

Histiocitosis de células de Langerhans

DR. RODOLFO RODRÍGUEZ JURADO,* DRA. MARTA M. ZAPATA TARRÉS,**
DR. CARLOS A. LEAL Y LEAL***

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se describió desde el siglo XIX. Su origen y patogénesis se basan actualmente en tres eventos: clonalidad comprobada, un proceso reactivo a una infección viral, una proliferación y daño mediados por citocinas. El diagnóstico es histopatológico con la demostración de gránulos de Birbeck o la positividad para CD1a. Afecta pacientes de cualquier edad y se manifiesta como una lesión osteolítica única o hasta como una enfermedad sistémica. El tratamiento es la resección quirúrgica, la radioterapia o la quimioterapia. El pronóstico varía de acuerdo a la presentación clínica. Las secuelas son raras. Los criterios de Lahey (disfunciones hematológica, hepática o pulmonar) se han usado como criterios pronósticos.

Palabras clave: Criterios de Lahey, histiocitosis de células de Langerhans, gránulos de Birbeck, lesión osteolítica, quimioterapia, radioterapia.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) was described in the XIX century. Various events on its original pathogenesis have been explored, principally clonal proliferation, a cytokine-mediated damaged reactive process following a viral infection. Diagnosis is based on histopathologic studies by the presence of Birbeck granules or CD1a positivity. LCH occurs at any age; it may present as a single osteolytic lesion or as a systemic disease. Treatment is based on surgical resection, radiotherapy or chemotherapy. The outcome varies depending on the clinical presentation of the disease. Sequelae are rare. Lahey criteria (hematologic, hepatic or pulmonary dysfunction) have been used as prognostic factors.

Key words: Lahey criteria, Langerhans cell histiocytosis, Birbeck granules, osteolytic lesions, chemotherapy, radiotherapy.

DEFINICIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) describe a un grupo de enfermedades caracterizado por la proliferación clonal en un tejido, de células con rasgos similares a las células de Langerhans de la epidermis.¹

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La HCL fue descrita en 1893 por Alfred Hand, residente del Hospital de Niños en Filadelfia en un niño

* Adscrito al Departamento de Patología.

** Jefa de Residentes.

*** Adscrito al Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado. Departamento de Patología. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México DF 04530. E-mail: rrj60@hotmail.com

Recibido: febrero, 2001. Aceptado: mayo, 2001.

de tres años con exoftalmos, poliuria, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y destrucción ósea.^{2,3} Se tituló "poliuria y tuberculosis". Años después, el mismo Hand planteó que la causa era probablemente neoplásica.^{2,3} Schuller en 1915 y Christian en 1920 también describieron las lesiones osteolíticas y afección de las encías. Desde entonces ha existido confusión acerca de la historia natural de la enfermedad y de su fisiopatología.⁴ En 1924 Letterer y en 1933 Siwe usaron el término reticuloendoteliosis refiriéndose a la forma grave caracterizada por fiebre, alteraciones dermatológicas como seborrea, pápulas y lesiones purpúricas por trombocitopenia (figura 1), otitis media purulenta, linfadenopatías y hepato-esplenomegalia con afectación sistémica y evolución progresiva fulminante hacia la muerte a edad temprana. El peor pronóstico lo observaron en menores de seis meses, con lesiones viscerales y mínima afección ósea. Las autopsias de estos casos mostraron infiltración tisular difusa de histiocitos especialmente en hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón y hueso.⁵⁻⁷



Figura 1. Lesiones dermatológicas papulares con centro activo en tronco y descamativas en axila, en un paciente con histiocitosis de células de Langerhans aguda diseminada (Cortesía del Departamento de Dermatología, INP).

En 1941, Sidney Farber notó la similitud del infiltrado celular en estas patologías. En 1940 Lichtenstein y Jaffe presentaron dos pacientes con lesiones líticas similares formadas por histiocitos y un denso infiltrado de eosinófilos denominado granuloma eosinofílico del hueso. Las lesiones óseas se hallaban preferentemente en cráneo, fémur, costillas, vértebras y mandíbula. Los síntomas principales eran dolor e inflamación. También se presentaban fracturas, problemas dentales y otitis media.⁸ En 1953 Lichtenstein reunió al granuloma eosinofílico (caracterizado por HCL óseo solitario o múltiple), a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian (caracterizada por lesiones óseas, exoftalmos y diabetes insípida) y a la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe (HCL multi-orgánica generalmente en edad temprana) en una entidad patológica denominada histiocitosis X⁷ (la X por lo desconocido de su origen). En 1973, Christian Nezelof finalmente propone a la célula de Langerhans como el origen de la HCL⁹ y sustituye el término histiocitosis X por histiocitosis de células de Langerhans.

