

OTORRAGIA DE ORIGEN ATÍPICO: UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

María Ustáriz¹, Nathalie Pérez¹, Adriana Quintero¹, Victoria Pascual¹, Marcela Aburto²

RESUMEN: *La histiocitosis es una patología que se caracteriza por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico, puede ser localizada o generalizada, afectando varios órganos. Esta patología es infrecuente, presentándose en 3 casos por cada 1.000.000 de menores de 15 años de edad, siendo más frecuente en varones, entre 1 y 4 años de edad. Su presentación clínica es muy variada, por lo cual el objetivo de la descripción del caso es resaltar la importancia de realizar un diagnóstico y manejo oportuno. Se trata de preescolar femenina de 3 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual en junio del 2018, cuando presenta otorragia izquierda y fiebre persistente, por lo cual, es ingresada con diagnóstico de Otitis media aguda supurada izquierda, sin respuesta terapéutica a antibioticoterapia de amplio espectro. La paciente presentó evolución tórpida acompañándose progresivamente de manifestaciones infecciosas, alteraciones hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, cardíacas y dermatológicas, que concuerdan con posible diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans (HCL), pero tras el fracaso de diversas estrategias terapéuticas, concluye con fallecimiento de la paciente en mayo de 2019. Cabe destacar como antecedente el fallecimiento de hermana menor, de 15 meses de edad, por patología no precisada con la misma presentación clínica. La HCL a pesar de ser una enfermedad benigna cuya supervivencia suele ser 80% en pacientes de alto riesgo, algunos casos pueden ser letales, por ausencia de respuesta a las estrategias terapéuticas, como en este caso.*

Palabras clave: *Histiocitosis, Células de Langerhans, Pediatría.*

ABSTRACT: *Histiocytosis is a pathology characterized by the proliferation of the phagocytic mononuclear system, it can be localized or generalized, affecting various organs. This pathology is infrequent, occurring in 3 cases for every 1.000.000 children under 15 years of age, being more frequent in men between 1 and 4 years old. Its clinical presentation is very varied, so the adequate description of the case is essential to highlight the diagnosis and timely management of the case. This is a 3-year-old female preschooler, who reports an onset of current disease in June 2018, when she presented left otorrhagia and persistent fever, being admitted with the diagnosis of acute suppurative left otitis media, with no*

therapeutic response to antibiotic therapy of broad spectrum. The patient showed a torpid evolution, progressively accompanied by infectious manifestations, hematological, neurological, gastrointestinal, cardiac and dermatological alterations, which are consistent with the possible diagnosis of Langerhans cell histiocytosis (LCH), but after the failure of various therapeutic strategies, it ends with the patient's death in May 2019. It is worth noting the antecedent of the death of a younger sister, 15 months old, due to and unspecified pathology with the same clinical presentation. LCH despite being a benign disease whose survival rate is usually 80% in high risk patients, some cases can be lethal, due to the lack of response to therapeutic strategies, as is represented in this case.

Key words: *Histiocytosis, Langerhans cell, Pediatrics.*

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis comprende un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear, pudiendo ser localizada o generalizada, con afectación de diversos órganos y sistemas.

La expresión clínica de la patología es muy variable y depende de la localización de la lesión. Se puede clasificar como histiocitosis de células

de Langerhans (HCL) e histiocitosis de células no Langerhans (HCNL) ¹.

La HCL es una enfermedad del grupo de desórdenes histiocíticos, caracterizada por la acumulación e infiltración de monocitos, macrófagos y células dendríticas en los tejidos afectados ². Es una lesión proliferativa no neoplásica secundaria, posiblemente, a defectos de la inmunoregulación, ya que la histología es similar a la de enfermedades de naturaleza inmunoreactiva y los pacientes presentan disminución de los linfocitos supresores (CD8) ^{3,4}. Su incidencia en la población pediátrica es de 3 casos por millón por año, con una prevalencia de 1:50.000, pudiendo presentarse en cualquier momento de la vida, aunque aproximadamente el

¹ Estudiante de Medicina. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

² Profesor Asistente. Médico Cirujano. Especialista en Pediatría y Puericultura. Jefe de la subunidad de Asesoramiento Académico. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

50% de los casos aparecen en menores de 15 años ⁴.

