



Histiocitosis de Células de Langerhans: Caracterización de la población y hallazgos radiológicos en pacientes de la Fundación Hospital de la Misericordia

Langerhans Cell Histiocytosis: Characterization of the population and radiological findings in patients of the Fundación Hospital de la Misericordia

Jorge Alberto Ochoa Gaviria

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes diagnósticas
Bogotá, Colombia
2017

**Histiocitosis de Células de Langerhans:
Caracterización de la población y hallazgos
radiológicos en pacientes de la Fundación
Hospital de la Misericordia**

**Langerhans Cell Histiocytosis:
Characterization of the population and
radiological findings in patients of the
Fundación Hospital de la Misericordia**

Jorge Alberto Ochoa Gaviria

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Radiología Pediátrica

Director (a):

Doctora; Luz Ángela Moreno Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes diagnósticas
Bogotá, Colombia

2017

Agradecimientos

Dr. Fabio Restrepo - Radioterapeuta, por su colaboración invaluable en la búsqueda y recopilación de pacientes.

Dr. Yojhan Edilberto Aguirre Izquierdo - Residente de Radiología Universidad Nacional de Colombia, por su valiosa ayuda en el análisis de los datos.

Resumen

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es conocida como una enfermedad huérfana por su poca frecuencia en la población pediátrica. Ésta entidad puede presentar un compromiso monosistémica o multisistémico y presenta un amplio espectro de afectación de órganos y sistemas. En la literatura acerca de la enfermedad hay predominio de afectación del género masculino y el diagnóstico se hace usualmente en pacientes entre 1 y 3 años. Los sistemas más afectados son el esquelético, la piel y el sistema nervioso central (especialmente el eje hipotálamo hipofisario). La justificación y objetivo principal del estudio se basan en la poca literatura acerca de la enfermedad que existe en América Latina y en poblaciones similares a la nuestra.

Con respecto a los resultados, la edad del diagnóstico, el género y el motivo de consulta de los pacientes estudiados no difiere significativamente con respecto a lo revisado en la literatura. El compromiso del sistema esquelético y de la piel no es significativamente diferente al de otras series y solo se encontraron diferencias con respecto al compromiso en sistema nervioso central el cual fue del 8% aproximadamente. En lo que respecta al compromiso de uno o varios sistemas no se demostró una diferencia significativa con lo revisado en otras poblaciones.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans, niños, género, enfermedad musculoesquelética.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (HCL) is known as a rare disease because of its infrequent frequency in the pediatric population. This entity may present a monosystemic or multisystemic commitment and present a broad spectrum of organ and system involvement. In the literature about the disease, there is a predominance of male gender and the diagnosis is usually made in patients between 1 and 3 years. The systems most affected by skeletal, skin and central nervous system (especially the hypothalamic pituitary axis). The justification and main objective of the study are based on the little literature on the disease that exists in Latin America and populations similar to ours.

Regarding the results, the age of the diagnosis, the gender and the reason for consultation of the patients studied does not differ significantly from the literature reviewed. The compromise of the skeletal system and of the skin is not significant different from other series and only differences with respect to the compromise in central nervous system which was of approximately 8%. The commitment of one or more systems did not show a significant difference with what was reviewed in other populations.

Keywords: Langerhans Cell Histiocytosis, children, gender, musculoskeletal disease

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de gráficas	IX
Lista de tablas	X
Introducción	1
1. Capítulo 1: Hipótesis	3
1.1 Objetivo General.....	3
1.2 Objetivos específicos	4
2. Capítulo 2: Marco teórico	5
3. Capítulo 3: Metodología y análisis estadístico	23
3.1 Criterios de Inclusión	23
3.2 Criterios de exclusión.....	23
3.3 Definición de las variables a estudiar	24
3.3.1 Enfermedad monosistémica	24
3.3.2 Enfermedad multisistémica	24
3.3.3 Órgano de riesgo	24
3.4 Lesiones de riesgo para compromiso del sistema nervioso central.....	24
3.4.1 Lesión ganglionar.....	25
3.4.2 Compromiso hematopoyético.....	25
3.4.3 Lesión pulmonar.....	25
3.4.4 Lesión dermatológica	25
3.4.5 Lesión del timo	25
3.4.6 Lesión hepática	25
3.4.7 Lesión del tracto gastrointestinal	26
3.4.8 Lesión endocrina.....	26
3.4.9 Lesión sistema nervioso central	26
3.4.10 Lesión ósea.....	26
3.4.11 Ubicación de la lesión	26
3.4.12 Masa de tejido blando	27
4. Capítulo 4: Resultados	29
5. Capítulo 5: Discusión de resultados	35
6. Conclusiones	45

Bibliografía47

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfico 4-1: Porcentaje de clasificación enfermedad	31

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Manifestaciones clínicas de la HCL.....	8
Tabla 2-2: Laboratorios y evaluación radiográfica de pacientes con HCL.....	10
Tabla 2-3: Definición de compromiso de órgano o sistema en HCL	10
Tabla 2-4: Longitud del lóbulo hepático derecho por ecografía (mm.)	15
Tabla 2-5: Longitud del bazo por ecografía (mm.)	15
Tabla 2-6: Localizaciones de afectación ósea en la HCL	16
Tabla 4-1: Motivos de consulta	29
Tabla 4-2: Lesiones óseas (n: 73)	34

Introducción

La histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una entidad poco frecuente en la población pediátrica, sin embargo en la Fundación Hospital de la Misericordia al ser una institución de cuarto nivel se atienden y concentra una población pediátrica significativa con diagnóstico de HCL.

El vacío de conocimiento en nuestro medio no tiene relación con la falta de pacientes, al contrario, hay gran cantidad de pacientes con esta patología, pero para su estudio, diagnóstico y tratamiento se tiene en cuenta la literatura médica de Estados Unidos y Europa.

La pregunta de investigación pretende reunir la población con HCL de la Fundación, caracterizarla de acuerdo a parámetros demográficos simples y posteriormente describir los hallazgos radiológicos de la enfermedad.

Con respecto a los antecedentes acerca del tópico a estudiar, en América Latina no existen estudios descriptivos que analicen pacientes con HCL en cuanto a los hallazgos radiológicos y características demográficas. En Europa y Estados Unidos existen algunas series de pacientes en donde se analizan pequeñas cohortes.

En Bogotá, Colombia, Díaz y colaboradores analizaron un total de 57 pacientes con HCL en el periodo 1995 - 2008. La serie estudiada mostró un comportamiento epidemiológico en cuanto a género y compromiso multisistémico diferente a las demás series. Se encontró un predominio del género femenino y mayor compromiso multisistémico, lo cual no había sido descrito anteriormente, sin embargo, los hallazgos radiológicos en el compromiso por sistemas no difieren de lo reportado en la literatura.

1. Capítulo 1: Hipótesis

La HCL es una enfermedad caracterizada por la proliferación en diferentes tejidos de células dendríticas similares a las células de Langerhans. La incidencia anual de la enfermedad reportada en la literatura mundial es de 2,6 - 5,4 casos por cada 1.000.000 de niños. El pico de edad al diagnóstico inicial es de 1-3 años, pero puede manifestarse a cualquier edad.

La enfermedad puede afectar cualquier órgano por frecuencia; estos son: el esqueleto, la piel y la hipófisis. Otras localizaciones son el hígado, el bazo, la médula ósea, el pulmón, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central.

Con el análisis de la población a estudio se pretende caracterizar la edad al momento del diagnóstico, el género de los pacientes afectados y el tipo de compromiso de la enfermedad desde la descripción radiológica de los hallazgos, teniendo en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad al momento del diagnóstico y el posible compromiso de múltiples sistemas. Esta serie pretende ser un modelo para conocer el comportamiento de la enfermedad en Colombia y así poder correlacionar con lo descrito en otras poblaciones.

Este trabajo pretende servir como referente para otras instituciones pediátricas del país.

1.1 Objetivo General

Caracterizar la población y describir los hallazgos radiológicos de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans de la Fundación Hospital de la Misericordia durante 20 años.

1.2 Objetivos específicos

- Relacionar las características demográficas (edad y género) de los pacientes con HCL al momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Describir los síntomas y signos clínicos puntuales de los pacientes con HCL, que fueron el motivo de consulta y por los cuales se realizó el diagnóstico.
- Describir los hallazgos radiológicos de la población analizada y realizar una revisión de la literatura médica para comparar los hallazgos de nuestros pacientes con los hallazgos de otras poblaciones.
- Clasificar los pacientes según el compromiso de la enfermedad al momento del diagnóstico, de acuerdo a la clasificación propuesta por el proyecto Euro Histo Net 2008, el cual da unos lineamientos o guías de manejo para el diagnóstico, manejo clínico y tratamiento de pacientes con HCL hasta los 18 años (*Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184).

2. Capítulo 2: Marco teórico

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es el desorden de células dendríticas más común y su nombre se debe a la similitud entre las células anormales de la enfermedad y las células de Langerhans encontradas en la piel y en las mucosas (1). Se ha llegado a la conclusión que las células anormales en la HCL se derivan de células dendríticas mieloides, las cuales exhiben los mismos antígenos (CD1a, S100 y CD207), además de mostrar las mismas organelas intracitoplasmáticas de las células de Langerhans (1).

Las organelas intracitoplasmáticas, conocidas como gránulos de Birbeck, se pueden identificar al microscopio electrónico y ayudan a diferenciar entre HCL y otros desórdenes histiocíticos y enfermedades xantogranulomatosas (1). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad resultan por la proliferación y acumulación de las células descritas en varios órganos y tejidos (1, 2).

Con respecto a su patogenia, la HCL fue descrita en el pasado como varias entidades separadas, entre las cuales se mencionaban: Enfermedad de Hand-Schüller-Christian, la Enfermedad de Letterer-Siwe, el granuloma eosinófilo y la Histiocitosis X (3). Estas entidades aisladas, las cuales se clasificaban así según el compromiso de uno o varios sistemas u órganos, han sido abandonadas como definitorias de la enfermedad y en la actualidad se prefiere la denominación global de Histiocitosis de Células de Langerhans, la cual a su vez es mejor entendida como una enfermedad neoplásica propiamente dicha, por la demostración de una expansión clonal de células de Langerhans con la presencia y activación de mutaciones somáticas en dichas células como la mutación BRAF (3).