Cuadro 1. Clasificación de Ekert y Campbell, 1966

- Grupo A. Enfermedad localizada en un hueso.
- Grupo B. Enfermedad que afecta varios huesos.
- Grupo C. Enfermedad con afectación de uno o varios huesos y además piel, hígado, bazo, ganglio o ambos.
- Grupo D. Enfermedad que afecta únicamente piel, hígado, bazo, ganglio o ambos, sin lesiones óseas.

CLASIFICACIÓN

En 1966 Ekert y Campbell propusieron una escala clínica que permitió sistematizar los casos de histiocitosis X y evitar los epónimos (cuadro 1).¹⁰

En 1987 el Grupo Internacional de la Sociedad Histiocítica creó una nueva clasificación útil para el diagnóstico y tratamiento.¹¹ Se describieron tres tipos:^{12,13}

En el Tipo I están involucradas las CL; en el II se ven afectadas células no necesariamente de Langerhans; el tipo III comprende las histiocitosis malignas. Pritchard propuso un tipo adicional donde el término linfoma histiocítico con su contradicción intrínseca se elimina y las formas localizadas a piel (en general vistas por los dermatólogos) se encuentran en la histiocitosis clase II.¹⁴

En la HCL tipo I se observan células de Langerhans caracterizadas por núcleo hendido y gránulos de Birbeck visibles en el microscopio electrónico (figuras 2 y 3); dichas células expresan antígeno glicoproteico de superficie celular conocido como CD-1a y proteína S-100. Además, las células de Langer-



Figura 2. Célula de Langerhans en epidermis. El núcleo exhibe plegamientos y en el citoplasma se observan cuatro gránulos de Birbeck, resaltados en el recuadro. Micrografía electrónica X7000. Recuadro X14000.

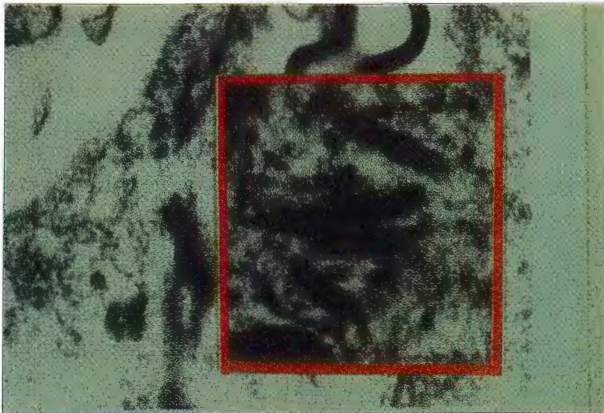


Figura 3. Gránulos de Birbeck amplificados de apariencia tubular; en realidad son discoides. Nótese la línea estriada central. Micrografía electrónica X14000.

hans están en un ambiente de células que varían en proporción con eosinófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas, en menor medida linfocitos y células plasmáticas. El mecanismo de lesión es una estimulación anormal de las células procesadoras de antígenos en forma descontrolada mediada por citocinas. El Grupo de Estudio Internacional de Linfomas¹⁵ admite una forma de enfermedad denominada Tumor de Células de Langerhans basada en 26 casos estudiados con edad media de 36 años y frecuente afección extraganglionar; 73% tuvo gránulos de Birbeck. Se halló una escala ascendente de atipia citológica, desde casos sin atipia hasta caracteres citológicos francamente malignos, el denominado sarcoma de células de Langerhans (antes denominado histiocitosis de células de Langerhans maligna). Se encontró enfermedad diseminada y pronóstico ominoso, correlacionado con el incremento de atipia en estos casos, a diferencia de la afección de la forma habitual.¹⁵ La linfocitosis hemofagocítica (tipo II) se considera con infección asociada a síndromes hemofagocíticos, linfocitosis familiar, etc. Existe morfología normal de macrófagos reactivos con hemofagocitosis prominente. Hay alteración de todo el sistema fagocítico mononuclear. Se considera que el mecanismo fisiopatológico es una reacción histiocitaria secundaria a una estimulación antigénica descontrolada o desconocida debido a un proceso infeccioso. Con la eritrofagocitosis se reflejan antígenos extraños absorbidos por los eritrocitos o activación de macrófagos por exceso de produc-

ción de linfocinas causada por una inmunoregulación anormal. Aunque la eritrofagocitosis es el rasgo más saliente se observa también fagocitosis de otros elementos y formas sanguíneas, lo que justifica el término hemofagocitosis.

