

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Caracterización clínico - radiológica de Histiocitosis de células de Langerhans en población pediátrica. Prevalencia y diagnóstico por imagen en Tabasco”

Tesis para obtener el diploma de la:
Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Presenta:

Guillermo Adán Castellanos Candelario

Directores:

Dr. José Andrés Uscanga Medina

Dra. María Magdalena Leue Luna

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Of. No. 0160/DACS/JAEP
11 de febrero de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Guillermo Adán Castellanos Candelario
Especialidad en Imagenología, Diagnóstica y Terapéutica
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Jorge Armin Aguilar Camelo, Dr. Éufrates Hernández Nuñez, Dra. Dulce María Chavez Vélez. Mtro. Xavier Moreno Enríquez, Dr. Cristo Miguel Flores Padilla, impresión de la tesis titulada: "**Caracterización Clínico – Radiológica de Histiocitosis de células de Langerhans en población pediátrica. Prevalencia y diagnóstico por imagen en Tabasco**", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Imagenología, Diagnóstica y Terapéutica, donde funge como Director de Tesis el Dr. José Andrés Uscanga Medina y la Dra. María Magdalena Leue Luna.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



- C.c.p.- Dr. José Andrés Uscanga Medina.- Director de tesis
- C.c.p.- Dra. María Magdalena Leue Luna.- Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Jorge Armin Aguilar Camelo.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Nuñez.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Dulce María Chavez Vélez.- Sinodal
- C.c.p.- Mtro. Xavier Moreno Enríquez.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Cristo Miguel Flores Padilla.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 10:00 horas del día 9 del mes de febrero de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

CARACTERIZACION CLINICO-RADIOLOGICA DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS EN POBLACION PEDIATRICA. PREVALENCIA Y DIAGNOSTICO POR IMAGEN EN TABASCO.

Presentada por el alumno (a):

Castellanos	Candelario	Guillermo Adán
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

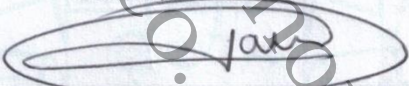
1	7	1	E	4	8	0	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

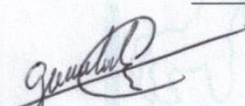
Aspirante al Diploma de:


Especialidad en Imagenología, Diagnóstica y Terapéutica


Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

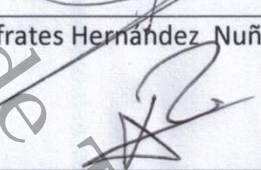
COMITÉ SINODAL

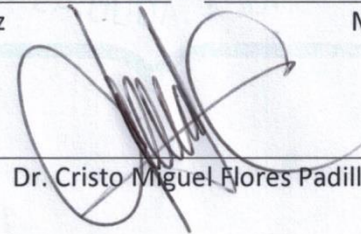

Dr. José Andrés Uscuanga Medina


Dr. Jorge Armin Aguilar Camelo


Dr. Éufrates Hernández Nuñez


Dra. Dulce María Chávez Vélez


Mtro. Xavier Moreno Enríquez


Dr. Cristo Miguel Flores Padilla



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 04 del mes de Febrero del año 2021, el que suscribe, **Guillermo Adán Castellanos Candelario**, alumno del programa de la **Especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica**, con número de matrícula 171E48001 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"Caracterización clínico - radiológica de Histiocitosis de células de Langerhans en población pediátrica. Prevalencia y diagnóstico por imagen en Tabasco"**, bajo la Dirección de la Dr. José Andrés Uscanga Medina y la Dra. María Magdalena Leue Luna, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: dr.castellanoscandelario@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Guillermo Adán Castellanos Candelario

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

DEDICATORIAS

A DIOS: Por darme día a día sus bendiciones que me permitieron lograr llegar a este momento en la vida. Por brindarme la familia que me ha apoyado en todo momento. Pese a las adversidades del año 2020 con el COVID-19 nos ha cuidado a cada uno de los miembros de nuestra familia.

A MIS PADRES: Quienes han sido mi pilar desde el principio y que me han apoyado en cada decisión que he tomado en la vida. A quienes amo con todo mi corazón y que agradezco cada día de mi vida que estén aquí. Sé que sin ellos no serían posibles cada uno de mis logros en esta vida.

A MI HERMANO: Gracias por apoyarme en todos los proyectos que hemos construido juntos y los que faltan por realizar. Por ser mi mejor amigo de toda la vida, que sabes que siempre estaré para ti.

A MI TIA NORA DIANA CANDELARIO MORALES: Que desde pequeño me has impulsado a superarme a pesar de las adversidades, me has enseñado y dado consejos que han hecho que crezca como persona. Gracias por ser mi segunda madre.

AL DR. JOSÉ GPE. SOBERANO ALMEIDA: Por la guía y consejos que he recibido durante mi formación médica.

A MI MAMA ESPERANZA: Por todo el amor, los consejos y enseñanzas que con cariño me ha dado a lo largo de la vida. Te amo mamita.

A MI TIA MARINA: Por tu cariño y amor incondicional, por el amor que me has dado y por las enseñanzas de vida.

A MIS ASESORES Y MAESTROS: A mis maestros, que me han dado las herramientas para ayudar a cada uno de los pacientes y poder encontrar la causa sus padecimientos. Gracias, porque han dejado los cimientos en mí para lo que me espera en mi vida profesional.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Matilde C. Hernández Trejo y al Dr. David Bulnes Mendizabal por el importante aporte en la búsqueda de los pacientes, tanto la enseñanza en el área de radiología como de patología, por sus conocimientos en el Hospital del niño del Dr. Rodolfo Nieto Padrón y en la UNEME de Imagenología de Villahermosa, Tabasco, México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

INDICE

	INDICE DE TABLAS Y CUADROS.....	6
	RESUMEN.....	7
	ABSTRACT.....	8
	ABREVIATURAS.....	9
1	INTRODUCCIÓN.....	10
2	ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.....	12
3	MARCO TEÓRICO.....	23
	3.1 Histiocitosis de células de Langerhans.....	23
	3.2 Hallazgos por imagen de la Histiocitosis de células de Langerhans	26
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
5	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	35
6	JUSTIFICACION.....	36
7	OBJETIVOS.....	38
	7.1 General.....	38
	7.2 Específicos.....	38
8	MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
	8.1 Diseño del estudio.....	39
	8.2 Universo.....	39

8.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	40
8.4	Variables.....	41
8.5	Fuentes de información.....	43
8.6	Técnica y procedimientos de la investigación.....	43
8.7	Consideraciones éticas.....	49
9	RESULTADOS	45
10	DISCUSIÓN	53
11	CONCLUSIONES	55
12	RECOMENDACIONES	56
13	BIBLIOGRAFÍA	57

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1	Frecuencia por sexo.
Tabla 2	Frecuencia por edad.
Tabla 3	Hallazgos clínicos de pacientes con Histiocitosis en porcentaje
Tabla 4	Hallazgos clínicos de pacientes con Histiocitosis comparando el género.
Tabla 5	Lesión osteolítica monostótica o Poliestótica.
Tabla 6	Numero de Lesiones Osteolíticas
Tabla 7	Localización de tumor de tejidos blandos
Gráfica 1	Asociación clínico-radiológica de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Histiocitosis de células de Langerhans es una patología poco común, entre sus presentaciones clínicas existe la enfermedad aguda diseminada la cual tiene una alta mortalidad y que logra asemejar muchas enfermedades.

OBJETIVO: En este estudio se buscó correlacionar los hallazgos clínicos-radiológicos como un predictor temprano para el diagnóstico de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio, cuantitativo, descriptivo, retrospectivo transversal con los hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes menores de dieciocho años en un hospital de concentración en el estado de Tabasco, México durante un periodo de marzo del 2009 a marzo del 2019.

RESULTADOS: Se encontraron 21 pacientes, con una edad entre 1 a 11 años, siendo la moda los pacientes de 1 año (ocho pacientes 38.1%), predominando el sexo femenino en doce pacientes (57.1%), el hallazgo clínico más frecuente fue la erupción cutánea en doce pacientes (57.1%) y de los hallazgos por imagen las lesiones más encontradas fueron las lesiones líticas en dieciocho pacientes (85.7%). Encontrándose relación entre estos dos hallazgos en diez pacientes (47.6%).

CONCLUSIONES: A pesar de existir predominio de las lesiones encontradas el riesgo relativo nos indica que las diversas lesiones pueden estar o no presentes independientemente del sexo o la edad de presentación de la enfermedad.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Langerhans Cell Histiocytosis is an uncommon pathology. Among its clinical presentations there is an acute disseminated disease which has a high mortality and manages to resemble many diseases;

OBJECTIVE: This study sought to correlate clinical-radiological findings as an early predictor for the diagnosis of the disease.

MATERIAL AND METHODS: A quantitative, descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted with the clinical and radiological findings of patients under 18 years of age in a concentration hospital in the state of Tabasco, Mexico during a period from March 2009 to March 2019.

RESULTS: They were found 21 patients, with an age between 1 to 11 years, the mode being 1 year old patients (8 patients 38.1%), with a predominance of females in twelve (57.1%). The most frequent clinical finding was skin rash in 12 patients (57.1 %), and from the imaging findings, the most commonly found lesions were lytic lesions in eighteen patients (85.7%). A relationship between these two findings was found in ten patients (47.6%).

CONCLUSIONS: Despite the predominance of the lesions found, the relative risk indicates that the various lesions may or may not be present regardless of sex or age of presentation of the disease.