Adicionalmente a la mutación BRAF, se han descrito últimamente otras mutaciones en la patogénesis de la HCL. La mayoría de estas mutaciones activan vías de señalización enzimáticas que resultan en la activación de kinasas reguladas por señales

extracelulares, conocidas como ERK, de la sigla en inglés *extracellular-signal-regulated kinase*. Aproximadamente el 50% de los casos de mutación BRAF y del 10-28% de los casos de mutación MAP2K1 activan la vía ERK. El estudio de estas mutaciones ha sido relevante y de importancia clínica, ya que ha sido una oportunidad para encontrar nuevos medicamentos en el tratamiento de la HCL (4,5).

En la actualidad se categorizan los desórdenes histiocíticos desde el punto de vista histopatológico en tres familias, las cuales son: 1. Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL), 2. Familia del Xantogranuloma Juvenil y 3. Enfermedad de Rosai-Dorfman (6). La histología de cada familia sumada a las características clínicas resulta en el diagnóstico final de la entidad. El diagnóstico histopatológico de la HCL requiere la demostración de una expansión clonal neoplásica, la cual debe expresar un panel definido de inmunohistoquímica, el cual está conformado por: CD1a, CD207 (Langerina) y S100 (6,7,8,9). Las células anómalas son por lo general grandes, de 15 a 25 micras de diámetro, redondas u ovales y su núcleo tiene un contorno característico, el cual se describe como en “grano de café”. Adicionalmente a las células de Langerhans, el espécimen de patología tiene una mezcla de macrófagos, eosinófilos y linfocitos pequeños. Las células anómalas de la entidad, presentan una marcación para Ki 67 y CD1a - CD207, la cual da una tasa de proliferación de aproximadamente un 10% (6,7).

La HCL no tiene una incidencia clara en la población general, debido a que la mayoría de los estudios publicados se originan de centros de referencia, por lo cual la enfermedad tiende a ser sub diagnosticada en la población general (10). La enfermedad puede ser diagnosticada en cualquier grupo de edad, sin embargo la población pediátrica es el grupo más afectado, entre 1 y 3 años con una incidencia estimada en Europa de 3-5 casos por millón de niños. La incidencia en adultos es de aproximadamente 1 a 2 casos por millón de adultos (10). La HCL tiende a ser más común en el sexo masculino, sobretodo en la infancia, sin embargo como se describió anteriormente puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la vejez (11). En algunas series, se identificó que el diagnóstico es más común entre los 1 y 13 años y es ligeramente más frecuente en varones. Cifras de incidencia en Estados Unidos, hablan de 0.54 por cada 100 mil niños de 0 a 15 años y de 1.64 por cada 100 mil niños entre 0 y 2 años (11,12).

En Francia, entre el año 2000 y 2004, se llevó a cabo un estudio descriptivo de carácter epidemiológico (13), donde se encontró una edad de presentación de la enfermedad entre 1 día de vida hasta 14,6 años con una media de 3,5 años. La incidencia global que se encontró en éste estudio fue de 4.6 casos por millón por año y la relación entre géneros fue 1:2 (mujer: hombre). La tasa de incidencia fue mayor antes del 1 año de vida (15.3 casos por millón por año) y luego disminuyó progresivamente (13).

En la Provincia de Estocolmo, Suecia, se llevó a cabo un estudio poblacional, donde se identificaron los niños diagnosticados con HCL en un periodo de 10 años, en este periodo se presentaron 29 pacientes (16 niños y 13 niñas) con una distribución por edad entre 2 meses a 13,7 años, con una media de 3.8 años. La incidencia fue de 8.9 casos por millón de niños por año (14).

En un artículo publicado por Zhu Li y colaboradores, se analiza una recopilación de 918 pacientes con la enfermedad, reportados en China en un periodo de 10 años. Su rango de edad fue entre 4 a 65 años, de los cuales 176 casos comprometieron pacientes menores de 1 año de edad, 109 casos entre 1 y 3 años, 60 casos entre 3 y 7 años y 18 casos en mayores de 18 años (15). Una de las conclusiones de ésta serie es que cerca del 40% de la totalidad de pacientes están en edad pediátrica al momento del diagnóstico (15).

Con respecto a las guías de manejo de la enfermedad, se han escrito múltiples trabajos donde se han dado lineamientos para la clasificación de ésta y el tratamiento propuesto según ésta clasificación. En la revisión de la literatura, el trabajo de Haupt y colaboradores (2), publicado en 2013, es una guía para el manejo de pacientes de 0 a 18 años de edad con el diagnóstico de HCL. Ésta guía es el producto de reuniones de expertos de la enfermedad que se agrupan en un proyecto llamado Euro Histio Net. Éste proyecto revisó estudios nacionales e internacionales. Según ésta guía la HCL es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la acumulación de células dendríticas con características similares a las células de Langerhans de la epidermis, en varios órganos o sistemas (2).

Cualquier órgano o sistema puede estar afectado por la enfermedad, pero el compromiso más frecuente se da en: esqueleto (80%), piel (33%) e hipófisis (25%). La HCL puede

comprometer adicionalmente: hígado, bazo, sistema hematopoyético y los pulmones (cada uno 15%) y sistema nervioso central excluyendo la hipófisis (2-4%) (2). El curso clínico puede ser desde una enfermedad auto limitada hasta rápidamente progresiva que puede llevar a la muerte. Entre 30 a 40% de los pacientes pueden quedar con secuelas permanentes.

Como la enfermedad puede afectar cualquier órgano o sistema, el diagnóstico debe ser considerado ante cualquier manifestación clínica que ocurra en la piel, hueso, pulmón, hígado o sistema nervioso central (SNC). En la Tabla 2.1 se describen las posibles manifestaciones clínicas de la enfermedad (2).

Tabla 2-1: Manifestaciones clínicas de la HCL

Órgano o Sistema	Manifestación
Piel	Vesículas o bulas (más común en la infancia) Dermatitis (cuero cabelludo, axila) Nódulos Prurito Petequias
Hueso	Vértebra plana Manifestaciones relacionadas con el hueso temporal (otitis media crónica, mastoiditis, colesteatoma, sarcoma de tejidos blandos) Lesiones orbitarias Lesiones líticas en diferentes huesos del cuerpo
Pulmón	Nódulos sólidos Nódulos cavitados Quistes
Hígado	Ictericia con hiperbilirrubinemia directa Hipoalbuminemia
Sistema endocrino	Diabetes insípida

Modificado de: Haupt R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184.

El diagnóstico de la HCL es clínico y patológico (2). Adicionalmente los estudios radiológicos ayudan para la caracterización de las lesiones y finalmente la histología e inmunohistoquímica dan el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

La inmunohistoquímica definitiva de la enfermedad es la positividad para CD1a y/o CD207 (Langerina). La microscopía electrónica ya no es necesaria debido a los avances en el diagnóstico por inmunohistoquímica. Según la guía publicada por Haupt y colaboradores todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL deben tener unos laboratorios clínicos y estudios radiológicos precisos, listados en la Tabla 2-2. A los pacientes con sospecha de HCL se les debe realizar una historia clínica completa donde se interroguen síntomas tales como: dolor, edema, alteraciones dermatológicas, otorrea, fiebre, pérdida del apetito, diarrea, pobre ganancia de peso, fallo de medro, polidipsia, poliuria, síntomas respiratorios, irritabilidad, cambios en la conducta y cambios neurológicos (2).

La enfermedad puede comprometer ciertos órganos o sistemas que son considerados como marcadores de alto riesgo. Estos órganos o sistemas de alto riesgo pueden ser para la enfermedad en general y para el compromiso del SNC en particular (2). Los órganos de riesgo incluyen: el sistema hematológico, el bazo y el hígado. El pulmón fue considerado órgano de riesgo por muchos años, sin embargo actualmente su compromiso no tiene un impacto pronóstico importante. De hecho, en ausencia de compromiso de otros órganos de riesgo, la enfermedad pulmonar debida a HCL en contadas excepciones causa la muerte de los pacientes.

Por todo esto, actualmente el pulmón no es considerado órgano de riesgo (2). El compromiso de ciertos huesos del cráneo puede predisponer a diabetes insípida y a manifestaciones del SNC.

El término lesiones de riesgo para enfermedad del SNC, es un concepto relativamente reciente, el cual sugiere que los pacientes que presenten éste tipo de lesiones tienen mayor riesgo de desarrollar compromiso neurodegenerativo, el cual puede ser una complicación irreversible de la HCL. Las lesiones óseas del cráneo (excepto aquellas en la calota) son consideradas como lesión de riesgo para el desarrollo de complicaciones, especialmente neurodegenerativas (2).

En la Tabla 2-3 se describe detalladamente la definición de compromiso de órgano o sistema para la HCL.

Tabla 2-2: Laboratorios y evaluación radiográfica de pacientes con HCL

Laboratorios y estudios radiológicos	Observaciones
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoleucograma completo 	Hemoglobina Conteo de glóbulos blancos y diferencial Plaquetas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Química sanguínea 	Proteínas totales Albúmina Bilirrubinas ALT (GPT) AST (GOT) Gamaglutamiltransferasa Creatinina Electrolitos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecografía de abdomen total 	Particularmente en pacientes pediátricos Tamaño y configuración del bazo y del hígado Presencia o no de ganglios linfáticos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pruebas de coagulación 	INR / TP TTP Fibrinógeno
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiografía de tórax 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiografía de huesos largos, reja costal y cráneo 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Velocidad de sedimentación globular 	

Modificado de: Haupt R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184.

Tabla 2-3: Definición de compromiso de órgano o sistema en HCL

Órgano o sistema	Definición
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compromiso óseo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compromiso óseo general: todas las lesiones documentadas radiológicamente. ▪ (1) Compromiso craneofacial: lesiones en órbitas, temporal exceptuando la escama, mastoides, esfenoides, zigomático, etmoides, maxila, senos paranasales, fosa craneal. ▪ Compromiso vertebral sin extensión a los tejidos blandos (ej. vértebra plana). ▪ Compromiso vertebral con extensión de tejido blando intrarraquídeo o lesiones de la apófisis odontoides

▪ Sistema nervioso central (1 ¹)	▪ Tumoral: todas las lesiones intracerebrales expansivas que comprometan cerebro o meninges. ▪ Lesiones neurodegenerativas: núcleos cerebelosos y núcleos de la base
--	---

Tabla 2-3: (Continuación)

Órgano o sistema	Definición
▪ Oído (1 ²)	▪ Otitis externa, otitis media u otorrea
▪ Ojo (1)	▪ Proptosis o exoftalmos
▪ Sistema hematopoyético (2 ³)	▪ Anemia y trombocitopenia
▪ Hígado (2)	▪ Hepatomegalia, lesión focal o disfunción hepática
▪ Pulmón	▪ Nódulos o quistes pulmonares
▪ Mucosas	▪ Lesiones de la mucosa oral, genital o anal
▪ Hipófisis	▪ Deficiencias de hormonas hipofisarias o apariencia tumoral del eje hipotálamo hipófisis
▪ Piel	▪ Rash, nódulo, pápula, úlcera, petequia, seborrea
▪ Bazo (2)	▪ Esplenomegalia o lesión focal

Modificado de: Haupt R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cáncer* 2013; 60: 175-184.