Los trastornos histiocíticos malignos (tipo III) son patologías malignas con proliferación celular neoplásica de células que exhiben características de macrófagos; la proliferación puede ser localizada o sistémica. El mecanismo es una proliferación clonal autónoma descontrolada.

Otros síndromes histiocíticos son la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman), los xantogranulomas y el reticulo-histiocitoma.

Este sistema de clasificación es histomorfológico ya que en la actualidad el diagnóstico definitivo se realiza con un estudio histopatológico apoyado en datos de inmunohistoquímica o microscopía electrónica. Los niveles de confianza diagnóstica dependen del diagnóstico histopatológico.

El diagnóstico presunto se realiza por microscopía de luz y se vuelve más preciso cuando además se encuentran positivas las tinciones con ATP-asa, con la proteína S-100, con la α -D-mansidasa y la lectina del cacahuete. Por último, el diagnóstico definitivo sólo se puede establecer cuando se encuentran gránulos de Birbeck dentro de las células en el estudio ultraestructural o positividad para los anticuerpos CD1a por inmunohistoquímica (figura 4).

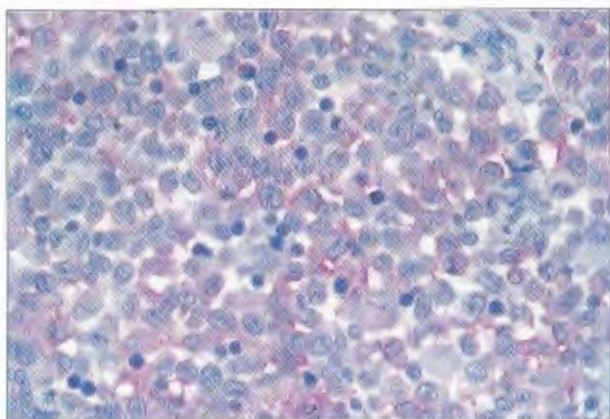


Figura 4. Células de Langerhans patológicas con núcleos que exhiben invaginación nuclear y moderado citoplasma. La tinción en rojo de la membrana citoplásmica corresponde a la presencia de la glicoproteína CD1a. Inmunohistoquímica 40x.

A partir de esto el estudio de la presentación clínica se simplificó; sin embargo, continúa siendo una enfermedad que ha sido abordada por varias especialidades como la inmunología, la oncología y la dermatología entre otras.

En 1997 la Sociedad del Histiocito¹⁶ revisó este esquema y decide antes de dividir los casos de acuerdo a su presentación clínica, en dos categorías: la primera abarca las de histiocitosis no malignas y la segunda las malignas. En las malignas se hallan la leucemia monocítica, el sarcoma monocítico y el sarcoma histiocítico. Del sarcoma histiocítico existen dos fenotipos refinados por inmunohistoquímica y ultraestructura: fenotipo de células dendríticas foliculares y fenotipo macrófago. El Grupo de Estudio Internacional de Linfomas admite una forma adicional denominada sarcoma/tumor de células dendríticas interdigitantes con muy baja mortalidad.

