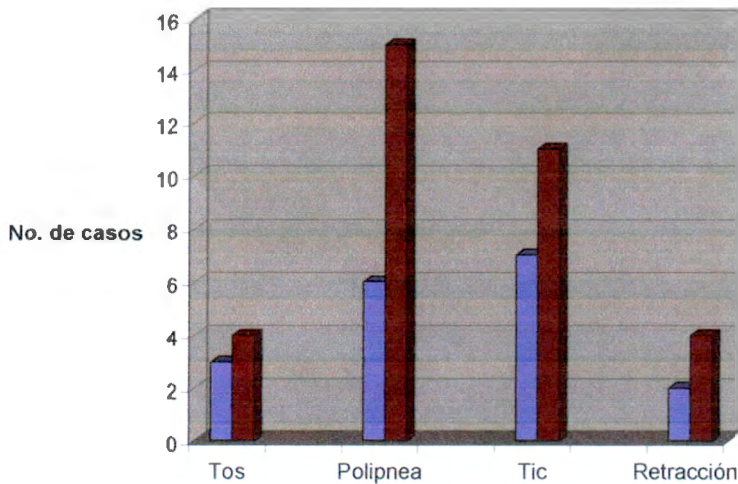
La distribución por género fue: 7 pacientes femeninos y 10 masculinos con infiltración (Grupo I) así como 4 pacientes femeninos y 5 pacientes masculinos sin infiltración (Grupo II).

**Distribución de acuerdo al género**



Distribución de acuerdo a la sintomatología se encontró: en el grupo I; 4 pacientes con tos, 15 con polipnea, 11 tiros intercostales y 4 retracción xifoidea. En el grupo II; 3 pacientes con tos, 6 con polipnea, 7 con tiros intercostales, y 2 con retracción supraesternal

**Distribución según sintomatología**



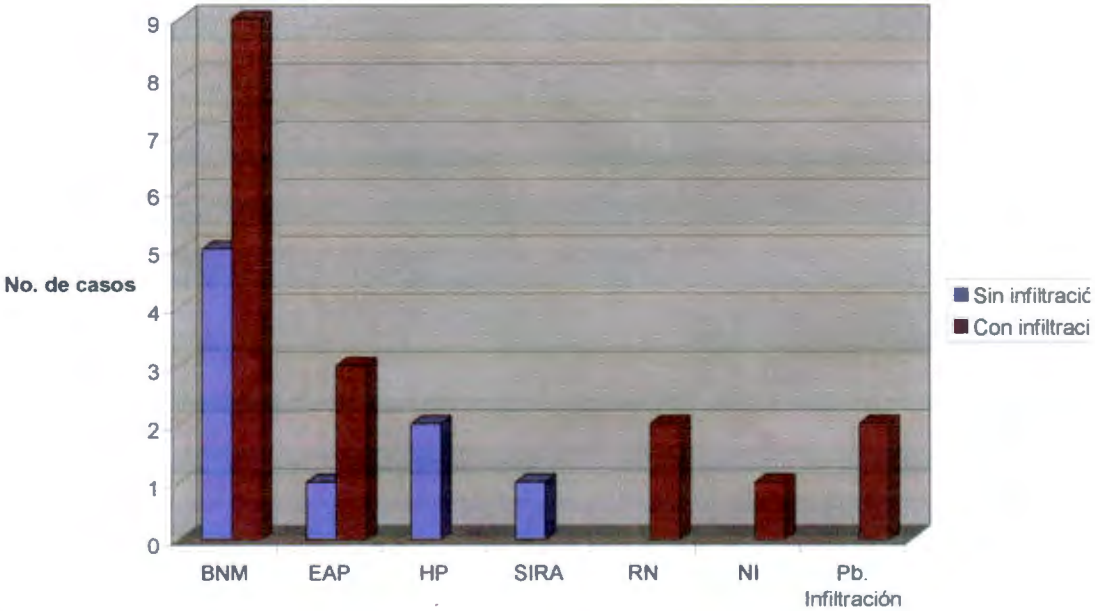
**Tic (Tiros intercostales)**

**■ Sin Infiltración**

**■ Infiltración**

La distribución encontrada en cuanto a los diagnósticos radiológicos realizados en radiografías simples de tórax fue: en el grupo I con diagnóstico de 2 radiografías normales, 9 con diagnóstico de bronconeumonía, 3 con diagnóstico de edema agudo de pulmón, 1 con diagnóstico de neumonitis intersticial, y 2 con probable infiltración. En el grupo II con 5 diagnósticos de bronconeumonía, 2 con diagnóstico de hemorragia pulmonar, 1 con diagnóstico de SIRA, 1 con edema agudo de pulmón.