En los casos multisistémicos, los signos y síntomas otológicos suelen presentarse como la manifestación inicial de la enfermedad en un 5-25% de las oportunidades, lo cual puede representar un retardo en el diagnóstico, ya que usualmente los pacientes acuden al otorrinolaringólogo, teniendo como hipótesis principal alguna etiología de origen infeccioso como otitis media supurativa, otitis crónica u otomastoiditis, ampliando posteriormente el diagnóstico a colesteatoma congénito (especialmente si el paciente presenta disacusia), sin embargo, también puede presentar esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías, anemia, tendencia hemorrágica, lesiones esqueléticas y fiebre, por lo cual es necesario descartar leucemias, inmunodeficiencias, metástasis, neuroblastomas u osteosarcomas ^{2,3}.

Debido a que HCL puede afectar cualquier órgano o sistema del organismo, el diagnóstico debe ser clínico-patológico, basado en la

examinación histológica e inmunofenotípica de las lesiones tisulares ⁵. A pesar de la heterogeneidad clínica de la HCL, los hallazgos histológicos son uniformes en todas las variedades; lo más característico resulta la presencia de la célula de Langerhans (CL) en un tejido inflamatorio crónico con neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos e histiocitos multinucleados gigantes ³, además de la tinción de CD1 y/o CD207 en las células lesionadas para un diagnóstico definitivo ⁵.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de preescolar femenino de 3 años de edad, con antecedente familiar relevante de fallecimiento de hermana menor, de 15 meses de edad, con patología no precisada de igual presentación clínica, que inicia enfermedad actual 4 semanas previas al ingreso cuando presenta otorragia izquierda, acude a facultativo, donde indican tratamiento con antibioticoterapia con mejoría parcial de la sintomatología. Un día previo a su ingreso presenta otorrea purulenta ipsilateral, por lo cual es evaluada y se

decide su ingreso al Servicio de ORL del HUC el 22/08/2018 con diagnóstico de Otitis media aguda supurada izquierda.

Se realizó TAC de oído medio y mastoides, que reportó lesión de densidad de partes blandas que ocupa oído medio y mastoides izquierda sin erosión de cadena osicular ni otras estructuras del oído medio. El día 07/09/2018 se llevó a quirófano para realización de mastoidectomía a técnica cerrada y timpanoplastia izquierda, obteniendo como hallazgos intraoperatorios celdillas mastoideas ocupadas por líquido cetrino, tejido de granulación en oído medio y conducto auditivo externo, martillo erodado, pese a no visualización de yunque y supraestructura del estribo, la cadena osicular impresiona indemne, dichas estructuras envueltas en tejido inespecífico, y se tomó muestra.

El cultivo bacteriano reportó *Staphylococcus aureus*. La biopsia de oído reportó tejido conjuntivo fibroso con proliferación vascular e infiltrado de células redondas mononucleadas, material necrótico, exudado leucocitario, fragmento de hueso con fibrosis intertrabecular, láminas de

queratina y material hemático e inflamación crónica severa.

La paciente evolucionó tórpidamente, como un síndrome febril prolongado, siendo ingresada al Servicio de Pediatría Médica el 15/09/2018.

Se siguió plan de estudio incluyendo valoración por los Servicios de Infectología, Hematología, Reumatología, Gastroenterología, Neumonología, Dermatología y Oftalmología para evaluar las posibles etiologías pertinentes.

Se planteó en un inicio la presencia de un cuadro de origen infeccioso, local o sistémico, por lo cual se realizaron diversas pruebas, incluyendo PPD, HIV, VDRL, VHB y VHC donde todas reportaron resultados negativos, descartándose ésta etiología.