La histiocitosis cefálica benigna y el xantogranuloma juvenil antes pertenecían a la clase II y ahora se reubican juntos con las HCL (aunque los dermatopatólogos las clasifican como formas de histiocitosis no Langerhans) y la afección a células dendríticas como alteraciones de conducta biológica diversa. La clasificación vigente se presenta en el cuadro 2.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La frecuencia de la HCL es de 2 a 5 por cada millón de habitantes por año.¹⁷ Se puede presentar desde edades muy tempranas hasta la vejez; la frecuencia más alta es entre el primero y cuarto año de vida. Esta patología está probablemente subdiagnosticada ya que muchos pacientes pueden ser asintomáticos. La mayoría de los informes refieren que no existe predilección por sexo; sin embargo, algunos señalan que predomina el sexo masculino.^{12,16} La presentación clínica es variable; va desde una lesión osteolítica simple hasta un compromiso orgánico importante.¹⁸⁻²⁰ Las enfermedades localizadas, en general se manifiestan después de los cinco años mientras que las sistémicas lo hacen antes. No existe predilección geográfica o climática.¹⁶ Los órganos afectados en orden de frecuencia son los huesos en 80%, la piel en 60%, el hígado, bazo y ganglios en 33% y la médula ósea en 30%.²¹ Otros son pulmón (25%), órbitas (exoftalmos) (25%), gingivostomatitis (20%), diabetes

Cuadro 2. Clasificación de la Sociedad del Histiocito 1997 (modificada)

-
1. Enfermedades con comportamiento biológico variado
 - Enfermedades que afectan las células dendríticas HCL
 - Xantogranuloma juvenil y enfermedades asociadas
 - Histiocitomas solitarios con fenotipo compatible con células dendríticas
 - Enfermedades secundarias a células dendríticas
 - Enfermedad que afecta a los macrófagos
 - Síndromes hemofagocíticos
 - Linfocitosis hemofagocítica primaria o familiar
 - Linfocitosis hemofagocítica secundaria no familiar
 - Síndrome hemofagocítico asociado a infección
 - Síndrome hemofagocítico asociado a neoplasia
 - Enfermedad de Rosai Dorfman (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva)
 - Histiocitoma solitario con fenotipo macrófago
 - Reticuloendoteliosis multicéntrica
 - Histiocitoma generalizado eruptivo
 2. Enfermedades malignas
 - Leucemia monocítica
 - Sarcoma monocítico
 - Sarcoma / tumor histiocítico
 - Con inmunofenotipo de células dendríticas foliculares o interdigitantes
 - Con fenotipo de macrófago (tumor maligno histiocítico verdadero)
-

insípida (15%), infiltración a sistema nervioso central (5%), enteropatía perdedora de proteínas (5%), atresia biliar (5%), síndrome de vena cava superior (5%).

ETIOLOGÍA

La célula patognomónica es la célula de Langerhans (CL) patológica similar a la célula dendrítica de la epidermis;²² la CL fue descrita por Langerhans en 1868. En 1924 Aschoff la incluyó en el sistema fagocítico mononuclear. Nezelof, en 1973 describió la similitud de las células de la HCL con las CL que son células procesadoras de antígenos. Se identificaron en tejidos normales como piel, mucosa bucal y vaginal, tráquea, bronquios, bronquiolos, intersticio pulmonar, timo, vasos sanguíneos y nódulos linfáticos. Estas células tenían nula actividad fagocítica *in vivo* y poca *in vitro*.⁸

Dependiendo de la histología existen datos pronósticos favorables y desfavorables de acuerdo con los parámetros de Newton y Hamoudi,²³ que hoy día son casi obsoletos ya que no se ha demostrado reproducibilidad. En el denominado tumor de células de Langerhans des-

crito anteriormente, el Grupo de Estudio de Linfomas propone una clasificación histopatológica con escala ascendente de atipia ligado a un pronóstico ominoso.¹⁵

Las teorías sobre etiología y patogénesis de esta entidad son múltiples y ninguna satisface plenamente su origen.²⁴ La proliferación no organizada de células de Langerhans, además de una proliferación monoclonal, apoya un origen neoplásico.^{22,25,26} Esta monoclonalidad se ha demostrado en enfermedad local y multisistémica.

