UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

HISTIOCITOSIS X
1967-1977 HOSPITAL ROOSEVELT

MARIO EDUARDO PEÑA ARDON

Guatemala, Junio de 1977

PLAN DE TESIS

1. **INTRODUCCION**
2. **OBJETIVOS**
3. **MATERIALES Y METODOS**
4. **DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD**
   - a) Definición
   - b) Etiología
   - c) Patogenia
   - d) Manifestaciones Clínicas
   - e) Diagnóstico de Laboratorio
     - e.1 Químico
     - e.2 Histopatológico
     - e.3 Radiológico
   - f) Tratamiento
   - g) Pronóstico
5. **RESULTADOS**
6. **DISCUSION**
7. **CONCLUSIONES**
8. **BIBLIOGRAFIA**

I. INTRODUCCION

Fue lo extraño, lo poco común lo que me impulsó a investigar acerca de esta enfermedad, los resultados, que expongo en este trabajo, espero que estimulen a otros estudiantes para que se preocupen por este tipo de entidades y más aún, por las más "conocidas" que por verlas a diario consideramos que ya no hay nada nuevo en ellas y por lo tanto que no debemos estudiarlas más.

Es penoso saber que desconocemos que sucedió con pacientes que pueden haber muerto sin que nosotros hiciésemos nada al respecto (aún y aunque por la evolución de su enfermedad diésemos sólo consuelo).

Pareciera que las puertas de nuestro hospital son un muro trás el cual los seres que nos buscan solicitando ayuda viven y mueren sin que nosotros nos enteremos (hasta que traspasan esas puertas), deben existir excepciones pero estas no deben conformarnos y el muro debe caer para poder ver la responsabilidad que tenemos con el presente y el futuro de nuestros conciudadanos.

2. OBJETIVOS

2.1 Revisar y dar a conocer lo escrito acerca de la enfermedad en la literatura médica.

2.2 Establecer una clasificación de la enfermedad, que a la vez que tenga fines pronósticos, sirva para ofrecer un mejor tratamiento en nuestro país.

2.3 Ofrecer tratamiento a un grupo de pacientes actualmente afectados en el Hospital Roosevelt y seguirlos para presentar los resultados obtenidos, en posteriores trabajos.

2.4 Comentar la alta incidencia de esta enfermedad en el presente año en el Hospital Roosevelt, en el Departamento de Pediatría.

2.5 Comparar la incidencia actual con la observada en el Hospital Roosevelt durante los años de 1967 a 1976, en base a la revisión de diagnósticos histopatológicos.

3. MATERIALES Y METODOS

3.1 MATERIALES

Se revisaron los libros y revistas de literatura médica en inglés y español, las fichas clínicopatológicas del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, las placas radiológicas de los casos revisados, y los informes histopatológicos y protocolos de autopsias de los años 1967 a 1976 del mismo hospital.

3.2 METODOS

Se revisó la literatura realizando un resumen de lo más importante y reciente; luego se resumieron los hallazgos clinicopatológicos de las fichas clínicas revisadas, se agruparon los datos para correlacionar los hallazgos en cada uno de los pacientes y compararlos entre sí.

Se realizaron consultas al Departamento de Radiología del Hospital Roosevelt, para confirmar diagnósticos de anomalías óseas en diferentes pacientes.

Se revisaron los informes histopatológicos (aproximadamente 45,000) para determinar la frecuencia con que se diagnosticó la enfermedad durante los años 1967 a 1976, en el Departamento de Patología del Hospital Roosevelt.

Obtenidos los datos se compararon la forma de diagnóstico y el tratamiento según literatura mundial, con el ofrecido a los pacientes del Hospital Roosevelt.

Por último se utilizó el punteo establecido por Lahey (10) para dar un pronóstico a los pacientes recientemente diagnosticados.

4. DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

4.a DEFINICION

En 1953, Lichtenstein (1) agrupó al granuloma eosinofílico, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe bajo el término "Histiocitosis X", basándose en que la alteración básica de las tres condiciones es una proliferación de histiocitos y que se desconoce su etiología.

Oberman (2) en 1961 realiza una revisión de literatura, encontrando que en 1893, Hand describe el caso de un niño de 3 años con poliuria, hepatoesplenomegalia, petequias cutáneas, exoftalmos y lesiones óseas destructivas, pensando que era tuberculosis. Doce años después Kay presentó un niño de 7 años con exoftalmos, poliuria y lesiones líticas en el cráneo. Schüller reporta una niña de 5 años con lesiones líticas "en forma de mapa" en el fémur, hueso ilíaco y cráneo, que además presentaba exoftalmos y diabetes insípida. Debido a una supuesta hipofunción pituitaria lo llamó "disostosis hipofisiaria". También describió un niño de 16 años con similares hallazgos clínicos. Para completar la tríada bien conocida, Christian reporta una niña de 5 años con defectos óseos, exoftalmos y diabetes insípida en 1920, creyendo que se trataba de dispituitarismo.

