

junio 2013



# BOLETIN

Servicio de Pediatría

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

Departamento de Pediatría

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

**VOLUMEN 12 Nº53**

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Tamizaje Neonatal, Validación Actual

### TEMA 1

Craneosinostosis

### TEMA 2

Histiocitosis

### EDITORES

Dr. Francisco Barrera Quezada

Dra. Marcela Godoy Peña

Dr. Francisco Prado Atlaglic

### SECRETARIA

Yini Esbeile Luna

### SERVICIO DE PEDIATRÍA

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

Santa Rosa 1234 - SANTIAGO

FONOFAX: 2556 6792

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

  
**SAVAL**

Revista de circulación exclusiva para personal médico

# Lukanex®

MONTELUKAST / SAVAL

Todas las presentaciones  
para **RESPIRAR MEJOR**



#### Lukanex® (Montelukast)

- Lukanex® Comp. Recubiertos 10mg x 40
- Lukanex® Comp. Masticables 5mg x 40
- Lukanex® Comp. Masticables 4mg x 40
- Lukanex® Sobres con Granulado 4mg x 40



Laboratorios Saval

GARANTÍA  
**IN/IMA**

Nueva Planta Saval

Tecnología de Punta  
Certificada según normas  
Internacionales

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Unidad | **Pediatría**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
Laboratorios Saval S.A.

**LS**  
SAVAL

• EDITORIAL •

**TAMIZAJE NEONATAL, VALIDACIÓN ACTUAL**

Dr. Ricardo González L.

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Facultad de Medicina. Campus Centro. Universidad de Chile.

**INTRODUCCIÓN**

Una de las aspiraciones fundamentales de la medicina, es tener la oportunidad de implementar acciones oportunas que permitan prevenir una enfermedad, en especial, si ésta determina complicaciones graves o incluso la muerte. El Screening Neonatal consiste en la aplicación de procedimientos de selección, a poblaciones de individuos aparentemente “sanos” con objeto de identificar, en fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o en riesgo de padecer determinadas enfermedades.

La historia del tamizaje neonatal se remonta a 1963, época en la que Robert Guthrie (1916-1995) inicia estudios para el diagnóstico de fenilcetonuria (PKU) mediante técnicas de inhibición bacteriana en gotas de sangre seca en papel filtro, luego de esto, en la década de los 70, se inicia en EE.UU. el Tamizaje Neonatal para el Hipotiroidismo Congénito. Años después, cerca de los 90, se produce una nueva revolución en las técnicas de diagnóstico con la llegada de la Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS), método que puede diagnosticar hasta 40 desórdenes metabólicos. Durante la misma década, se inician estudios de técnicas moleculares a nivel de ADN. En la actualidad se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos, entre los que destacan los Microfluidos Digitales, que permite costoefectivamente el análisis enzimático, inmunológico y de ADN a partir de micro muestras.

En Chile, en el año 1984, se inicia un programa

piloto en el área central de Santiago, para el tamizaje de PKU, donde se tomaron muestras a 10.000 RNV, no encontrándose casos positivos, por lo que se suspende el programa, y no es hasta el año 1989, en que el Instituto Nacional de Tecnología de los alimentos (INTA), inicia un nuevo programa, esta vez incluye Fenilcetonuria (PKU) e Hipotiroidismo Congénito (HC) logrando una cobertura 20% del país, encontrando una incidencia de 1:15000 para PKU y 1:2000 para HC. Basado en estos datos, en el año 1992 se inicia el programa nacional que queda implementado en todo el territorio nacional para 1998. Durante la década del 2000 el INTA inicia el uso de la Espectrometría de Masas en Tándem en un programa piloto con fines diagnósticos.

El programa local está organizado desde el Ministerio de Salud (MINSAL) con asesoría de expertos, existiendo en el país dos laboratorios. Uno localizado en el Hospital San Juan de Dios que concentra cerca del 60 a 70% de las muestras a nivel nacional, y el otro localizado en el Hospital Regional de Concepción, Dr. Guillermo Grant Benavente, que procesa el resto de las muestras del sur del país. Dicho programa contempla el tamizaje de PKU mediante técnicas fluorométricas.

Desde 1992, año en que se inició el programa, hasta el 2008, teníamos 2.428.123 RNV analizados, con una cobertura en aumento al 2008 de 98,7%, con incidencias para PKU de 133 (1: 18.916) y 783 HC (1:3.163).

En el INTA se desarrolla un programa piloto

con Espectrometría de Masas en Tándem, que durante los años 2002 al 2009 ha diagnosticado un total de 63 lactantes con Errores Innatos del Metabolismo (EIM), concentrados mayormente en Acidemia Propiónica, Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce (MSUD), Aciduria Glutárica e Isovalérica.

Dentro de Latinoamérica, Chile, es uno de los primeros países en implementar un programa nacional de Screening, junto a Cuba, Costa Rica y Uruguay. Actualmente hemos quedado algo rezagados en la incorporación de nuevas patologías al programa. Argentina incluye actualmente mandatorio HC, PKU, Fibrosis Quística (FQ), Galactosemia, Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSRC), Déficit de Biotinidasa y MSUD; Brasil por otro lado incluye, HC, PKU y FQ mandatorios y el resto de patologías a solicitud del tratante. En los EE.UU. dependiendo del estado hay variaciones que dependen un poco de la incidencia de una u otra enfermedad que haga necesario su tamizaje, pero incluyen en todo el territorio HC,

PKU, Galactosemia, Sicklemias, HSRC, Déficit de Biotinidasa, FQ, Déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) y se está implementando la MS/MS en toda la población.

Actualmente en Chile, se encuentra disponible, la posibilidad de hacer Pesquisa Neonatal Ampliada que se procesa en el INTA o el IVX que agrega otras patologías, éste último procesado en EE.UU. y ambos de cargo del paciente (Tabla 1).

### ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM

Los errores innatos del metabolismo (EIM) corresponden a más de 200 afecciones monogénicas producidas por la deficiencia de una enzima funcional, de un transportador de membrana, o el déficit de una proteína o cofactor específico de una vía metabólica. Tienen una incidencia variable que oscila entre 1:15.000 para la PKU y la deficiencia de acil-CoA-Deshidrogenasa de cadena media, 1:75 para las

**Tabla 1: Patologías incluidas en IVX y Pesquisa Neonatal Ampliada**

IVX	Pesquisa Neonatal Ampliada	Test	Patologías	Técnicas
		Perfil Aminoácidos	EIM	Espectrometría de Masas en Tándem
Perfil Acilcarnitinas	EIM	Espectrometría de Masas en Tándem		
Fenilalanina o PKU	PKU e HF	Espectrometría de Masas en Tándem		
TSH	HC	Fluorometría		
Biotinidasa	Déficit de Biotinidasa	Colorimetría		
17-a-OH-Progesterona	HSRC	Fluorometría		
Galactosa Total	Galactosemia	Colorimetría		
Galactosa 1P-Uridiltransferasa	Galactosemia	Fluorometría		
Tripsina Inmunoreactiva	FQ	Fluorometría		
G6PD	Deficiencia G6PD	Fluorometría		
Hemoglobina	Hemoglobinopatías	Isoelectroenfoque		
Galactosa/Galactitol	Déficit Galactokinasa	Fluorometría		
Galactosa/Gal -1- PTU	Déficit Glactosa-4 Epimerasa	Fluorometría		

acidemias propiónicas y metilmalónicas, 1:100 000 para la deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, 1:200 000 para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. La incidencia conjunta de todos los EIM es de 1:2000 a 1:5000.