Por otro lado, se han descrito algunos virus como probable causa: Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, adenovirus, citomegalovirus, parvovirus y herpes simple. Estas asociaciones son estadísticas ya que no se ha demostrado una relación causa-efecto.^{24,27,28} Por ejemplo, se ha demostrado la presencia de herpes virus tipo 6 en la mayoría de las biopsias con lesión ósea única o afección sistémica, lo que no indica una relación causal.²⁹ En los aspectos genéticos de la etiología, la información es escasa.^{16,30} Algunos estudios señalan que la HCL no es una enfermedad genética; sin embargo, recientemente se han encontrado familias con más de un miembro afectado. Además existen gemelos monocigóticos con HCL, lo que sugiere que puede existir una mutación cromosómica somática.³⁰ La frecuencia de HCL familiar es de menos del 2%.¹⁶ Múltiples estudios demuestran la clonalidad y señalan que la HCL es el resultado de la proliferación desordenada de una sola célula. Esto no significa necesariamente que se trata de una enfermedad maligna. Recientemente se describió una translocación t(7;12) en un paciente con HCL.¹⁶ Esto es probable que involucre el gen *tel* en el cromosoma 12, que puede tener un papel importante en el desarrollo de enfermedades malignas linfoides y mieloides. Finalmente, el aspecto inmunológico como única causa, nunca se ha demostrado.^{31,34} Existe un consenso en que existen defectos inmunológicos como actividad disminuida de los linfocitos T supresores, aumento en la síntesis de inmunoglobulinas y disminución de la actividad tímica. Las lesiones óseas han demostrado tener cantidades elevadas de interleucina 1 y prostaglandina E2.³⁵ Asimismo, se ha observado que las CL patológicas tienen receptores para interleucina 2 y expresan gamma interferón a diferencia de las células sanas. También se ha observado aumento del factor de necrosis tumoral que pudiera ser responsable de síntomas como la fiebre, la lisis ósea, la disfunción hematológica y hepática.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HCL depende de su extensión, del número de órganos afectados y de la repercusión clínica. En casos de lesión dermatológica única, puede no ser necesario el tratamiento, ya que en ocasiones remiten espontáneamente; tradicionalmente la forma neonatal que se presenta únicamente en piel es autolimitada (enfermedad de Hashimoto-Pritzker).

Se pueden aplicar esteroides tópicos, mostaza nitrogenada tópica o radiación y finalmente quimioterapia si fallan otros tratamientos.³⁶ Se recurre al tratamiento quirúrgico en lesiones óseas y las indicaciones son: deformidad, crecimiento óseo, fracturas, pérdida de la audición (en caso de afección del hueso temporal), pérdida de los dientes (con enfermedad mandibular o maxilar). Se han usado esteroides intralesionales como terapia adyuvante. La radiación a bajas dosis se utiliza cuando han fallado otras medidas.

Para el tratamiento sistémico, se ha utilizado una gran variedad de fármacos: esteroides, agentes alquilantes, y alcaloides de la Vinca con resultados variables. Esto refleja los cambios de los conceptos a lo largo de casi 50 años. Hace 15 años se llegó a tratar con antibióticos cuando los estudios de causalidad infectológica estaban en auge. Entre 1960 y 1970 se apoyó más la causa neoplásica, por lo que se usaron agentes citotóxicos únicos o combinados. Durante la década de los años 80 se descubrieron los aspectos inmunológicos y se usaron inmunomoduladores. Finalmente en la década de los años 90 se analizó el papel de las citocinas y se descubrió que las células de la HCL mostraban clonalidad. Existen publicaciones sobre trasplante de hígado con mejoría de la sintomatología.³⁷

En caso de infiltración ganglionar se tendrá que utilizar quimioterapia. En cambio, la enfermedad generalizada requiere tratamiento sistémico agresivo.³⁸ La Sociedad del Histiocito unificó los criterios y estableció un protocolo de tratamiento basado en etopósido, vinblastina y prednisona por un período de 24 semanas. En 1996 se diseñó un protocolo para comparar el efecto de la prednisona oral con el de vinblastina con o sin adición de etopósido. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo tenían buena

respuesta con el tratamiento mínimo. Se han utilizado también en casos resistentes, ciclosporina A, 6 mercaptopurina, etc. Se encuentran en fase experimental la 2-chlorodeoxyadenosina, la terapia monoclonal y los inhibidores de citocinas. En 1987, Jacobson publica la utilidad del alfa-interferón en el tratamiento de la HCL. En 1994, Kelly y Pritchard usaron anticuerpos monoclonales contra la CD1 sin resultados concluyentes.¹⁴

En esta enfermedad debe hacerse una clasificación muy minuciosa para hablar del pronóstico a fin de no emplear quimioterapia en pacientes que no lo requieran.³⁹