ABREVIATURAS

HCL Histiocitosis de células de Langerhans

HLA-DR antígeno leucocitario humano DR

CD Cluster of differentiation

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1. INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) antes conocida como Histiocitos X, es un trastorno proliferativo de los histiocitos; Estas células de Langerhans proliferantes son positivas al antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR) y expresan el antígeno CD1, que condicionan una afectación multisistémica con un espectro clínico amplio y variable. Afecta a 2.6 a 5.4 casos por un millón de niños en la población general de los cuales la edad más común de afectación es entre el primer y tercer año de edad. (1) Se reconocen tres formas clínicas principales las cuales son la enfermedad de Histiocitosis de células de Langerhans aguda y diseminada (enfermedad de Letterer-Siwe), histiocitosis de Langerhans unifocal y multifocal (granuloma eosinofílico unifocal o multifocal) y la llamada tríada de Hand-Schüller-Christian. Debido a su afectación multisistémica los hallazgos por los métodos de imagen son múltiples, entre los que se encuentran las lesiones líticas en los huesos, un tumor con un componente de tejidos blandos, infiltración a la glándula hipófisis, lesiones micronodulares en pulmón, hepatoesplenomegalia, entre otros.

Debido a lo rara que es la enfermedad y la afectación multisistémica que presenta, se han realizado en México pocos estudios abordando esta enfermedad con un enfoque de la especialidad de imagenología, y los que lo hacen se limitan a los hallazgos en un sólo sistema afectado. Debido a eso se quiere obtener una base de datos de pacientes pediátricos con Histiocitosis de células de Langerhans e identificar un patrón clínico radiológico para su diagnóstico en etapas tempranas. En este estudio se evaluarán los hallazgos en todos los métodos de imagen

disponibles concentrando cada uno de ellos en una base de datos, comparándolos uno a uno, enlistando y agrupando los resultados junto con la presentación clínica. Esto se busca debido a que esta enfermedad tiene múltiples diagnósticos diferenciales y se buscará encontrar un patrón distintivo de esta enfermedad.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.

La primera vez que se definieron las manifestaciones de la Histiocitosis de células de Langerhans fue en el año de 1893 cuando el Dr. Alfred Hand reportó el caso de un niño de tres años que cursaba con diabetes insípida, exoftalmos, hepatoesplenomegalia, piel seca y petequias. El niño falleció posterior a dos meses. La necropsia reveló lesiones a nivel de cráneo, infiltrados pulmonares y masas nodulares en el hígado, bazo y en las pelvis renales, en ese momento pensando como diagnóstico de tuberculosis. La primera descripción de Histiocitosis de células de Langerhans se le atribuyó al médico británico Thomas Smith en el año de 1865, donde en las actas de la sociedad de patología de Londres describe un paciente de cuatro años y medio que tuvo hinchazón occipital con un defecto óseo bien definido y material amarillento descrito como un absceso drenado.

En 1905 el Dr. Thomas Kay reportó un caso de un niño de siete años con exoftalmos, poliuria y lesiones líticas en cráneo. Posteriormente el Dr. Artur Schüeller reportó dos casos en 1916. El Dr. Henry Christian lo reportó en 1920, dando el nombre a la enfermedad de Hand-Schüeller-Christian y algunos agregaban el nombre del Dr. Kay.

Se describieron otras dos patologías que fueron el Letterer-Siwe (1924) y el granuloma eosinofílico (1929). Donde se concluyó que el Letterer-Siwe, el granuloma eosinofílico y el Hand-Schüeller-Christian eran una misma patología pero con diferentes variantes, algunos estaban de acuerdo con esto pero otros

decían que estaban íntimamente relacionadas pero que en realidad eran diferentes patologías y otros simplemente decían que eran enfermedades completamente diferentes.

En el año de 1953 el Dr. Linchtenstein introdujo el término de Histiocitosis X que agrupaba las tres enfermedades mencionadas pero que eran distinguibles por condiciones clínicas diferentes. La X fue usada para describir que era de una causa desconocida. Este término se utilizó en 1987, cuando el grupo escritor de la Sociedad de histiocitosis propuso que se reclasificara la Histiocitosis X como Histiocitosis de células de Langerhans, para así quitar los epónimos, mencionándola como un diagnóstico específico basado en los estudios de patologías actuales.(2)

Se realizó un estudio en el departamento de Radiología del hospital pediátrico Schneider en Nueva York, Estados Unidos del año de 1997 al 2007 los cuales tenían un resultado de biopsia positivo, este fue un estudio retrospectivo donde veían los hallazgos por imagen de manifestaciones por Histiocitosis en cráneo y a nivel intracraneal. Fue un estudio donde se encontraron 100 pacientes de los cuales 48 eran hombres y 52 eran mujeres, con edad entre 4 meses a 24 años con una media de 4 años. De estos pacientes 96 tenían afectación a huesos, de estos el (60%) tenían una lesión solitaria y el 40% tenían lesiones múltiples. El hueso más afectado fue el cráneo afectando al 54%, el calvario se afectó en 45%. Los que tenían afección de cráneo la mitad de los pacientes eran asintomáticos o tenían un tumor de tejidos blandos. Las lesiones en cráneo eran osteolíticas ovales con márgenes circunscritos predominantemente. De los pacientes con

afectación del cráneo estos se afectaron a nivel de la base en 52%. El hueso temporal se afectó en un 13% de los cien pacientes. Un caso de los 100 reportó parálisis del sexto par craneal solitaria con afectación de la mastoides y extensión al canal de Dorello y al seno cavernoso. Dos pacientes tuvieron lesión del Clivus. El foramen yugular se afectó en 2% de los pacientes. En este estudio tuvieron como hallazgo clínico importante la hinchazón facial por lo cual lo dividieron en aguda con inflamación, hinchazón facial no progresiva, hinchazón lentamente progresiva y rápidamente progresiva. Esto debido a que la tenían que diferenciar de procesos tales como osteomielitis. El hueso más afectado después del cráneo fue la mandíbula en quince pacientes. El hueso maxilar se afectó en 8% de los pacientes. El paladar duro se afectó en 3% de los pacientes. La órbita se afectó en 11% de los pacientes. En esta serie se obtuvo que el 11% tuvieron diabetes insípida. Sólo treinta y siete pacientes se realizaron Resonancia magnética de cráneo y se observó una afectación intraparenquimatosas, de estos el 2% que tuvieron localización en los lóbulos temporales; además 2% tuvieron atrofia cerebral, un paciente tuvo esclerosis temporal-mesial y 3% tenían lesiones extra axiales. (3)

En el año de 1995 en el Hospital pediátrico de Philadelphia, Hospital universitario de Pennsylvania se publicó un estudio que de manera retrospectiva observaron a cuarenta y dos niños con biopsia positiva para Histiocitosis de células de Langerhans vistos del periodo de 1986 a 1993. Eran veintiséis hombres y quince mujeres, con una edad de tres meses a dieciocho años con una edad media de 6.5 años. De estos pacientes se realizó un escaneo óseo en quince

pacientes, gammagrafía ósea se realizó a doce pacientes y diez pacientes tuvieron estudios limitados a algunas zonas. Se realizó un seguimiento a treinta pacientes. Los tratamientos que le hicieron seguimiento fueron realizados con quimioterapia, radioterapia y cirugía. En este estudio los categorizaron por pacientes con afectación localizada (lesión única en hueso con o sin hinchazón adyacente de los tejidos blandos, linfadenopatía regional o afectación a un solo órgano) y múltiple (lesiones múltiples óseas o en diferentes órganos). De ellos, veintidós pacientes tuvieron localización focal y veinte multifocal; dos pacientes tuvieron disfunción orgánica; y cuatro pacientes desarrollaron diabetes insípida. Se tuvo que treinta y cinco pacientes (83%) tuvieron al menos una lesión ósea. De los siete pacientes sin lesión ósea: tres tuvieron lesión de tejidos blandos, uno lesión en piel y uno lesión pulmonar. Los pacientes con lesión de la base de cráneo y siete con lesiones faciales tuvieron destrucción ósea con lesión de tejidos blandos. En cuatro pacientes existió afectación intracraneal con anomalías en tejidos blandos, donde uno tuvo afectación del seno cavernoso. En la región selar en la resonancia magnética solo uno de los tres con diabetes insípida tuvo ausencia de la hiperintensidad de la neurohipófisis en T1, uno tuvo crecimiento de la glándula hipófisis. Se encontró cinco pacientes con lesión múltiple en el calvario y todos tenían lesión extracalvaria. Había ocho pacientes con lesión única en el calvario y siete eran su única manifestación. Ocho pacientes tenían afectación espinal y siete tenían al menos un cuerpo vertebral afectado. Diez pacientes se encontraron con lesión torácica, solo cuatro tenían lesiones óseas, uno con afectación de los pulmones, uno con afectación pulmonar y de las costillas y otro con afectación del pulmón junto con mediastino. En la afectación a los huesos de las extremidades

en nueve de once con afectación a este nivel, siendo solo en dos pacientes con afectación a tejidos blandos. (4)