Su diagnóstico temprano permite modificar favorablemente el curso de la enfermedad. El método diagnóstico de elección lo constituye actualmente la MS/MS, ésta permite detectar en forma simultánea una variedad de desórdenes congénitos, todo a partir de una gota de sangre seca sobre papel de filtro. Mejora la detección de PKU con un nivel de falsos positivos diez veces menor que las técnicas previas.

Este proceso permite detectar en la muestra de sangre seca en papel de filtro, la concentración de hasta 7 aminoácidos y 13 acilcarnitinas, con lo que podemos hacer el diagnóstico de múltiples Aminoacidopatías, Acidurias Orgánicas, Defectos de la Betaoxidación de los Ácidos Grasos y otros perfiles. Su uso representa un reto. Aunque aún no hay consenso sobre qué enfermedades deben incluirse, existe una gran heterogeneidad entre los distintos programas neonatales aplicados actualmente en el mundo. La inclusión de otros EIM en estos programas estará muy vinculada al desarrollo de tratamientos efectivos para enfermedades que aún no lo tienen.

---

### FENILCETONURIA

---

Es el trastorno metabólico hereditario más frecuente, de carácter autosómico recesivo, producido por una alteración, cualitativa o cuantitativa de la fenilalanina hidroxilasa, enzima que a nivel hepático transforma la fenilalanina en tirosina, provocando un aumento de las

concentraciones de fenilalanina en el cerebro, lo que puede deteriorar la función neuropsicológica.

Incluida en el screening neonatal actual, se utiliza método fluorométrico que cuantifica fenilalanina, con un corte de normalidad 2mg/dl; donde niveles mayores a 2mg/dl, se consideran sospechosos de hiperfenilalaninemia y pasan a confirmación con cuantificación de aminoácidos.

La edad promedio de diagnóstico actual 18.3 +/- 13.3 días y la incidencia de 1:14.000 RN.V.

---

### HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

---

Es una de las causas más comunes de Retardo Mental evitables, la mayoría de los RN que la poseen, no desarrollan clínica evidente, tiene una frecuencia de 1: 3.500.

El Screening neonatal se basa en la medición de TSH, donde la muestra debe cumplir con ciertos tiempos para que sea confiable, esto debido a que durante las primeras horas de vida del RN los niveles están muy altos, normalizándose durante los 5 a 7 días de vida, es así como en el RNT, la muestra ha de ser tomada entre las 40 horas y 7 días de vida, en los RNPT de 35 y 36 semanas, a los 7 días de vida y en RNPT menores de 35 semanas, a los 7 días de vida con nuevo control a los 15 días de vida.

Actualmente se usa el método fluorométrico Delfia Neonatal, con un corte de normalidad 20 uUI/ml. Es necesario tener presente que no diagnóstica hipotiroidismo Hipotálamo-Hipofisario. Niveles de TSH > 20 uUI/ml se consideran sospechoso y se confirma con nueva toma TSH y T4. La edad Promedio Diagnóstico hoy día es de 16.9 +/- 8.7 días.

Diagnosticado precozmente e iniciado el tratamiento dentro del primer mes, han mostrado un coeficiente de inteligencia dentro de los límites normales, oscilando en los países en los que no se aplica el Screening Neonatal, en los que la edad media de diagnóstico llega a ser a los 7 meses o más, un Coeficiente Intelectual promedio de 54, versus el diagnóstico temprano antes del mes de vida tienen un promedio de 90 puntos de CI, incluso durante el primer mes mientras más precoz sea el inicio de la terapia logran aún mejores resultados.

Por algún motivo, que aún está en estudio, la incidencia ha ido en aumento en los últimos años, especialmente en EE.UU. En este país se ha implementado inicialmente el método de diagnóstico a través de la medición de T4 universal y en caso necesario una muestra para TSH; actualmente se están haciendo estudios para implementar el método de medición combinada de T4 y TSH como screening universal, esto, con la finalidad de detectar Hipotiroidismos Secundarios, Hipotiroidismo Subclínico y caídas tardías de la TSH que no eran pesquisados con los métodos TSH o T4 aislados, es así como al año 2010, 9 estados americanos ya incluyen esta modalidad en su programa de tamizaje neonatal.

---

### **SORDERA CONGÉNITA**

---

La pérdida auditiva significativa está presente en un 2 a 4% de los recién nacidos (1:1000). Suele pasar inadvertida hasta los 18 meses e incluso hasta los 2 años de edad. Este retardo en el diagnóstico puede ocasionar un déficit definitivo en la adquisición de la expresión oral y el lenguaje del niño, ya que éste a edades tempranas se comunica preferentemente con un lenguaje no verbal.

El plazo ideal para el inicio de intervenciones, es antes de los 12 meses de vida, posterior a lo cual la recuperación sería sólo parcial, ya que el desarrollo de la corteza auditiva tiene su mayor desarrollo desde un poco antes del nacimiento y hasta los 12 meses, quedando ya completo este proceso a los 18 meses.

Las Emisiones Otoacústicas, son un método de bajo costo y fácil de operar. Emplea la energía acústica generada por la cóclea, en respuesta a un sonido externo, censadas por un micrófono. Aportan información sobre la indemnidad vía auditiva preneural. Un test alterado no constituye diagnóstico, ha de ser controlado al mes repitiendo el examen y de continuar el mismo resultado se procede a la realización de Impedanciometría y Potenciales Evocados por Otorrinolaringólogos.

La experiencia local publicada por el equipo de la Clínica Las Condes, ha detectado un total de 36 pacientes al mes de vida con EOA alteradas, del total de 8.553 realizadas entre los años 2001 al 2006. Es evidente el alto nivel de falsos positivos que se producen, también presentes en estudios internacionales. En relación al costo efectividad, si bien en un principio el costo es mayor al de la implementación de un programa selectivo, este resultado se invierte después de 4 años, notándose claros beneficios y a los 10 años la inversión en equipos se ha recuperado producto del ahorro en rehabilitación y otros costos. Así el tamizaje universal de sordera del RN, debiera ser la modalidad que el país implemente. Hasta el momento esta implementado un programa selectivo dirigido al hipoacusia neurosensorial bilateral del prematuro incluido en el programa GES.

---

## FIBROSIS QUÍSTICA

---

Patología Autosómica Recesiva, con una incidencia 1/2.000 a 1/4.000 nacidos vivos, producida por la mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR). Siendo la mutación delta F508, la más frecuente. Se estima que una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad.

La tripsina, un precursor de enzimas pancreáticas, se encuentra elevada en RN con FQ, hasta los 28 días, por obstrucción de los conductos pancreáticos exocrinos. Se mide con técnicas de radioinmunoensayo, inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFI) o enzimoimmunoensayo (ELISA), es una técnica sensible pero con insuficiente especificidad, por lo que se ha adoptado de forma más generalizada un protocolo en dos etapas para reducir el número de falsos positivos y mejorar el valor predictivo positivo. Así si el nivel de tripsina inmunoreactiva es  $>$  a 60 ng/ml se considera alterado y se procede a la toma de muestra para estudio genético o para electrolitos en sudor según el flujograma de cada país.