Se asoció diagnóstico de Síndrome mieloproliferativo en estudio, posterior a la realización de aspirado de médula ósea (MO), que reportó médula ósea hiper celular, con presencia de hiperplasia mieloide con arresto parcial de maduración, presencia de células mieloides de mediano a gran tamaño, citoplasma granular, con 1 o 2

nucléolos algunos con citoplasma espumoso vacuolados. Igualmente se realizaron ANA e inmunoglobulinas, que se encontraron dentro de valores normales.

Durante su evolución, la paciente presentó episodios convulsivos, así como hepatoesplenomegalia, poliserositis, hipoalbuminemia con edema en miembros inferiores y episodios hemorrágicos, caracterizados predominantemente por hemoptisis y rectorragia, así como VSG 35mm/h, bicitopenia, anemia y trombocitopenia marcada descendiendo a niveles de Hb a 3,2 g/dl y plaquetas a 8.000. Se transfundió en múltiples oportunidades, con descenso progresivo de hemoglobina y sin cumplirse criterios de hemólisis, por lo que se inició tratamiento con eritropoyetina, con mejoría posterior de valores de Hb. Además, la paciente presentó múltiples episodios infecciosos, llegando a presentarse sepsis por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente y afectación por gérmenes oportunistas como *Burkholderia cepacia* resistente a Meropenem.

Se realizó RMN cerebral que reportó imagen de variación de intensidad de señal en área mastoidea y oído izquierdo, considerar colesteatoma y dilatación ventricular moderada (Figura 1). Posteriormente, se efectuó biopsia de MO que reportó tejido hematopoyético levemente hipocelular (70%), serie eritroide presente con cambios megaloblásticos, serie granulocítica presente con arresto parcial de la maduración, megacariocitos presentes con núcleos lobulados, hemosiderosis grado II, plasmocitosis reactiva. El gammagrama óseo (Figura 2) reportó infiltración ósea secundaria de tipo blástica en húmero izquierdo y tibia derecha. En el survey óseo (Figura 3, 4 y 5) se evidencian múltiples calcificaciones a nivel de ganglios axilares izquierdos y mediastino e imagen redondeada a nivel cortical temporal derecha.

En el mes de enero de 2019 se realiza interconsulta con oncólogo infantil, quien tomando en cuenta la presencia del resultado de Inmunohistoquímica de CD68 positivo únicamente para macrófagos, la clínica y paraclínicos establece como

**OTORRAGIA DE ORIGEN ATÍPICO:
UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

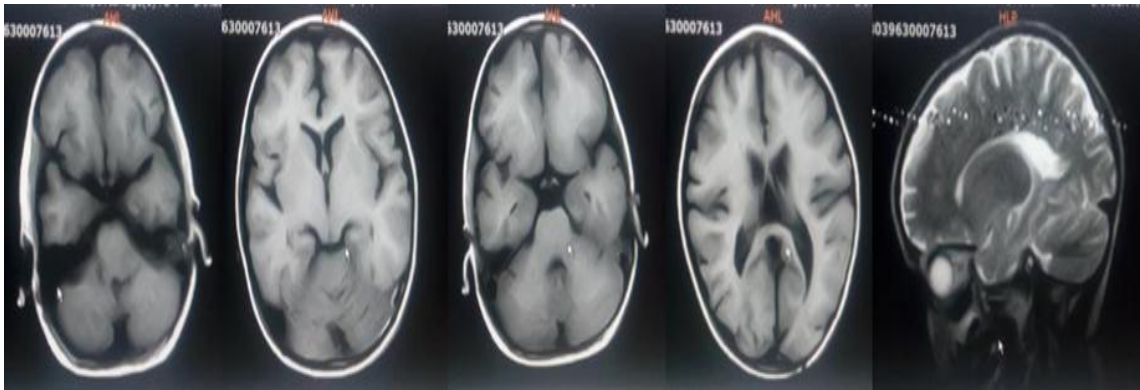


Figura 1. RMN Cerebral.
Fuente: Elaboración propia.



Figura 2: Gammagrama óseo
Fuente: Elaboración propia.

