

Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura

Langerhans: cell histiocytosis. A review

*Rosa María Zazueta López, **Sagrario Hierro Orozco, ***Lucia Achell Nava, ****Victor Jaimes Hernández.

*Residente del segundo año de Dermatología.

**Jefe del Servicio de Dermatología y Titular del Curso de Especialidad en Dermatología.

***Médico Adscrito de Dermatología y Profesor Adjunto del Curso de Especialidad de Dermatología.

****Médico Adjunto de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad descrita desde el siglo XIX. Obtuvo múltiples sinónimos a través de los años, dado al origen y a la etiología poco descrita en sus primeras épocas. Hoy sigue habiendo poco conocimiento sobre su causa, pero hay descripciones de su fisiopatología, basadas en observaciones científicas, que han permitido realizar una clasificación aplicable al contexto actual. La histiocitosis de células de Langerhans se considera una enfermedad que presenta polaridades clínicas que algunos autores consideran como fases de la evolución de la misma y, otros, como espectros distintos de la misma enfermedad. La clínica puede ser muy variable: desde escasas manifestaciones clínicas, hasta una afección sistémica grave que pone en peligro la vida del paciente; en ocasiones es incompatible con la misma. Presentamos el caso de un paciente atendido en nuestro servicio.

PALABRAS CLAVE: *histiocitosis, células de Langerhans, Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian, Hashimoto-Pritzker, granuloma eosinofílico.*

Introducción

Descrita desde el siglo XIX, la histiocitosis de células de Langerhans continúa siendo una entidad no completamente descifrada para su tratamiento, pronóstico y evolución. Mucho se ha escrito acerca de la enfermedad, amén de que se han propuesto múltiples clasificaciones y métodos terapéuticos basados en la evidencia actual, sin comprender aún el mecanismo fisiopatológico exacto del padecimiento, ni su tratamiento específico.

Desde la primera descripción –realizada por el Dr. Thomas Smith, en 1865, de un paciente pediátrico de cuatro años y medio, con presencia de impétigo y orificios

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis was first described in the 19th century, and since then has been described with different names given its poorly known etiology. The exact causes of this entity are still unknown, but with the use of new technologies and new recent observations it has been possible to classify it based on different microscopic findings. Some authors believe that Langerhans cell histiocytosis is a disease that manifests itself with a wide range of clinical presentations previously described as different diseases. Other authors believe that these different clinical presentations are in fact different stages of the disease. Clinical manifestations can thus be variable, and range from a localized skin problem to a systemic disease that can threaten the patient's life. We report a case diagnosed and successfully treated in our hospital.

KEYWORDS: *Histiocytosis, Langerhans cells, Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian, Hashimoto-Pritzker, eosinophilic granuloma.*

en el cráneo– hasta las recopilaciones bibliográficas y la base científica descrita por Nézelof en 1973 –denominándola ya como Histiocitosis X–, esta entidad ha recibido múltiples nomenclaturas que engloban el nombre de sus primeros descriptores, el origen celular y, últimamente, la estirpe de la misma. Esto ha permitido generar distinción entre todos los tipos de histiocitosis.¹

Antecedentes

Paul Wilhelm Heinrich Langerhans estudió en la Universidad de Berlín como pupilo de Conheim y Virchow. Allí realizó su primera aportación al mundo de la medicina:

CORRESPONDENCIA

Rosa María Zazueta López ■ rosazazueta@hotmail.com, egorama@hotmail.com
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. Félix Cuevas 540, Colonia Del Valle 03100, Delegación Benito Juárez, México, Distrito Federal. Teléfono y Fax: 55 95 58 25; Celular: 044 55 43 44 54 13

en 1880, al utilizar la técnica de tinción con sales de oro de Conheim, encontró una nueva célula dendrítica no pigmentaria en la epidermis, atribuyéndole ser parte de las terminaciones nerviosas de la piel, dato que corregiría años después.² Fue hasta 1961 cuando Birbeck describió características ultraestructurales de estas células, gracias a la microscopía electrónica. El investigador encontró pequeñas organelas, inicialmente referidas como cuerpos de Langerhans, hoy conocidas como gránulos de Birbeck. Este descubrimiento permitió que Nézelof, en 1973, encontrara los gránulos en las células de Histiocitosis X, lo cual lo llevó a la conclusión de que los anteriormente llamados gránulos X pertenecían a las células de Langerhans. Así cambió el nombre de la entidad a lo que hoy conocemos como Histiocitosis de células de Langerhans.¹