Desde 1994, está disponible en Argentina el Tamizaje Neonatal para FQ, con Tripsina Inmunoreactiva, que se repite a los 25 días si la primera muestra es  $>$  a 70 ng/ml; Test de Sudor si la segunda TI es  $>$ 60 ng/ml y si este resulta alterado o dudoso se realiza estudio genético que confirma el diagnóstico. En la actualidad se está estudiando a nivel ministerial la forma de iniciar localmente un programa de pesquisa neonatal para FQ.

Se han descrito nuevas técnicas de Screening, las que incluyen el uso de la Proteína Asociada a Pancreatitis, proteína secretora pancreática que

aumenta frente al estrés pancreático y se ha encontrado elevada en neonatos con FQ. El uso de esa técnica asociado a Tripsina en primera instancia ha demostrado en algunos estudios ser más sensible e igual de específica (S/E 0.928/0.999), que las técnicas con TI, DNA, éstas últimas más caras y limitadas en la cantidad de mutaciones genéticas estudiadas, por lo general se incluyen las clásicas DF508, p.G551D y otras pocas.

---

## HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

---

Se presenta ante la ausencia o disminución de la 21 hidroxilasa en el 80%-90% de los casos, por mutaciones en el gen CYP21A2, provocando un bloqueo en la síntesis de cortisol, con aumento secundario de la producción de andrógenos y virilización del feto. Tiene una incidencia 1:10.000 a 1:15.000 y un tratamiento efectivo con hidrocortisona, estabilizando el problema y permitiendo un crecimiento normal.

Se describen las formas clásicas perdedoras de sal y virilizante-simple, y la forma no clásica. La perdedora de sal es la más agresiva en cuanto a presentación clínica, y afecta al 70% de los pacientes. La Virilizante-simple, es la forma menos agresiva en periodo neonatal, pero con consecuencias clínicas y de orden emocional, importantes para el afectado y la familia. La forma no Clásica, presenta alteraciones clínicas mínimas.

A partir de 2009, Estados Unidos y otros países inician tamizaje, reduciendo notablemente el tiempo de diagnóstico. La morbilidad y la mortalidad se redujeron, debido a un diagnóstico precoz y la prevención de la pérdida de sal grave. La técnica usada es la detección de 17-OHP y 11BHP

mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA) con corte >25 ng/ml se remite a especialista para confirmación diagnóstica y seguimiento.

---

### **DROGAS DE ABUSO**

---

La exposición intrauterina a alcohol y tabaco, produce potenciales efectos negativos del desarrollo y cognitivos, más allá de los efectos del consumo, la preocupación mayor es por el bienestar y seguridad de RN que será criado en medio de problemas emocionales, consumo de drogas y violencia intrafamiliar.

Desde el año 2003 EE.UU. implementa una ley de Tratamiento y Prevención del Abuso Infantil, que establece un plan de atención de niños expuestos, que sean reportados por el equipo de salud. Esta contempla la toma de muestra para drogas al RN que cumpla criterios de riesgo como son:

- 1-Historia materna de abuso de drogas, o agitación /alteración del estado mental de la madre.
- 2-Sin control prenatal.
- 3-Desprendimiento placentario inexplicado.
- 4-Complicaciones inexplicadas del Neonato (convulsiones, hemorragia intracraneana).
- 5-Síntomas de Abstinencia del Neonato (taquipnea, hipertensión, excesiva sudoración o secreciones).
- 6-Cambios en el comportamiento del Neonato (letárgico, inquieto, nervioso).

Las pruebas pueden realizarse en orina, sangre, sangre de cordón, meconio y pelo. Son más efectivas las realizadas a nivel de meconio y pelo ya que constituyen una memoria de todo el proceso del embarazo, al contrario de las otras muestras, que pueden salir negativas si el consumo no se produjo en los últimos meses de gestación.

En el programa de EE.UU., los casos confirmados, son asignados a un proveedor de APS para seguimiento, se establece un programa de intervención temprana del riesgo retraso con frecuentes visitas domiciliarias. Para ellos la prevención y preservación de la familia, en lugar del castigo, beneficiará al estado a largo plazo al disminuir muchos de los gastos de salud pública relacionados con los trastornos de abuso de sustancias no tratados.

---

### **DILEMAS ÉTICOS DEL TAMIZAJE NEONATAL**

---

Aumentar el Número de Patologías en Tamizaje, inevitablemente aumenta los Falsos Positivos, generando mayor angustia paterna y tratamientos innecesarios. Por otro lado, descuidar patologías que tienen una amplia evidencia de los beneficios del tratamiento precoz, tiene consecuencias desastrosas, como por ejemplo la Aciduria Glutárica Tipo I. Se pueden detectar trastornos potencialmente letales, como la FQ, que presenta una pequeña incidencia de muerte temprana. Detección de trastornos poco comunes que no contemplan un plan de seguimiento y financiamiento.

---

### **¿DÓNDE VAMOS?**

---

En la medida que se amplían los conocimientos humanos, nuevos tratamientos y medidas preventivas están disponibles, nuevos métodos diagnósticos como los microfluidos digitales, que en una micromuestra puede hacer estudios inmunológicos, enzimáticos y DNA. La Secuenciación genómica, ya es una realidad y muchos laboratorios ofrecen la detección de genes que codifican para múltiples enfermedades entre ellas cáncer, ideal para trastornos de aparición temprana



que requieren tratamiento pre-sintomático, esto trae consigo una serie de problemas que aún no están resueltos, todo RN podría esperarse que sea portador de una enfermedad letal o grave, información que el padre promedio no comprende, hay aún problemas metodológicos, variantes normales de genes que impresionan mutados. Su uso masivo generaría un aumento marcado del seguimiento y exámenes que pueden escapar a los recursos disponibles.

---

## CONCLUSIONES

---

- Tamizaje Neonatal es una política de salud pública muy exitosa.
- Se extenderá rápidamente en la medida que aparezcan nuevas terapias y métodos diagnósticos.
- Alto interés para grupos económicos por la masividad de su uso.
- Todos debemos prepararnos de una manera reflexiva para los retos futuros.

---

### Referencias:

1. Auray-Blais, C., Cyr, D. & Drouin, R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 515-21
2. Colgan, S. et al. The cost-effectiveness of universal newborn screening for bilateral permanent congenital hearing impairment: systematic review. *Acad Pediatr* 2012;12:171-80
3. Cornejo, V. et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010. doi:10.1007/s10545-010-9165-8
4. Barrera, F. Del Chavalonco al Programa IVX (Screening Genometabólico) en Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80: 399-406
5. Gonzáles, J. L. Genetic Testing and Newborn Screening. *Pediatr Rev* 2011; 32(11):490-3
6. González, J. & Willis, M. S. Robert Guthrie, MD, PhD: Clinical Chemistry/Microbiology. *Laboratory Medicine* 2009;40: 748-749
7. Hernández, D. C. Aplicación de la espectrometría de masas en tandem en el tamiz neonatal de los errores innatos del metabolismo. *Acta Bioquímica Latinoamericana* 2012; 46: 195-203
8. LaFranchi, S. H. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:S225-33
9. Olusanya, B. O. Neonatal hearing screening and intervention in resource-limited settings: an overview. *Arch Dis Child* 2012; 97:654-9
10. Pollitt, R. J. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 423-9
11. Hosiasson S S. Screening Auditivo y Metabólico del Recién Nacido. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2008;19(3):271-277
12. Sommerburg, O. et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: S263-71
13. Therrell, B. L. & Adams, J. Newborn screening in North America. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 447-65
14. Wagener, J. S., Zemanick, E. T. & Sontag, M. K. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24, 329-35
15. Wilcken, B. Newborn screening: how are we travelling, and where should we be going? *J Inherit Metab Dis* 2011;34: 569-574