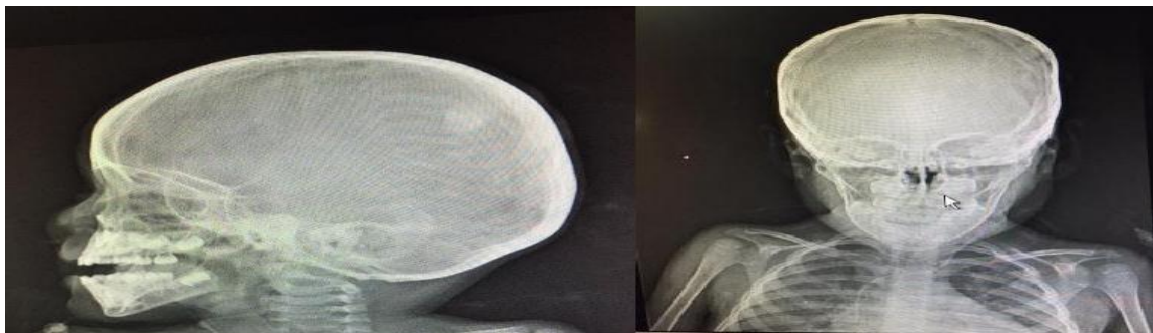


Figura 3: Survey óseo: Cabeza
Fuente: Elaboración propia

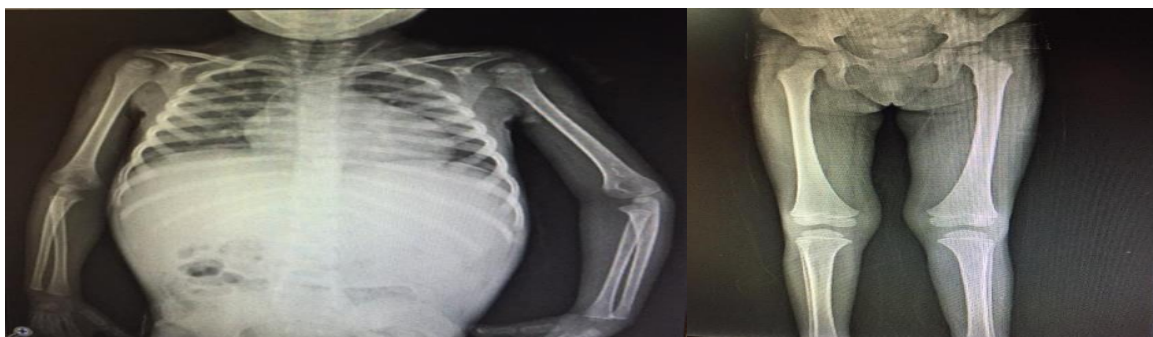


Figura 4: Survey óseo: Tórax y miembros inferiores
Fuente: Elaboración propia



Figura 5: Survey óseo: Pies
Fuente: Elaboración propia

**OTORRAGIA DE ORIGEN ATÍPICO:
UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

impresión diagnóstica Histiocitosis de Langerhans y se decide iniciar tratamiento con esteroides, prednisona 40mg/m²SC/día por 6 semanas, en espera de resultados de biopsia ósea o de piel, para asociar otro fármaco antineoplásico, vinblastina; a pesar de la falta de confirmación inmunohistoquímica para CD1 y CD207 (Langergina), así como otros estudios de extensión. A las dos semanas de iniciar el tratamiento esteroideo la paciente presentó sepsis de punto de partida urinario: pielonefritis aguda e infección respiratoria baja: neumonía basal izquierda; por lo cual se suspende el tratamiento esteroideo en espera de resolución de los procesos infecciosos.

Se realizó biopsia de piel en lesiones costrosas generalizadas y pruriginosas de pequeño tamaño, que no reportó alteraciones, así como biopsia ósea que reportó fragmentos de hueso esponjoso fragmentado, sin lesiones histológicas, espacios intertrabeculares con escaso tejido hematopoyético, con predominio de

tejido adiposo y extensas áreas de hemorragia reciente, fragmentos de periostio y partes blandas con edema, congestión y hemorragia reciente, sin evidencia de malignidad en la muestra examinada. Por lo cual, se decide contemporizar el inicio de la quimioterapia.