En casos con diabetes insípida se utiliza desmopresina. No se ha establecido el efecto del tratamiento de la HCL sistémica en la aparición o progresión de ésta. Recientemente se ha propuesto cambiar la conducta y no tratar en la misma forma a todos los pacientes con sintomatología neurológica, pues se han descrito dos mecanismos que producen estos síntomas: infiltración histiocítica o atrofia y desmielinización. En el segundo mecanismo ningún síntoma cambiará con el tratamiento.³⁹

CRITERIOS PRONÓSTICOS

En 1962 Lahey propuso una escala de afección visceral y de la diseminación de la enfermedad con relación al pronóstico; posteriormente en 1975 y 1981 hizo estudios reafirmando la utilidad del análisis de los factores pronósticos en HCL⁴⁰⁻⁴² (cuadro 3).

Es importante mencionar que esta clasificación tenía la intención de unificar criterios alrededor del mundo con fines de investigación y para uso clínico. Después, Egeler y D'Angio sugirieron las divisiones de la HCL en local y sistémica y en dos grupos: con o sin afección sistémica. El problema de esta clasificación es que la mayoría de los pacientes pertenecen a grupos de alto riesgo.³⁶ Willis y cols. hicieron otra clasificación pronóstica en base a la presentación clínica como el compromiso a piel, la enfermedad monostótica, poliestótica o multisistémica.⁴³⁻⁴⁴ Hasta ahora la clasificación pronóstica de Lahey sigue vigente.

La mortalidad de la HCL generalizada en pacientes con riesgo elevado es alta (80%), en contraste

Cuadro 3. Criterios de Lahey, 1981

Disfunción hematopoyética
• anemia (hemoglobina Hb < 10 sin datos de ferropenia o infección.
• leucopenia (leucocitos < 4000 cel/mm ³)
• neutropenia (neutrófilos totales < 1,500 cel/mm ³)
• trombocitopenia (plaquetas < 100 mil/mm ³)
Disfunción hepática
• hipoproteinemia (proteínas totales < 5.5 g/dL o albúmina < 2.5 g/dL)
• edema
• ascitis, heparbilirrubinemia (bilirrubina total > 1.5 g/dL no atribuible a hemólisis) o ambos
Disfunción pulmonar
• taquipnea (frecuencia respiratoria arriba del percentil 50 para la edad)
• disnea (datos de dificultad respiratoria)
• cianosis
• tos
• neumotórax
• derrame pleural

con la evolución favorable de la enfermedad localizada.²¹ La edad, los órganos afectados al momento del diagnóstico y el patrón histológico son también factores pronósticos. La edad mayor de un año es de buen pronóstico así como la ausencia de disfunciones y el patrón histológico con fibrosis y necrosis.

SECUELAS Y SEGUIMIENTO

Las secuelas y la supervivencia dependen de la historia natural de la enfermedad. Se han señalado secuelas a largo plazo en 33 a 50% de los casos. Las complicaciones pueden ser problemas intelectuales, síntomas neurológicos, alteraciones endocrinológicas, diabetes insípida, talla baja o problemas ortopédicos. La diabetes insípida varía de 10 a 36%. En San Francisco se realizó un estudio retrospectivo acerca de las secuelas; se halló que más de la mitad de los pacientes, incluso aquellos con enfermedad localizada las desarrollaban. Esto obliga a una vigilancia a largo plazo y prevención de la progresión de la enfermedad. Existen informes de segundas neoplasias como las leucemias.¹⁷

En 1980 Ramírez-Mayans⁴⁵ revisó 31 casos entre 1970 y 1977 usando la escala de Ekert y Campbell; encontró que la mayoría pertenecía al grupo C (64%) y la mortalidad fue de 51%.