La actual clasificación de la Histiocitosis de Células de Langerhans hace la diferenciación entre el compromiso de un solo sistema u órgano (HCL monosistémica) y el compromiso de dos o más sistemas u órganos (HCL multisistémica) (2). En la HCL monosistémica solo un órgano o sistema está comprometido, éste puede ser: hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmón, sistema nervioso central o eje hipotálamo hipófisis, u otros como la glándula tiroides o timo. En la HCL multisistémica dos o más órganos o sistemas están comprometidos. Independiente de la clasificación se debe hacer la referencia con respecto si hay afectación de órganos de riesgo (2).

Las HCL monosistémicas que comprometen el hueso como único sistema pueden ser a su vez unifocal o monostótica (una sola lesión ósea) o multifocal o polioestótica (dos o más lesiones óseas) (2). El tratamiento de los pacientes con HCL debe hacerse de acuerdo al tipo de compromiso de la enfermedad y a su clasificación (2).

¹ (1) Lesión de riesgo para compromiso neurodegenerativo

² (1) Lesión de riesgo para compromiso neurodegenerativo

³ (2) Órgano de Riesgo

Meyer y colaboradores (16), del *Children's Hospital of Philadelphia*, publican en 1995 una revisión donde se recopilan datos radiológicos y clínicos de 42 pacientes con HCL, que consultaron entre 1986 y 1993. Fueron 26 hombres y 16 mujeres, con edades comprendidas entre 3 meses y 18 años. Veintidós pacientes se presentaron con enfermedad monosistémica y 20 con enfermedad multisistémica. Cuatro pacientes desarrollaron diabetes insípida y 2 pacientes presentaron disfunción orgánica no especificada. La mayor parte de los hallazgos radiológicos fueron lesiones destructivas óseas, 83% de los pacientes tenían al menos un hueso afectado. De los pacientes que no presentaron lesiones destructivas óseas, 3 tenían masas de tejido blando aisladas. Todos los niños que tuvieron lesiones de la base del cráneo y 7 de 8 con lesiones faciales, tenían destrucción ósea con masa de tejido blando. De 4 pacientes con anomalías intracraneales de tejido blando, 1 tuvo una lesión del seno cavernoso y los otros 3 se presentaron con clínica de diabetes insípida y en los hallazgos por imagen tenían pérdida de la hiperintensidad normal en T1 de la neurohipófisis, uno de ellos tenía además engrosamiento del tallo hipofisario. Cinco pacientes tuvieron múltiples lesiones en la calota y solo 5 tuvieron enfermedad ósea por fuera de esta. Según la revisión citada previamente, la HCL puede afectar a pacientes de cualquier edad, sin embargo es más común que se presente entre 1 y 3 años, los investigadores encontraron mayor afectación en el género masculino (16).

Otro resultado relevante encontrado en la revisión de Meyer y colaboradores fue el compromiso frecuente del esqueleto y su adecuada valoración por tomografía. La resonancia magnética tiene mejor rendimiento para la valoración de las lesiones de tejido blando. El compromiso por HCL en columna es más frecuente en los cuerpos vertebrales y la enfermedad en los elementos posteriores es poco común. También se encontró compromiso común de huesos largos y de la mandíbula con la imagen que se conoce como "diente flotante". El pronóstico de la enfermedad es favorable. En este estudio el 92% de los pacientes tuvieron resultados favorables con la terapia (16).

Las características radiológicas de la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) son variadas. La afectación esquelética es la anomalía radiológica más común. La distribución amplia de las células reticuloendoteliales da lugar a múltiples localizaciones

posibles de afectación del sistema esquelético (Tabla 2-6) (16). Con respecto a la medición de órganos sólidos en abdomen, tales como el hígado y el bazo se tuvo en cuenta las medidas según la edad de los pacientes para definir hepato-esplenomegalia (17).

El aspecto radiológico de las lesiones depende del hueso afectado y del estadio de la enfermedad (18). Cuando la enfermedad presenta una diseminación esquelética generalizada se manifiesta como osteopenia difusa con prominencia de las trabéculas y disminución del grosor cortical. Puede existir expansión ósea, reacción perióstica, masas de tejido blando y fracturas patológicas. En los huesos tubulares de niños pequeños se puede ver el patrón característico de una lesión lítica con reacción perióstica gruesa de apariencia benigna. Cuando las lesiones cicatrizan y se regeneran se puede producir esclerosis, prominencia del patrón trabecular y engrosamiento cortical secundario a la recuperación ósea (19).

El cráneo es la localización más común de la afectación esquelética en HCL. Puede identificarse una destrucción asimétrica de la tabla interna y externa con presencia de un borde biselado de una lesión lítica. Puede existir extensión tumoral hacia el tejido blando o espacio epidural. Es frecuente la afectación de la bóveda craneal, la silla turca, las mastoides, las órbitas y la mandíbula (19).

Las costillas constituyen la segunda localización más común de la afectación ósea y con frecuencia las lesiones son múltiples. Los arcos costales afectados se expanden de forma multilocular y pueden desarrollarse masas extrapleurales por extensión hacia los tejidos blandos. En las costillas pueden presentarse fracturas patológicas (19).

En la pelvis y en la escápula es frecuente el compromiso por HCL. Se producen lesiones líticas bien definidas de bordes esclerosos. Cualquier lesión lítica supracetabular en un niño debe sugerir la posibilidad de HCL (19). La afectación de los huesos largos es menos frecuente que la de los huesos planos, siendo el fémur el hueso largo que se afecta con mayor frecuencia, seguido por el húmero, tibia, radio, peroné y cúbito. Estos huesos muestran con frecuencia una destrucción moteada. A diferencia de las lesiones de los huesos planos, suele producirse esclerosis relativa asociada y reacción perióstica

a medida que la lesión va madurando. La diáfisis se afecta con mayor frecuencia que la metáfisis. El compromiso de la epífisis es raro pero puede presentarse (19).

Los hallazgos radiológicos por afectación de HCL son comunes. Éstos incluyen la destrucción lítica de los cuerpos vertebrales y el colapso extremo de la vértebra (vértebra plana). Las lesiones óseas se pueden acompañar de masa de tejidos blandos. Encontrar una vértebra plana es un hallazgo altamente sugestivo de HCL en países donde la infección por tuberculosis y hongos no es prevalente. Se ha descrito que la vértebra plana puede recuperar la altura del cuerpo vertebral afectado, en estudios de seguimiento (19).

La HCL puede comprometer otros sitios del cuerpo. Éstos pueden ser el mediastino, el parénquima pulmonar, la pleura, el tracto gastrointestinal, hígado, bazo y sistema nervioso central (19). La radiología es esencial para el diagnóstico de la HCL, a pesar que la enfermedad es poco frecuente.

La evaluación básica de cualquier paciente con HCL debe incluir radiografía de tórax y una revisión esquelética completa. La extensión de la destrucción ósea puede evaluarse con tomografía. La resonancia magnética se utiliza para delimitar una lesión ósea, especialmente en áreas anatómicamente complejas (cráneo, huesos faciales y pelvis), además de contribuir a definir mejor el compromiso de los tejidos blandos (20). La resonancia magnética tiene su mayor utilidad en valorar el cerebro y el canal raquídeo (21). La lesión ósea usualmente es hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y STIR y presenta realce con el medio de contraste. La intensidad de señal anormal de la médula ósea y los tejidos blandos es una característica importante pero la resonancia magnética no puede diferenciar entre compromiso por HCL y edema. La disminución en la señal en T2 y la disminución en el realce pueden indicar respuesta al tratamiento (22).

El compromiso óseo destructivo y lítico plantea diagnósticos diferenciales. Especialmente las lesiones intraóseas de la HCL depende del área afectada y de la extensión del compromiso. Las lesiones pueden recordar displasias fibrosas, quistes simples unicamerales, quistes aneurismáticos, fibroma condromixioide, encondroma,

pseudotumor hemofílico y a lesiones más agresivas como el sarcoma de Ewing, linfoma y leucemia (23).

Las lesiones de la HCL que afecten la epífisis deben diferenciarse de las infecciones y del condroblastoma. Adicionalmente las lesiones de HCL en la calota pueden simular osteomielitis, malformaciones vasculares, displasia fibrosa, quistes dermoides o epidermoides y las lesiones metastásicas del neuroblastoma (23).

Tabla 2-4: Longitud del lóbulo hepático derecho por ecografía (mm.)

Edad	Promedio	Mínimo	Máximo
1-3 m	64	45	90
4-6 m	59	44	92
7-9 m	79	68	100
1-3 a	85	67	104
3-5 a	86	69	109
5-7 a	100	73	125
7-9 a	105	81	128
9-11 a	105	76	135
11-13 a	115	93	137
13-15 a	118	87	137
15-17 a	121	100	141

Modificado de: Konus OL, et al. Normal liver, spleen and kidney dimensions in neonatos, infants and children: evaluation with sonography. AJR 1998; 171 (6): 1693-8.

Tabla 2-5: Longitud del bazo por ecografía (mm.)

Edad	Promedio	Mínimo	Máximo
1-3 m	53	33	71
4-6 m	59	45	71
7-9 m	63	50	77
1-3 a	70	54	86
3-5 a	75	60	91

5-7 a	84	61	100
7-9 a	85	65	102
9-11 a	86	64	114
11-13 a	97	72	100
13-15 a	101	84	120
15-17 a	101	88	120

Modificado de: Konus OL, et al. Normal liver, spleen and kidney dimensions in neonatos, infants and children: evaluation with sonography. AJR 1998; 171 (6): 1693-8.