• TEMA 1 •

**CRANEOSINOSTOSIS**

Dra. Karen Messenger C.  
Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Las suturas son estrechas costuras, de mesénquima indiferenciado, entre los huesos del cráneo; que no solo permiten la necesaria deformación del cráneo durante el paso a través del canal del parto sino también actúan como importantes centros de crecimientos del cráneo en los primeros años de vida. Durante la niñez la expansión de la bóveda craneana se acomoda al crecimiento del cerebro.<sup>(1)</sup>

**Palabras claves:** Craneosinostosis, sutura sagital, escafocefalia, deformaciones craneanas.

**DEFINICIÓN:** Grupo de defectos al nacer que dañan la estructura del cráneo caracterizado por la fusión prematura de una o más suturas, causando una forma anormal de éste.

Es una malformación común que ocurre en 1 de 2000/2500 RN vivos (Shilito & Matson, 1968) y su ocurrencia constituye un significativo problema de salud.<sup>(2)</sup>

Representa un heterogéneo grupo de entidades nosográficas. Su reconocimiento y tratamiento es importante, porque está asociado con muchas complicaciones afectando funciones neurológicas, respiratorias y sensoriales.<sup>(1,3)</sup>

El cierre precoz de una o más suturas craneales resultan de una variedad de alteraciones funcionales y morfológicas del desarrollo craneofacial y diferentes grados de desproporciones volumétricas craneocerebrales. La menor perturbación entre el desarrollo de tejidos como el cerebro, duramadre, puntos osteogénicos y suturas mesenquimatosas

pueden potencialmente llevar al cierre prematuro de las suturas. Ya en 1859, Virchow R. planteaba “el crecimiento normal óseo es inhibido en dirección ortogonal en relación al cierre de la sutura, compensado por el crecimiento óseo desarrollado en paralelo a la sutura, con un mínimo crecimiento en el plano perpendicular”, lo que es válido hasta hoy.<sup>(2)</sup>

**CLASIFICACIÓN:** Arseni et al., (1985) clasifica las craneosinostosis en cuatro grupos.<sup>(2)</sup>

**1.-SIMPLE:** una sola sutura sinostósica (85-95%).<sup>(4)</sup>

Entre las craneosinostosis simples, la más común es la escafocefalia o cierre precoz de la sutura sagital (Figura 1) Término acuñado por Otto en 1830. Derivado del Griego scaphos= bote y cephalos= cabeza. (Incidencia 40-55% / 56-58%, Shilito & Matson 1968), 0,4/1000 RN, con preponderancia Masculino/Femenino 3,5/1 y ocurrencia familiar rara. En escafocefalia el índice cefálico se encuentra primariamente alterado, la proporción entre el diámetro transversal y longitudinal es <1. El crecimiento compensatorio del cráneo produce una uniforme elongación predominante longitudinal frontal y occipital y secundariamente deformación de la cabeza. El examen clínico revela algunos aspectos patognomónicos: canto sagital, deformidad aparente al nacer. A menudo frente prominente y presencia de desproporción, región anterior alargada y región parietotemporal estrecha. El diagnóstico se realiza los primeros días o semanas de vida. La expansión craneal en este caso es permitido por la de fontanela anterior

y la sutura metópica. El aspecto general es de cráneo estrecho con base de cráneo y desarrollo facial relativamente normal.

Le siguen la sinostosis Coronal 20-25%, Metópica 5-15%, sinostosis de múltiples suturas y Lambdoidea 0-5%. La sinostosis de la sutura coronal puede ser uni o bilateral (Figura 2). Cuando es unilateral provoca aplanamiento de la frente ipsilateral y una dominancia frontal contralateral compensatoria. Cuando es bilateral determina un acortamiento en dirección anteroposterior y braquicefalia. La sinostosis de la sutura metópica (Figura 3) se asocia a trigonocefalia o cabeza en forma de quilla triangular, puede ocurrir compensatoriamente ensanchamiento e incremento en la altura de la región parietal. La sinostosis de la sutura lambdoidea (Figura 4) es rara y frecuentemente es difícil distinguirla clínicamente de la plagicefalia postural (condición muy común, dada por deformación y esquile por tensión del cráneo durante embarazo prolongado y parto prolongado, que frecuentemente aumenta su severidad antes de la adquisición del control cefálico, pues los niños tienden a mantenerse en posición supina), ya que genera aplanamiento de la región occipital ipsilateral con un aumento mastoideo compensatorio. El crecimiento contralateral en la región parietal se hace notorio y la base de cráneo se vuelve inclinada.<sup>(1,4)</sup>

**2.- COMPLETA:** dos o más suturas sinostósicas.

**3.- COMPLEJA:** la anomalía craneana está incluida en una malformación compleja\*.

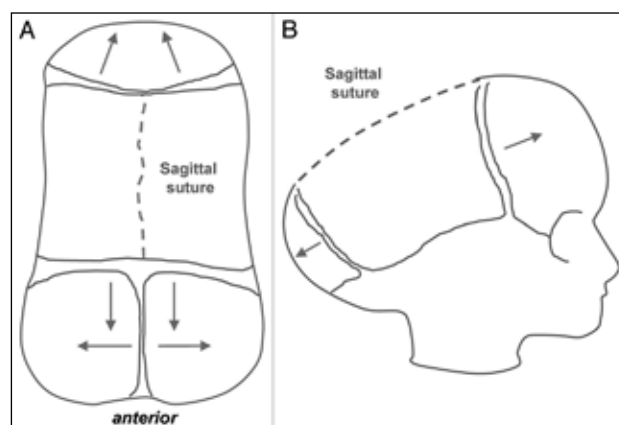
**4.- ACOMPAÑANTE:** dismorfia craneal menor (menor y constitutivo efecto lateral de otros desórdenes, metabólicos, hematológicos, etc).

\*existen al menos 150 síndromes asociados a craneosinostosis

La definición de craneosinostosis simple implica las siguientes características: Identificar la anomalía funcional y anatómica fácilmente al examen físico sin necesidad de investigaciones específicas. En las craneosinostosis simples se tiende a repetir un fenotipo peculiar. Además su historia natural y pronóstico puede ser predichas con buena fiabilidad, ofreciendo un tratamiento quirúrgico definitivo, adecuada información del riesgo y ventajas de la corrección quirúrgica así como el resultado a largo plazo.