El 01/03/2019 se discutió nuevamente el caso y se decidió modificar el diagnóstico a Linfohistiocitosis hemofagocítica o Síndrome de activación macrofágica posterior a proceso reumatológico, el cual, no se descartó a pesar de no encontrar asociación en la literatura.

La paciente fue reevaluada por inmunóloga, quien refirió diagnóstico de inmunodeficiencia primara con fenómeno autoinmune solicitando laboratorios C2 y CH 50, obteniendo solo resultado de C2:54UI y se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina 400mg/Kg/día 1 dosis al mes por 5 meses.

El día 18/03/2019 es reevaluada por hematóloga, quien propuso nuevamente diagnóstico de Histiocitosis, y sugirió realizar nuevamente aspirado de medula

ósea, con citogenética y mielocultivo, el cual no se llevó a cabo.

A finales del mes de marzo, la paciente se complicó con endocarditis infecciosa. En el mes de abril presentó otorragia derecha, hemiparesia de hemicuerpo derecho y episodios convulsivos, realizándose TAC de cráneo que no reportó lesión aguda de isquemia o sangrado.

El 05/05/2019 presentó signos de sangrado activo, caracterizados por hematemesis y hemoptisis posterior a acceso de tos. El 06/05/2019 presentó crisis convulsiva tratada con carbamazepina, presentando otra crisis al día siguiente. El 09/05/2019 se agregó a la sintomatología abdomen tenso y doloroso, se realizó radiografía de abdomen en suspensión, en la que se evidenciaron niveles hidroaéreos, con diagnóstico presuntivo de íleo metabólico. Los episodios convulsivos continuaron de forma intermitente hasta el día 13/05/2019, cuando se añadió a la sintomatología, palidez cutáneomucosa acentuada y evidenciándose al examen físico bradicardia extrema, procediendo a reanimación cardiopulmonar, sin

éxito. La paciente falleció bajo los diagnósticos de: endocarditis infecciosa, POT por colocación de catéter PORT, histiocitosis E/E, déficit neurológico: hemiparesia izquierda, POT de toma de biopsia en miembro inferior derecho, íleo metabólico, trastornos del ritmo: taquicardia sinusal, derrame pericárdico leve, anemia microcítica hipocrómica severa multifactorial, otitis media aguda supurada izquierda: POT de mastoidectomía a técnica cerrada más timpanoplastia izquierda, hemosiderosis grado II y alto riesgo biológico por transfusión de hemoderivados.

En vista de antecedente familiar de fallecimiento de hermana menor, de 15 meses de edad, con patología no precisada de igual presentación clínica, se solicitó autopsia con toma de biopsia de órganos (cerebro, pulmón, bazo, riñón, hígado, corazón, intestino, estomago), cuyos resultados no fueron obtenidos por problemas en el centro de procesamiento.

DISCUSIÓN

La HCL se caracteriza por la proliferación clonal de células presentadoras de antígeno, con las características fenotípicas y ultraestructurales de células de Langerhans, dando lugar a formas de la enfermedad con afectación localizada o sistémica. Su incidencia es de 2-5 casos por cada 1.000.000 de niños por año, siendo más frecuente en varones, entre 1-4 años de edad⁶, en este caso la paciente de 3 años se encontraba dentro de este rango, pero era de sexo femenino.

Es considerada, generalmente, como un trastorno no hereditario esporádico, pero, en un número limitado de casos se han encontrado agrupaciones familiares, predominantemente en gemelos monocigóticos. La presencia de HCL en hermanos no gemelos se ha relacionado con la presencia de un patrón de herencia autosómica recesiva, basándose en la consanguinidad o posible consanguinidad de los padres en los casos estudiados en la bibliografía⁷.

Cabe destacar en este caso la presencia del antecedente familiar de hermana fallecida por un cuadro clínico similar.

La HCL puede presentar un cuadro clínico muy variado, desde asintomático por tiempo variable, hasta cuadros de rápida evolución diseminada, progresiva y fatal. En ocasiones pacientes con lesiones únicas pueden evolucionar hacia formas más complejas y diseminadas⁶.