El nombre de histiocitosis de células de Langerhans se utiliza para englobar 3 padecimientos anteriormente descritos como: enfermedad de Hand-Schüller-Christian, Granuloma Eosinofílico del Hueso, y enfermedad de Letterer-Siwe. A éstas se las denominó según las atribuciones de sus primeros descubridores con sus diferencias clínicas individuales. Con el paso de los años, se encontró que eran distintos periodos evolutivos de la enfermedad,³ mismas que se describirán a continuación:

Enfermedad de Hand-Schüller-Christian

Se le atribuye su nombre a los doctores Alfred Hand, Christian y Schüller, quienes describieron en 1893, 1905, y 1920, respectivamente, una misma entidad que el Dr. Alfred Hand reunió como un mismo padecimiento. Se trataba de pacientes pediátricos que presentaban afección visual, exoftalmos, poliuria y polidipsia, lo cual posteriormente se englobaría como un solo padecimiento que afectaba a niños mayores de 2 años, caracterizado por exoftalmos, lesiones líticas en cráneo, y diabetes insípida.¹

Enfermedad de Letterer-Siwe

Fue descrita inicialmente por Erich Letterer en un paciente de 6 meses de edad que presentó una afección aguda y fulminante al sistema retículo-endotelial. En 1933, Sture Siwe describió una afección similar en un paciente de un año y medio de edad. Se englobó en este síndrome la presencia de esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías, tumores en huesos, tendencia a la hemorragia, anemia y depósitos de macrófagos anormales en múltiples tejidos. Siwe fue el primero en utilizar la palabra histiocitos con respecto a esta patología, e hizo referencia a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. En 1936, se denominó a esta nueva entidad como enfermedad de Letterer-Siwe.¹

Granuloma eosinofílico

En 1930, el Dr. Mignon describió una lesión granulomatosa en hueso en un paciente de 12 años. En 1940, Lichtenstein y Jaffe recopilaron múltiples casos similares, reportados en la literatura mundial, de los cuales algunos se asociaban a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Se describió este padecimiento como la presencia de un tumor con contenido de células fagocíticas y colecciones de eosinófilos.¹

Lichtenstein fue el primero en denominar a las tres entidades como Histiocitosis X. Hoy, gracias a los avances tecnológicos en la medicina, es posible definir la histiocitosis de células de Langerhans como: una enfermedad en la que existe una proliferación de células de Langerhans anormales, que migran hacia la piel por efectos inmunológicos que implican el GM-CSF, TNF alfa e IL-3, los cuales a su vez estimulan a CD-34 para producir las características fenotípicas de dichas células.⁴

Clasificación

La primera clasificación de las histiocitosis fue publicada en 1987 bajo la especificación de que dichas nomenclatura y criterios se basaban en el conocimiento de la época, y que se encontraban totalmente abiertos a modificaciones posteriores. Gracias a los avances científicos subsiguientes, en 1997, basado en la identificación microscópica e inmunohistoquímica de la celularidad implicada, se publicó la clasificación actual de las histiocitosis⁵ (cuadro 1).

En las histiocitosis de células de Langerhans hay subtipos clínicos que incluyen: la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, el Granuloma Eosinofílico, y la enfermedad de Hashimoto-Pritzker. Se ha encontrado descrito en la literatura española el subtipo enfermedad de Illig-Fanconi, conocida también como reticuloendoteliosis benigna diseminada del niño.⁶

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la histiocitosis de células de Langerhans varían, desde las manifestaciones limitadas en la piel, hasta las que presentan un gran involucro sistémico. Según la clasificación de los subtipos de histiocitosis de células de Langerhans, las manifestaciones tanto cutáneas como sistémicas separan a un subtipo de otro. Sin embargo, muchos autores concluyen que se trata de una misma enfermedad en distintos estadios evolutivos. Para fines didácticos, se describirán manifestaciones en cuanto a los subtipos mencionados anteriormente, teniendo en cuenta que un subtipo clínico puede compartir características con algún otro en un momento del desarrollo de la enfermedad.

Cuadro 1. Clasificación de las histiocitosis.