En el año de 1998 se publicó un estudio del Hospital General Universitario de Alicante y del Hospital Universitario de la Fe en España, de manera retrospectiva se estudiaron sesenta y dos pacientes obtenidos en un periodo de diecisiete años, con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans por diagnóstico histopatológico. Este estudio se enfocó principalmente en la afectación del hueso temporal, encontrándose que catorce de ellos tenía afectación del hueso temporal y se les realizó Tomografía simple y contrastada del hueso temporal con seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Posterior a este periodo se realizó seguimiento con Resonancia magnética dependiendo su evolución clínica realizándose únicamente a seis pacientes. La edad de presentación fue de 2 a 6 años y medio. De esos pacientes se presentó de manera inicial en doce pacientes, viéndose en ocho pacientes la lesión de manera aislada y en cuatro con afectación en otros órganos. De las manifestaciones clínicas se obtuvo que once tuvieron afectación a oído (otorrea en ocho pacientes, masa peri auricular en seis pacientes y estenosis del canal auditivo externo por un pólipo en dos pacientes) siendo de estos en seis pacientes el síntoma inicial. Un paciente falleció por la afectación extensa a la base de cráneo. En todos los pacientes había destrucción ósea siendo bilateral y simétrica en cuatro pacientes. En doce pacientes se afectó la mastoides. Lesión del proceso escamoso se observó en ocho pacientes y lesión del oído medio en nueve pacientes. Había destrucción de los huesecillos del oído en dos pacientes, afectación al laberinto óseo en dos pacientes y lesiones

limitadas al ápex en dos pacientes. Todos los pacientes tenían una lesión de tejidos blandos asociada, la cual era homogénea en fase simple de TC y heterogénea en dos pacientes en la TC contrastada. En tres pacientes hubo extensión extradural. Se realizaron en dos pacientes estudio de RMN encontrando que la lesión de tejidos blandos era hiperintensa en T2, sin edema periférico e isointensa en T1, con marcado realce a la aplicación del medio de contraste. En un seguimiento a 5 años de los pacientes se encontraron a ocho pacientes con lesión limitada en hueso temporal y de esos cinco no tuvieron recurrencia. En uno se observó una masa pequeña en nivel de ápex. Los otros pacientes tuvieron regresión de la lesión de tejidos blandos a los 3 meses después del tratamiento y la reosificación ocurrió un año después. Se encontraron seis pacientes con afectación multisistémica y cinco de ellos tuvieron recurrencia predominantemente en huesos, cuatro de estos pacientes desarrollaron diabetes insípida. (5)

La Histiocitosis de células de Langerhans se presenta principalmente en la población pediátrica pero es importante mencionar que existen casos en adultos con afectación a pulmones. En el año del 2008 el Dr. Danny L. Leatherwood et al., mostraron un caso de una paciente femenina de 21 años con un mes de dolor de garganta y nueve meses con tos no productiva, disnea, con antecedente de tabaquismo. A la auscultación se encontró una respiración áspera en ambos pulmones con saturación de 88% al aire ambiente. En las radiografías se demostraron cambios quísticos y patrón reticular. La tomografía demostró quistes pequeños con paredes delgadas en relación con destrucción parenquimatosa a nivel multilobar. Los quistes eran re paredes más gruesas (2-4mm) en regiones

apicales. Por lo cual es importante no olvidar que en pacientes adultos también se presenta esta enfermedad. (6)

La afectación intracraneal de Histiocitosis de células de Langerhans es rara. Se publicó un artículo en el año del 2017 por el Dr. Dhanashree A. Rajderkar, el caso de una paciente de 5 años que tenía un antecedente de trauma, la cual tenía hinchazón del ojo izquierdo y cefaleas lo cual se observó por TC una lesión lítica con una masa de tejidos blandos asociada en la región supraorbitaria izquierda. Se realizó biopsia y se reportó diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans. Se dió tratamiento con resolución completa pero se perdió el seguimiento de la paciente. A la edad de 11 años la paciente presentó empeoramiento de la cefalea, inestabilidad y visión borrosa. Al realizar RMN se observaron lesiones en cerebelo las cuales realzaban al medio de contraste. En la secuencia de difusión se observaron múltiples zonas de restricción que se confirmó en el ADC. Existía edema vasogénico en la fosa posterior ocasionado por el efecto de masa y además tenía hidrocefalia obstructiva. A esta edad ya no se observaron lesiones líticas. (7)

Otra manifestación poco usual es la afectación a nivel de la región hipotálamo-hipófisis. Y más aún más rara es la manifestación en adultos. En el 2000 el Dr. Hiéronimus, Y. Hadjali reportó cuatro casos con afectación por histiocitosis de células de Langerhans en la región hipotálamo-hipófisis encontrando en la resonancia magnética engrosamiento del tallo de la hipófisis, pérdida de la hiperdensidad de la neurohipófisis en la secuencia en T1. Solamente un paciente presentó estos datos. Dos casos mostraron un realce importante a la

aplicación del medio de contraste en el área del hipotálamo con la ausencia de afectación en otras áreas típicas por lo que diagnósticos diferenciales son pensados más frecuentemente. (8)

En el 2015 se publicó un artículo de la sociedad americana de laringología, rinología y otología donde se realizó un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con histiocitosis de células de Langerhans con afectación del hueso temporal en un periodo de 1878 al 2014. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, de estudios de imagen, histopatología, tratamiento, recurrencia y complicaciones. Se estudiaron 29 casos. La edad entro con un rango de 1.25 años a 88 años. De esos 45% fueron diagnosticados antes de los 10 años, y doce pacientes (60%) eran hombres. Ocho pacientes (40%) eran pacientes sintomáticos, nueve (45%) eran con afección bilateral simultáneamente o afección secuencial del hueso temporal y siete pacientes (35%) tenían afectación intracraneal. El síntoma más encontrado fue la otorrea en once pacientes (55%), hinchazón post auricular en cinco pacientes (25%). Se encontraron al momento del diagnóstico con trece pacientes (65%) con lesiones osteolíticas. Tenían tejidos de granulación en el conducto auditivo externo en nueve pacientes (45%). Además se encontró otitis media, pérdida conductiva de la audición, estenosis del conducto auditivo externo en 20% de los pacientes, respectivamente. Un paciente tenía pérdida de la audición simétrica neurosensorial sin involucrar la cápsula ótica. La diabetes insípida se encontró en seis pacientes (35.3%). Un paciente tuvo destrucción del cerebelo. Se realizaron CT y Rayos X en trece de los pacientes (65%) resonancia en un 40% de los pacientes. (9)

En el 2018 se publicó en la revista World Journal of Surgical Oncology un estudio de la manifestación clínica y de imagen en veintisiete pacientes. Se realizó el estudio de manera retrospectiva con los datos encontrados en la base de datos del radiología buscando lesiones en hueso temporal sugestivas de histiocitosis de células de Langerhans en el hueso temporal. Se incluyeron datos demográficos, sólo pacientes con CT de cortes finos y se excluyeron los que tenían artefacto. Se encontraron veinticinco pacientes en un periodo de enero del 2010 a marzo del 2016 encontrando que once pacientes tenían afectación del hueso temporal de forma bilateral. La edad media fue de 24 meses con un rango de 6 meses a 4 años. De esos 44% se diagnosticaron antes de los 2 años. La relación de Hombre: mujer fue de 13:14. El síntoma clínico comúnmente más encontrado fue el edema periauricular en doce pacientes (44%), luego otorrea en veinte pacientes (33%) y otalgia en seis pacientes (22%). De los pacientes estudiados el 74.1% tenían lesión inicial en el hueso temporal. En el examen físico se encontró una masa periauricular en un 37%, en el canal auditivo externo habían lesiones con tejido de granulación o neoformación en seis pacientes (22.2%) o estenosis del conducto auditivo externo en cuatro pacientes (14.8%). En un 25% de los pacientes se encontraron otras anormalidades como ictericia, diabetes insípida, eritema cutáneo. Seis casos tenían fiebre y tres casos tenían lesión intracraneal (11.1%) de los cuales esos tres tenían diabetes insípida. La CT y RMN se realizó en diecisiete niños. Se realizó una clasificación anatómica del hueso temporal en cinco subsitios encontrando el proceso mastoideo, el canal auditivo externo, oído medio, escama del temporal y el ápex petroso (que incluía la cápsula ótica). Se realizó una escala de la afectación al temporal que si era levemente afectada una

zona se le daría un puntaje de 0.5, cuando se afectara parcialmente se daría un puntaje de 1 y difuso (más de la mitad) con 2 puntos. Dependiendo el rango de destrucción ósea igual se dividieron por grupos con un patrón difuso con destrucción de al menos tres sub sitios. Una destrucción parcial como afectación del hueso temporal y del proceso mastoideo. Y localizado con afectación focal de erosión del hueso temporal. El proceso mastoideo fue el más afectado en treinta y un pacientes (81%) con el más alto puntaje de 45. El segundo sitio más afectado fue la escama del temporal en treinta pacientes (78.9%) con 27 puntos. De los pacientes 10 (26.3%) fueron de patrón difuso, veintidós pacientes (57.9%) con involucro parcial y seis (15.8%) de patrón focal. En tres casos se observó destrucción simétrica y bilateral del temporal. Cuatro pacientes tuvieron lesión en el laberinto óseo. (10)

En algunos casos se puede presentar la histiocitosis de células de Langerhans como lesiones ulcerosas. Se presentó un caso en un artículo del 2017 por el Dr. Lorenzo Scolaro, un paciente de 14 años el cual tenía síntomas inespecíficos de dolor abdominal difuso y polidipsia. Esta sintomatología la tuvo durante un año con edema facial e ictericia. Posterior a esto, inició a quejarse de hemorroides. Durante la exploración se encontró una lesión ulcerosa en el margen anal izquierdo, con bordes mal definidos, su coloración era eritematosa-violácea, con fondo irregular y una secreción hialina. En la mandíbula se notó un tamaño irregular con aumento de sus ángulos de predominio izquierdo. Tenía hepatomegalia dependiente del lóbulo izquierdo. Posteriormente se realizó biopsia de la lesión ulcerosa, encontrándose por patología células de Langerhans y

eosinófilos con un patrón histiocítico, que se confirmó con inmunohistoquímica con los antígenos de superficie CD1a y CD31. En los estudios de imagen presentó diabetes insípida con alteraciones encefálicas, encontrando en RMN la ausencia de la hiperintensidad de la neurohipófisis, con engrosamiento de la glándula y del tallo, con atrofia de las porciones distales, además se encontraron lesiones osteolíticas en el cráneo y en las extremidades inferiores. (11)