En 1988 Rivera-Luna revisa 124 casos de HCL,⁴⁶ encontró que la edad de inicio era antes del año de edad, que la máxima frecuencia era entre uno y tres años y que la relación hombre-mujer era de 1 a 1.1. Las manifestaciones clínicas principales fueron las lesiones líticas en 59%, el daño a piel en 54%, la hepatomegalia en 50%, la esplenomegalia en 37%, etc. El diagnóstico siempre se hizo por biopsia. Los principales factores pronósticos de mortalidad fueron la disfunción pulmonar en 76%, la afección hepática en 64% y la afección hematológica en 50%. La mortalidad fue de 21%. Todos los pacientes con enfermedad generalizada se trataron con quimioterapia. La supervivencia fue de 63% a diez años. En 1996 este mismo autor publicó otro trabajo en 55 niños menores de dos años que se dividieron en cuatro grupos por la edad.⁴⁷ El primero de 0 a seis meses, el segundo de siete a 12 meses, el tercero de 13 a 18 meses y el cuarto de 19 a 24 meses. También se clasificaron con los criterios de Lahey. No hubo diferencia significativa en el pronóstico en los diferentes grupos de edad; sin embargo, la mortalidad en menores de seis meses fue de 81%. La presencia de disfunción orgánica se relacionó con la mortalidad. Específicamente la trombocitopenia y la disfunción respiratoria tuvieron alto índice de pronóstico fatal. Fueron factores pronósticos desfavorables la edad al momento del diagnóstico, la disfunción orgánica, la respuesta al tratamiento convencional, las complicaciones y las secuelas tardías.

En 1997 Esparza, Arias y Ridaura revisaron 24 casos de autopsia en HCL entre 1971 y 1995. Encontraron en general los mismos datos de presentación clínica; es interesante que de estos casos, nueve murieron sin haber recibido quimioterapia.⁴⁸

El pronóstico de los pacientes con enfermedad sistémica ha mejorado enormemente con el uso de regímenes citotóxicos mencionados. Un principio elemental ha sido minimizar el uso de agentes tóxicos para pacientes con características de buen pronóstico. La identificación precisa de la naturaleza y fuentes celulares de citocinas, cambios en la remisión y exacerbación de la enfermedad y efectos de la terapia deben ser objetivos importantes para nuevos estudios. Dichos análisis deben llevar a la implementación estratégica de modificadores de la respuesta

biológica con otras modalidades de tratamiento en HCL como los antagonistas específicos de citocinas, una vez que conozcamos el mecanismo específico de daño por dichas moléculas.

Agradecimiento

Al Teniente Rafael Antuna y al Sr. Nicolás Olivares por su excelente asistencia técnica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hand A. Defects of membranous bone, exophthalmos and poliuria in childhood: is it a dyspituitarism? *Am J Med Sci* 1921;62:509.
2. Hand A Jr. Poliuria and tuberculosis. *Arch Pediatr* 1893;10:673.
3. Christian HA. Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus: an unusual syndrome of dyspituitarism. *Med Clin North Am* 1920;3:849.
4. Schüller A. Über eigenartige shadeleddefekte in Jugendalter. *Fortsch.greb Rontgenstrahlen* 1915;23:12.
5. Siwe SA. Die Retikuloendoteliose: ein neues Krankheitsbild unter den hepatosplenomegalien. *Zeitschr Kinderheilkunde* 1993;55:212.
6. Lichtenstein L. Histiocytosis X (eosinophilic granuloma of bone Letterer Siwe disease and Schüller Christian disease) ad related manifestations of single nosologic entity. *Arch Path* 1953;56:84.
7. Oberman HA. Idiopathic histiocytosis: a clinico-pathology study of forty cases and review of literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer Siwe disease. *Pediatrics* 1961;28:307-8.
8. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X, histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973;18:365.
9. Ladisch S, Jaffe E. The Histiocytosis. En: Pizzo P, Poplack D, Ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. JB Lippincott Co. 2nd Ed. Philadelphia 1993;pp617-31.
10. Ekert H, Campbell PE. Histiocytosis X. *Aust Pediatr J* 1996;2:139.
11. Writing Group of Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
12. Egeler RM, D'Angio G, Ed. Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clin North Am* 1998;12:213-482.
13. Ben-Ezra J, Bailey A, Azurri N, *et al*. Malignant histiocytosis X. *Cancer* 1991;68:1050-60.
14. Pritchard J, Beverley PCL, Chu A, *et al*. The proceedings of the Nikolas symposia on the histiocytoses 1989-1993. *Br J Cancer* 1994;70(supplXXIII):S1-S3.
15. Grogan T. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: A new approach from the International Lymphoma Study Group. *Mod Pathol* 2000;13:361.
16. Huang F, Arceci R. The histiocytosis of infancy. *Semin Perintol* 1999;23:319-31.
17. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.