En 1925 Thompson y compañeros presentaron los primeros datos de necrópsia describiendo las células conteniendo lípidos.

Rowland en 1928 reportó dos nuevos casos y consideró que el síndrome clínico se debía primariamente a disturbios en el metabolismo de los lípidos. Thaunhauser en 1947 demostró lo contrario.

Lichtenstein y Jaffe en 1940 utilizaron el término de "granuloma eosinofílico del hueso" al reportar dos casos de lesiones líticas solitarias del hueso, consistiendo microscópicamente de agregados de células fagocíticas y colección prominentes de eosinófilos.

En 1936, Abt y Denenholz usaron el término "enfermedad de Letterer Siwe" posterior a los reportes de Letterer (1924) y Siwe (1933), listando como características de enfermedad: hepatoesplenomegalia, diátesis hemorrágica, linfoadenopatía, anemia y defectos óseos. Además, una hiperplasia reticuloendotelial generalizada con proliferaciones tumorales focales no lipídicas en bazo, hígado, nódulos linfáticos, piel, timo y médula ósea.

Posteriormente diversos autores trataron de demostrar que las tres condiciones eran manifestaciones de una misma identidad clínica, a lo que se oponen Siwe en 1949 y Otani en 1957, que creen que las tres condiciones presentan patrones enteramente diferentes, clínica y anatómicamente.

4.b ETIOLOGIA

Hasta la fecha no se ha podido demostrar la causa de esta enfermedad, pero se ha hecho mención de algunos factores que pueden tener relación causal.

En 1940, Otani y Ehrlich, al describir el "granuloma solitario del hueso" pensaron que el trauma era el factor inicial. En 1960, Ahnquist y Holyoke (3) mencionan a los virus de la poliomielitis y el de la gripe asiática, actuando sobre el feto, como causa posible de esta enfermedad.

4.c PATOGENIA

Desconociendo el factor causal se reconoce que las tres enfermedades (granuloma eosinofílico, Letterer Siwe y Hand-Schüller Christian) se caracterizan por una proliferación de histiocitos. Las células espumosas que contienen colesterol descritas en las tres entidades, y sobretodo en la enfermedad de H.S.C., no son resultado de un disturbio generalizado en el metabolismo del colesterol, pero representan ya sea una síntesis intracelular de colesterol aumentada, o bien una imbibición de colesterol desde tejido necrótico vecino (2).

La proliferación focal o difusa de histiocitos mononucleares en los diferentes órganos puede ser dada por células fusiformes delgadas que guardan semejanza con fibroblastos, o bien por células mononucleares redondas y grandes. Los núcleos tienden a ser vesiculosos y lobulados, con nucleólos patentes. Las células se presentan en masas y capas en las lesiones óseas descritas, en conglomerados en la piel y en forma difusa en órganos sólidos (bazo, hígado y ganglios), lo que causa las lesiones características de Histiocitosis x (6).

4.d MANIFESTACIONES CLINICAS

Por sus manifestaciones clínicas se clasifica actualmente así: (7)

1. Granuloma eosinofílico del hueso.
2. Enfermedad de Hand-Schüller-Christian.
3. Enfermedad de Letterer Siwe.
   a. Estadio moderado.
   b. Estadio severo.
4. Enfermedad atípica.

Aquí describiremos las primeras tres, ya que la cuarta entidad tiene manifestaciones características de las mismas, aunque se trata de una progresión extrema de la enfermedad en una sola área, tal como pulmones (con formación de quistes y/o neumotórax), ganglios linfáticos cervicales o el hígado. Hay daño del sistema nervioso central, pleocitosis del líquido espinal, leucopenia, linfocitosis y eosinofilia, alteraciones de las globulinas séricas y un curso fatal rápido que no es afectado por el tratamiento.

1. Granuloma Eosinofílico del Hueso

Se presenta usualmente de los cuatro a siete años, aunque se ha encontrado en cualquier edad y representa el 50o/o de diagnósticos de Histiositosis X. Se reconoce inicialmente como

4.e DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

4.e.1 QUIMICO

Los valores en suero, de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y proteínas totales son siempre normales. El colesterol sérico se ha encontrado elevado en un 28o/o de los pacientes (4) sin explicación aparente en el 14o/o de los mismos.