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. MARCO TEORICO

3.1 HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

El término de Histiocitosis es una designación para trastornos proliferativos de histiocitosis o macrófagos. Algunos pueden ser causados por linfomas o por proliferaciones histiocíticas en ganglios linfáticos. En los relativamente raros entra la Histiocitosis de células de Langerhans que derivan de las células de Langerhans (células dendríticas inmaduras) que se encuentran en muchos órganos, siendo más prominentes en piel. (12)

Existen muchas formas clínicas en las que se puede presentar este trastorno, pero son variaciones de la misma enfermedad. Las células de Langerhans proliferantes son positivas al antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR) y expresan el antígeno CD1. Estas células tienen cuerpos HX (gránulos de Birbeck) en su citoplasma. Al microscopio estas células tienen estructura tubular pentalaminar, con forma de bastón ó con un extremo distal dilatado. En la microscopía óptica no se parecen a las células dendríticas normales, las patológicas contienen abundante citoplasma, vacuolado con núcleos vesiculares que se parecen más a los histiocitos tisulares (macrófagos), es de aquí que reciben el nombre de histiocitosis de Langerhans (Figura 1). Existen varias presentaciones clínicas que se mencionarán a continuación. (13)

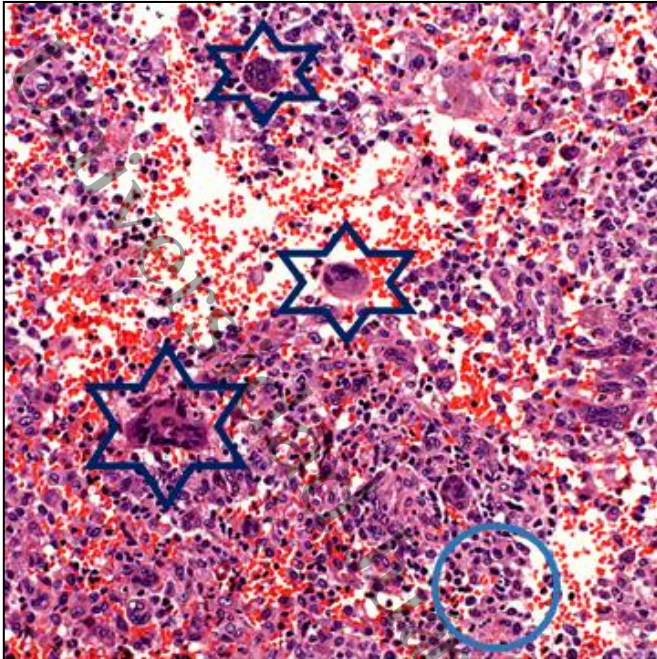


Figura 1: Imagen de histopatología en paciente con Histiocitosis de células de Langerhans. Fuente: Base de datos del área de Patología del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

La Histiocitosis de Langerhans unifocal y multifocal (granuloma eosinofílico unifocal o multifocal) tienen como característica principal los acúmulos erosivos de células de Langerhans en la médula de los huesos. Cualquier hueso del cuerpo se puede ver afectado, siendo los más comunes la calota, las costillas y el fémur. Hay lesiones similares en otros sistemas como son la piel, los pulmones o el estómago. Las cuales pueden ser hallazgos únicos o estar incluidos en un amplio espectro de manifestaciones. Las lesiones unifocales suelen afectar únicamente el esqueleto, y pueden pasar desapercibidas por ser asintomáticas; también pueden producir dolor e incluso fracturas patológicas. Si existen de manera focal, pueden curar espontáneamente, con escisión local o radioterapia. (15) La Histiocitosis multifocal de las células de Langerhans afecta a los niños con otitis media, mastoiditis, e infecciones del tracto respiratorio superior, además adenopatías y hepatosplenomegalia. (16) Entre sus manifestaciones clínicas existe la fiebre y

erupciones cutáneas difusas (afectando principalmente el cuero cabelludo y en el canal auditivo).

La otra presentación característica de la Histiocitosis de células de Langerhans es la llamada tríada de Hand-Schüller-Christian se menciona como defectos óseos en la calota, diabetes insípida y exoftalmos. Algunos pueden tener remisión espontánea pero el resto requerirá quimioterapia. (17)

Histiocitosis de las células de Langerhans aguda y diseminada (enfermedad de Letterer-Siwe) se da en niños menores de 2 años aunque pueda afectar adultos. El rasgo clínico más común son las erupciones cutáneas, además presentan hepatosplenomegalia, linfadenopatías, lesiones pulmonares y lesiones osteolíticas destructivas. Su extensa infiltración medular produce anemia, trombopenia, por lo que se fomentan las infecciones de repetición como otitis y mastoiditis. Su diagnóstico diferencial puede ser la leucemia aguda. La evolución de los pacientes es rápidamente fatal si no se tiene un tratamiento. Hay un 50% de sobrevivencia a cinco años con quimioterapia. (14)

Como se mencionó previamente pueden existir lesiones en prácticamente todos los órganos del cuerpo. En las lesiones del cráneo y a nivel intracraneal podemos ver afectación de la órbita desde el hueso periorbitario, médula ósea o la órbita misma. Esta se puede presentar como proptosis o tumores de tejidos blandos. La tomografía puede demostrar los tumores expansivos que usualmente tiene ojos bien delimitados asociados con destrucción ósea, yendo principalmente la afección a las suturas fronto-esfenoideas. (18,19) A nivel intracraneal existe la

posibilidad de la afectación de la hipófisis en un 50% que desencadena diabetes insípida. En raras ocasiones se pueden observar focos de desmielinización y gliosis con infiltrados mínimos o no granulares que se encuentran en cerebro o cerebelo, que se caracteriza por zonas mal definidas hipodensas en la tomografía e hiperintensidades en la resonancia magnética en la secuencia de T2. (20)

3.2 HALLAZGOS EN MÉTODOS DE IMAGEN DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Debido al espectro que pueden tener los pacientes se pueden mencionar los hallazgos por imagen como enfermedades multifocales caracterizados por múltiples lesiones óseas distribuidas en varios huesos o con involucro de múltiples órganos. También puede ser localizada con afectación de un solo hueso o un único sistema con o sin los ganglios regionales involucrados. (21) Es por eso que a continuación se van a mencionar las manifestaciones por los métodos de imagen presentes en la Histiocitosis de células de Langerhans. (9)

Las lesiones óseas son la manifestación radiográfica más común que está en el 80% de los pacientes con Histiocitosis. Cualquier hueso puede afectarse pero los huesos planos son los que se afectan mayormente. Siendo en orden de frecuencia el cráneo (Figura 2), mandíbula, las costillas, la pelvis y la columna vertebral (22). Las lesiones del cráneo pueden ser asintomáticas, ocasionar dolor localizado o inflamación de los tejidos blandos en el cuero cabelludo. La apariencia lítica bien definida de las lesiones craneales observadas en las radiografías es causada por la destrucción de las cortezas interna y externa. Estas

pueden crecer en tamaño y fusionarse dando un patrón geográfico. La enfermedad en cráneo carece de reacción perióstica. (23) Las lesiones en el hueso temporal al estar afectado afecta principalmente la mastoides, y presentan edema, mareos, vértigo y otorrea.



Figura 2: Lesiones osteolíticas en cráneo. Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.

Las lesiones como un componente de tejido blando se puede observar por ultrasonido como una lesión isoecoica al tejido adyacente (Figura 3). En la tomografía puede observarse extensión de la cortical con involucro del tejido blando, con lesión biselada del hueso y destrucción del hueso temporal (Figura 4 y 5). Por resonancia magnética en T2 es hiperintenso, en T1 es isointensa con realce a la administración de gadolinio. (24)

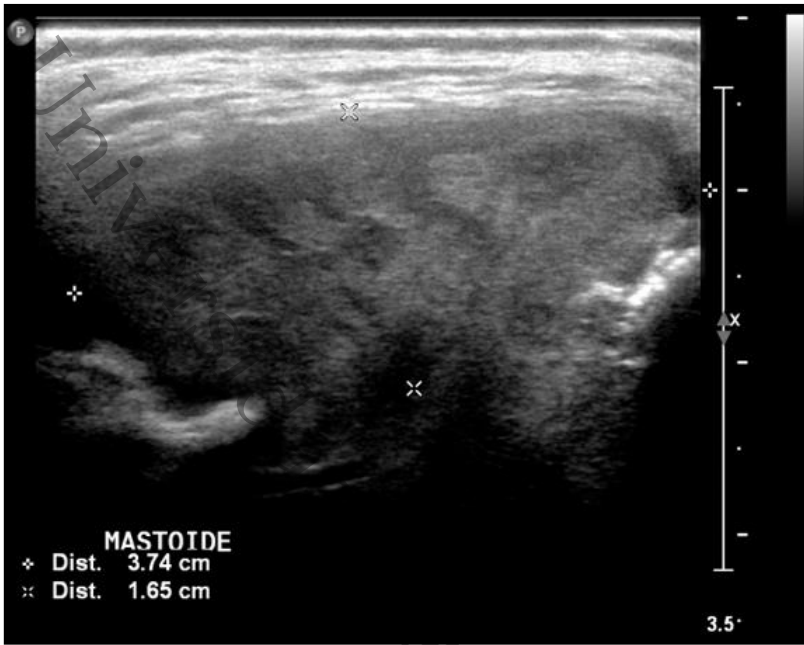


Figura 3: Tumor de tejidos blandos en mastoides. Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.