Las craneosinostosis complejas son completamente diferentes. El reconocimiento fenotípico puede permanecer incierto en muchos casos, ej: Sd Crouzon, Sd Apert, Sd Pfeiffer-Carpenter, donde la apariencia fenotípica es solo un continuo de diferentes patrones clínicos (variabilidad clínica) que dependen de mutaciones de un gen (FGFR2). Por otro lado diferentes genes pueden expresar similares formas clínicas ej: Sd Saethre-Chotzen que depende de mutaciones en ambos genes TWIST y FGFR3. Además en estas malformaciones, el fenotipo clínico puede permanecer no expresado en el primer mes de vida, por ejemplo, en Sd Cruzon pudiendo inicialmente presentarse como una fusión simple de la sutura sagital o coronal.<sup>(1)</sup>

**Figura 1: Sinostosis Sagital (escafocefalia). Vista apical (A) y vista lateral (B), se muestra esquemáticamente la dirección del crecimiento óseo compensatorio.(2)**

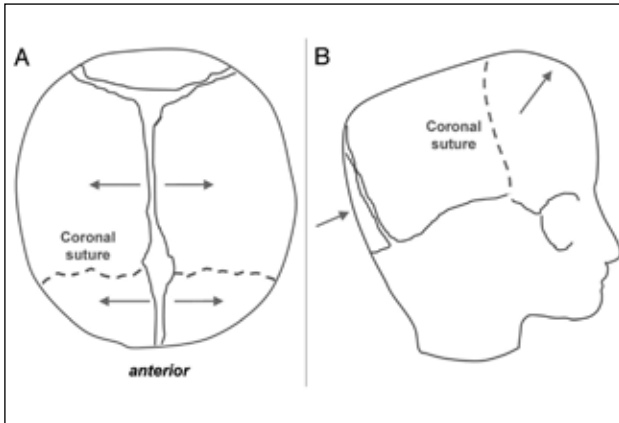


---

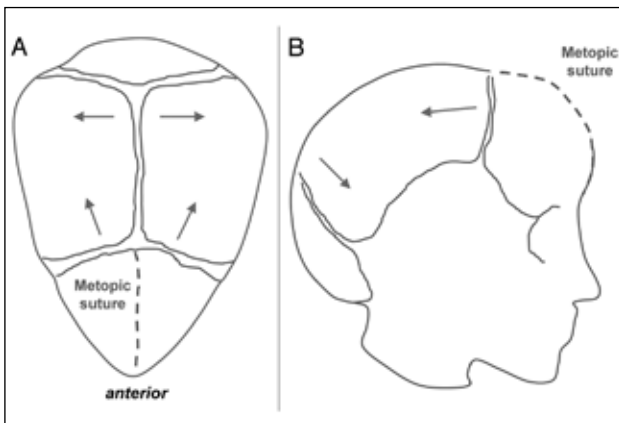
## PATOGENIA

---

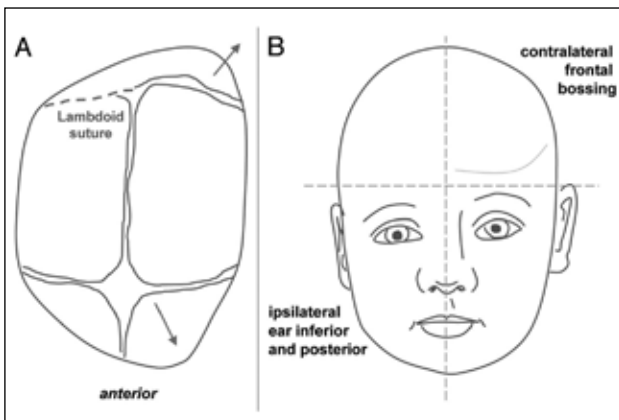
**Figura 2:**  
Craneosinostosis coronal bilateral. Vista apical (A) y vista lateral (B) se muestra esquemáticamente la dirección del crecimiento óseo compensatorio, determinando un acortamiento en dirección anteroposterior, aumentando la altura de la bóveda, turribraquicefalia.(2)



**Figura 3:**  
Sinostosis Metópica. Vista Apical (A) y vista lateral (B) se muestra esquemáticamente trigonocefalia.(2)



**Figura 4:**  
Sinostosis Lambdaidea. Vista Apical (A) y vista antero-posterior (B).(2)



El período crítico del desarrollo de la craneosinostosis es aún desconocido, podría ir desde la gestación temprana al período post natal. Desde el punto de vista patogénico existen factores genéticos (mutaciones génicas simples, anomalías cromosómicas y background poligénico) y ambientales involucrados. Las bases moleculares de la mayoría de los tipos de craneosinostosis son conocidas y las evaluaciones genéticas resultan en un diagnóstico exacto. La identificación de estas lesiones genéticas no tienen un impacto directo en el tratamiento de estos pacientes pero permitiría el diagnóstico prenatal. La mayoría de la craneosinostosis determinadas genéticamente se caracterizan por herencia autosómica dominante, pero alrededor de la mitad se consideran son debido a mutaciones nuevas. Es importante reconocer aquellos casos de causa genética pues están más asociados a múltiples suturas sinostóticas y a complicaciones extracraneales.

Los resultados de estudios que apuntan a factores de riesgos ambientales no han sido concluyentes, sin embargo existe evidencia que la constricción intrauterina de la cabeza, el tabaquismo materno y tratamientos de fertilidad serían causas predisponentes.<sup>(5,6)</sup>

Mientras las craneosinostosis no sindrómicas se encuentran más frecuentemente, su etiología genética permanece pobremente entendida. Ephrin A-4 (EFNA-4) es uno de los primeros genes que cuando muta ha sido asociado a craneosinostosis no sindrómica. Análisis de mutaciones en cohortes de pacientes solo han demostrado un posible rol de FGRFRs-1,-2,-3 (receptor del factor de crecimiento fibroblástico) y TWIST-1.

En contraste en craneosinostosis sindrómica análisis genéticos han elucidado algunas de las vías importantes en el desarrollo y cierre de las suturas, lo que ha permitido el screening genético y diagnóstico molecular en estos pacientes lo cual puede ser usado junto al diagnóstico clínico (heterogenicidad fenotípica). Se han identificado algunos genes que mutados están fuertemente asociados con craneosinostosis sindrómica. FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, TWIST-1 (factor de transcripción), EFNB-1, MSX-2, RAB-23. (tabla 1).<sup>(1,4)</sup>

**Evaluación del riesgo** (consejo genético). Cuando no se ha hecho diagnóstico molecular o citogenético y la historia familiar es negativa, se estima riesgo de recurrencia en hermanos, de un 2% para sinostosis sagital y metópica, 5% para sinostosis unicoronal y 10% para sinostosis bicoronal y multisuturas.<sup>(3)</sup>

---

### APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

---

**TAC y reconstrucción tridimensional:** es el examen de elección en la evaluación de craneosinostosis, usando ambas ventanas óseas y tejidos blandos. Proporciona información de la alteración de la forma del cráneo y de la sutura sinostósica y además es útil en la planificación de la ostomía. En escafocefalia simple revela el patognomónico aspecto de "cráneo en bote" en el plano transversal / longitudinal.

El TAC de cerebro solo permitiría ver las malformaciones anatómicas asociadas (ej: ventriculomegalia) y chequear los espacios fluidos evidenciando desproporción craneocerebral.<sup>(4)</sup>

**Radiografía de cráneo:** uso limitado, menor sensibilidad para detectar suturas, además de la desventaja de irradiar suplementariamente al niño.

**Resonancia Magnética:** de elección para visualizar cerebro (investigación de compresiones en estructuras neurales y ventriculares) no es tan buena en la visualización de suturas.<sup>(4)</sup>

**Cefalograma:** la medición de la circunferencia craneana es un elemento importante en la valoración de cambios en el cráneo, la desviación de la curva de crecimiento, debe hacernos pensar en la posibilidad de craneosinostosis.<sup>(2)</sup>

**Ultrasonido prenatal:** contribuye al diagnóstico temprano seguido de una planificación quirúrgica temprana.

---

### TRATAMIENTO

---

El tratamiento es la cirugía. El primer reporte quirúrgico en sinostosis sagital fue en 1890 por Lannelongue, quién describió una craniectomía en tira para remover la sutura fusionada prematuramente.