Tabla 2-6: Localizaciones de afectación ósea en la HCL

Localización	Incidencia %
Cráneo	27,8
Costillas	13,5
Fémur	13,2
Pelvis	9,9
Columna	6,9
Mandíbula	6,5
Húmero	6,3
Escápula	4,4
Tibia	3,6
Clavícula	2,8
Radio	1,5
Maxilar	1,3
Peroné	1,1
Cúbito	0,5
Manos y pies	0,5
Esternón	0,2

Tomado de: Meyer J et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. RadioGraphics 1995; 15: 1135-1146.

Las manifestaciones pulmonares de la HCL son encontradas en el 10% de niños con enfermedad monosistémica, sin embargo cuando el compromiso por la enfermedad es multisistémico el compromiso pulmonar puede ser hasta de 23 a 50% (24).

Con respecto al compromiso pulmonar, la HCL es la causa adquirida más común de enfermedad quística pulmonar en niños. Los pacientes con compromiso pulmonar por HCL se pueden presentar con taquipnea y disnea. En aproximadamente el 25% de los pacientes que presentan compromiso pulmonar por HCL pueden llegar a desarrollar enfermedad pulmonar en estado terminal (25). Las radiografías de tórax al inicio pueden ser normales o presentar un patrón reticulonodular de predominio en lóbulos superiores, inespecífico (26, 27). En tomografía de alta resolución del tórax el compromiso por HCL puede identificarse como nódulos centrilobulillares pequeños, los cuales también pueden tener distribución peribronquial o peribronquiolar (25, 26, 27).

Con la progresión de la enfermedad se pueden demostrar quistes o patrón en panal con alteración de la arquitectura del pulmón. Las adenomegalias mediastinales en niños con HCL son raras (25). El tratamiento de la HCL con compromiso pulmonar depende de la extensión de la enfermedad. La primera línea de tratamiento usualmente son los esteroides, vinblastina o ambos (25).

La afectación del sistema nervioso central (SNC) por la HCL es reconocida desde los primeros casos publicados de la enfermedad, los cuales correspondían a pacientes con síntomas de diabetes insípida (DI) por infiltración de la hipófisis. En la actualidad se conoce que puede existir otro tipo de compromiso como la enfermedad neurodegenerativa (28). La frecuencia exacta de las alteraciones radiológicas en el SNC es desconocida, entre un 10% y un 57% de los casos. Se debe tener en cuenta que los pacientes con afectación de los huesos faciales y de la fosa craneal anterior y media tienen mayor riesgo de lesiones en el SNC (25% de los casos) (28).

La *Histiocyte Society* recomienda la clasificación basada en la neuro imagen para las lesiones que afectan al SNC. Esta excluye la afectación ósea y divide las manifestaciones en el SNC en 2 grupos (28):

Grupo 1: Lesiones intracraneales/extraaxiales: éstas lesiones son producidas por la infiltración histiocitaria del eje hipotálamo-hipofisario y con mucha menor frecuencia de las meninges, plexos coroideos y glándula pineal:

- Eje hipotálamo-hipofisario: Es la forma más común de afectación del SNC y se manifiesta clínicamente con DI por déficit de hormona antidiurética. La frecuencia de DI varía entre 10 y 50% y se observa más en afectación multisistémica. Suele asociarse a realce y engrosamiento del tallo hipofisario. En algunos casos el tallo está engrosado aunque no presente realce y la hiperintensidad en T1 de la neurohipófisis puede estar ausente en casos de DI de corta evolución.
- Otras localizaciones menos frecuentes son las meninges, los plexos coroideos y la glándula pineal, donde pueden observarse lesiones únicas o múltiples. El diagnóstico diferencial se debe hacer con metástasis, leucemia y linfoma.

Grupo 2. Lesiones intracraneales/intraaxiales. Se describen 3 tipos:

- Las lesiones intraparenquimatosas suelen ser supratentoriales, pero también en el tronco encefálico o cerebelo. Se manifiestan como nódulos iso-hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, que realzan con contraste.
- La enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por afectación predominante del núcleo dentado del cerebelo, la sustancia blanca cerebelosa y los núcleos basales. La prevalencia de éste tipo de compromiso está entre un 4 a 10%, sin embargo es inexacta. Otros estudios han descrito una prevalencia del 24% de todos los niños con HCL (29). Los estudios anatomopatológicos de las lesiones neurodegenerativas son escasos. Muestran áreas focales de gliosis, pero sin infiltración característica de histiocitos CD1a+. Por esto, se ha indicado que puede tratarse de un síndrome paraneoplásico inflamatorio o autoinmune, pero se desconoce en la actualidad el mecanismo fisiopatológico exacto (30).
- Dilatación de los espacios perivasculares en la sustancia blanca profunda supratentorial. Este hallazgo puede observarse en pacientes asintomáticos, aunque en la HCL puede indicar un proceso inmune subyacente, o ser secundario a atrofia cerebral.

Con respecto al compromiso del timo por HCL, se ha reportado como infrecuente (31). Los reportes del compromiso del timo por HCL han sido en el contexto de enfermedad multisistémica y en muchos de los casos ha existido compromiso pulmonar concomitante

(32). La HCL puede comprometer el timo, incrementando el tamaño del órgano. La evaluación por tomografía puede demostrar una alteración heterogénea de la densidad con un aumento difuso del tamaño. Los bordes del timo permanecen sin modificación (lisos y lobulados) sin embargo se pueden encontrar calcificaciones en su parénquima (31, 32).

Otro tipo de lesiones del timo pueden ser de tipo quístico en asociación a aumento del tamaño. En la evaluación por resonancia magnética las lesiones suelen ser hiperintensas en T1. El diagnóstico diferencial de las lesiones de este órgano en el contexto del paciente con HCL son los timomas y teratomas. El aumento del tamaño del timo, las calcificaciones y las lesiones quísticas desaparecen completamente luego de la quimioterapia (33).

El compromiso hepatobiliar ocurre en la HCL multisistémica. Aproximadamente el 50-60% de los niños con HCL multisistémica presentan compromiso hepatobiliar. Las células de Langerhans infiltran los espacios periportales y muestran una afinidad especial por los conductos biliares. Los hallazgos radiológicos del compromiso hepático por HCL reflejan una secuencia de eventos histopatológicos que inician con una fase proliferativa granulomatosa, posteriormente xantomatosa y finalmente fibrosa. La no progresión depende de lo oportuno del tratamiento, sin embargo en algunos casos la quimioterapia produce regresión de los hallazgos (33, 34).

La inflamación periportal se manifiesta como áreas nodulares hipoeoicas en ultrasonido e hipodensas en tomografía. En resonancia magnética estas zonas son hiperintensas en T2. Las zonas periportales pueden realzar tras la administración del contraste, hallazgo que se ha definido con el término “triaditis portal”.

Posteriormente se pueden encontrar nódulos parenquimatosos hipoeoicos en ecografía, hipodensos en tomografía e hiperintensos en T1, hallazgos en relación con depósito de lípidos. La fase fibrótica de la enfermedad se manifiesta por una distorsión nodular del contorno del parénquima hepático con fibrosis micronodular. El compromiso biliar puede dar colangitis esclerosante primaria o secundaria. Los pacientes pediátricos con infiltración directa por la enfermedad se presentan inicialmente con hepatomegalia (33) y colestasis (ver Tabla 2-4). La asociación con esplenomegalia es común debido a algún

grado de hipertensión portal (33). Si bien la hepatomegalia es común al inicio del compromiso hepático por la enfermedad, es un signo poco específico (35). La hepatomegalia es explicada por un efecto indirecto del síndrome de activación de macrófagos que acompaña a la HCL. Las anormalidades descritas en el parénquima hepático y en la vía biliar no son hallazgos específicos de la enfermedad y deben interpretarse en conjunto con la historia clínica y los resultados de la biopsia (33).

El compromiso del tracto gastrointestinal por HCL es extremadamente raro, reportado entre el 2 a 6% de los pacientes pediátricos con enfermedad multisistémica (33). Los síntomas pueden ser vómito, diarrea, malabsorción y fallo de medro. El compromiso se puede dar desde la mucosa oral hasta el canal anal, de forma continua o parcheada con zonas de respeto. La mucosa puede presentar engrosamiento o atrofia por la infiltración. En los estudios baritados los hallazgos pueden ser inespecíficos, tales como pérdida del patrón normal de la mucosa y zonas de estenosis con segmentos dilatados alternantes. En tomografía y resonancia magnética los hallazgos pueden ser similares, en asociación con edema de la grasa mesentérica por infiltración. Cuando hay compromiso gastrointestinal, la enfermedad usualmente es severa en cuyo caso el pronóstico no es favorable (33).

En la cabeza y el cuello, el compromiso por HCL es común y ha sido reportado hasta en el 60 a 82% de los pacientes. Los hallazgos incluyen lesiones óseas, de tejido blando, adenomegalias y problemas dermatológicos como el rash. Las estructuras comprometidas incluyen los senos cavernosos, las órbitas, los senos paranasales, la naso y orofaringe, la región temporal, el espacio masticador, el oído, la laringe y la hipofaringe, además de la tiroides y glándulas salivares (33). La tomografía evalúa con alta precisión el compromiso óseo y la resonancia magnética tiene mejor rendimiento para la valoración de los tejidos blandos (33).

El hueso temporal y específicamente el oído son sitios frecuentes de compromiso, con una prevalencia reportada del 15 al 61% en niños con el diagnóstico de HCL. El compromiso del oído se puede manifestar con: otorrea crónica, mastoiditis, otitis, pérdida auditiva, masas en el canal auditivo o compromiso de la piel del conducto auditivo externo. La mayoría de pacientes con compromiso del oído tiene enfermedad

multisistémica. Los diagnósticos principales son las mastoiditis refractarias infecciosas y la otitis media o externa (33). Con respecto a las adenomegalias, el linfoma y la enfermedad de Rosai-Dorfman son diagnósticos diferenciales a tener en cuenta (33).

El compromiso mucocutáneo es común en la HCL. Ha sido reportado en el 50 a 55% de los pacientes (36). La piel es el segundo órgano más afectado luego del hueso. Cuando la piel es el único órgano comprometido por la HCL, usualmente el paciente es un lactante masculino de menos de 1 año de edad (37). El compromiso en la piel por HCL está caracterizado por lesiones nodulares o maculopapulares eritematosas, las cuales son descamativas usualmente, especialmente cuando ocurren en la región retroauricular o cuero cabelludo. Las lesiones descritas también pueden ocurrir en la región inguinal, axilar, cuello y en la región lumbosacra. El compromiso de la piel por HCL es difícil de diferenciar de la dermatitis seborreica, siendo necesario la biopsia (33).