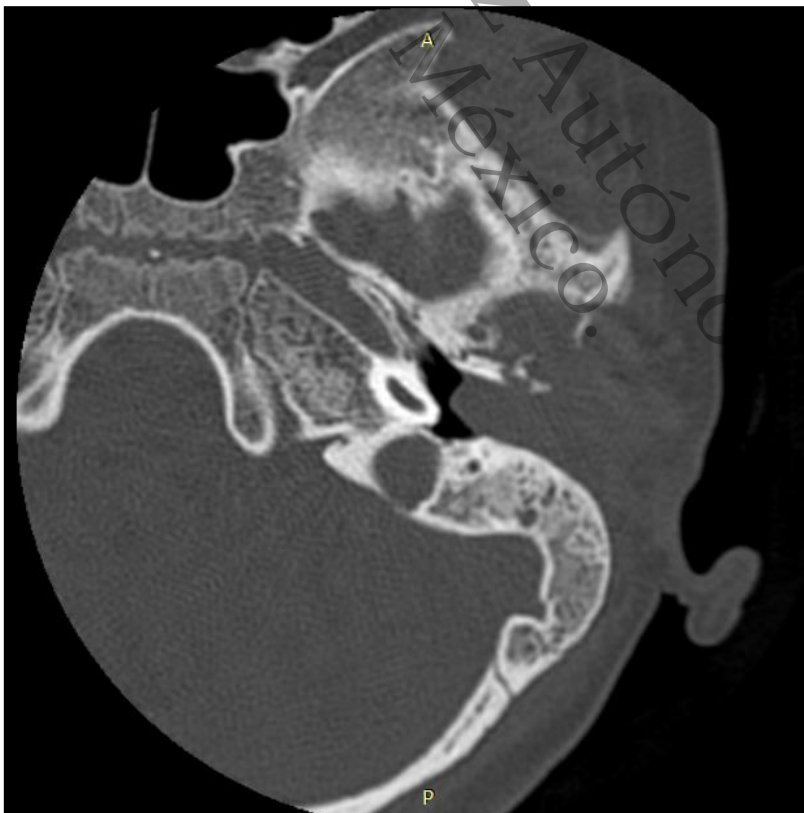


Figura 4: Lesión de tejido blando que ocupa el CAE. Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.



Figura 5:
Destrucción ósea por lesión nivel temporal izquierdo.
Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.

En la afección de la columna vertebral lo que más se afecta es el cuerpo vertebral, En etapas tempranas se caracterizan por lesiones líticas visualizadas en la radiografía y la tomografía computarizada, que en Resonancia magnética se observan como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 con áreas de realce a la aplicación de medio de contraste. En etapas más avanzadas las lesiones líticas pueden dar un colapso simétrico uniforme del cuerpo vertebral como un acuñamiento anterior o compresión unilateral, con la preservación de los espacios del disco intervertebral. Pueden provocar dolor y defectos neurológicos sustanciales. Las deformidades de la columna son raras.(1,25)

La afectación de los huesos largos es más común en niños que en adultos. Los pacientes pueden ser asintomáticos, dolor focal e hinchazón y están en riesgo de fracturas patológicas. El fémur (Figura 6), el húmero y la tibia son los huesos largos más comúnmente involucrados, en la diáfisis o la metáfisis. Las lesiones tempranas son líticas, expansivas y agresivas, se pueden asociar con engrosamiento cortical y una reacción perióstica discreta. Las imágenes de TC y RM demuestran lesiones intramedulares con componentes extramedulares de partes blandas. Son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. La gammagrafía ósea muestra típicamente una mayor absorción de radiotrazadores. Existen falsos negativos en gammagrafía en las lesiones antiguas. Las lesiones crónicas tienden a resolverse o volverse escleróticas por la formación de hueso nuevo. (26,27)

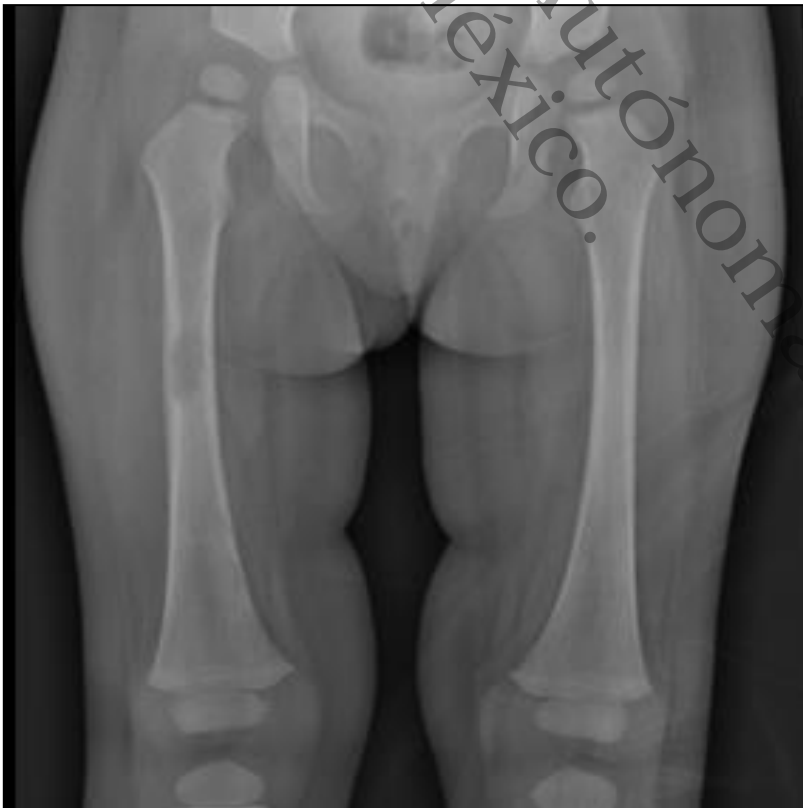


Figura 6: Lesión osteolítica en diáfisis del fémur derecho. Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.

La afectación en hígado es de aproximadamente un 15% de los pacientes con histiocitosis de célula de Langerhans y su afectación indica un peor pronóstico. Se manifiesta como hepatomegalia, lesiones focales sólidas o quísticas y disfunción hepática. Puede existir fibrosis portal manifestada a lo largo de los tractos biliares y en el trayecto de la porta como una baja ecogenicidad en ultrasonido, hipodensidad de estos en la TC e hipointensidad en T1 y T2. Al igual que el hígado, la afectación del bazo indica un mal pronóstico. La esplenomegalia puede provocar citopenias secundarias al hiperesplenismo. Los ganglios linfáticos están involucrados (Figura 7) en aproximadamente el 20% de los casos y se ven con mayor frecuencia en el cuello aunque se pueden observar a cualquier nivel. También se pueden manifestar como grupos de ganglios con linfedema duro o blando. (28,29)



Figura 7: Múltiples adenomegalias en abdomen. Fuente: Sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa, Tabasco.

El SNC está involucrado en aproximadamente el 16% de los casos de HCL. La manifestación clínica más común es la diabetes insípida secundaria a la infiltración de la glándula pituitaria posterior, lo que resulta en una disminución de la secreción de hormona antidiurética. La imagen de RM ponderada en T1 demuestra la pérdida del punto brillante de la hipófisis posterior normal. Aproximadamente el 70% de los pacientes también mostrarán engrosamiento del tallo hipofisario, un hallazgo que se aprecia mejor en las imágenes de RM con contraste. Por lesiones en el cerebelo y ganglios de la base se pueden manifestar como ataxia y disfunción cognitiva por neurodegeneración, y se caracterizan como lesiones hiperintensas en T2 con un realce inespecífico a la aplicación de medio de contraste. También pueden existir cambios en la sustancia blanca en un patrón similar a la leucoencefalopatía, lesiones meníngeas y compromiso del plexo coroideo. (30)

La afectación pulmonar ocurre en aproximadamente el 10% de los casos de histiocitosis de células de Langerhans. Es mucho más común en adultos y casi siempre se asocia con el tabaquismo. Los pacientes suelen presentar dificultad para respirar y tos no productiva y, a veces, fiebre o pérdida de peso. En la TC, la HCL se caracteriza por micronódulos centrolobulillares con una distribución simétrica predominantemente bilateral y ubicada en los lóbulos superior a medio, los ángulos costofrénicos generalmente se conservan. Conforme avanza la enfermedad, los quistes se vuelven un hallazgo dominante y estos varían en tamaño pero generalmente miden menos de 1cm. La confluencia de quistes

pueden dar una formación ampollosa que puede ocasionar neumotórax espontáneo recurrente. Es poco frecuente encontrar derrame pleural y crecimiento ganglionar hilar.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Histiocitosis es una enfermedad que requiere un abordaje multidisciplinario por parte de las diferentes especialidades de la medicina. Entre ellas se encuentra el servicio de imagenología, el cual en muchas ocasiones carece de datos clínicos que limitan el conocimiento de los casos, para así realizar de manera adecuada un diagnóstico en los pacientes pediátricos.

La detección de los hallazgos tanto óseos como extra óseos se realizan por los métodos de imagen tanto de radiografía, ultrasonografía, tomografía computarizada, y resonancia magnética. Sin embargo, estas imágenes no son patognomónicas y su diagnóstico definitivo es realizado por biopsia ya que los hallazgos por imagen pueden semejar a otras enfermedades. Por lo cual, tener una base de datos clínicos e imagenológicos es preferible para una aproximación al diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans en pacientes pediátricos del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Muchas veces se requiere una reinterrogación de los pacientes (si esto es posible), la búsqueda de datos en el expediente clínico de los pacientes y/o solicitar a los médicos tratantes que expliquen adecuadamente el motivo por el que se realiza el estudio. Debido a que las solicitudes que se entregan al servicio de imagenología son carentes de una historia clínica adecuada y condicionan un retraso en la elaboración del reporte de imagenología, y que ocasiona un retraso terapéutico en los pacientes.