**Distribución en relación a imagen radiológica**

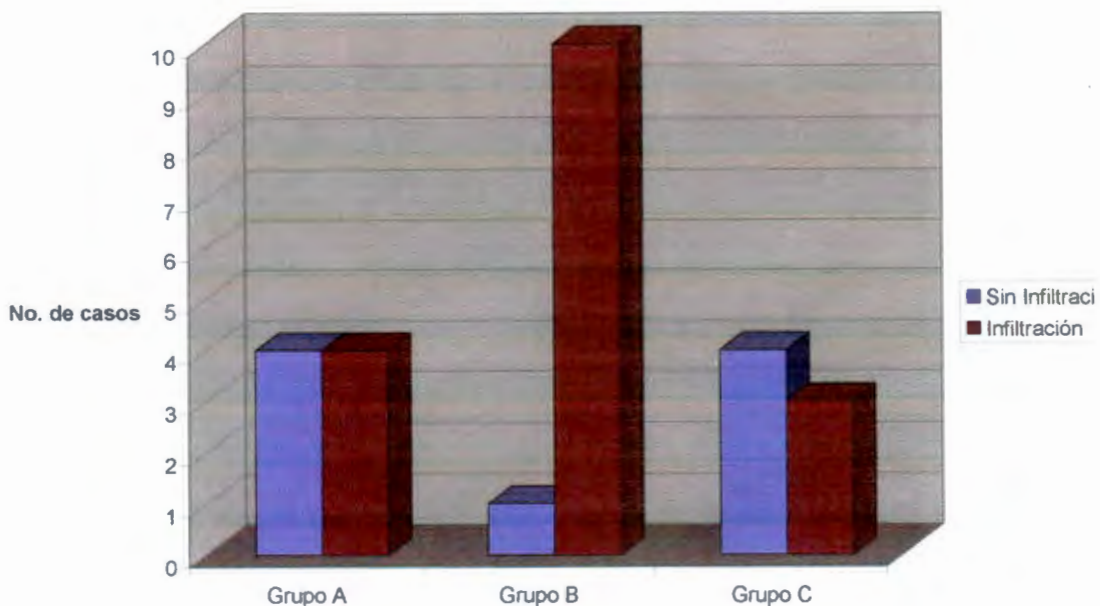


- Diagnóstico histopatológico
- SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda)
- BNM (Bronconeumonía)
- EAP (Edema agudo de pulmón)
- HP (Hemorragia pulmonar)
- SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda)
- RN (Radiografía normal)
- NI (Neumonitis intersticial)



En relación a la edad se dividieron en 3 subgrupos (A, B, C): de 1 a 12 meses, 13 a 24 meses, mayor de 24 meses respectivamente. De estos en el subgrupo A se encontraron 8 pacientes, 4 pertenecientes al grupo I y 4 al grupo II, en el subgrupo B se encontró 11 pacientes; 10 pertenecientes al grupo I y 1 al grupo II, y en el subgrupo C encontrándose 7 pacientes; 3 en el grupo I y 4 al grupo II.

**Distribución por edad en meses**



**Grupo A:** 1 a 12 meses

**Grupo B:** 13 a 24 meses

**Grupo C:** mayor de 24 meses

#### Discusión:

El objetivo del presente estudio fue describir las frecuencias, características demográficas y manifestaciones clínicas de los casos de Histiocitosis sistémica de acuerdo a la infiltración de células de Langerhans en el parénquima pulmonar. Se encontró 26 pacientes con diagnóstico de HCL sistémica de los cuales 17 casos (65%) tenían infiltración (grupo I) y 9 casos (34%) sin infiltración (grupo II). Se encontró en distribución por edad que los pacientes entre los 0 a 2 años (subgrupos A y B) constituyeron el grupo de mayor frecuencia con afección pulmonar, con 14 casos (77%); esto mismo se ha encontrado en otras series (7, 19, 20, 21). Es bien conocido que este es el grupo de edad con pronóstico más ominoso. En relación con la distribución por género es similar a otras series (7), con predominio en el masculino: 10 varones (41%) y 7 niñas (29%). Los pacientes sin infiltración se distribuyeron en 4 pacientes del género femeninos y 5 del género masculino.