El compromiso extraóseo en la HCL es mucho menos común que el compromiso óseo. Puede afectar varios sitios anatómicos y tener combinaciones de presentaciones que producen una variedad amplia de características por imagen, las cuales no son patognomónicas de la enfermedad lo que obliga a descartar diagnósticos diferenciales (33).

3. Capítulo 3: Metodología y análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Los sujetos del estudio fueron la población pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia, con diagnóstico de HCL entre los años 1996 y 2016. Se revisó la base de datos de éstos pacientes y sus historias clínicas, previa aprobación del Comité de Ética de la institución. No se realizó ningún tipo de intervención adicional por lo que el análisis no presentó riesgo para los pacientes.

3.1 Criterios de Inclusión

Pacientes con edad comprendida entre 0 y 18 años, con diagnóstico previo o nuevo de HCL. Los pacientes con disponibilidad de historia clínica del momento del diagnóstico y de imágenes para la revisión y descripción de los hallazgos. Todos los pacientes tenían diagnóstico histopatológico de la enfermedad.

3.2 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico oncológico diferente de HCL, especialmente si se trataba de tumores óseos. Pacientes mayores de 18 años. Pacientes que no tenían disponibilidad de historia clínica, imágenes diagnósticas y/o diagnóstico histopatológico para revisión.

Se realizó muestreo por conveniencia incluyendo todos los pacientes registrados en la base de datos que cumplieron criterios de inclusión y exclusión en el periodo de tiempo establecido.

En el análisis descriptivo de las variables continuas se empleó promedio \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico según su naturaleza de distribución de

acuerdo a la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, mientras que las variables nominales se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

Para comparar los resultados del análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se consideró relación estadística significativa si valor p fue $\leq 0,05$. Todo el análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 23.

3.3 Definición de las variables a estudiar

3.3.1 Enfermedad monosistémica

Se refiere a la enfermedad que compromete un solo órgano o sistema, como el hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmón, sistema nervioso central, tiroides o timo.

- Monosistémica con un solo foco: un solo hueso afectado (anteriormente llamado granuloma eosinófilo).
- Monosistémica con varios focos: dos o más huesos afectados.

3.3.2 Enfermedad multisistémica

Se refiere a la enfermedad que compromete dos o más órganos o sistemas, la cual puede comprometer o no órganos de riesgo.

- Multisistémica de bajo riesgo: dos o más órganos o sistemas, sin compromiso de órgano de riesgo.
- Multisistémica de alto riesgo: dos o más órganos o sistemas, con compromiso de órgano de riesgo.

3.3.3 Órgano de riesgo

Sistema hematopoyético, hígado y bazo.

3.4 Lesiones de riesgo para compromiso del sistema nervioso central

Estas lesiones cuando están presentes indican riesgo para compromiso del sistema nervioso central. Estas son:

- Compromiso de oído: otitis externa, otitis media u otorrea.
- Compromiso del ojo: exoftalmos.
- Engrosamiento del tallo hipofisario, pérdida de la hiperintensidad normal de la neurohipófisis en secuencias T1 de resonancia magnética, lesión núcleo basal y lesión del cerebelo.
- Compromiso de huesos craneofaciales (órbita, temporal, mastoides, esfenoides, zigomático, etmoides, maxila o senos paranasales).

3.4.1 Lesión ganglionar

Compromiso de ganglio (s) linfático (s). Adenomegalia. Su localización puede ser en una sola cadena o en varias. Las cadenas son: cervical, mediastino, axilar, poplítea, retroperitoneo e inguinal.

3.4.2 Compromiso hematopoyético

Para que el compromiso sea positivo, deben existir al menos dos de los siguientes:

- Hb < 10 g/dL
- Leucocitos < 4.000
- Plaquetas < 100.000

3.4.3 Lesión pulmonar

Definido como presencia de nódulo(s) y/o quiste(s) en el parénquima pulmonar.

3.4.4 Lesión dermatológica

Lesiones maculopapulares eritematosas y / o purpúricas con biopsia positiva.

3.4.5 Lesión del timo

Aumento en el tamaño del timo más biopsia positiva.

3.4.6 Lesión hepática

Definida como presencia de hepatomegalia según las medidas normales para la edad del paciente y/o la presencia de lesión (es) focal (es).

3.4.7 Lesión del tracto gastrointestinal

Cualquier lesión encontrada en el tracto gastrointestinal con biopsia positiva.

3.4.8 Lesión endocrina

Presencia de cuadro clínico de diabetes insípida.

3.4.9 Lesión sistema nervioso central

Definida por la presencia de alguna de las siguientes lesiones

- Engrosamiento del tallo hipofisario.
- Pérdida de la hiperintensidad normal de la neurohipófisis en T1.
- Lesión núcleo basal.
- Lesión del cerebelo:

3.4.10 Lesión ósea

Presencia de lesión ósea demostrada por estudios radiológicos, su clasificación es la siguiente:

- Monostótica: un solo hueso comprometido.
- Poliostótica: dos o más huesos comprometidos.
- Lesión lítica o lesión blástica.

3.4.11 Ubicación de la lesión

- Calota: escama del temporal, parietal, frontal y occipital
- Hueso largo: húmero, fémur, tibia, peroné, cúbito y radio
- Sitio comprometido del hueso: diáfisis, metáfisis y epífisis
- Hueso ilíaco
- Costilla (s)
- Vértebra cervical, dorsal o lumbar
- Mandíbula
- Compromiso de huesos craneofaciales (órbita, temporal exceptuando la escama, mastoides, esfenoides, zigomático, etmoides, maxila o senos paranasales (sitios de riesgo para lesión en SNC)

3.4.12 Masa de tejido blando

Lesión de tejido blando asociada a probable lesión ósea.

4. Capítulo 4: Resultados

Se revisó la base de datos del servicio de Oncohematología pediátrica de la Fundación Hospital de La Misericordia, la cual comprendía 100 pacientes en los que se tuvo como sospecha o impresión diagnóstica de trabajo la Histiocitosis de Células de Langerhans en el periodo de 1996 - 2016.

En 95 pacientes se confirmó finalmente el diagnóstico, 3 pacientes no tuvieron confirmación histológica y en 2 pacientes no fue posible la revisión de la historia clínica. En total se incluyeron en el estudio la totalidad de los 95 pacientes que cumplían criterios de inclusión y exclusión, para el análisis de los datos.

Con respecto a la distribución por género, 43 pacientes fueron del género femenino (45.3%) y 52 fueron del género masculino (54.7%). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 24 meses con una edad mínima de 1 mes y máxima de 156 meses (13 años) y rango intercuartílico de 37 meses.

El motivo de consulta más frecuente fueron las lesiones dermatológicas (n: 44). Las pápulas y los eczemas fueron el motivo de consulta principal en 9 pacientes (9,5%), seguido por la masa de tejido blando en la región parietal en 7 pacientes (7,4%) y la otitis media en 4 pacientes (4,2%). En la Tabla 4-1 se detallan los motivos de consulta.

Tabla 4-1: Motivos de consulta

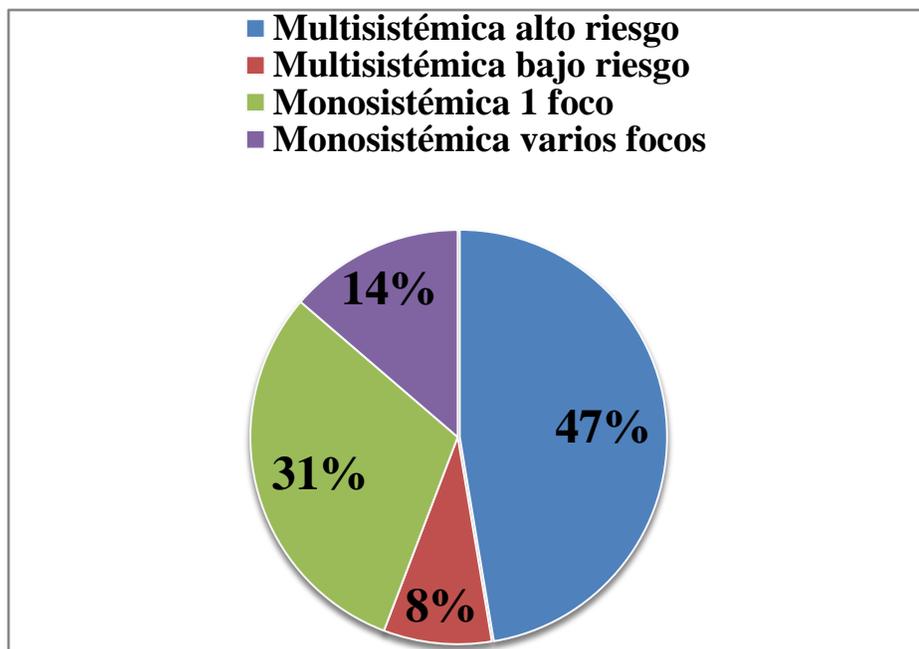
Motivo de consulta	Frecuencia	Porcentaje
Pápulas y eczema	9	9,5 %
Diagnóstico establecido conocido	2	2,1 %
Masa de tejido blando frontal	1	1,1 %

Tabla 4-1: (Continuación)

Motivo de consulta	Frecuencia	Porcentaje
Masa de tejido blando parietal	7	7,4 %
Edema frontopalpebral	2	2,1 %
Adenomegalia	3	3,2 %
Dolor lumbar	1	1,1 %
Otitis media	4	4,2 %
Trauma esquelético	3	3,2 %
Fiebre	1	1,1 %
Cojera	2	2,1 %
Dolor en cadera	3	3,2 %
Cefalea postraumática	2	2,1 %
Rosai-Dorfman	1	1,1 %
Masa de tejido blando en extremidad	1	1,1 %
Petequias	1	1,1 %
Masa en conducto auditivo externo	1	1,1 %

Con respecto a la clasificación de la enfermedad, de la totalidad de pacientes analizados, 45 (47,4%) fueron clasificados como enfermedad multisistémica de alto riesgo, 29 (30,5%) como enfermedad monosistémica con un solo foco de compromiso, 13 (13,7%) como enfermedad monosistémica con varios focos y finalmente 8 pacientes (8,4%) fueron clasificados como enfermedad multisistémica de bajo riesgo.