Este trastorno linfoproliferativo que sus manifestaciones tanto clínicas como por imagen no son patognomónicas, representan un reto diagnóstico. La Histiocitosis de Células de Langerhans, que se encuentra usualmente en la población pediátrica y en el caso de no tener datos clínicos del paciente se pueden pensar en múltiples diagnósticos diferenciales, como ejemplo las lesiones osteolíticas en cráneo en caso de ser únicas pueden representarse de la misma forma por un quiste epidermoide o un quiste dermoide; hablando de las lesiones múltiples se pueden manifestar en el linfoma, leucemia, mieloma múltiple e incluso metástasis.

Por lo mencionado anteriormente, se buscará la existencia de un patrón característico por métodos de imagen para el diagnóstico de la Histiocitosis de células de Langerhans que sirva como predictor para realizar previo al estudio de histopatología.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los datos clínico-radiológicos que sirven como predictores tempranos para el diagnóstico la Histiocitosis de Células de Langerhans en pacientes pediátricos del Hospital Dr. Rodolfo Nieto Padrón?

6. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la Histiocitosis de células de Langerhans permanece como una entidad rara en base a su incidencia, por lo cual el estudio de dicha enfermedad se ha limitado a pocas regiones de algunos países que tienen centros de alta concentración con pacientes pediátricos. En México, a pesar de existir artículos del tema, cada uno de ellos tiene un abordaje enfocado más a los hallazgos clínicos o de histopatología, con ausencia de estudios enfocados a la imagenología.

En el presente estudio se aportará información valiosa acerca de los hallazgos por los métodos de imagen encontrados en la población con Histiocitosis de células de Langerhans en Tabasco, México. Se hará énfasis en lo encontrado en los diversos estudios de imagen y su correlación clínica, buscando un predictor para el diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans previo a la realización de un estudio Histopatológico.

La valoración por diferentes estudios de imagen siendo la radiografía convencional, ultrasonido, tomografía y la resonancia magnética los principales, aportan individualmente hallazgos únicos en cuanto a la Histiocitosis de células de Langerhans. Por lo que se valorarán de manera conjunta en lo posible en cada paciente encontrado de manera retrospectiva en el Hospital Dr. Rodolfo Nieto Padrón en un periodo aproximado de 10 años.

Entre los beneficios que se pueden encontrar al hacer este estudio, es obtener algún indicio tanto clínico como de imagen que den una alta probabilidad

de ser Histiocitosis de células de Langerhans lo cual podrá beneficiar en un diagnóstico y tratamiento temprano.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar un patrón diagnóstico en los hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans en etapas tempranas en el Hospital del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" un periodo de marzo del 2011 a marzo del 2019.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

8.1 Analizar los hallazgos clínicos que presentan los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans en población pediátrica.

8.2 Evaluar los hallazgos por imagen de Histiocitosis de células de Langerhans en la muestra estudiada.

8.3 Correlacionar los hallazgos clínico-radiológicos para identificar cuáles son predictores para un diagnóstico temprano de la Histiocitosis de células de Langerhans.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO: El estudio por realizar es de tipo cuantitativo, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

- Cuantitativo. El estudio por realizar se considerará cuantitativo ya que las variables serán evaluadas por el número de lesiones, la enumeración de los órganos afectados y hallazgos clínicos en los distintos sistemas.
- Descriptivo: Se detallarán los datos obtenidos en los estudios de imagen ya mencionados.
- Retrospectivo. Por qué el tiempo en el que se realiza son con las fechas correspondientes en el mes de marzo 2010- diciembre 2019.
- Transversal. Las variables que se mencionan serán estudiadas en ese periodo establecido.

8.2 UNIVERSO.

Pacientes que acuden al Hospital del Niño de Alta Especialidad “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Muestra

A conveniencia no estadística ya que nos permite asegurarnos representar todos los estratos de interés a nuestra población, la muestra son veinte pacientes que cuenta con estudios de imagen y de histopatología.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Histopatología de Histiocitosis de Células de Langerhans.
- Pacientes que tengan estudios de imagen en el sistema PACS de la UNEME de imagenología.
- Pacientes menores de 18 años.

Exclusión:

- Pacientes sin estudios de métodos de imagen en el sistema PACS del UNEME de imagenología de Villahermosa.
- Pacientes que no se encuentren los expedientes en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

8.4 VARIABLES

Variable	Definición conceptual.	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Edad de pacientes	Edad de pacientes pediátricos con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans confirmado mediante estudio de histopatología del Hospital en cuestión.	Nominal	Edad de pacientes	Años cumplidos
Sexo de los pacientes	Sexo de pacientes pediátricos con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans confirmado mediante estudio de histopatología del Hospital en cuestión.	Nominal	Sexo de pacientes	1) Masculino 2) Femenino
Hallazgos clínicos y laboratoriales	Cuadro clínico y resultados de laboratorio presentado previo a la realización de los estudios de imagen.	Nominal	Hallazgos clínicos y resultados de los estudios de laboratorio presentados en la los pacientes en la evaluación inicial.	1)Erupción cutánea 2) Linfadenopatías 3) Alteraciones pulmonares 4) Anemia o trombocitopenia 5) otitis o mastoiditis 6) Fiebre 7) Diabetes insípida
Lesiones	Tipo de lesión visible por	Nominal	Hallazgos vistos ya sea	1)Lesiones

encontradas por los métodos de imagen	los diferentes métodos de imagen		por ultrasonido, radiografía o tomografía en los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans	osteolíticas 2) Tumor de tejidos blandos 3) Adenomegalias 4) Hepatoesplenomegalia 5) Mastoiditis 6) Lesión en hipófisis 7) Lesión pulmonar
Lesiones osteolíticas monostóticas y poliestóticas	Lesiones osteolíticas que afecten un hueso o múltiples huesos	Nominal	Categorizar cuantos pacientes tuvieron lesiones osteolíticas a un solo hueso (focal) y cuantos a múltiples huesos (multifocales).	1) Monostótica 2) Poliestótica
Número de lesiones osteolíticas	Cantidad de lesiones osteolíticas en los huesos	Razón	Observar número de lesiones líticas en los huesos del cuerpo independientemente hay múltiple afectación del mismo o diferentes estructuras óseas.	1) 1 2) 2-5 3) 5-10 4) >10
Localización de tumor de tejidos blandos	Donde se encuentran el tumor de tejidos blandos	Nominal	Ordenar de los pacientes que tuvieron un tumor de tejidos blandos, mencionar donde se encuentran las lesiones.	Hueso Frontal Conducto auditivo externo Hueso temporal

8.5 FUENTES DE INFORMACIÓN

Descripción de proceso y recolección de datos: Para fines de esta investigación, se utilizaron tres fuentes secundarias de información, la primera fue la base de Datos Histopatológica del servicio de Patología en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, el segundo fueron los estudios de imagen del sistema PACS de la UNEME de Imagenología de Villahermosa, y el último fueron los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con Histiocitosis de células de Langerhans en el hospital en cuestión.

8.6 TECNICA Y PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN.

Se buscaron los pacientes con el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans en la base de datos histopatológica del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en su servicio de patología. Se recolecto la información a partir de un listado digital, donde se obtuvieron los nombres y número de expedientes de los pacientes con dicho diagnóstico. Se encontró que el registro más antiguo, data del mes de marzo del 2010, esto debido a lo reciente que es el sistema de almacenamiento de información del departamento de patología y a la pérdida de datos por la falta del mismo. Posteriormente se extendió la búsqueda de los pacientes por mes hasta llegar a marzo del 2019. Se obtuvieron un total de veintiún pacientes que tenían diagnóstico confirmado por biopsia. Posteriormente se buscaron esos pacientes en el archivo clínico del hospital, se solicitaron los expedientes clínicos, y se recolectaron los datos que presentaban y lo descrito en las notas en cuanto a los hallazgos de los métodos de imagen. Y posteriormente se concentró en una hoja de vaciamiento.

8.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La utilización de estudios de radiación ionizante se realiza en todos los pacientes cumpliendo con todos lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-STPS-2012 para las Condiciones de seguridad y salud en los centros de trabajo donde se manejen fuentes de radiación ionizante. y se contempla en base a los lineamientos éticos de Helsinki y a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud de materia de investigación para la salud. Una vez aprobada la investigación por el comité de investigación y bioética del “Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa” y en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Se obtuvo información de los documentos encontrados en el expediente clínico del paciente y en el sistema PACS de la UNEME de imagenología de Villahermosa. El estudio se realizó por profesiones del área de la salud, con conocimiento y experiencia para mantener la integridad del paciente, prevaleciendo el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos.

9. RESULTADOS

Para cumplir con el primer objetivo específico se analizaron los datos de la hoja de vaciamiento, donde los hallazgos clínicos que presentaban los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans en la población pediátrica, se valoraron los rangos de edades de los pacientes que presentaron histiocitos en el estado de Tabasco. Encontrando que de los veintiún pacientes: nueve (42%) fueron masculinos y doce (47%) femeninos, con un rango de edad de 10 meses hasta 11 años, siendo más frecuentes a la edad de 1 año (38.1%) y 2 años (23.8%).

Tabla 1: Frecuencia por sexo.

SEXO		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Masculino	9	42.9
	Femenino	12	57.1
	Total	21	100.0

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

Tabla 2: Frecuencia por edad.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1 año	8	38.1
	2 años	5	23.8
	3 años	2	9.5
	4 años	1	4.8
	5 años	1	4.8
	7 años	2	9.5
	9 años	1	4.8
	11 años	1	4.8
	Total	21	100.0

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

En la hoja de vaciamiento se almacenó la información de los expedientes clínicos, donde se identificaron los principales hallazgos clínicos descritos en la literatura asociados a la enfermedad de Histiocitosis de células de Langerhans entre las que predominan la erupción cutánea, linfadenopatías, anemia o trombocitopenia, otitis o mastoiditis, alteraciones pulmonares, fiebre y diabetes insípida. Posteriormente se realizaron tablas cruzadas de las edades, sexo y los hallazgos clínicos.