HISTIOCITOSIS	
ENFERMEDADES DE COMPORTAMIENTO VARIADO	ENFERMEDADES MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> • Células dendríticas <ul style="list-style-type: none"> - Histiocitosis de células de Langerhans - Enfermedades dendríticas secundarias - Xantogranuloma juvenil - Histiocitomas solitarios • Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Síndromes hemofagocíticos - Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica) <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes hemofagocíticos secundarios • Asociados a infecciones • Asociados a malignidad • Otros - Rosai-Dorfman (histiocitosis de senos paranasales con linfadenopatía masiva) - Histiocitoma solitario de fenotipo macrófago. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relacionadas a macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Leucemias <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia monocítica M5A y B • Leucemia aguda • Leucemia mielomonocítica crónica - Tumor extramedular monocítico o sarcoma • Sarcomas relacionados a células dendríticas (localizados o diseminados) <ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo específico; células dendríticas foliculares, células dendríticas interdigitantes. • Sarcoma histiocítico relacionado a macrófagos (localizados o diseminados)

Favara, Feller. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 29: 157-166.

Enfermedad de Hand-Schüller-Christian

Es un subtipo clínico que se presenta en niños mayores de 2 años. Se ha descrito una tríada clásica de presentación que incluye exoftalmos, diabetes insípida y enfermedad ósea. Un tercio de los pacientes presenta una dermatosis similar a la dermatitis seborreica, con las mismas áreas de distribución descritas con anterioridad, así como presencia de pápulas y nódulos en dichas regiones⁷ (fotografía 1).

Enfermedad de Letterer-Siwe

La edad promedio de presentación es de 2 años. Los pacientes presentan una dermatosis generalmente aguda y diseminada, la cual se caracteriza por lesiones que simulan dermatitis seborreica distribuidas en piel cabelluda, cuello, tronco y área del pañal. Se ha descrito la presencia de pápulas, pústulas, vesículas, petequias y púrpura, también como signos sistémicos que incluyen fiebre, anemia, linfadenopatías, lesiones osteolíticas y hepatoesplenomegalia⁸ (fotografía 1).

Granuloma Eosinofílico

Se presenta en pacientes menores de 20 años de edad, por lo general del sexo masculino, mismos que refieren edema y dolor en sitios de lesiones óseas que frecuentemente son

en diáfisis de huesos largos, en huesos planos, o en ambos. Se considera un subtipo benigno, ya que presentan remisión completa en 95% de los casos. No se encuentran lesiones cutáneas por lo general.⁹

Hashimoto-Pritzker

Se conoce como reticulocitosis congénita autolimitada y se considera un subtipo benigno que limita sus manifestaciones a piel. Hay presencia de eritema rosa intenso, diseminado o generalizado, así como nódulos rojo o marrón que desaparecen o sufren regresión en semanas.¹⁰

Diagnóstico

La Histiocyte Society ha descrito criterios diagnósticos para la histiocitosis de células de Langerhans que incluyen una evaluación física completa de los pacientes con sospecha de dicha enfermedad. Este examen debe incluir peso y talla de los pacientes, estudios en sangre que incluyan pruebas de coagulación, funcionamiento hepático y osmolaridad urinaria, así como estudio radiográfico completo. Si se encuentran datos positivos en la evaluación anterior, se solicita aspirado de médula ósea, pruebas de funcionamiento pulmonar, serie intestinal, biopsia hepática, ortopantograma, tomografía computarizada o resonancia



A



B



C



D

Fotografía 1. A) lesiones de cara y mentón; B) lesiones en cuello; C y D) dermatosis simulando dermatitis seborreica.