Se realizó la división del grupo de estudio en dos categorías principales (multisistémica y monosistémica) y como resultado se identificó la enfermedad multisistémica en 53 pacientes (55%) y la enfermedad monosistémica en 42 pacientes (45%). (Gráfica 4-1).

Gráfico 4-1: Porcentaje de clasificación enfermedad

Fuente: Propia

De los 45 pacientes clasificados como multisistémica de alto riesgo, 29 pacientes (64,4%) presentaron compromiso hematopoyético, 32 (71,1%) tuvieron lesión hepática, siendo la hepatomegalia el tipo de lesión más frecuente y 28 pacientes (62,2%) presentó lesión esplénica, siendo la esplenomegalia el modo de presentación más común.

En el grupo de clasificación de enfermedad monosistémica el sistema más afectado fue el sistema esquelético.

Con respecto a las lesiones por órgano o sistema específico, se obtuvieron los siguientes resultados:

La lesión ganglionar se presentó en 31 de los 95 pacientes (32,6%). La ubicación más frecuente del compromiso ganglionar fueron las estaciones cervicales, en 22 de los 31 pacientes comprometidos (71%), valor $p < 0.001$. La ubicación en el retroperitoneo fue la segunda en frecuencia (32,3%), valor de $p < 0.001$.

El resto de las ubicaciones de lesión ganglionar (mediastino, axilar, poplítea y región inguinal) tuvieron una frecuencia de compromiso más baja, 16,1%, 19,4%, 16,1% y 16,1%, respectivamente.

El compromiso hematopoyético se presentó en 31 de los 95 pacientes (32,6%). Los 31 pacientes (100%) presentaron anemia al momento del diagnóstico, 25 de los 31 pacientes (80,6%) presentó leucopenia y solamente 8 (25,8%) de los pacientes presentó trombocitopenia.

Del total de pacientes analizados, solo 13 (13,7%) presentaron compromiso pulmonar. El nódulo pulmonar fue el tipo de lesión más frecuente, encontrada en 7 de los 13 pacientes (53,8%). El quiste pulmonar estuvo presente solo en 2 pacientes (15,4%) y el compromiso intersticial se presentó en 4 pacientes (30,8%). El nódulo pulmonar identificado fue predominantemente de lóbulos superiores. En algunos pacientes se identificó al mismo tiempo nódulo y quiste pulmonar.

El 36,8% de los pacientes analizados (35/95) presentó lesión dermatológica, siendo la más frecuente la pápula y el eczema que a su vez fueron el motivo de consulta inicial más prevalente. La lesión del timo solo se presentó en 3 de los 95 pacientes (3,2%) y estuvo relacionada con aumento del tamaño o hiperplasia del órgano.

En nuestro grupo de pacientes, 34 (35,8%) presentó lesión hepática. El 100% de los pacientes (34/34) con lesión hepática manifestaron hepatomegalia y solo el 8,8% de los pacientes (3/34) tuvo lesión focal hepática. 30 (31,6%) presentaron compromiso esplénico, de éstos, el 100% cursó con esplenomegalia y solo el 3,3% de los pacientes (1/30) tuvo lesión focal esplénica.

El compromiso del tracto gastrointestinal (TGI) solo se presentó en 2 de 95 pacientes (2,1%). Uno de los pacientes con compromiso del TGI presentó diarrea crónica en el contexto de una HCL multisistémica. La biopsia realizada en una endoscopia de vías digestivas altas demostró infiltración de la pared duodenal por células de Langerhans.

De los 95 pacientes revisados, solo 8 (8,4%) presentó clínica de diabetes insípida, de los cuales 4 pacientes (50%) presentaron engrosamiento del tallo hipofisario mayor a 2,6 mm. De los 95 pacientes revisados solo 4 (4,2%) tuvo lesión estructural del sistema nervioso central. Los 4 pacientes (100%) presentaron engrosamiento > 2.6 mm del tallo hipofisario y 1 paciente presentó adicionalmente pérdida de la hiperintensidad normal de la neurohipófisis en secuencias de resonancia magnética ponderadas en T1. Ninguno de los pacientes revisados presentó lesión estructural en núcleos de la base ni en cerebelo. Con respecto al análisis estadístico, la relación entre la presentación de diabetes insípida y el engrosamiento del tallo hipofisario tuvo una significancia relevante con un valor de $p < 0.001$.

Con respecto al compromiso óseo, del total de pacientes analizados, el 76,8% tuvo lesión ósea (73/95), mientras que el resto, 23,2% no presentó compromiso del sistema esquelético. De los 73 pacientes con compromiso óseo, 36 (49%) presentaron compromiso monostótico y 37 pacientes (51%) poliostótico. En el grupo de pacientes analizados el compromiso óseo fue lítico en la totalidad de pacientes y no se presentaron lesiones blásticas en ningún paciente.

38 pacientes de la serie presentaron lesión ósea en la calota craneana. De éstos pacientes, 9 (23,7%) tenían compromiso en la escama del hueso temporal, 26 (68,4%) del hueso parietal, 15 (39,5%) del hueso frontal y 10 pacientes (26,3%) del hueso occipital.

32 pacientes presentaron lesión ósea de riesgo para compromiso del sistema nervioso central (33%). Del total de pacientes, 11 (11,6%) presentaron lesiones óseas en el hueso temporal (exceptuando la escama del hueso), 11 (11,6%) del esfenoides, 8 pacientes (8,4%) presentaron lesiones en el techo orbitario y 2 pacientes (2,1%) tuvieron lesiones del etmoides. No hubo asociación estadísticamente significativa entre estas lesiones y la presencia de diabetes insípida.

Con respecto a las lesiones óseas en el esqueleto axial y apendicular, la Tabla 4-2 resume la frecuencia y porcentajes respectivos.

De todos los pacientes que presentaron lesiones óseas en huesos largos (n: 29), 14 presentaron lesiones diafisiarias (48,3%), 17 metafisiarias (58,6%) y 2 en la región epifisiaria (6,9%).

Tabla 4-2: Lesiones óseas (n: 73)

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Calota	38	52,1 %
Húmero	9	12,3 %
Fémur	14	19,2 %
Tibia	4	5,5 %
Peroné	7	9,6 %
Cúbito	0	0 %
Radio	1	1,4 %
Íliaco	7	9,6 %
Costilla	6	8,2 %
Vértebra cervical	1	1,4 %
Vértebra dorsal	15	20,5 %
Vértebra lumbar	5	6,8 %
Mandíbula	12	16,4 %

5. Capítulo 5: Discusión de resultados

La Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia) es una institución de cuarto nivel de complejidad en la atención del paciente pediátrico. Los 95 casos analizados en este trabajo corresponden a pacientes que fueron remitidos de instituciones de menor complejidad o que consultaron espontáneamente a la Fundación. Muchos de éstos pacientes llegaron con impresiones diagnósticas diferentes a la HCL y posteriormente en un trabajo multidisciplinario se llegó al diagnóstico de la enfermedad (HCL). Las imágenes diagnósticas realizadas por el Servicio de Radiología fueron fundamentales al momento del diagnóstico y en la evaluación del tipo de compromiso y extensión de la enfermedad.

Se revisó la base de datos desde 1996 hasta el 2016 donde se tienen un total de 95 casos confirmados de HCL. Todas las confirmaciones se realizaron con histopatología.

Según la literatura analizada, nuestro estudio tiene una cantidad importante de pacientes lo que nos permite emitir algunas conclusiones con significado clínico acerca del comportamiento de la enfermedad en nuestra población. Se trata de una serie de 95 pacientes en los cuales analizamos sus características demográficas, motivos de consulta, clasificación de la enfermedad y manifestaciones radiológicas discriminadas por sistema afectado. En población latinoamericana no se encontraron estudios con tal cantidad de pacientes y objetivos analizados, fenómeno que le da peso a nuestro estudio.

Con respecto a estudios en otras poblaciones, en Estados Unidos hay series analizadas de pacientes con HCL, una de las más importantes es la de Meyer y colaboradores los cuales recopilaron 42 pacientes en 7 años y analizaron sus características radiológicas (16).

En Europa, específicamente en Estocolmo en un periodo de 10 años analizaron una serie de 29 pacientes en un periodo de 10 años (14) y en China debido a su población hay series hasta de 918 pacientes analizados (15).

La población latinoamericana presenta características propias y uno de las motivaciones de la realización de nuestro estudio era conocer como es el comportamiento de la HCL en una población latinoamericana como la estudiada y comparar los resultados con las otras series analizadas.

El motivo de consulta de los pacientes se analizó, encontrando que las lesiones dermatológicas (pápulas y eczemas) fueron el principal motivo de consulta en el 9,5% de los pacientes (n: 44). Otros motivos de consulta frecuentes fueron la masa de tejido blando en la región parietal (7,4%) y las otitis medias a repetición en el 4,2% de los pacientes. El compromiso de la piel, el cual fue el principal motivo de consulta encontrado en 44 pacientes, es similar a lo que se encuentra en la literatura (2), en donde se ha reportado que hasta el 30% de los pacientes presentan compromiso en éste órgano. Sin embargo, cuando los pacientes se presentan solo con compromiso de la piel como motivo de consulta en centros de menor complejidad de atención, se puede pasar inadvertido o no sospechar el diagnóstico de la enfermedad y realizar un enfoque hacia enfermedades propias de la piel, dando lugar al subdiagnóstico de la HCL (10), teniendo en cuenta que solo el compromiso de piel en pacientes de corta edad como los lactantes puede ser la única manifestación de la enfermedad y en muchos casos auto limitarse sin tratamiento médico (2). Nuestro trabajo demuestra una amplia gama de motivos de consulta que deben tenerse en cuenta (Tabla 2-4).

Con respecto a la edad, al momento del diagnóstico no se encontró una diferencia importante con lo ya reportado en otras series (14, 15, 16). La mediana de edad al momento del diagnóstico de nuestros pacientes fue de 24 meses, con una edad mínima de 1 mes y máxima de 156 meses (13 años). La distribución de edad de nuestros pacientes fue amplia, sin embargo la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en una edad entre 6 y 42 meses, siendo la mayoría de los pacientes menores de 5 años.

La distribución por género no tuvo una importancia significativa. El 54,7% de los pacientes fueron del género masculino y el 45,3% del género femenino. Nuestros hallazgos con respecto a la edad y al género de los pacientes son comparables con otras series de pacientes, en donde el rango más común de edad está entre 1 y 3 años y donde existe una ligera predominancia del género masculino (11, 12, 13).