La anemia es un hallazgo constante, la cual se agrava con la progesión de la enfermedad. La anemia puede ser explicada ya sea por una baja en la formación de células rojas, o bien como consecuencia de pérdida sanguínea secundaria o trombocitopenia, o por un hiperesplenismo con aumento de la destrucción de las células rojas. Leucocitosis, reticulocitosis y trombocitopenia están constantemente presentes pero no son comunes a todos los pacientes.

4.e.2 HISTOPATOLOGICO

El diagnóstico definitivo se establece en base al estudio histológico de las lesiones de piel, hueso, médula ósea o de ganglios linfáticos. A continuación describimos los hallazgos anatomopatológicos en cada tipo de lesión:

a) Granuloma eosinofílico:

La lesión consiste sobre todo en la proliferación de histiocitos y eosinófilos; empieza en la médula del hueso pero gradualmente causa erosión de la corteza, de manera que ésta generalmente se ditala a nivel de la zona afectada. Suele haber zonas de necrosis y hemorragia. Los granulones pueden conservar su carácter inicial durante años; finalmente, en algunos focos se produce fibrosis, disminuyen los eosinófilos y los histiocitos tienden a convertirse en lipófagos (8).

b) Hand-Schüller-Christian:

La lesión es un granuloma histiocítico; los histiocitos contienen tanto colesterol que se transforman en células espumosas. Lichtenstein (1) opina que al principio los granulomas contienen poco colesterol y los eosinófilos son predominantes; la acumulación de lípidos sería cambio secundario tardío.

c) Letterer Siwe:

El cambio histológico principal consiste en proliferación histiocítica pura en todos los sitios retículo endoteliales de la economía; esto es: piel, bazo, hígado y ganglios linfáticos y por últimos huesos. Por lo regular los histiocitos no poseen lípidos y la infiltración linfocítica o eosinófila es escasa.

Según Oberman (2),, en los tres grupos de la enfermedad la lesión tisular básica es una proliferación de histiocitos. Los núcleos son vesiculares, lobulados o arriñonados, conteniendo nucleolos basofílicos pequeños, frecuentemente indistintos. Una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo conteniendo material fagocitado es evidente. Células gigantes multinucleadas, que representan fusiones histiocíticas son observadas a menudo.

En los primeros dos grupos hay aumento de eosinófilos en los tejidos, solos o en pequeños agregados, los que están superpuestos encima de las formaciones histiocíticas. Contrario a lo que se esperaría, según el mismo autor, la imagen histológica fue muy similar, habiendo diferencias solo en cuanto al sitio en que se encontró la lesión.

4.e.3 RADIOLOGICO

Las alteraciones óseas son de tipo destructivo, la parte esponjosa y la corteza son sustituidas por lesiones nodulares radiotransparentes, constituidas por células reticulares que originan sombras quísticas de rarefacción. La expansión de estos

granulomas en el interior de la cavidad medular de los huesos largos provoca a menudo su dilatación y da lugar a una atrofia interna por compresión de la corteza adyacente. En algunos casos pueden desarrollarse fracturas patológicas en la misma localización de estas lesiones. Es posible que el periostio suprayacente se vea estimulado y cause una producción ósea excesiva, que provoca un engrosamiento cortical regional. A veces se afecta uno o varios de los huesos del cráneo, columna vertebral, cintura escapular, costillas, pelvis y extremidades.

4.f TRATAMIENTO

En el granuloma eosinofílico está demostrado (4,10) que es de suma utilidad el tratamiento con radioterapia y curetaje de las lesiones obteniendo curaciones por arriba de un 80o/o de los casos. Einhorn, en la pediatría de Barnett (11), opina que el curetaje constituye una terapia definitiva y que los relapsos después de cirugía son extremadamente raros. Solo si las lesiones son numerosas, o si el tamaño o la localización no permiten el procedimiento quirúrgico se debe iniciar la radioterapia.

En la enfermedad de Hand-Schüller-Christian el tratamiento es de valor limitado. Se han utilizado la radioterapia, los esteroides adrenocorticales y compuestos antifólicos, solo o en combinación, pero los resultados son inconsistentes y frecuentemente temporales (11). Además se ha utilizado la vasopresina como terapia específica de la diabetes que complica la enfermedad. Usando esteroides en dosis grandes (8) por períodos cortos, se han obtenido remisiones que duran de 12 a 30 meses.

En la enfermedad de Letterer Siwe se han obtenido buenos resultados usando esteroides y sulfato de vinblastina combinados (4,13,3). Se han utilizado prednisona a razón de 3 mgr. por kg. por día por dos meses y luego 1.5 mgr. por kg. por día por uno y medio mes más y el sulfato de vinblastina iniciando con 0.1 mgr. por kg. de peso aumentando 0.05 mgr. por kg. hasta 0.3 mgr. por kg. (dosis semanales e incremento también semanales). Se han dado de 8 a 15 dosis semanales en total.