Se observó que la erupción cutánea en doce pacientes (57.1%), linfadenopatías palpables se encontraron en tres pacientes (14.3%), alteraciones pulmonares estuvo presente en uno (4.8%), anemia o trombocitopenia se encontró en nueve pacientes (42.9), otitis o mastoiditis y fiebre se encontró en cinco (23.8%) pacientes. Finalmente se encontró un (4.8%) paciente con diabetes insípida.

TABLA 3. Hallazgos clínicos de pacientes con Histiocitosis en porcentaje

Erupción cutánea	f	12
	%	57.1%
Linfadenopatías palpables	f	3
	%	14.3%
Alteraciones en la auscultación pulmonar	f	1
	%	4.8%
Anemia o trombocitopenia	f	9
	%	42.9%
Otitis o mastoiditis	f	5
	%	23.8%
Fiebre	f	5
	%	23.8%
Diabetes insípida	f	1
	%	4.8%

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

Se analizaron las características clínicas de los pacientes pediátricos con histiocitosis conforme al sexo, el cual resulto: lesiones cutáneas el 66.7% en el sexo masculino y un 47.4% en sexo femenino demostrando que este género se encuentra más susceptible a presentar estas características. Conforme a los síntomas que predominaron más, en el sexo femenino son: alteraciones hematológicas (anemia o trombocitopenia) con un 55.6%, mastoiditis 33.3%, linfadenopatías un 16.7% en comparación con la fiebre que esta prevaleció (33.3%) en el género masculino.

Tabla 4: Hallazgos clínicos de pacientes con Histiocitosis comparando el género.

	Masculino	Femenino
Erupción cutánea	66.7%	47.4%
Linfadenopatías palpables	11.1%	16.7%
Alteraciones en la auscultación pulmonar	11.1%	0%
Anemia o trombocitopenia	44.4%	55.6%
Otitis o mastoiditis	11.1%	33.3%
Fiebre	33.3%	16.7%
Diabetes insípida	11.1%	0%

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

Para cubrir el objetivo 2, se buscaron los estudios de imagen del sistema PACS de la UNEME de Imagenología de Villahermosa, los cuales almacenan los estudios de imagen realizados a los pacientes del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Se buscaron en dicho sistema a los pacientes por nombre completo y por fecha de estancia hospitalaria en los que se diagnosticó la enfermedad. De acuerdo a los veintiún pacientes registrados en la base de datos histopatológica, únicamente se encontraron registros en el sistema PACS de once pacientes con imágenes almacenadas; Esto debido a que el sistema PACS es más reciente que la base de datos Histopatológica. Se buscaron los datos faltantes en lo descrito en los expedientes clínicos y además se obtuvieron imágenes las cuales fueron respaldadas en la base de datos histopatológicas en las computadoras del servicio de Patología del hospital del Niño previo a la implementación del sistema PACS.

Se evaluaron los hallazgos por imagen de Histiocitosis de células de Langerhans en la muestra estudiada, se obtuvo lo siguiente:

Se identificó que un 14.3% de los pacientes estudiados no presentaron lesiones osteolíticas observadas por imagenología, posterior a esto el 85.7% presentaron lesiones osteolíticas: monostótica (57.1%) y polioestótica (28.6%).

Tabla 5: Lesión osteolítica monostótica o polioestótica.

		f	%
Con lesión osteolítica	Monostótica	12	57.1
	Polioestótica	6	28.6
Sin lesión osteolítica		3	14.3
Total		21	100.0

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

Se analizó la cantidad de lesiones osteolíticas en huesos largos en pacientes con dicha enfermedad el cual resulto que el 38.5% fue para el rango de dos a cinco lesiones, el 28.1% para el rango de una lesión osteolítica, seguida de 14.3% en el rango de pacientes que presentaron más de diez lesiones de huesos largos, y el rango de cuatro a seis lesiones solo presento un porcentaje de 4.8%.

Encontrando una diferencia significativa en el resultado que asociado con la clínica podremos identificar que estos tipos de pacientes presentaran mayor índice de morbimortalidad y grave de diseminación de la enfermedad.

Tabla 6: Numero de Lesiones Osteolíticas

		f	%
Número de lesiones osteolíticas	1	6	28.6
	2-5	8	38.1
	6-10	1	4.8
	Más de 10	3	14.3
Sin lesiones osteolíticas		3	14.3
Total		21	100.0

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco

De los veintiún pacientes se encontró en tres pacientes que existió un tumor con apariencia de tejidos blandos los cuales condicionaban destrucción ósea. De los tumores de tejidos blandos, uno se manifestó en el hueso frontal, otro en el conducto auditivo externo y otro en el hueso temporal, correspondiendo cada uno a un 4.8% del total de pacientes.

Tabla 7: Localización de tumor de tejidos blandos

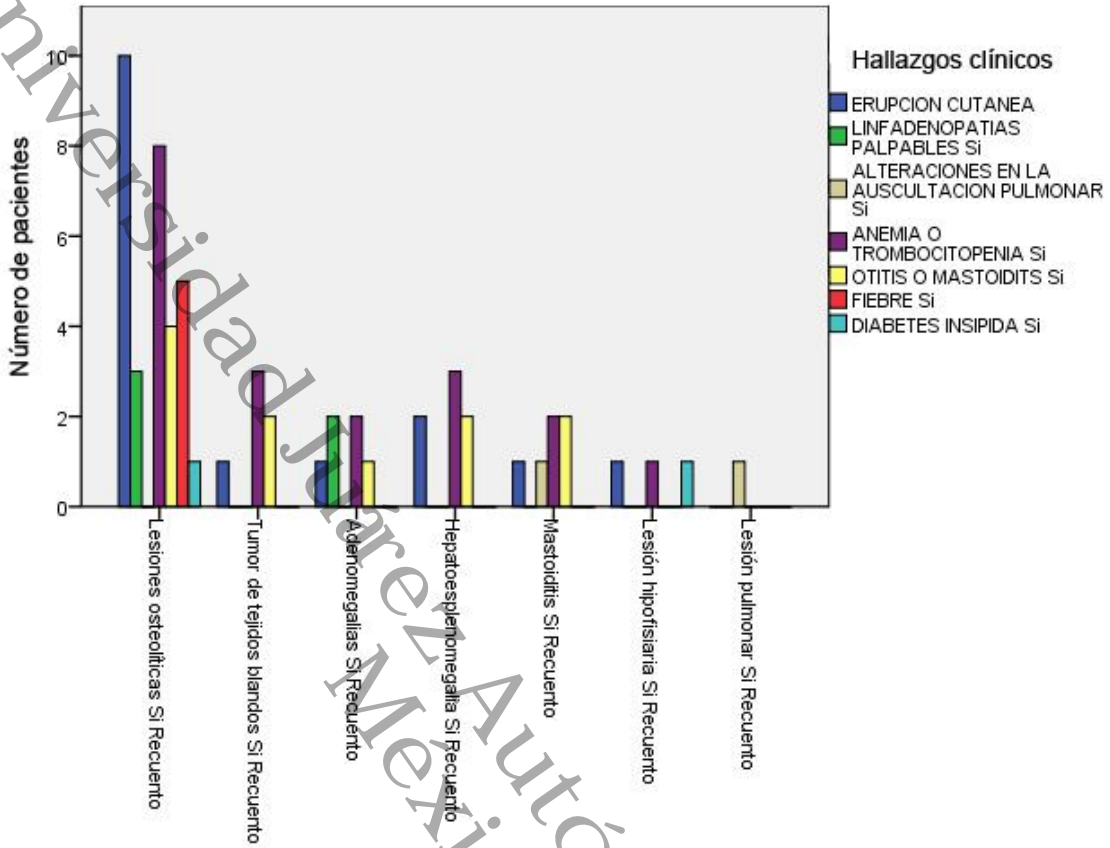
		f	%
Con tumor de tejidos blandos	Hueso frontal	1	4.8
	Conducto auditivo externo	1	4.8
	Hueso temporal	1	4.8
Sin tumor de tejidos blandos		18	85.7
Total		21	100.0

Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco.

Para correlacionar los hallazgos clínico-radiológicos que fueron predictores para un diagnóstico temprano de la Histiocitosis de células de Langerhans (objetivo 3). Utilizamos la información obtenida en los expedientes clínicos y revisamos las imágenes encontradas en el sistema PACS y en la base de datos histopatológica, enlistando los datos clínicos encontrados en los expedientes y de igual forma los hallazgos en los métodos de imagen. Se empalmaron los hallazgos tanto clínico como radiológicos, uno a uno para definir cuales hallazgos se presentaban de manera conjunta, cuales se distribuían de manera uniforme con los demás hallazgos clínicos o radiológicos.

De los hallazgos clínico-radiológico que se presentaron con mayor frecuencia fueron las lesiones osteolíticas en conjunto a la erupción cutánea presentada en diez pacientes (47.6%), la segunda asociación que se presentó con mayor frecuencia fueron las lesiones osteolíticas con la anemia o trombocitopenia que estuvo presente en 8 pacientes (38.09%). El hallazgo que se presentó de manera uniforme en relación a los diversos hallazgos por los métodos de imagen fue la erupción cutánea que estuvo presente junto a las lesiones osteolíticas, a un tumor de tejidos blandos, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, mastoiditis y la lesión hipofisiaria. De manera similar las erupciones cutáneas estaban presentes con los hallazgos de imagen a excepción de la lesión pulmonar. Además la fiebre únicamente se asoció con las lesiones osteolíticas.