El tratamiento quirúrgico es mandatorio para evitar:<sup>(2,3)</sup>

- Elevada presión intracraneana.
- Retardo Mental.
- Déficit / daño visual.
- Aspecto cosmético.
- Deformidad craneal: disturbio psicosocial.

Los procedimientos quirúrgicos comúnmente usados en escafocefalia son:<sup>(2)</sup>

- A. Craniectomía simple (2 cm).
- B. Craniectomía extensa (6-8 cm). De elección.
- C. Craniectomía & procedimientos reconstructivos.

Se promueve realizar la cirugía los primeros 6 meses de vida. La cirugía temprana, durante los

primeros tres meses de vida, podría aminorar el retraso del desarrollo en los niños. Evaluación pre y post operatoria con TAC cerebro con reconstrucción 3D.

El objetivo del tratamiento es reducir la presión intracraneana y corregir la deformidad del cráneo y huesos faciales. Neutralizar las anomalías estéticas y funcionales del esqueleto craneofacial y restaurar la normal relación espacial entre el cráneo y sus estructuras nerviosas contenidas.

Algunas veces ésto requiere la corrección de posibles anomalías asociadas del flujo sanguíneo cerebral y fluidos cerebroespinal.

Complicaciones post operatorias (31,65% en una serie de 98 casos), convulsiones (11%), déficit neurológico transitorio (2%), sd anémico (21,42%), shock hemorrágico (1%), Fístula LCR (1%) 1 caso. No hubo fallecidos (aunque existen reportes de 1,5-2%). Se requiere de manejo en UTI durante postoperatorio inmediato. La evaluación de la cirugía después de 18 meses, en este mismo grupo de pacientes, fue satisfactoria desde el punto de vista del desarrollo psicomotor y apariencia cosmética. (Evaluación con TAC de cerebro con reconstrucción 3D). Ninguno de los casos requirió reapertura de la sutura sagital sinostósica.<sup>(2)</sup> Procedimientos endoscópicos (Jimenez y Barone,

1998), consiste en osteotomía de la sutura sagital en niños de 4-6 semanas con escafocefalia. La osteotomía seguida de apertura anterior y posterior de la sutura sagital. Mínimamente invasivo, menor tiempo operatorio, menor sangramiento y menor estadía hospitalaria. Accesos mínimamente invasivos alcanzan menor remodelación inmediata, puede requerir uso de cascos de remodelación craneana por algunos meses a un año. Esta técnica es frecuentemente usada y preferida en algunos centros para ciertos tipos de craneosinostosis. Existe mayor riesgo de dañar el seno longitudinal superior.<sup>(2)</sup>

Mientras el pilar de tratamiento sigue siendo la cirugía. La información acumulada en estudios clínicos y en animales, dan pie a creer que es posible una aproximación no quirúrgica en tratamiento de craneosinostosis. Además los avances en los conocimientos de mecanismos biomoleculares involucrados en la fusión de suturas y la evolución de la cirugía podría permitir el uso de terapias combinadas entre técnicas quirúrgicas mejoradas y adjuntos genéticos y farmacológicos para minimizar morbilidad de la total remodelación de la bóveda craneana.<sup>(4)</sup>

La craneosinostosis debiese ser manejada idealmente por equipos multidisciplinarios que incluyan evaluación psicológica, del lenguaje, auditiva y óptica.<sup>(1)</sup>

---

### Referencias:

- 1.- Kshemendra S-Y., Chung M.T., McArdle A., et al. Craniosynostosis, Molecular pathways and future pharmacologic therapy w. Organogenesis 2012; 8(4): 103-113.
- 2.- Ciurea AV, Toader C, Mihalache C. Bagdasar-Arseni. Actual concepts in scaphocephaly (an experience of 98 cases). J Med Life 2011;4(4): 424-31.
- 3.- Johnson D. and Wilkie A., Craniosynostosis. Eur J Human Genet 2011;19: 369-76.
- 4.- Stamper B., Park S., Beyer R., et al, Differential Expression of Extracellular Matrix-Mediated Pathways in Single-Suture Craniosynostosis. PLoS One. October 2011;6(10): e2655.
- 5.- Rasmussen, S. Lammer J, Chen Ma, Shaw G., and the National Birth Defects Prevention Study. Craniosynostosis and Nutrient Intake during Pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 December; 88(12): 1032-39.
- 6.- Sanchez-Lara P., Carmichael S., Graham J. Jr., et al. Prevention Study. Fetal Constraint as a Potential Risk Factor Craniosynostosis. Am J Med Genet A. 2010 February ; 152A(2): 394-400.

• TEMA 2 •

## HISTIOCITOSIS

Dr. Miguel Ángel Pantoja H.

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Facultad de Medicina. Campus Centro. Universidad de Chile.

El síndrome histiocítico o histiocitosis incluye un grupo diverso de enfermedades infrecuentes, cuyo evento común se caracteriza por una acumulación e infiltración de histiocitos en distintos órganos generando daño tisular y/o formación de una masa tumoral.<sup>(1)</sup>

Los histiocitos, corresponden a células derivadas de las unidades formadoras de colonias de Granulocitos - Monocitos, y comprenden el grupo celular denominado Sistema mononuclear -fagocítico, dentro del cual tenemos a los Macrófagos, Células dendríticas, Osteoclastos, Células de Kupfer, etc., todas con un marcador celular común que es el CD34. Dentro de las funciones de este grupo celular, destacan la fagocitosis y la presentación de antígenos al sistema inmune celular.<sup>(2)</sup>

La historia del conocimiento sobre esta patología, comienza en el año 1868 cuando Paul Langerhans, un médico patólogo alemán, descubre las células que llevan su nombre.

Recién en el año 1940 se acuña el concepto de histiocito, o macrófago tisular. Posterior a lo cual, el año 1950, Lichtenstein agrupa diversas

patologías conocidas a la fecha, en las que se veían involucrados los histiocitos (Granuloma eosinófilo, Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian, Hashimoto-Pritzler), bajo el nombre común de Histiocitosis X.<sup>(3)</sup>

En el año 1985, el Dr. D'Angio, de la Universidad de Pennsylvania, convocaría al primer grupo de trabajo sobre histiocitosis, que llevaría a la formación de "The Histiocyte Society", encargada de generar la primera clasificación de los síndromes histiocíticos en el año 1987 y de patrocinar los principales ensayos clínicos realizados a la fecha (LCH I - II - III - IV).<sup>(3)</sup>

La clasificación actual fue hecha por la OMS en conjunto con la "Histiocyte Society" en el año 1997 y se presenta en la Tabla 1.<sup>(4)</sup>

### 1.- Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL):

Es una enfermedad infrecuente, de presentación muy heterogénea, que corresponde a la infiltración de distintos órganos por parte de células que expresan los mismos antígenos que las células de Langerhans cutáneas. Es de comportamiento variable.<sup>(5)</sup>