Además se han mencionado los siguientes medicamentos (4) en el tratamiento tanto del Hand-Schüller-Christian como del Letterer Siwe: aminopterina sódica, ciclofosfamida y methotrexate. Se debe tomar en cuenta el tratamiento con antibióticos cuando estos estén indicados por infecciones sobreagregadas.

Hertz & Hambrick (4) reporta en 1968 un caso de enfermedad de Letterer Siwe congénito que fue tratado con prednisona (5 mgr. por kg. por día por 6 semanas) y vincristina (de 0.075 mgr. por kg. hasta 0.150 mgr. por kg. una dosis semanal en 8 oportunidades) y que a los dos años de edad estaba completamente asintomático.

APENDICE

Vinblastina (VLB): Es un alcaloide obtenido de la vinca rósea. Dada a conocer en 1958 como vincalenkoblastine por Noble.

Su mecanismo de acción es desconocido pero se sabe que produce inhibición mitótica en las células humanas; el efecto citotóxico principal es la depresión de la médula ósea manifestada por leocopenia.

No se absorbe muy bien por vía oral (varía demasiado); por vía endoveniosa es rápidamente absorbida por el hígado y luego excretada por la bilis. el sulfato de vinblastina (velban) se presenta en ampollas conteniendo 10 mgr. de polvo seco, los cuales se conservan en refrigeración (después de prepararse) por 30 días. Efectos secundarios: el más común es la leocopenia, que debe obligar a interrumpir el tratamiento cuando los glóbulos blancos bajan de 3,000 por milímetro cúbico; puede haber manifestaciones neurológicas tales como depresión mental temporal, parestesias, pérdida de reflejos tendinosos profundos y más raramente, dolor de cabeza, convulsiones y psicosis; náuseas, vómitos y diarrea pueden encontrarse. La extravasación durante la inyección puede causar celulitis y flebitis (4).

4.g PRONOSTICO

Uno de los mejores trabajos al respecto es el de Lahey (10), que fue utilizado posteriormente por Lucaya (4) modificando los parámetros de puntuación que a continuación explicaremos: Lahey utilizó 69 casos de los hospitales John Hopkins, el Universitario Estatal de Iowa y el de Niños de Cincinnati, en una experiencia de más de 20 años; comparó sus casos con 110 más en 50 publicaciones. Encontró que existían ocho parámetros:

1. Lesiones óseas
2. Lesiones en piel
3. Lesiones en pulmón
4. Lesiones en hígado
5. Lesiones en bazo
6. Anemia y/o anormalidades de los glóbulos blancos
7. Lesiones en pituitaria
8. Trombocitopenia y/o lesiones hemorrágicas.

(Anemia se consideró cuando la hemoglobina bajaba de 10.5 gr.o/o y anormalidades de glóbulos blancos cuando eran menos de 3,000 por mm. cúbico o más de 14,000 por mm. cúbico).

Lahey dispuso dar un punto por cada parámetro que afectara a sus casos y determinó las siguientes posibilidades de mortalidad según los punteos totales: cuando fue de 1 o 2 puntos de 8 posibles la mortalidad es de cero o/o; esta se eleva a 35o/o cuando es de 3 o 4, a 57o/o con 5 o 6 y es de 100o/o cuando la enfermedad está muy diseminada. Lucaya utilizó un parámetro más, linfoadenopatía y otitis media (cuando existiere cualquiera de los dos se otorgó un punto más), encontrando los siguientes resultados: (tabla copiada literalmente de su trabajo).

Punteo	No. de Pacientes	Mortalidad	Secuelas	Normales
1-2	19	5o/o	20o/o	75o/o
3-4	7	14o/o	43o/o	43o/o
5-6	12	75o/o	25o/o	-------
7-9	4	100o/o	-------	-------

Estos resultados se pueden comparar con los de Lahey y demuestran nuevamente que el punteo por órganos y sistemas afectados es de efectiva utilidad en el pronóstico de Histiocitosis X.

Por otro lado Oberman (2) clasifica a la enfermedad en tres grupos: 1. Enfermedad confinada al hueso, 2. Lesiones en hueso y vísceras o tejidos blandos, y 3. Enfermedad confinada a piel, tejidos blandos o vísceras. Ekert y Campbell modifican esta clasificación en 1966 proponiéndola así:

A. Enfermedad confinada a un solo hueso.
B. Enfermedad afectando más de un hueso.
C. Enfermedad afectando hueso y tejidos blandos.
D. Enfermedad solo en tejidos blandos.