Los signos y síntomas otológicos, asociados con HCL son otorrea purulenta recurrente, otorragia, pólipos o granulomas y pueden ser la manifestación clínica inicial en el 5-25% de los casos, como ocurrió en el caso de ésta paciente, con la presencia de otorragia seguida de otorrea purulenta. La manifestación de otorrea de primera aparición en un paciente pediátrico, hace pensar en etiologías infecciosas, principalmente una otitis media supurativa aguda, pero la persistencia de la misma y la ausencia de respuesta al tratamiento da lugar a una amplia gama de etiologías, como infecciones fúngicas,

neoplasias o colesteatoma. Éste último, es un importante diagnóstico diferencial de la HCL, pero se puede diferenciar por la VSG que se encuentra aumentada en histiocitosis y los hallazgos en el acto quirúrgico; ambos criterios se cumplieron en este caso a favor de la HCL. La presencia de manifestaciones sistémicas que acompañan la otorrea, hacen pensar en HCL diseminada, y un importante diagnóstico diferencial es la TBC ^{2,5,6}, este último descartado por el PPD negativo.

La HCL diseminada se caracteriza por afectación ósea en 60-80% de los casos, como lesiones líticas a predominio del cráneo, el temporal, seguido de los huesos largos ², estas manifestaciones se evidenciaron en la paciente en gammagrama y Survey óseo. El 50% de los casos presenta lesiones cutáneas, maculopápulas eritematosas, a veces nodulares y costrosas, en este caso se evidenciaron lesiones con dichas características, y se tomó biopsia de las mismas. El 20-40% de los pacientes existe afectación pulmonar que se manifiesta con tos, taquipnea, disnea o neumotórax ^{2,6}. Además, los

pacientes pueden presentar bicitopenia, pancitopenia o citopenia única inexplicable persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, fiebre, pérdida del apetito, diarrea, polidipsia, poliuria, irritabilidad, cambios conductuales y neurológicos ^{8,9}. En este caso, se pudieron observar la mayoría de estas manifestaciones. La presencia de una sintomatología tan amplia y variada hace necesario realizar el diagnóstico diferencial con una gran cantidad de entidades, como enfermedades autoinmunes, linfomas, histiocitosis maligna, tuberculosis, metástasis, enfermedades infecciosas y granulomatosas ².

El diagnóstico definitivo de HCL es histológico, mediante biopsia, inmunohistoquímica e inmunofenotípico de la lesión, junto con infiltrado característico inflamatorio granulomatoso que contiene proliferación de células de Langerhans, o células grandes con un núcleo lobulado "en grano de café" ¹⁰, macrófagos, linfocitos y eosinófilos.

**OTORRAGIA DE ORIGEN ATÍPICO:
UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

Las células de Langerhans patológicas con positividad a las tinciones con anti-CD1a y/o anti-CD207, S100 y CD68, de aquellas lesiones más accesibles, generalmente piel y hueso¹¹. En este caso fue positivo el CD68. Según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Histiocitos; el diagnóstico definitivo se realiza mediante microscopía electrónica, con la detección de Gránulos de Birbeck o la expresión positiva del antígeno CD1a mediante inmunohistoquímica¹². Los marcadores celulares más específicos para HCL son CD1a y CD207, mientras que S100 y CD68 son sensibles más no específicos, ya que estos pueden estar positivos en otros tipos de HCNL como el Xantogranuloma juvenil⁶.

La radiografía simple es el examen de elección para el diagnóstico y el seguimiento de la mayoría de las lesiones osteolíticas. En casos de lesiones persistentes, puede ser necesario usar gammagrafía para determinar su actividad. La tomografía

computarizada está reservada para casos que no pueden definirse mediante examen radiográfico y para regiones anatómicamente complejas¹².