Con respecto a la clasificación de la enfermedad, cuando se realiza de una forma general, la enfermedad multisistémica se presentó en el 55% de los casos y la enfermedad monosistémica en el 45%. La mayoría de pacientes con enfermedad multisistémica tuvieron criterios de alto riesgo, el 85%, mientras que el restante 15% presentaron una enfermedad multisistémica de bajo riesgo. Del 45% de pacientes con enfermedad monosistémica, el 70% presentaron un solo foco de enfermedad y el 30% restante tenían varios focos de compromiso. La serie Norteamericana de 1995 de Meyer y colaboradores (16) del *Children's Hospital of Philadelphia*, presentó un porcentaje de enfermedad monosistémica del 52% y enfermedad multisistémica de 48%. Sin presentar una diferencia significativa con nuestros resultados, una teoría que se podría plantear es que los pacientes de esa serie probablemente tuvieron un diagnóstico más temprano y oportuno donde la enfermedad se detectó en un compromiso más inicial. Muchos de nuestros pacientes tuvieron otras sospechas diagnósticas antes de realizar un diagnóstico confirmatorio de la enfermedad. Al momento de la confirmación del diagnóstico ya existía compromiso de más de un sistema.

Con respecto al compromiso de órganos y sistemas, en nuestra revisión se encontró que el compromiso óseo es el más frecuente. El 76,8% de los pacientes presentó lesiones óseas. En algunas series revisadas, ese compromiso también fue el más común, incluso con porcentajes mayores, desde el 80 al 83% (2, 16). Nuestros resultados con respecto a la enfermedad monostótica o poliestótica no tuvieron diferencia crucial. El compromiso monostótico fue del 49% y el poliestótico del 51%. En el 100% de los pacientes con lesión ósea, fue lítica. El compromiso lítico es el tipo de lesión más asociada a la HCL, en series revisadas con diagnóstico de la enfermedad (19).

De todos los pacientes con compromiso óseo, la lesión más frecuente y común fue la lesión en el cráneo y en segundo lugar los huesos largos. Más de la mitad de nuestros

pacientes tuvo lesión en el cráneo (52,1%) y de éstos el 68,4% compromiso del hueso parietal. El 33% del total de pacientes con lesión ósea presentó lesión ósea de riesgo para compromiso del sistema nervioso central, sin embargo no hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estas lesiones y la presentación de diabetes insípida. En la literatura (19), el compromiso óseo en arcos costales es considerado el segundo en frecuencia, sin embargo en nuestra serie el segundo lugar luego del compromiso en cráneo es para los huesos largos, siendo el fémur y el húmero los lugares más frecuentes con una frecuencia de 19,2% y 12,3% respectivamente cuando se totalizan todas las lesiones óseas.

Otros compromisos como tibia, peroné, cúbito y radio fueron infrecuentes. El compromiso costal en nuestros pacientes solo se presentó en el 8,2%. Como resultado a resaltar en nuestra serie, el 16% de los pacientes tuvo compromiso por lesión lítica en la mandíbula y el 20,5% compromiso en vértebras dorsales. El compromiso vertebral y en mandíbula está descrito en pacientes con HCL (16,19), sin embargo en porcentajes menores. Las lesiones líticas en las vértebras pueden ser únicas o múltiples. El compromiso tipo “vértebra plana” es característico pero no específico de la enfermedad y también se encontró en nuestros pacientes.

Cuando nos enfocamos en la localización de la (s) lesión (es) en los huesos largos, la revisión de la literatura (19), reporta que el compromiso en la diáfisis del hueso es lo más común. En la revisión de nuestros pacientes la lesión metafisiaria fue la más común con un 58,6%, seguido de la lesión diafisiaria con un 48,3% y la más infrecuente fue la lesión epifisiaria, solo con un 2%. El compromiso epifisiario por HCL es raro en lo reportado en la literatura (19). La lesión ósea lítica supracetabular ha sido descrita como un indicador que puede sugerir el diagnóstico de la enfermedad (19), sin embargo en nuestros pacientes solo el 9,6% presentó lesión en dicha localización o en la región ilíaca.

La hipófisis es el tercer lugar en frecuencia de compromiso por HCL (2) con datos hasta de un 25% de frecuencia, sin embargo de los 95 pacientes revisados, solo 4 (4.2%) tuvo compromiso por lesión estructural del SNC. Los 4 pacientes encontrados con éste tipo de compromiso tuvo engrosamiento > 2.6 mm del tallo hipofisiario por infiltración y adicionalmente uno de los pacientes tuvo pérdida de la hiperintensidad normal en T1 de

la neurohipófisis. Éstos 4 pacientes se presentaron clínicamente con diabetes insípida, lo cual tiene una relación estadísticamente significativa con el engrosamiento del tallo hipofisiario con un valor de $p < 0.001$. Cuando se revisa la literatura disponible acerca del compromiso del SNC en pacientes con HCL (28), el compromiso del eje hipotálamo hipofisiario es el más común y se representa como infiltración y engrosamiento del tallo hipofisiario.

Existe una presentación de diabetes insípida en éstos pacientes que va del 10 al 50%, en nuestros pacientes con engrosamiento del tallo hipofisiario, la diabetes insípida se presentó en el 100%. Los 4 pacientes que encontramos con engrosamiento del tallo hipofisiario y diabetes insípida estuvieron dentro del contexto de una enfermedad multisistémica de alto riesgo, asociación descrita en la literatura (28). Ninguno de nuestros pacientes tuvo otro tipo de compromiso estructural del SNC, tipo lesión de núcleos basales o lesión cerebelosa, compromisos descritos en la literatura, sin embargo con una asociación menor (28). En la literatura no se encuentran indicaciones precisas de cuando ordenar estudio con resonancia magnética de cráneo en un paciente con diagnóstico de HCL, excepto cuando el paciente se encuentra en el contexto clínico de una diabetes insípida, donde se desea evaluar puntualmente la hipófisis y el tallo hipofisiario. La relación estrecha y estadísticamente significativa encontrada en los pacientes con engrosamiento del tallo y presentación de diabetes insípida puede deberse a éste contexto donde los pacientes que se llevaron a resonancia magnética fueron escogidos tomando como criterio la clínica de diabetes insípida.

En la serie revisada de nuestros pacientes solo 2 de los 95 (2,1%) presentó compromiso del tracto gastrointestinal. El compromiso encontrado fue infiltración de la pared duodenal por HCL en uno de los pacientes. En la literatura revisada (33), el compromiso del tracto gastrointestinal es raro, con una frecuencia que varía entre el 2 al 6%. Cuando se presenta éste tipo de compromiso, usualmente el paciente se encuentra en el contexto de una enfermedad multisistémica. En nuestros dos casos los pacientes tenían éste tipo de compromiso.

En los pacientes pediátricos con HCL y enfermedad multisistémica es frecuente el compromiso hepatobiliar, encontrando una frecuencia que varía del 50 al 60% (33, 34). La mayoría de éstos pacientes se han presentado inicialmente con hepatomegalia y

colestasis, siendo las lesiones focales hepáticas poco comunes en el contexto de infiltración por HCL.

Cuando hay compromiso hepático, éste usualmente se acompaña de esplenomegalia debido a algún grado de hipertensión portal (33). El compromiso del hígado y del bazo en nuestra población estudiada se presentó en un 35,8% y 31,6% respectivamente, siendo la hepatoesplenomegalia el hallazgo más común, similar a lo encontrado en la literatura. La lesión focal del hígado y del bazo fue un hallazgo poco frecuente, solo 8,8% y 3,3% respectivamente. Los pacientes de nuestro grupo de estudio que presentaron compromiso hepatoesplénico, todos se encontraron en el contexto de una enfermedad multisistémica, característica descrita en otros estudios retrospectivos (33, 34).

El compromiso de las mucosas y de la piel es muy frecuente en la HCL, con frecuencias reportadas hasta del 55% (36). En algunas publicaciones (37), se reporta que cuando la HCL solamente afecta la piel usualmente son pacientes lactantes masculinos menores de un año, algunos de los cuales tienen un diagnóstico tardío, debido a que su cuadro clínico es confundido con dermatitis seborreica, retrasando así el diagnóstico. En la serie de pacientes revisados, el 36% presentaron al momento del diagnóstico compromiso de piel, porcentaje menor al revisado en otras series, lo cual puede estar en relación con la historia natural de la enfermedad, donde al evolucionar en el tiempo comienza la afectación de otros sistemas u órganos y en la mayoría de los pacientes se mejora el compromiso en piel.

El compromiso del timo en los pacientes pediátricos por HCL es muy infrecuente y cuando se presenta se expresa como aumento del tamaño del órgano y en el contexto de una enfermedad multisistémica (32). En nuestra revisión solo el 3,2% de los pacientes presentó compromiso del timo, siendo una característica poco común, todos enmarcados en el contexto de una enfermedad multisistémica. El compromiso pulmonar se presentó en el 13% de los pacientes revisados. Todos presentaron una enfermedad multisistémica de base. En la literatura se ha encontrado una frecuencia de 10% de compromiso pulmonar cuando la enfermedad es monosistémica y de 23 al 50% cuando el paciente presenta un compromiso multisistémico (24). En comparación con lo descrito, nuestra cohorte tuvo un compromiso pulmonar por debajo de lo encontrado en las revisiones, a pesar de tener compromiso multisistémico.

Más de la mitad de los pacientes revisados con compromiso pulmonar (53%) presentaron nódulos pulmonares, los cuales se localizaron predominantemente en lóbulos superiores; un 15% presentaron quistes pulmonares y cerca del 30% compromiso intersticial por la enfermedad. Algunos de los pacientes tuvieron varios tipos de lesión, el patrón más común fue la asociación entre nódulos y quistes pulmonares. En la literatura disponible, el patrón más común de compromiso es el reticulonódulo de lóbulos superiores (26,27), sin embargo la radiografía de tórax puede ser normal en el comienzo del compromiso del pulmón (26, 27), siendo la tomografía el estudio de elección para valorar adecuadamente el parénquima pulmonar en éstos pacientes cuando existe la sospecha de compromiso por HCL (26, 27). En nuestros pacientes el compromiso se identificó por tomografía.