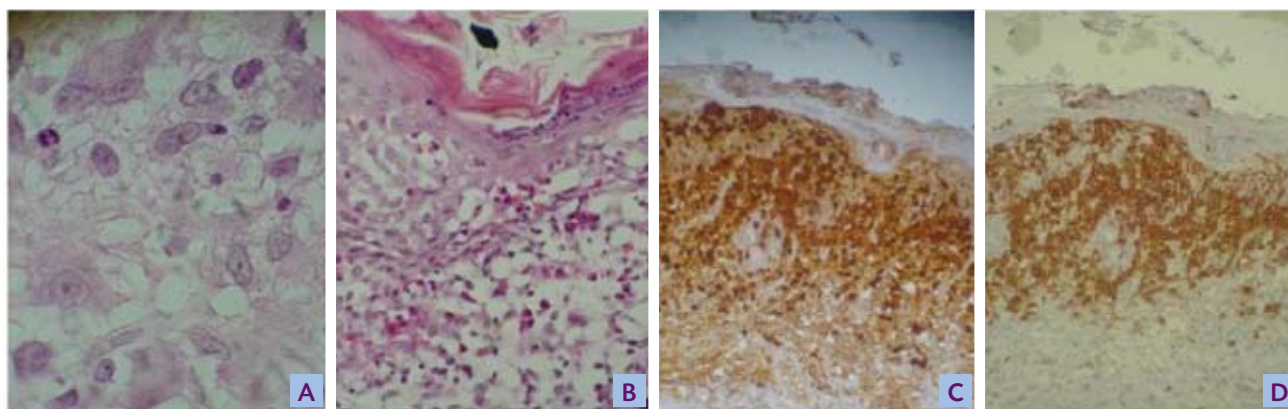
magnética con foco al eje hipotalámico, examen endocrinológico y otorrinolaringológico completo, así como estudio audiológico. Este algoritmo diagnóstico está diseñado para identificar datos característicos de estos pacientes, así como infiltración en distintos niveles. Los pacientes tienden a presentar talla baja para su edad como primer hallazgo de la exploración física. Posteriormente, al examinar la piel, se pueden identificar distintas características clínicas anteriormente mencionadas que pueden orientarnos hacia una presentación clínica u otra, o para investigar otros niveles de afección. Los estudios de laboratorio con alteraciones principalmente en pruebas de funcionamiento hepático y osmolaridad nos hablan de infiltración y progresión, así como de diabetes insípida, que es típico de uno de los subtipos clínicos. El resto de los exámenes son complementarios, al encontrar en la primera parte del algoritmo positividad a alguna de las pruebas.¹¹

La Histiocyte Society también menciona que la piedra angular del diagnóstico son el hallazgo histopatológico y las características inmunohistoquímicas típicas de esta patología. El estándar de oro sigue siendo la visualización de los gránulos de Birbeck bajo la microscopía electrónica, aunque por su poca accesibilidad el diagnóstico se apoya en el resto de las pruebas inmunohistoquímicas. El diagnóstico histopatológico se hace con la visualización de grupos de células ovoides largas, con núcleo en grano de café, localizadas en epidermis y dermis papilar. Según la correlación clínica, los datos histopatológicos pueden variar.

En Letterer-Siwe es frecuente encontrar infiltrado denso de células de Langerhans acompañado de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. En la enfermedad de Hand-Schüller-Christian existe una reacción granulomatosa importante y células con cambios xantomatosos. En el granuloma eosinofílico se encuentran grandes conglomerados de eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Se utilizan como marcadores inmunohistoquímicos CD1a, S-100 y marcador placentario de fosfatasa alcalina¹² (fotografía 2).

Tratamiento

El tratamiento incluye una gran gama de medicamentos y procedimientos que varían según el nivel de afección de la enfermedad. Se ha recomendado separar a los pacientes de acuerdo con sus manifestaciones. Es decir, pacientes con enfermedad con involucro a un solo órgano o sistema, que a su vez debe ser identificada como afección multi o unifocal; y pacientes que presentan enfermedad multisistémica, a los cuales se subclasifica según presentan disfunción orgánica o solo afección.



Fotografía 2. A y B) hematoxilina y eosina; C) inmunohistoquímica CD1a positivo; D) Inmunohistoquímica S-100 positivo.

Cuando la enfermedad se limita a la piel, se puede dejar únicamente en observación. En caso de que el paciente solicite tratamiento, o que la afección a la piel sea multifocal, se han implementado terapias tópicas como mostaza nitrogenada, PUVA, esteroides tópicos, o láser excimer.¹³ En enfermedad limitada a hueso, el tratamiento de primera elección es la resección quirúrgica de la lesión con curetaje del hueso. Se ha descrito el uso de esteroides intralesionales, o radioterapia, cuando las lesiones son de gran tamaño o de difícil abordaje.⁹

En el caso de enfermedad multisistémica, la opción terapéutica de primera línea es el uso de agentes quimioterapéuticos sistémicos, siendo la prednisolona el de primera opción en algunos reportes de la literatura mundial. Existen múltiples estudios con la administración de agentes citotóxicos, combinados con múltiples agentes quimioterapéuticos, como mercaptopurina, vinblastina y ciclosporina.^{14,15} Se han descrito terapias más actuales, como el uso de anticuerpos monoclonales contra CD1a y CD207, inhibidores específicos de citocinas, etopósido y el 2-chlorodeoxiadenosina.¹⁶