Gráfica 1: Asociación clínico-radiológica de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.



Fuente: Caracterización Clínico - Radiológica de Histiocitosis de Células de Langerhans en Población Pediátrica Prevalencia y Diagnóstico por Imagen en Tabasco

10. DISCUSIÓN

En comparación con el estudio del Hospital Pediátrico Schnider la afectación en cuanto al género fue similar siendo 52% en su estudio y en el nuestro en un 57%. Las lesiones osteolíticas múltiples predominaron en nuestro estudio siendo en 71.4% de nuestros pacientes en comparación con el 40% del hospital de Nueva York. Es importante mencionar que en los estudios encontrados en el PACS no fueron obtenidos de manera homogénea por lo que en algunos casos se carecía de radiografías de los huesos largos en conjunto con los del cráneo y del resto del cuerpo, por lo mismo no se pudo caracterizar que huesos fueron los más afectados. Otra limitante fue la ausencia de estudios en el PACS por lo que la descripción de lesiones en cráneo fue otra limitante, obteniendo en su mayor parte los datos por los hallazgos en tomografía o lo descrito en el expediente. (3)

El rango de edad en nuestro estudio fue de 9 meses hasta 9 años, que es similar con el estudio del Hospital pediátrico de Pennsylvania que su edad fue de 3 meses a 18 años. La afectación con tumores de tejidos blandos en los tres casos presentados en este estudio fueron unifocales que comparado con lo presentado en el estudio que el 47.6% de los pacientes tuvieron afectación múltiple.(4)

En pocos casos de nuestros pacientes se observaron estudios de control, siendo estos en su mayoría estudios de radiografía simple por lo cual la demostración de cambios en la temporalidad no fue posible, como hubiera sido explicado tal como en el artículo del hospital Universitario de la Fe en España (5).

A pesar que existieron hallazgos predominantes en cuanto a la clínica y lo encontrado en los métodos de imagen. No hubo diferencia significativa en lo mencionado por Bruno Becker, presentando en nuestros casos lesiones osteolíticas en 85.7% y hepatoesplenomegalia 14.3%, contra lo descrito en el autor siendo 80% y 20%, respectivamente. (5) Existieron hallazgos similares, mencionando que la afectación intracraneal fue en un 4.8% lo cual provoca un

consecuentemente diabetes insípida, que corresponde con lo descrito por Dhanashree, A. que menciona una afectación de 4-10%. La afectación del hueso temporal se presentó de manera similar a lo descrito con este autor. (6) En nuestros casos se manifestó en un 5.6%, la afectación bilateral no existió, lo cual lo describió este autor en 45% de los pacientes. (7) Existió una diferencia significativa de lo mencionado por el autor, que menciona que hay afectación 60% a nivel de oído y en nuestros casos se presentó únicamente en un 23%. (8)

La afectación pulmonar se encuentra en el 40.8% de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans que se puede comprobar con la realización de un estudio de patología, el cual presenta a nivel peribronquial presentando células de Langerhans y eosinófilos. La afectación pulmonar condicionada por HCL permanece como una entidad rara. En este estudio no se lograron describir los hallazgos por los métodos de imagen a nivel pulmonar debido a que en el sistema PACS sólo se observaron algunas radiografías simples de tórax en los pacientes sin cambios significativos para describir. A pesar que el estudio de elección para la valoración pulmonar es la tomografía de tórax, no se encontró ningún estudio en probable relación a la alta dosis de radiación a la cual los pacientes pediátricos estarían sometidos y en vista que no existió sintomatología pulmonar que indicará el estudio mencionado.

11. CONCLUSIÓN.

El tipo de estudio retrospectivo tuvo muchas limitantes, tanto faltantes en los métodos de imagen como en lo descrito en las notas de los expedientes, siendo los estudios de imagen inconsistentes en cuanto a los tipos de estudio solicitados y las áreas valoradas. Sin embargo, los hallazgos clínicos y radiológicos encontrados fueron representativos conforme a la literatura siendo su presentación similar a lo hallazgo en nuestra investigación.

Se describieron los hallazgos tanto clínicos como radiológicos en los pacientes, mostrando la prevalencia en cada caso. Sin embargo, no se pudo caracterizar de manera individual, dando como ejemplo las lesiones osteolíticas que no se lograron definir cuáles fueron los huesos más afectados; también las lesiones en cráneo que se presentaron como tumores de tejidos blandos, no se obtuvo la afectación mediante resonancia magnética que demostraría la extensión de la lesión a nivel intracraneal. Pese a esto se logró cumplir el objetivo general demostrando las manifestaciones más frecuentes en la población estudiada tanto clínica como radiológica.

Con los datos obtenidos se puede crear un cuestionario dirigido los médicos que presentan los pacientes para la realización de los estudios de imagen, que en el caso de sospechar de Histiocitosis de células de Langerhans, poder homogeneizar la realización de estudios tanto de radiografías, tomografía y ultrasonido.

12. RECOMENDACIONES

1. Redactar de manera detallada la solicitud al presentar los pacientes al servicio de radiología, para realizar estudios de extensión pertinentes en el debido caso de sospecha ante Histiocitosis de células de Langerhans.
2. Si la clínica no lo contraindica realizar una serie ósea en los pacientes con sospecha de HCL para la descripción de la extensión de lesiones osteolíticas a nivel óseo.
3. A todo paciente con lesión en cráneo principalmente en pacientes con tumores de componente de tejidos blandos, realizar una resonancia magnética para descartar o describir la extensión del daño a nivel intracraneal.
4. Valorar la realización de tomografía simple de tórax de baja dosis a los pacientes en los pacientes con HCL y síntomas respiratorios debido a que la afectación se obtiene en el 40% de estos pacientes.

13. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Robbins. V. (2018). Patología humana. Chicago EU: Elsevier.
- 2) Margaret A. Langerhans Cell Histiocytosis of Bone. Radiographics. 1992; 12 801-823.
- 3) D'Ambrosi, N. (2008). Craniofacial and Intracranial Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: Report of Findings in 100 Patients. AJR, 191, 589–597.
- 4) Meyer S. (1995). Langerhans Cell Histiocytosis: Presentacion and Evolution of Radiologic Findings with clinical correlation. Radiology, 15, 1135-1146.
- 5) Fernández L. (2000). Langerhans' Cell Histiocytosis of the Temporal Bone in Pediatric Patients: Imaging and Follow-Up. AJR , 174, 217–221.
- 6) Leatherwood L., MD (2007). Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Radiographics, 27, 265-268.
- 7) Dhanashree A. (2017). Emergent presentation of Langerhans cell histiocytosis in a pediatric patient: Acute cerebellar involvement causing obstructive hydrocephalus requiring posterior fossa decompression. Indian Journal of Radiology and Imaging, 27, 432-435.
- 8) Hiéronimus, Y, (2000). Hypotalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis: a diagnostic challenge. Annales d Endocrinologie, 61, 512-516.
- 9) Modest M. (2015). Langerhans Cell Histiocytosis of the Temporal Bone: A Review of 29 Cases at a Single Center. The Laryngoscope, 00, 1-6.
- 10) Jitesh A.. (2015). Histiocytic Disorders of the Chest: Imaging Findings. RadioGraphics , 35, 357–370.
- 11) Lorenzo S. (2017). Langerhans' cell histiocytosis diagnosed due to dermatological perianal lesion. Journal of coloproctology , 37(3), 242–246.
- 12) Anne G. (2016). Diagnostic imaging. Brain. Philadelphia, PA: Elsevier.
- 13) Barcessat L. (2014). Histiocytosis: a review focusing on neuroimaging findings. Arq Neuropsiquiatr, 72(7):548-558.
- 14) Harnsberger, H. (2009). EXPERTdX Head and Neck. Canadá: AMIRSYS.
- 15) Wu, C. (2019). MR imaging features of orbital Langerhans cell Histiocytosis. BMC Ophthalmology , 19, 1-10.

- 16) Greenhill M. (2019). Langerhans cell histiocytosis. *Applied Radiology*, 1, 39-41.
- 17) Zaveri J. (2014). More than Just Langerhans Cell Histiocytosis: A Radiologic Review of Histiocytic Disorders. *RadioGraphics*, 34, 2008–2024.
- 18) Coley, B. (2013). *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders
- 19) Hui Z. (2018). Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: clinical and imaging studies of 27 cases. *World Journal of Surgical Oncology*, 16:72, 1-7.
- 20) Haaga, J. (2008). *Computed Tomography & Magnetic Resonance Imaging Of The Whole Body*. Philadelphia, PA: MOSBY Elsevier.
- 21) Webb M. (2001). *Alta resolución en TC de Pulmón*. España: Marban.
- 22) Khung S. (2013). Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*, 4, 569–579.
- 23) Coleman A. (2013). Bilateral Temporal Bone Langerhans Cell Histiocytosis: Radiologic Pearls. *The Open Neuroimaging Journal*, 7, 53-57.
- 24) Prayer D. (2004). MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25, :880–891
- 25) Lane F. (2005). *Diagnostic imaging. Pediatrics*. Salt Lake City, Utah: AMIRSYS.
- 26) Sabine S. (2008). Extrasosseous Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Radiographics*, 28, 707-726.
- 27) Tazi. A. (2006). Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *European respiratory Journal*, 27, 1272–1285.
- 28) Thomas D. (2016). Langerhans Cell Histiocytosis of the Temporal Bone. *Head and Neck Pathol*, 10, 209–212.
- 29) Manaster B. (2016). *Diagnostic imaging. Musculoskeletal: non-traumatic disease*. Salt Lake City, UT: Elsevier.
- 30) Kirks D. (2000). *Radiología pediátrica*. Madrid: Marban.