18. Lipton JM. The pathogenesis, diagnosis and treatment of histiocytosis syndromes. *Pediatr Dermatol* 1983;1:112-20.
19. Devaney K, Putzi M, Ferlito A, Rinaldo A. Head and neck Langerhans cell histiocytosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:526-32.
20. Nezelof CH. Disseminated histiocytosis X. *Cancer* 1979;5:1824-38.
21. Leal C. Síndromes histiocíticos. En: Rivera-Luna R, Ed. *Diagnóstico del niño con cáncer*. Mosby España, 1994;pp169-76.
22. Willman C, Busque L, Griffith B, Favra B, McClain K, Duncan M, Gilliland D. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994;343:154-60.
23. Newton WA, Hamoudi AB. Histiocytosis: an histiocytic classification with clinical correlation. *Perspect Pediatr Pathol* 1973;1:251-2.
24. McClain K, Jin H, Grasic V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: lack of viral etiology. *Am J Hematol* 1994;70S:5-20.
25. Yu RC, Chu C, Buluwela L. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994;343:767-8.
26. Egeler RM. Clonality in Langerhans' cell histiocytosis (is the two-hit hypothesis applicable?) *Br Med J* 1995;310:804-5.
27. McClain K, Weiss RA. Viruses and Langerhans cell histiocytosis: is there a link? *Br J Cancer* 1994;70(suppl XXIII):S34-S36.
28. Mierau GW, Willis EJ, Steele PO. Ultrastructure studies in Langerhans cell histiocytosis: a search for evidence of viral etiology. *Pediatr Pathol* 1994;14:895-904.
29. Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, Stockert S, Wilson H, Clark J, Weston W, Brice S. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993;101:642-5.
30. Arico M, Nichols K, Whitlock J, *et al*. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Hematol* 1999;107:883-8.
31. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmidtt D, Bancgereau J. GM-CSF and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992;360:258-61.
32. Yu RCH, Morris JF, Pritchard J, Chu TC. Defective alloantigen-presenting capacity of Langerhans cell histiocytosis cells. *Arch Dis Child* 1992;67:1370-2.
33. Yu RC, Alaibac M, Chu AC. Functional defects in cells involved in Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol Res* 1995;287:627-31.
34. DeGraaf JH, Tammings RYJ, Kamps WA, Timens W. Langerhans' cell histiocytosis: expression of leukocyte cellular adhesion molecules suggests abnormal homing and differentiation. *Am J Pathol* 1994;144:466-72.
35. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1998;12:395-6.
36. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
37. Melendez H, Dhawan A, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton N, Pritchard J, Mowat A. Liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis-case report and literature review. *Transplantation* 1996;62:1167-71.
38. Brenner M. Current status of gene transfer into haemopoietic progenitor cell: applications to Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer* 1994;(SupplXXIII):S58-S60.
39. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognosis factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol* 2000;15:150-6.
40. Lahey ME. Histiocytosis X an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975;87:184-9.
41. Lahey ME. Prognosis in reticuloendoteliosis in children. *J Pediatr* 1962;60:664-71.
42. Lahey ME. Prognostic factors in histiocytosis X. *Am J Hematol Oncol* 1981;3:57-9.
43. Willis B, Ablin A, Winberg V, Zoger S, Wara W, Matthay K. Disease course and late sequelae of Langerhans cell histiocytosis: 25 year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* 1996;14:2073-6.
44. Broadbent V. Favourable prognostic features in histiocytosis X: Bone involvement and absence of skin disease. *Arch Dis Child* 1986;61:1219-21.
45. Ramirez Mayans. Histiocitosis X en la infancia. Clasificación, aspectos clínicos y procedimientos diagnósticos. *Acta Pediatr Mex* 1980;1:66-9.
46. Rivera-Luna R, Martínez-Guerra G, Altamirano-Alvarez E, Martínez-Avalos A, Cárdenas-Cardós R, Ayon-Cárdenas A, Ruiz-Maldonado R, López-Corella E. Langerhans cell histiocytosis: clinical experience with 124 patients. *Pediatr Dermatol* 1988;5:145-50.
47. Rivera-Luna R, Alter-Molchadsky N, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Guerra G. Langerhans cell histiocytosis in children under 2 years of age. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:334-43.
48. Esparza R, Arias E. Histiocitosis X, revisión clínico patológica de 24 casos de autopsia pediátrica. Tesis de pediatría médica. Instituto Nacional de Pediatría. 1997 WH650E77h.