Esta última clasificación fue utilizada por Lucaya y por Chirinos y Toledo (2) en sus respectivos trabajos, encontrando que los casos pertenecientes a los grupos C y D (mayores punteos de Lahey) tenían mayor mortalidad, no así en los grupos A y B (punteos menores). En resumen, ha quedado demostrado que la utilización de este punteo es de excelentes resultados para el pronóstico de la enfermedad; además se debe tomar en cuenta la edad de inicio, pues a menor edad el pronóstico es peor (aclarando que esto se debe relacionar con el número de órganos afectados, como se explicó anteriormente).

5. RESULTADOS

Se encontraron cinco casos de Hand Schüller Christian y de Letterer Siwe y cuatro casos de Granuloma Eosinófilo. No hubo predominio de sexo (siete y siete) aunque por entidades: HSC: 3 F y 2 M, LS: 3 F y 2 M y GE: 1 F y 3 M, sí hay variantes (no significativas). (tabla No. 1).

En los dos últimos años la incidencia fue mayor (cinco casos), en los nueve años restantes fue muy variable. Diez de los casos fueron diagnosticados antes de los tres años de edad. Se encontró un paciente de 23 años a quien se le diagnosticó un granuloma eosinófilo que no refirió molestias anteriores. (tabla No. 2).

Los signos y síntomas más frecuentes, en su orden, fueron: linfoadenopatía (principalmente cervical), lesiones óseas (radiológicamente diagnosticadas), fiebre, retardo en el crecimiento y disminución del peso, hepato y esplenomegalia. (tabla No. 3).

Se observó exoftalmos en dos casos HSC (frecuencia más o menos reportada en la literatura) y diabetes insípida en un paciente con HSC. (tabla No. 3).

De los casos de Letterer Siwe todos tenían fiebre y linfoadenoatía y tres de cinco hepatoesplenomegalia, con retardo del crecimiento y baja de peso. (tabla No. 3).

Cuatro de cinco pacientes con diagnóstico de HSC presentaron hemoglobina por abajo de 10.5 gr. o/o y neutrófilos arriba del 60o/o. En tres de cinco pacientes con diagnóstico de HSC y LS los glóbulos blancos estuvieron arriba de 10,000 por cc. sin proceso infeccioso agregado. Trece de catorce biopsias (en su mayoría ganglios) fueron positivas. (tabla No. 4).

De los cuatro casos de Granuloma Eosinófilo encontrados, en tres la lesión ósea fue única, afectando

exclusivamente la mandíbula. En el cuarto caso, paciente de sexo femenino con lesiones múltiples, los huesos afectados fueron: cráneo, pelvis, costillas y fémur (tabla No. 5).

Tratamiento efectuado: de los pacientes con GE dos fueron tratados sólo con curetaje (excisión de masa), uno con radioterapia y el cuarto caso con esteroides. De los cinco casos diagnosticados como HSC a tres se trató solo con radioterapia (se ignora su paradero). a uno con radioterapia y esteroides (actualmente vivo) y al último con igual tratamiento que el anterior y además con vincristina (vivo). De los cinco casos de LS: a uno no se le dio tratamiento, del segundo se ignora el tratamiento, al tercero se le dieron esteroides, al cuarto esteroides y ciclofosfamida y al quinto esteroides y mercaptupurina (tabla No. 6).

En relación al pronóstico se encontró que en los dos casos en que, según el punteo de Lahey el pronóstico era muy malo, ambos murieron; hay seis pacientes con aproximadamente un tercio de posibilidades de morir (de los cuales ignoramos el paradero de dos), y seis pacientes con hasta el 15-20o/o de posibilidades de morir de los cuales solo de un caso conocemos su actual estado (en tratamiento). (tabla No. 7).

TABLA No. I

CASOS	NOMBRES	REGISTROS	DIAGNOSTICOS
1	A.I.Q.	231771	LS
2	M.E.D.M.	329383	GE
3	M. del C.G.G.	411507	HSC
4	S.E.B.P.	420356	HSC
5	M.R.S.	431412	HSC
6	B.M.E.G.	440840	LS
7	O.R.O.L.	475585	GE
8	M.A.CH.CH	485284	GE
9	Hija de B.CH.G.	496615	LS
10	G.B.V.R.	598253	HSC
11	M.E.G.	619209	LS
12	N.B.	608882	HSC
13	O.L.L.M.	623613	GE
14	W.C.A.R.	625693	LS

TABLA No. 2

CLASIFICACION DE GRUPOS		SEXOS		EDAD DE INICIO	
		Sexos		Edad de Inicio	
GRUPO	No. de Pacientes	M	F	Rango	Promedio
TIPO A	3	3	—	5—6a	6a 3m
TIPO B	1	—	1	2a 6m	—
TIPO C	5	2	3	4m—5a	2a 4m
TIOP D	5	2	3	nacimiento a 2a—9m	1a 4m

GRUPO A: Lesión en un sólo hueso.
GRUPO B: Lesión en dos o más huesos.
GRUPO C: Lesión ósea y visceral.
GRUPO D: Lesión sólo de tejidos blandos.