El tratamiento para la HCL se basa en esteroides (prednisona) y vinblastina, la respuesta clínica después de las primeras 6 semanas de tratamiento es un buen marcador de la evolución de la enfermedad. El tratamiento prolongado durante al menos 1 año reduce el riesgo de reactivación. La evaluación de la respuesta a la patología generalmente se clasifica como "mejor" en caso de resolución completa o regresión de la enfermedad, "peor" en caso de progresión de la enfermedad e "intermedia" en caso de respuesta estable o mixta con nuevas lesiones en un lugar y regresión en otro sitio. Tomando en cuenta lo antes mencionado, es que se evalúa para mantener el esquema de tratamiento o recurrir a otros métodos⁵.

CONCLUSIONES

La histiocitosis de células de Langerhans se manifiesta de formas muy variadas, que en ocasiones se caracteriza por la aparición de síntomas otológicos como manifestación inicial, generalmente otorrea recurrente con otorragia, por lo cual es necesario ante la presencia de dicha sintomatología plantearse esta patología como una posible etiología. En este caso a pesar de no haber conseguido la confirmación definitiva del diagnóstico, por no poder realizar los estudios inmunohistoquímicos específicos ni la autopsia, cabe destacar la importancia de la adecuada evaluación clínica, aunada a los hallazgos paraclínicos compatibles y descarte de otros diagnósticos diferenciales, para alcanzar un alto índice de sospecha clínica, como ocurrió en este caso, que permita realizar el abordaje oportuno de esta patología, cuando no se cuenta con los recursos necesarios para su confirmación, con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico que puedan conllevar a retardar el inicio del tratamiento oportuno, ya que la

HCL a pesar de ser una enfermedad benigna cuya supervivencia suele ser de 80% en pacientes de alto riesgo¹³, algunos casos pueden ser letales, por ausencia de respuesta a las estrategias terapéuticas, como en este caso.

REFERENCIAS

1. Ferrando Barberá J, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Moraga Llop F. Protocolos de Dermatología. 2.da ed. Madrid: AEP; 2007:165-72.
2. Fernandes HB, Granjeiro RC, Júnior JN. Langerhans Cell Histiocytosis in Otorhinolaryngology. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2009;13(4):444-449
3. Santana Álvarez J, Iglesias JM, Sánchez Rodríguez, Miranda M, García Fernández S, B. Histiocytosis: presentation of three cases. AMC. 2010;14(6): 1-13.
4. García-Ortega F.P, Carcases Ortiz M.J, Martínez Reig S, Bevia Gonzalez M,C, Duran R, Malluguiza Calvo J.R. Histiocitosis de células de Langerhans en O.R.L. Acta Otorrinolaringol. Esp. 2001; 52(4): 351-354.

**OTORRAGIA DE ORIGEN ATÍPICO:
UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

5. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-184.
6. Fauconneau A, Beylot-Barry M. Histiocitosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC - Dermatología* 2012;46(2):1-11.
7. Arico M, Nichols K, Whitlock J, Arceci R, Haupt R, Mittler U et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 1999;107(4):883-888.
8. Bernáldez P, Rojas García C, Morales G. Pólipo y/o granuloma aural en niños. Estudio prospectivo en 75 casos. *Med. Infant*. 2018; 25(2): 97-102.
9. Ferreira L, Emerich P, Diniz L, Lage L, Redighieri I. Histiocitose de células de Langerhans: doença de Letterer-Siwe - importância do diagnóstico dermatológico em dois casos. *An. Bras. Dermatol*. 2009;84(4): 405-409.
10. Rojas C, R. et al. Compromiso óseo en Histiocitosis de Células de Langerhans en el niño. estudio radiológico simple. *Presentación Clínica Y Diagnostico Radiológico. Rev. chil. radiol*. 2005; 11(3): 116-121.
11. Madero López L, Soques Vallejo E. Histiocitosis o enfermedades histiocitarias. *Pediatr Integral*. 2016;20(6): 412–417.
12. Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):79-86.
13. Morán E, Durán C, Orozco L, Palacios C, Sáez-de-Ocáriz M, García MT. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. *Dermatología CMQ*. 2017;16(1):36-44.

CORRESPONDENCIA

María Ustáriz. Dirección: Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 0416 4284938. Dirección de correo electrónico: mariauo304@gmail.com.