Lo encontrado con relación a distribución por sintomatología en los pacientes con infiltración fue: tiros intercostales (64%), presencia de tos (23%), retracción xifoidea (23%) similar a lo referido previamente (7,10). La presencia de polipnea en nuestra serie fue de 88% mayor que en otras series; es probable que esto fue consecuencia a la asociación con otros procesos patológicos como bronconeumonía, hemorragia pulmonar, SIRA y edema agudo de pulmón.

En cuanto a los diagnósticos radiológicos emitidos, en el grupo I, solo en dos casos fue de probable infiltración (11%), 9 bronconeumonía (50%), 3 edema agudo de pulmón (17%), 1 neumonitis intersticial (5.5%) y 2 casos con radiografía normal (11%). Mientras que en el grupo II los diagnósticos radiológicos fueron: 5 bronconeumonías, 2 hemorragias pulmonares, 1 SIRA, 1 edema agudo de pulmón. Esto a diferencia de otras series en las que la mayoría de los pacientes con afección multisistémica presentaron imagen radiológica compatible con infiltrado intersticial secundario a HCL (7). En nuestra serie no contamos con resultados de TAC de alta resolución ni pruebas de funcionamiento respiratorio que pudieran haber ayudado en su identificación (7, 10, 11).

Los pacientes con HCL multisistémica sin infiltración pulmonar (Grupo II) presentaron en el estudio de autopsia, neumonitis probablemente viral en 4 casos, bronconeumonía en 2 casos y edema agudo de pulmón en un caso; los dos pacientes restantes tuvieron complicaciones asociadas a quimioterapia como neumonitis intersticial (23) e infiltración por Linfoma no Hodgkin. Este caso presentó un Linfoma difuso de células grandes/celularidad mixta con infiltración a pulmón (linfoma células B rico en células T). Es bien conocida la asociación de otras neoplasias y la HCL aunque esto no es muy común; se han descrito dichas asociaciones, siendo las más frecuentes con linfomas, carcinomas de pulmón, leucemia y otras neoplasias sólidas. Se atribuye su presentación tanto un proceso reactivo de la HCL como inducido por diferentes esquemas de tratamiento con quimioterapia (24). Es probable que este caso haya estado asociado al uso de etoposido (24).

### Conclusiones:

La HCL pulmonar es una entidad difícil de identificar clínica y radiológicamente, ya que su sintomatología es inespecífica; además de tener que descartar como primeras posibilidades otras patologías sobre agregadas.

En los pacientes menores de 2 años diagnosticados con HCL, se les debe realizar una exploración física exhaustiva, así como estudios de laboratorio y gabinete en busca de afección pulmonar, ya que los menores de esta edad presentan mayor morbimortalidad.

El índice de sospecha diagnóstica radiológica en nuestro material en cuanto a infiltración pulmonar por HCL fue muy bajo (2 de 17 casos). Es necesaria una nueva revisión del material radiológico por un radiólogo experto para determinar la sensibilidad diagnóstica de este método en nuestro medio.

En los pacientes que han recibido ciclos de tratamiento quimioterapéutico, debemos sospechar la posibilidad de neoplasias agregadas, en presencia de nuevas disfunciones o sintomatología distinta por afección a otros órganos y sistemas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Writing Group of the Histiocyte Society (Chu T, D'Angio, Favara B, et al):  
Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208.
- 2.- Nezelof C, Basset F, Rousseau M. Histiocytosis X. Histogenetic arguments  
for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18:365.
- 3.- Willman CI, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans- cell histiocytosis  
(Histiocytosis X)- A clonal proliferative disease. *N Engl J Med*  
1994; 331:154-160.
- 4.- Ladisch S, Jaffe E. Histiocytosis, en: Pizzo P, Poplack. *Principles and  
Practice of Pediatric Oncology*. Fourth edition. Lippincott Williams &  
Wilkins. Philadelphia. Chapter 26, 733-750. 2002.
- 5.- Cecilia Bernstrand, Kerstin Cederlund, Bengt Sandstedt, Lars Ahstrom,  
Marie Lundell, Gisela Bahlquist, Jan-Inge Henter. *Pulmonary  
Abnormalities at Long-Term Follow-Up of Patients with Langerhans Cell  
Histiocytosis*. *Medical and Pediatric Oncology* 2001; 36:459-468.
- 6.- Smets A, Mortelé K, De Praeter G, Francois O, Benoit Y, Kunnen M.  
*Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell  
histiocytosis*. *Pediatric Radiology* 1997; 27(11):873-876.
- 7.- Ha S, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. *Lung involvement  
in Langerhans cell histiocytosis: Prevalence, clinical features, and  
outcome*. *Pediatrics* 1992; 89(3):466-469.
- 8.- Lahey ME. *Histiocytosis-X: An analysis of prognostic factors*. *J Pediatrics*  
1975; 87:184-189.
- 9.- Lahey ME. *Prognostic factors in histiocytosis X*. *The American Journal  
of Pediatric Hematology/Oncology* 1981; 3(1):57-60.
- 10.- Braier J, Latella A, Balancini B, Castaños C, Rosso D, Chantada G,  
Ripoli M, Goldberg J. *Outcome in children with pulmonary Langerhans  
cell histiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 765-769.
- 11.- Kulwicz EL, Lynch DA, Aguayo SM, et al. *Imaging of pulmonary  
histiocytosis X*. *Radiographics* 1992; 12:515.
- 12.- Meyer J, De Camargo B. *The role of radiology in the diagnosis and  
follow-up of Langerhans cell histiocytosis*. *Hematol/Oncol Clin North  
Am* 1998: 307-326
- 13.- Housini I, Tomashefski JF, Cohen A, et al. *Transbronchial biopsy in*



- patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:523-530.
- 14.- Rodríguez Jurado R, Zapata Tarrés M, Leal y Leal C, Histiocitosis de células de Langerhans. *Acta Pediátrica de México* 2001; 22(4):280-287
  - 15.- Travis WD, Borok Z, Rous JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:971-986.
  - 16.- Colby TV, Lombard C: Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847—856.
  - 17.- Hammar S. Pulmonary Histiocytosis X (Pulmonary Langerhans' cell Granulomatosis). Dail D, Hammar S. *Pulmonary Pathology*. Second edition. Springer-Verlag. 1994; Chapter 17. Pag: 567-596.
  - 18.- Nondahl SR, Finlay JL, Farrelí PM, et al. A case report and literature review of "primary" pulmonary Histiocytosis X of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:57-62.
  - 19.- Rivera-Luna R, Martínez-Guerra G, Altamirano-Álvarez E, Martínez Avalos A, Cárdenas-Cardoz R, Ayon-Cárdenas A, Ruiz-Maldonado R, López-Corella E. Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical experience with 124 patients. *Pediatric Dermatol* 1988; 5(3):145-150.
  - 20.- Dueñas Beaz C, Zapata Torres M, Leal y Leal C, Rodríguez-Jurado R. Experiencia en histiocitosis de células de Langerhans en niños mexicanos en una institución de tercer nivel a lo largo de 30 años. Tesis de pediatría médica. UNAM, 2000.
  - 21.- Esparza Anaya R, Arias Kanemoto E, Ridaura Sanz C. Histiocitosis X. Revisión clínico patológica de 24 casos de autopsia pediatría. Tesis de pediatría. UNAM, 1997.
  - 22.- Jaffe E.S. Histiocytic and dendritic cell neoplasms. en: WHO classification of tumors. Pathology and Genetic. Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Chapter 10, pag 275, Table 10.01. 2001
  - 23.- Leslie O. K. Pathology of interstitial lung disease. *Clinics in Chest Medicine* 2004; 25:657-703
  - 24.- Maarten Egler R., P. Neglia J., Puccetti M., Brennan A., E. Nesbit. Association of Langerhans Cell Histiocytosis with Malignant Neoplasms. *Cancer* 1993; 71(3): 865-873

# HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR EN NIÑOS.

## Correlación anatómica radiológica y clínica.

### Hoja de recolección de datos:

Iniciales del paciente: □□□□

No. de Registro: □□□□□□

Edad: □□

Sexo: □

Femenino 1

Masculino 2

1. Características Clínicas al momento del Diagnóstico o durante la evolución y complicaciones
  - Tos
  - Taquipnea
    - frecuencia respiratoria >30x' en preescolares
    - >60x' neonatos y lactantes
  - Neumotórax
  - Derrame pleural
  
2. Estudios de Imagen:
  - Tele de Tórax
  - Tomografía axial computada convencional o de alta de resolución.
  
3. Pruebas de Funcionamiento respiratorio
  
4. Número quirúrgico: □□□□□□
  
5. Número de autopsia: □□□□□□
  
6. Variables anatomopatológicas:
  - Positivo
  - Negativo