TABLA No. 3

SIGNOS Y SINTOMAS

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	TOTAL
No. DE PACIENTES	3	1	5	5	14
LESIONES OSEAS	3	1	5	–	9
FIEBRE	1	1	2	4	8
ERITEMA EN PIEL	–	–	–	2	2
HEPATOMEGALIA	–	1	2	3	6
EDEMA EN TEJIDOS BLANDOS	–	1	–	2	3
OTITIS MEDIA	–	–	2	1	3
ESPLENOMEGALIA	–	–	1	3	4
LINFADENOPATIA	2	1	5	4	12
RETARDO EN EL CRECIMIENTO	–	1	3	3	7
LESIONES HEMORRAGICAS EN PIEL	–	–	–	3	3
DAÑO PULMONAR	–	–	–	2	2
DOLOR OSEO	3	–	1	–	4
PERDIDA DE PESO	1	1	2	3	7
DIFICULTAD RESPIRATORIA	–	–	–	1	1
TOS	–	–	–	2	2
EXOFTALMOS	–	–	2	–	2
DIABETES INSIPIDA	–	–	1	–	1

TABLA No. 4

DATOS DE LABORATORIO

GRUPO	A	B	C	D
HEMOGLOBINA gro/o	12.86	10.4	10.15	10.9
Hb abajo de 10.5 gro/o	1	1	4	2
GB abajo de 3,000xcc	–	–	1	–
GB arriba de 10,000xcc	1	–	3	3
NEUTROFILOS arriba del 60o/o	2	1	4	3
PLAQUETAS abajo de 100,000xcc	–	–	–	1
ASPIRACION DE MEDULA OSEA:				
INFILTRACION DE HISTIOCITOS	–	–	1	–
HIPERPLASIA MIELOIDE Y ERITROIDE	–	–	1	1
NORMAL	1	1	–	1
BIOPSIAS:				
DIAGNOSTICAS	3	–	5	5
NO DIAGNOSTICAS	–	1	–	–

TABLA No. 5

SITIOS DE LESION INICIAL OSEA EN PACIENTES DE LOS GRUPOS A Y B

SITIOS DE LESION	GRUPO A	GRUPO B
CRANEO	–	1
MANDIBULA	3	–
PELVIS	–	1
COSTILLAS	–	1
FEMUR	–	1

NOTA: La paciente del grupo B presentaba lesiones en los huesos anotados cuando se realizó el diagnóstico.

TABLA No. 6

TRATAMIENTO

CASO	EDAD AL DIAGNOSTICO	PUNTEO LAHEY	TRATAMIENTO	ESTADO
1	1a 7m	7	PR	Muerto
2	6a 10m	1	CU	Ignorado
3	1a 4m	4	RX	Ignorado
4	4a	3	RX	Ignorado
5	2a 4m	2	RX	Ignorado
6	11m	7	No Tuvo	Muerto
7	23a	1	CU	Ignorado
8	5a 9m	2	RX	Ignorado
9	Nacimiento	1	Ignorado	Ignorado
10	4a	4	PR, RX	Vivo
11	2a 9m	3	PR, CI	Vivo
12	4m	4	RX, PR, VI	Vivo
13	2a 6m	2	PR	Vivo
14	1a 5m	3	PR, ME	Vivo

CLAVE DE TRATAMIENTO:

1. RX– Radioterapia.
2. PR– Prednisona.
3. ME– 6 Mercaptopurina.
4. VI– Vincristina.
5. CI– Ciclofosfamida.
6. CU– Curetaje.

TABLA No. 7

No. DE ORGANOS – SISTEMAS AFECTADOS – PRONOSTICOS

No. de org. Sis. Afectados	No. de Pacientes	Muertos	Vivos	Ignorados	Total
1 – 2	6	–	1	5	6
3 – 4	6	–	4	2	6
5 – 6	–	–	–	–	–
7 – 9	2	2	–	–	2

PARAMETROS:

1. Piel
2. Hígado
3. Bazo
4. Pulmón
5. Pituitaria
6. Esqueleto
7. Sangre (GB arriba de 10,000xcc o abajo de 3,000xcc, HB abajo de 10 gro/o)
8. Trombocitopenia (abajo de 200,000 plaquetas x cc).
9. Linfoadenopatía y otitis.