Pronóstico

El pronóstico de la histiocitosis de células de Langerhans es variable. Depende del número de órganos involucrados, la disfunción de los mismos, la edad de presentación del padecimiento, y la respuesta que tenga el paciente a los tratamientos empleados. Se menciona que la edad de aparición temprana es signo de mal pronóstico, excepto para la enfermedad de Hashimoto-Pritzker, la cual se considera autolimitada y es de inicio en el nacimiento. El número de órganos involucrados es directamente proporcional a un pronóstico desfavorable, así como la disfunción que presentan los mismos. Hay datos de progresión de en-

fermedad que indican mal pronóstico, como la disminución en la audición y la diabetes insípida, que se presenta principalmente en el subtipo Hand-Schüller-Christian. Existen estudios en los que se reporta una tasa elevada de recaída y un pronóstico desfavorable en pacientes que no responden al tratamiento desde el inicio.^{17,18}

Según el resultado de los exámenes realizados y de las manifestaciones clínicas se puede determinar un índice de actividad de la enfermedad, lo cual es útil para valorar el riesgo de progresión y mortalidad. Un puntaje elevado orienta hacia una mortalidad más elevada. Se le otorgan puntos a cada hallazgo clínico, de laboratorio, y radiográfico, se suman todos los puntos y un resultado >6 indica pobre pronóstico, por el cual está indicado un tratamiento más agresivo¹¹ (cuadro 2).

Conclusiones

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad descrita desde el siglo XIX. Ha recibido múltiples nombres y clasificaciones a través de los años. Actualmente, gracias a los avances tecnológicos en medicina y a los consensos realizados por la Histiocyte Society, se ha conjuntado la amplia gama de descripciones anteriormente utilizadas para la clasificación actual. Esto ha permitido la unificación de términos y un mayor entendimiento acerca de la patología. Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico del padecimiento, pero se ha avanzado mucho en terapias innovadoras con el uso de anticuerpos monoclonales que ofrecen una menor recidiva de la enfermedad y, por lo tanto, un mejor pronóstico. Dado que es una patología de la cual no se comprende exactamente todo, no se ha logrado predecir la evolución de la misma de un subtipo clínico a otro, por lo cual la antigua clasificación sigue utilizándose.

Cuadro 2. Índice de actividad de la enfermedad.

- Hallazgos clínicos (puntaje máximo 17)
 - Fiebre (0-1), erupción cutánea (0-2), involucro óseo con destrucción (0-1) dolor (0-1).
 - Linfadenopatía (0-1), hepatomegalia (0-2), esplenomegalia (0-2), tumor de tejidos blandos (0-2).
 - Disfunción respiratoria (0-5).
- Pruebas de laboratorio (puntaje máximo 15)
 - Pruebas de función hepática anormales; AST y ALT (0-2), GGT (0-2), albúmina (0-3).
 - Conteo eritrocitario, resultado dependiente del número de unidades necesarias a transfundir (0-3).
 - Conteo plaquetario, resultado dependiente del número de unidades necesarias a transfundir (0-4).
- Radiología (puntaje máximo 3)
 - Neumotórax presente, puntaje de 2.
 - Infiltrados pulmonares, puntajes de 1.

Se otorga un puntaje de 0 si el hallazgo no se presenta. Cada punto otorgado depende del grado de involucro o disfunción.

Setter, Whitney Langerhans. Cell Histiocytosis: A review of the current recomendations of the Histiocyte Society. *Pediatric Dermatology* 2008; 25(3): 291-295.