Las células de Langerhans son las principales

Tabla 1: Clasificación Histiocitosis

Enfermedades de Comportamiento Biológico Variable	Enfermedades Malignas
<p><i>Enfermedades de células dendríticas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histiocitosis de Células de Langerhans</li> <li>• Enfermedades secundarias de células dendríticas</li> <li>• Xantogranuloma juvenil</li> <li>• Histiocitoma solitario de fenotipo dendrítico</li> </ul>	<p><i>De los monocitos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia aguda monocítica</li> <li>• Leucemia aguda mielomonocítica</li> <li>• Leucemia crónica mielomonocítica</li> <li>• Tumor monocítico extramedular</li> </ul>
<p><i>Enfermedades de los macrófagos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes hemofagocíticos</li> <li>• Linfocitosis hemofagocítica primaria</li> <li>• Síndromes hemofagocíticos secundarios</li> <li>• Enfermedad de Rosai-Dorfman</li> <li>• Histiocitoma solitario de fenotipo macrófago</li> </ul>	<p><i>De células dendríticas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma histiocítico de células dendríticas</li> <li>• Sarcoma histiocítico de células macrófagas</li> <li>• Según fenotipo: Sarcoma de célula dendrítica folicular, célula dendrítica interdigitante, etc.</li> </ul>

células presentadoras de antígenos de la piel y se caracterizan por poseer marcadores particulares (CD1a, S100 y Langerina CD 207), además de los característicos gránulos de Birbeck en su citoplasma.

La HCL tiene una incidencia de 4-5 x 1 millón de habitantes aproximadamente, que podría estar subestimada por lesiones no diagnosticadas. Tiene una relación hombres: mujeres de 1,5: 1.<sup>(1)</sup>

Puede presentarse a cualquier edad, desde neonatos hasta adultos, pero posee un peak entre los 12 y 36 meses<sup>(1)</sup>. Según datos chilenos del PINDA (Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas) entre los años 1988 y 2009 se han presentado 222 nuevos casos de HCL.<sup>(6)</sup>

En cuanto a su patogenia, podemos mencionar dos posturas; la primera hace uso de hallazgos que describen la HCL como una enfermedad neoplásica: Detección de células que comparten un origen clonal, acortamiento telomérico, disregulación del ciclo celular, asociación con otras neoplásicas y el reciente hallazgo del oncogén BRAF, encontrado hasta en un 57% de los casos de algunas series.<sup>(7)</sup>

La segunda posición habla de la HCL como una condición reactiva inmune, dado su morfología benigna, la expresión de citoquinas inflamatorias, especialmente IL-17, fuertemente vinculada a enfermedades autoinmunes y sobre todo por la ocasional remisión espontánea que presenta.<sup>(7)</sup>

El cuadro clínico va a ser variable, dependiendo del sitio y extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los síntomas generales son bastante inespecíficos (fiebre, anorexia, decaimiento, artralgias). El compromiso es monosistémico en un 55% y multisistémico en un 45% de los casos.

a) Compromiso óseo (80%): Puede ser asintomática hasta en un 50%, constituyendo un hallazgo

radiológico. Su principal síntoma es el dolor óseo o aumento de volumen en tejidos blandos adyacentes, presentándose de manera excepcional como fracturas patológicas. Se presenta como lesiones líticas bien delimitadas, ocasionalmente con reacción perióstica.

Los huesos más comprometidos son los craneofaciales (50%), seguido por los huesos proximales de los miembros, principalmente fémur (20%), pelvis y escápula (12%), vértebras (10%) y huesos distales (5%).

b) Compromiso cutáneo (33%): Corresponde a la presentación más frecuente en neonatos. Generalmente presentan remisión espontánea pero requiere seguimiento.

Se puede presentar de diversas formas, desde vesículas, pápulas eritematosas, hasta petequias. A veces puede presentarse como un rash eccematoso, simulando una dermatitis seborreica o con afectación de pliegues, similar a una dermatitis del pañal.

c) Compromiso del sistema nervioso central (25%): También constituye órgano de riesgo. Su presentación más frecuente es a través de la infiltración hipofisiaria generando una diabetes insípida central. También puede provocar síntomas neurodegenerativos (ataxia, disfunción cognitiva), proptosis o hidrocefalia al obstruir el flujo de LCR.

d) Compromiso hepato-esplénico (20%): Se presenta principalmente como hepatomegalia, esplenomegalia o ambas. Puede comprometer la función hepática por infiltración del parénquima o compresión de ganglios portales, manifestándose mediante pruebas hepáticas alteradas.

Constituyen **“órganos de riesgo”** pues su afectación disminuye la sobrevida del paciente.

e) Compromiso de médula ósea (15%):



Disminuye considerablemente sobrevida, por lo que es un órgano de riesgo. Se manifiesta como anemia, trombocitopenia y menos frecuentemente con leucopenia.

f) Compromiso pulmonar (10%): Forma frecuente de presentación en edad adulta. En niños no se considera órgano de riesgo ya que, a diferencia de los adultos, no disminuye considerablemente la sobrevida. Puede provocar neumotórax.

g) Otros: Compromiso gastrointestinal o hipogonadismo, de manera excepcional.

La sospecha diagnóstica de HCL se establece a través de los antecedentes clínicos y hallazgos radiológicos, sin embargo, el diagnóstico definitivo se logra a través de la histología, visualizando Células de Langerhans, e inmunohistoquímica, mediante marcadores específicos como el CD1a, S100 o CD207 (que ha desplazado a los gránulos de Birbeck).

Una vez hecho el diagnóstico, se debe buscar compromiso sistémico, en primer lugar a través de exámenes generales que deben incluir un Hemograma, Perfil hepático, VHS o PCR, Radiografía de esqueleto total y Ecografía abdominal.

Luego, según los antecedentes y sospecha clínica deben solicitarse exámenes complementarios. En caso de presentar poliuria o polidipsia, descartar diabetes insípida a través de una medición de densidad urinaria, electrolitos plasmáticos y test de privación de agua. En caso de citopenias, realizar biopsia de médula ósea. Si se presenta disfunción hepática, realizar colangiografía para descartar una colangitis esclerosante. Si existe clínica respiratoria o hallazgos en la radiografía de tórax, realizar una TC.

Una vez establecido el compromiso sistémico, se clasifica la HCL en Monosistémica, uni o multifocal, o Multisistémica, con o sin compromiso de órganos de riesgo (Hígado, Bazo, Médula ósea,

SNC), lo que va a establecer el pronóstico y a la vez el tratamiento.

Las HCL de bajo riesgo corresponden a la forma monosistémica unifocal (lesiones cutáneas delimitadas, lesiones líticas óseas únicas), y reciben tratamiento local, ya sea a través de cremas tópicas en base a corticoides o inmunomoduladores; o a través de curetaje local en caso de lesiones óseas.

Las HCL de riesgo intermedio, corresponden a las formas monosistémicas óseas o linfáticas multifocales, a formas unifocales en localizaciones especiales (por ejemplo huesos de la cara) o a formas de presentación que incluyan diabetes insípida. En estos casos se administra quimioterapia sistémica con Vinblastina + Prednisona.

Las HCL de alto riesgo incluyen aquellas que tengan compromiso multisistémico, con o sin órganos de riesgo y reciben quimioterapia sistémica con Vinblastina + Prednisona + Mercaptopurina.

En las HCL de riesgo intermedio o alto, se administra tratamiento por 6 semanas y se evalúa, pues es la respuesta posterior a este periodo de tiempo, uno de los marcadores pronósticos más importante en esta patología.