6. DISCUSION

En nuestro estudio encontramos una mayor incidencia de HSC y de LS (72o/o) que de GE (28o/o) en tanto que, en la literatura se reporta que el GE representa más del 50o/o de casos de Histiocitosis X. Una posible explicación para esta divergencia de resultados puede ser el hecho de que las dos entidades (HSC Y LS) representan casos de mayor gravedad, por lo tanto acuden a nuestros hospitales (y que se estudian más), lo que no sucede generalmente con los casos de GE (en dos de los cuales no se reclamó la biopsia antes de darle egreso al paciente). No se puede decir que algún sexo sea más afectado ya que, aunque en el GE predominó el sexo masculino, el número de casos es muy pequeño para que sea estadísticamente válido.

Considerando que el 35o/o de nuestros casos fueron diagnosticados de 1976 hasta la fecha (Junio de 1977) puede uno preguntarse si hubo una epidemia en los últimos dos años, pero en el estudio y análisis de los casos no encontramos la existencia de algún posible factor causal común a todos estos pacientes, por lo que considero que debe de tomarse como algo puramente incidental. Además debe tomarse en consideración el hecho de que esta entidad se haya tenido en mente con mayor frecuencia a la hora de hacer el diagnóstico diferencial y por lo tanto se haya estudiado con más profundidad a los pacientes con lesiones óseas, adenopatía, esplenomegalia, etc.

En cuanto al agente etiológico no es posible encontrar ninguno, ni aún aparente, en todos los casos estudiados. ¿Tendrá alguna relación el hecho de que la mayoría (72o/o) de los casos fueran descubiertos antes de los tres años de edad? Esta interrogante no es posible responderla, sería meramente especulativo hasta el momento considerar alteraciones genéticas o problemas de reproducción celular, ya que por diversos factores no contamos con una completa evaluación de las familias de nuestros pacientes. En algunos de los reportes de la literatura se hace mención a casos en los que desórdenes de los histiocitos se han encontrado en varios miembros de una misma familia y aún

en hermanos gemelos; sin embargo evidencia que confirme una base hereditaria no se tiene hasta la fecha.

En lo relativo al pronóstico y sobrevida de nuestros casos los resultados obtenidos no se pueden comparar con los reportados en la literatura, ya que en el 50o/o de los casos (siete pacientes) se desconoce el estado actual del paciente y en cinco casos más el tiempo transcurrido que desde que se hizo el diagnóstico es muy corto para poder hacer conclusiones válidas. Es decir que únicamente en dos casos (14.28o/o) se tienen resultados concluyentes, pero ambos pacientes fallecieron.

Por la razón anotada anteriormente nos es imposible también poder analizar adecuadamente la respuesta al tratamiento. Sin embargo espero que con los últimos cinco casos será posible hacer un seguimiento que permita en el futuro evaluar la respuesta al tratamiento instituido.

La Histiocitosis X es una enfermedad bastante rara pero que debe de sospecharse en pacientes con linfoadenopatía, hepato y/o esplenomegalia, fiebre, retardo en el crecimiento y bajo peso, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hematológicas (GB arriba de 10,000 o por debajo de 3,000 por cc, Hb menor de 10.5 gro/o, neutrófilos arriba de 60o/o y plaqueta abajo de 100,000). A continuación se procederá a efectuar estudios complementarios, para llegar a un diagnóstico definitivo entre los cuales debe considerarse biopsias de médula ósea, de ganglios, piel en los casos en que se encuentren lesiones macroscópicamente; rayos X de cráneo, pelvis, huesos largos y tórax.

Un aspecto muy importante, por cierto, que no se ha cubierto en forma adecuada es el seguimiento de los pacientes luego de que han recibido un tratamiento intensivo en el hospital. En la mayoría de los registros clínicos no se encuentran anotaciones posteriores que indiquen el estado de los pacientes, respuesta al tratamiento; lo que dificulta enormemente hacer una buena evaluación de todos los casos, como ya se ha indicado con anterioridad. Al momento no se cuenta con un archivo específico para este tipo de enfermedades, ni con una sección especial a cargo del cuidado de estos pacientes.

Un aspecto sumamente importante es si los padres u otros familiares deben de conocer la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad; mi opinión es que sí deben de conocerla pero siempre explicándoles qué se está haciendo en la actualidad y qué se hará en el futuro para que ellos continúen asistiendo periódicamente a las consultas hospitalarias.

7. CONCLUSIONES

La Histiocitosis X comprende tres variantes básicas de la misma entidad: el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand Schuller Christian y la enfermedad de Letterer Siwe.

No se sabe nada acerca de su etiología, aunque se conocen característicamente sus manifestaciones (signos y síntomas).