Está descrito que hasta un 25% de los pacientes con compromiso pulmonar por HCL pueden desarrollar una enfermedad pulmonar terminal (25). Las lesiones pulmonares por HCL son evolutivas en el tiempo y en un paciente podemos encontrar varios estadios de compromiso, comenzando con nódulos y progresando a lesiones quísticas. Las adenomegalias mediastinales en HCL son raras sin embargo se han descrito casos (25). En nuestra serie de casos, el 16% de pacientes que presentó compromiso ganglionar, la ubicación de éste, fue el mediastino.

El compromiso hematopoyético se presentó en el 32% de los pacientes. Todos los pacientes con éste tipo de compromiso se presentó con anemia, el 80% con leucopenia y solamente el 25% con trombocitopenia. Los pacientes con compromiso hematopoyético se presentaron en el contexto de una enfermedad multisistémica de alto riesgo por compromiso medular.

En cabeza y cuello, las lesiones descritas como más frecuentes son las lesiones óseas de la región supraciliar y las adenomegalias cervicales (33). En nuestra revisión las lesiones óseas fueron frecuentes en la calota como fue descrito anteriormente. Un paciente (1,1%) se presentó con una masa en el conducto auditivo externo y en cerca del 4,2% de los pacientes revisados (n: 44), el motivo de consulta fue la otitis media a repetición.

Con respecto a las adenomegalias infiltradas por HCL, nuestra revisión arrojó dos localizaciones que presentaron en el análisis estadístico una significancia relevante. Las adenomegalias se presentaron en el 32,6% de los pacientes (31/95). El 71% de éstos pacientes tuvo compromiso cervical por adenomegalias con una $p < 0.001$, estadísticamente significativa. La ubicación en retroperitoneo fue la segunda en frecuencia con el 32% y una $p < 0.001$, estadísticamente significativa. Lo anteriormente descrito, nos indica que en un paciente con HCL, la valoración cuidadosa del cuello y de la región retroperitoneal está justificada, con el objetivo de identificar compromiso de ganglios linfáticos. Las otras ubicaciones de adenomegalias fueron poco frecuentes y no tuvieron una relación estadísticamente significativa.

El compromiso por adenomegalias cervicales en pacientes pediátricos es muy frecuente. Entre los diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta el compromiso inflamatorio o reactivo, el linfoma y otras enfermedades poco comunes como el Rosai-Dorfman y la HCL. En nuestra serie revisada de 95 pacientes, 1 paciente tuvo diagnóstico de Rosai-Dorfman y fue remitido a la Institución para manejo integral. Éste paciente durante su evolución y seguimiento presentó compromiso óseo y aumento del compromiso ganglionar, obligando a un nuevo estudio del mismo y diagnosticando una HCL.

Nuestro estudio es de carácter descriptivo - retrospectivo, lo cual es una limitación importante, sin embargo el número de pacientes revisados en una patología considerada infrecuente o llamada huérfana permite conocer en nuestra población como se manifiesta la enfermedad y cuáles son las características radiológicas más significativas.

Otra limitación es el tipo de Institución donde se realizó el estudio, la Fundación Hospital de la Misericordia es un centro de referencia para enfermedades raras de la niñez, entre ellas la HCL, por lo cual puede existir un sub diagnóstico en la población general, conclusión a la que se ha llegado en otras series en Europa y Estados Unidos. Teniendo en cuenta el tipo de Institución, en nuestro país y en series revisadas de América Latina no existen en la actualidad series de casos con un número de pacientes similar al nuestro.

Esto siempre ha creado la duda académica acerca del comportamiento en nuestra población de la HCL y de si existe o no diferencias con series de otras latitudes.

6. Conclusiones

- Según la búsqueda realizada, nuestra serie de 95 pacientes es la más grande encontrada de Latinoamérica e incluso con más pacientes que algunas series Norteamericanas de Hospitales Pediátricos de referencia.
- Los tres motivos de consulta principales fueron el compromiso de la piel, las masas de tejido blando parietal y la otitis media a repetición. Sumando éstos tres motivos de consulta se tiene aproximadamente el 21% de los motivos de consulta en nuestra serie. El compromiso de la piel también es el principal motivo de consulta de pacientes en otras series revisadas.
- La mediana de edad fue de 24 meses al momento del diagnóstico con una distribución amplia de las edades, sin embargo la mayoría de pacientes tuvo el diagnóstico antes de los 5 años y se presentó un leve predominio del género masculino (54,7%) con respecto al femenino (45,3%). Los hallazgos con respecto a edad y género no son diferentes a las series de otros países.
- La distribución de la enfermedad con respecto al compromiso mono o multisistémico fue diferente a la encontrada en otras series. En nuestra serie predominó el compromiso multisistémico (55%) en comparación con el monosistémico (45%). En series europeas y norteamericanas hay predominio del compromiso monosistémico probablemente por un diagnóstico más oportuno.
- El compromiso óseo es la característica y hallazgo más común en pacientes con HCL. El 76,8% de nuestros pacientes tuvo compromiso de éste sistema, resultado concordante con otras series. Todas las lesiones óseas fueron líticas y las dos localizaciones más frecuentes fueron: calota craneana y huesos largos. El

compromiso costal no fue tan frecuente en nuestra serie, característica que si se presenta en otras series revisadas donde el compromiso costal es el segundo en frecuencia.

- Las lesiones óseas de riesgo en cráneo se presentaron en el 33% sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa con respecto al compromiso del SNC.
- La localización más frecuente de la lesión ósea de huesos largos en nuestros pacientes fue la región metafisiaria, a diferencia de otras series donde la localización diafisiaria es la más común. La literatura describe como lesión “indicadora” de HCL la lesión lítica ubicada en la región supraacetabular, sin embargo ese tipo de lesión no fue frecuente en nuestro grupo.
- La lesión estructural del eje hipotálamo-hipófisis se presentó solo en 4 pacientes en nuestra serie, todos se presentaron con diabetes insípida como manifestación clínica y el hallazgo principal fue el engrosamiento del tallo hipofisario. Éstos resultados tuvieron una asociación estadísticamente significativa con una $p < 0.001$. Los cuatro pacientes se presentaron en el contexto de una enfermedad multisistémica.
- El compromiso del timo, tracto gastrointestinal, sistema hematopoyético, hígado y bazo no presentó diferencia con respecto a lo descrito en otras series.
- Con respecto al compromiso por adenomegalias, nuestros pacientes presentaron un 71% de compromiso por adenomegalias cervicales y 32% retroperitoneales. Ambos hallazgos con una asociación estadísticamente significativa con una $p < 0.001$.

Bibliografía

1. Zaveri J, et al. More than just Langerhans cell histiocytosis: A radiologic review of histiocytic disorders. *RadioGraphics* 2014; 34: 2008-2024.
2. Haupt R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184.
3. Badalian-Very G, et al. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2013; 8: 1-20.
4. Rollins BJ. Genomic alterations in langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29: 839-851.
5. Collin M, et al. Cell(s) of origin of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29: 1-14.
6. Picarsic J, et al. Nosology and Pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29: 799-823.
7. Harmon CM, et al. Langerhans cell histiocytosis. A Clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 1211-1214.
8. Berres ML, et al. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X?. *British Journal of Haematology* 2014; 1-11.
9. Roden AC, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. An Update from the pathologist perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 230-240.
10. Elia D, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med* (2015).
11. Weedon D. *Skin Pathology*. 4ta ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001
12. Medina González Y, et al. Langerhans cell histiocytosis in children. National Institute of Oncology. Havana. INOR 1980-2008.
13. Guyot-Goubin A, et al. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 71-75.

14. Stalemark H, et al. Incidence of langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 76-81.
15. Zhu Li, et al. Case report. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literature published in China. *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 1169-1174.
16. Meyer J et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. *RadioGraphics* 1995; 15: 1135-1146.
17. Konus OL, et al. Normal liver, spleen and kidney dimensions in neonatos, infants and children: evaluation with sonography. *AJR* 1998; 171 (6): 1693-8.
18. Stull MA, et al. Langerhans cell histiocytosis of bone. *RadioGraphics* 1992; 12: 801-823.
19. Parker BR, et al. *Pediatric oncologic radiology*. St. Louis: CV Mosby, 1977.
20. David R, Oria RA, Kumar R, et al. Radiologic features of eosinophilic granuloma of bone. *AJR* 1989; 153: 1021-1026.
21. Rosenfield NS, Abrahams J, Komp D. Brain MR in patients with Langerhans cell histiocytosis: findings and enhancement with Gd-DTPA. *Pediatric Radiol* 1990; 20: 433-436.
22. George JC, Buckwalter KA, Cohen MD, et al. Langerhans cell histiocytosis of bone: MR imaging. *Pediatric Radiol* 1994; 24: 29-32.
23. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *RadioGraphics* 1992; 12: 801-823.
24. García-Peña P, et al. Thoracic findings of systemic diseases at High-Resolution CT in children. *RadioGraphics* 2011; 31: 465-482.
25. Donnelly LF, Frush DP. Langerhans cell histiocytosis showing low-attenuation mediastinal mass and cystic lung disease. *AJR* 2000; 174: 877-878.
26. Greiwe AC, et al. AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation: Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *RadioGraphics* 2012; 32: 987-990.
27. Leatherwood DL, et al. Best cases from the AFIP, Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *RadioGraphics* 2007; 27: 265-268.
28. De la Hoz Polo M, et al. Neuroimagen de la histiocitosis de células de Langerhans en el sistema nervioso central pediátrico. *Radiología* 2015; 57 (2): 123-130.

29. Laurencikas E, Gavhed D, Stålemark H, Van't Hooft I, Prayer D, Grois N, et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:250-7.
30. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H, CNS LCH Co-operative group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 2005;128:829-38.
31. Junewick JJ, Fitzgerald NE. The thymus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 1999;29: 904–907.
32. Sumner TE, Auringer ST, Preston AA. Thymic calcifications in histiocytosis X. *Pediatr Radiol* 1993; 23:204–205.
33. Schmidt, S, et al. Extraosseous Langerhans cell histiocytosis in children. *RadioGraphics* 2008; 28: 707-726.
34. Braier J, Ciocca M, Latella A, de Davila MG, Drajer M, Inventarza O. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38: 178–182.
35. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278–2290.
36. Schmidt S, Eich G, Hanquinet S, Tschäppeler H, Waibel P, Gudinchet F. Extraosseous involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:313–321.21.
37. Smets A, Mortelet K, de Praeter G, Francois O, Benoit Y, Kunnen M. Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 1997;27:873–876.