En caso de buena respuesta al tratamiento, se pasa a la fase de mantención, que debe prolongarse por un total de 12 meses, ya que ésta medida ha demostrado una disminución en la mortalidad y recurrencia, según los estudios publicados por la "Histiocyte Society" y otros grupos.

En caso de mala respuesta a la fase de inducción, debe pasarse al tratamiento de rescate, que según el protocolo puede incluir el uso de metotrexato (aunque informes preliminares del protocolo LCH III no lo recomiendan), citarabina, cladribina o incluso trasplante de precursores hematopoyéticos.<sup>(5)</sup>

## 2.- Xantogranuloma juvenil:

Corresponde a la proliferación benigna de células histiocíticas dendríticas dérmicas no Langerhans. Se presenta de los primeros 2 años de vida, como pápulas o nódulos eritematosos o de color amarillo, en la cabeza, cuello o tronco superior. Existen formas extracutáneas pero son raras. Si se asocia a neurofibromatosis tipo I existe un riesgo elevado de presentar leucemia monocítica.<sup>(4)</sup>

## 3.- Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)<sup>(8)</sup>:

Síndrome hiperinflamatorio que se caracteriza por una activación persistente de los macrófagos, que se manifiesta, entre otras cosas por presentar hemofagocitosis. Se genera por una respuesta inmune descontrolada e inefectiva.

Puede ser de origen genético (LHH primaria), como en la Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, o como parte de algún síndrome genético, como el Sd. De Chediak-Higashi o de Griscelli.

También puede ser adquirido (LHH secundaria), producto de un estado hiperinmune secundario a agentes infecciosos (Epstein-Barr, Influenza aviar), tumores, o a enfermedades reumatológicas (Artritis idiopática juvenil, LES), en cuyo caso se denomina Síndrome de activación macrofágica (SAM).

Corresponde a un síndrome de difícil diagnóstico, y que posee una elevada tasa de letalidad, por lo que se han planteado criterios para identificarlo:

- a) Enfermedad familiar o defecto genético conocido,
- b) Criterios clínicos y de laboratorio:

Fiebre, esplenomegalia, Bi o Pancitopenia, Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, ferritina alta, CD25 sérico alto, disminución o ausencia de actividad de células NK o hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos.

El tratamiento se basa en primer lugar en un adecuado manejo de soporte respiratorio y hemodinámico. Transfusión de hemoderivados cuando corresponda. Uso de corticoides e inmunoglobulinas. Además existen estudios con uso de etopósido, ciclosporina A y anticuerpos monoclonales como el Infliximab.

## 4.- Enfermedad de Erdheim-Chester:

Proliferación de células dendríticas o macrofágicas, que es una variante del Xantogranuloma juvenil. Se produce por una estimulación de la proliferación de fibroblastos que genera una fibrosis característica. Es de predominio en edad adulta pero existen casos descritos en escolares y adolescentes. Compromete huesos largos, provocando esclerosis ósea y puede tener compromiso extraóseo en un 50% de los casos. No existe tratamiento estándar.<sup>(7)</sup>

## 5.- Enfermedad de Rosai - Dorfman

Tipo de histiocitosis con afectación sinusal y presencia de linfadenopatías masivas, de predominio cervical. Secundario a una hiperactividad macrofágica y raramente limitado a la piel.

---

### Referencias:

1. TEBBI et al. "Histiocitosis". Histiocyte Society. April 2012. Disponible en <<http://emedicine.medscape.com/article/958026-overview#showall>>
2. GORDON, TAYLOR. "Monocyte and macrophage heterogeneity" Nature Reviews Immunology 2005; 5: 953-964.
3. COPPES-ZANTINGA, EGELER. "Historical Review: The Langerhans Cell Histiocytosis X Files Revealed" British Journal of Haematology 2002;116:3-9.
4. FERRANDO, MARTINEZ. "Histiocitosis". Protocolos AEPED. Año 2007.
5. DONALDIEU, CHALARD, JEZIORSKI. "Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment" Expert Opin Pharmacother 2012; 13(9):1309-1322.
6. PINDA-MINSAL. "Informe técnico Programa Cáncer del Niño 2009" MINSAL. Disponible en la Worldwide web en: <[http://www.redcronicas.cl/index.php?option=com\\_docman&Itemid=286](http://www.redcronicas.cl/index.php?option=com_docman&Itemid=286)>
7. WILEJTO, ABLA. "Langerhans cell histiocytosis and Erdheim - Chester disease" Curr Opin Rheumatol 2012; 24:90 - 96.
8. FREEMAN, RAMANAN. "Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis" Arch Dis Child 2011; 96(7):688-93.

# Dolo drops<sup>®</sup>

DICLOFENACO RESINATO 1,5%

Diseñado  
para el pediatra



Laboratorios Saval



GARANTÍA  
**IN/IMA**

Nueva Planta Saval

Tecnología de Punta  
Certificada según normas  
Internacionales

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Unidad | **Pediatría**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
Laboratorios Saval S.A.

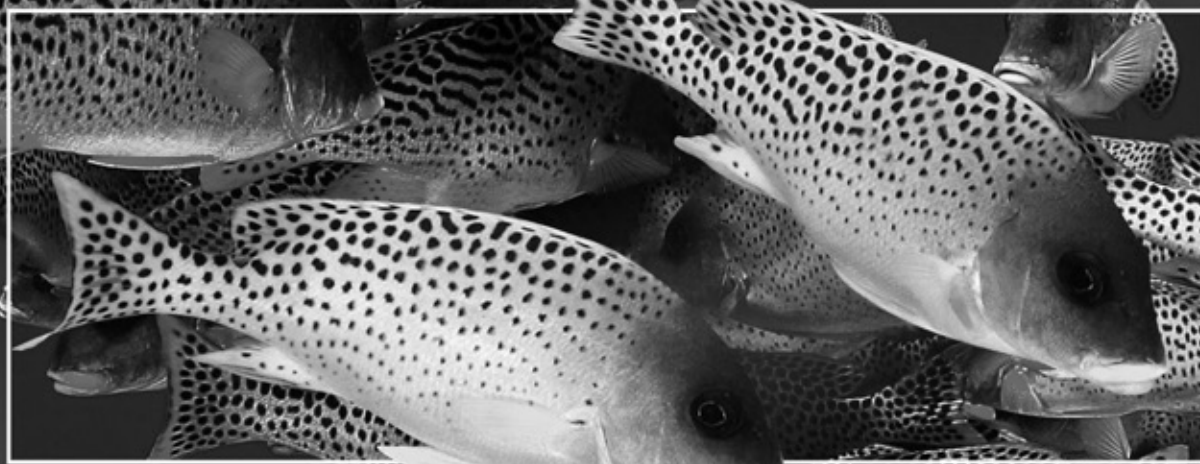
**LS**  
SAVAL

# Amoval® - Clavonex®

AMOXICILINA / SAVAL

AMOXICILINA - ACIDO CLAVULANICO / SAVAL

## Únicos en su especie



Primeros en Chile en incorporar en su fabricación  
**un principio activo de origen enzimático**

Laboratorios Saval



GARANTÍA  
**INVIMA**

Nueva Planta Saval

Tecnología de Punta  
Certificada según normas  
Internacionales

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Unidad | **Pediatría**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
Laboratorios Saval S.A.

**SAVAL**

MD108