La mayoría de casos se presenta antes de los tres años de edad y no existe marcada diferencia entre los sexos.

Debe sospecharse en pacientes con aparecimiento de ganglios (linfoadenopatía), fiebre, retardo en el crecimiento con bajo peso, hepato o esplenomegalia y anomalías hematológicas (ya mencionadas anteriormente).

Deben realizarse biopsias de ganglio o piel y exámenes de rayos X buscando anomalías óseas.

Deben agotarse los medios diagnósticos, hasta establecer diagnóstico definitivo, y entonces, ofrecer tratamiento.

El tratamiento hasta la fecha: para GE: curetaje, radiación y esteroides; para HSC: radioterapia, esteroides y compuestos antifólicos; para LS: esteroides y sulfato de vinblastina combinados o esteroides y vincristina.

Debe existir un equipo de seguimiento integrado por: pediátras, trabajadores sociales, hematólogos, patólogos, oncólogos y oftalmólogos de ser necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. Lichtenstein, L.: **HISTIOCITOSIS X:** Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer Siwe disease", and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity. Archi. Path. 56:84, 1953.

2. Oberman, H.: **IDIOPATHIC HISTIOCYTOSIS:** Pediatrics, 28: 307-327 1961.

3. Ahnquist & Holyoke: **LETTERER SIWE:** Disease in stillborn infant: The J. of Pediatrics. 57: 897-904 1960.

4. Lucaya, J.: **HISTIOCYTOSIS X:** American Journal of Diseases of Children: 121: 289-295 1971.

5. Hertz & Hambrick: **CONGENITAL LETTERER SIWE DISEASE:** American Journal of Diseases of children 116: 553-556 1968.

6. Robbins, Stanley: **TRATADO DE PATOLOGIA:** 3era edición: Traducida por el Dr. Homero Vela: Editorial Interamericana, 1968, pp 187-191.

7. Nelson, Waldo **TEXT BOOK OF PEDIATRICS;** Sixth edition, W.B Saunders Company.

8. Cecil-Loeb: **TRATADO DE MEDICINA INTERNA:** 13a. edición. Traducida por Alberto Folch Editorial Interamericana, pp 1641-1643 Toma 2, 1972.

9. Caffey, John: **RADIOLOGIA PEDIATRICA:** 5a. edición, Salvat Editores S.A., España 1971, pp 1025-1027.

10. Lahey, E.: **PROGNOSIS IN RETICULOENDOTHELIOSIS:** The Journal of Pediatrics: 60: 664-671, 1972.

11. Barnett, H.: **PEDIATRICS:** Fifteenth edition: Meredith Corporation, U.S.A. 1972, pp 1245-12-50.

12. Avery, Mc Afee and Guild: **THE COURSE AND PROGNOSIS OF RETICULOENDOTHELIOSIS:** AMERICAN JOURNAL of Medicine 22:636, 1957.

13. Beier, Thatcher and Lahey: **TREATMENT OF RETICULOENDOTHELIOSIS:** The Journal Of Pediatrics 63: 1087-1092, 1963.

14. Goodman y Gilman: **THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS:** Fourth edition: The Macmillan Company: 1970 pp 1375-1378.

15. Schaeffer y Avery: **ENFERMEDADES DEL RECIEN NACIDO:** Tercera edición: Salvat Editores, S.A.: 1974, pp 722-723.

16. Smith: **HEMATOLOGIA PEDIATRICA:** 2a. edición: Salvat Editores S.A. España, 1971 pp 705-711.

17. Miller: **FAMILIAL RETICULOENDOTHELIOSIS:** Pediatrics: Vol. 38; No. 6, pp 986-995, 1966.

18. Anderson: **PATHOLOGY:** Fifth edition: volumen two: C.V. Mos By Company, USA: 1966, pp 1041-1043.

19. Renzetti, Eastman and Anchinloss: **CHRONIC DISSEMINATED HISTIOCYTOSIS X WITH PULMONARY INVOLVEMENT AND IMPAIRMENT OF ALVEOLAR CAPILLARY DIFUSION:** American J. of Med. 22: 834, 1957.

20 Chirinos y Toledo: **RETICULOENDOTELIOSIS MALIGNA. ANALISIS PRONOSTICO:** Boletín Médico del Hospital Infantil de México: Vol XXXIII, No. I 1976. pp 151-160.

Br. Mario Peña

Dr. Byron Rosales
Asesor

Dr. Víctor Fernández
Revisor

Dr. Julio de León
Director de Fase III

Dr. Mariano Guerrero
Secretario General

Vo. Bo.

Dr. Carlos Soto
Decano.