REFERENCIAS

1. Coppes ZA, Egeler RM. "The Langerhans cell histiocytosis X files revealed". *British Journal of Hematology* 2002; 116: 3-9.
2. Egeler RM, Zantinga AR, Coppes MX. "Paul Langerhans Jr. (1847-1888): A short life, yet two eponymic legacies". *Medical and Pediatric Oncology* 1994; 22: 129-132.
3. Satter EK, Gendernalik SB, Galekas KJ. "Diffuse xanthogranulomatous dermatitis and systemic Langerhans cell histiocytosis: A novel case that demonstrates bridging between non-Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell histiocytosis". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 841-848.
4. Milena AT, Restrepo R, Ochoa A. "Histiocitosis de células de Langerhans". *Rev Asoc Col Dermatol* 2009; 17(1): 34-44.
5. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. "Contemporary classification of histiocytic disorders". *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 29: 157-166.
6. Ferrando J. "Histiocitosis". *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica* 2000: 159-165.
7. Zachary CB, MacDonald DM. "Hand-Schuller-Christian disease with secondary cutaneous involvement". *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 177-183.
8. Neumann B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. "Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 302-316.
9. Slater JM, Swarm JO. "Eosinophilic granuloma of the bone". *Medical and Pediatric Oncology* 1980; 8: 151-164.
10. Divaris DX, Ling FC, Prentice RS. "Congenital self-healing histiocytosis". *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 481-487.
11. Satter EK, High WA. "Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recomendations of the Histiocyte Society". *Pediatric Dermatology* 2008; 3: 292-295.
12. Risdall RJ, Dehner LP, Duray P, Kobrinsky N, Robinson L. "Histiocytosis X (Langerhans' cell histiocytosis) Pronostic role of histopathology". *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 59-63.
13. Vogel CA, Aughenbaugh W, Sharata H. "Excimer laser as adjuvant therapy for adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis". *Arch Dermatol* 2008; 144(10): 1-4.
14. Arico M, Colella R, Conter V, Indolfi P, Pession A, Santoro N, et al. "Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis". *Medical and Pediatric Oncology* 1995; 25: 12-16.
15. Stebut EV, Schandmand-Fischer S, Bräuninger W. "Successful treatment of adult multisystemic Langerhans cell histiocytosis with Psoralen-UV-A, Prednisolona, Mercaptopurine and Vinblastine". *Arch Dermatol* 2008; 144(5): 649-653.
16. Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J. "Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis". *Hematol Clin North Am* 1998; 12: 339-357.
17. Battistella M, Fraitag S, Hamel DT, Brousse N, Prost YD, Bodemer C. "Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis". *Arch Dermatol* 2010; 146(2): 149-156.
18. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. "Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: An important prognostic indicator". *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 581-585.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero del 2012** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura

1. **¿Cuál es la tríada clásica de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian?**
 - a) Dermatitis similar a dermatitis seborréica, exoftalmos, diabetes insípida.
 - b) Dermatitis similar a dermatitis seborréica, exoftalmos, enfermedad ósea.
 - c) Enfermedad ósea, dermatitis similar a dermatitis seborréica, diabetes insípida.
 - d) Diabetes insípida, exoftalmos, enfermedad ósea.
 - e) Diabetes insípida, exoftalmos, xantogranulomas.
2. **¿Cuál es la edad de presentación de la enfermedad de Letterer-Siwe?**
 - a) 6 meses
 - b) 1 año
 - c) 2 años
 - d) Mayores de 5 años
 - e) Menores de 6 meses
3. **¿Cuál es la topografía habitual de la dermatitis similar a dermatitis seborréica en la enfermedad de Letterer-Siwe?**
 - a) Piel cabelluda, cuello, palmas y plantas.
 - b) Cuello, tórax anterior, tórax posterior.
 - c) Área del pañal, tronco, cuello y piel cabelluda.
 - d) Área del pañal, extremidades superiores, tronco.
 - e) Tronco, cuello, área del pañal, axilas.
4. **¿Cuál es el sitio de afección en el granuloma eosinofílico?**
 - a) Piel cabelluda, huesos planos.
 - b) Plantas, huesos largos.
 - c) Falanges, tronco.
 - d) Huesos largos, huesos planos.
 - e) Piel cabelluda, huesos largos.
5. **¿Cuál es el dato encontrado con más frecuencia a la exploración física de todos los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans?**
 - a) Exoftalmos
 - b) Estrabismo
 - c) Talla baja
 - d) Sobrepeso
 - e) Alteración motriz

6. ¿Cuál es el estándar de oro para el diagnóstico de las histiocitosis de células de Langerhans?
 - a) Visualización de gránulos de Birbeck.
 - b) Positividad a CD1a.
 - c) Positividad a S-100.
 - d) Positividad a marcador placentario de fosfatasa alcalina.
 - e) Células con cambios xantomatosos.

7. ¿Cuál es el tratamiento de elección para la histiocitosis de células de Langerhans con afección multisistémica?
 - a) Anticuerpos monoclonales contra CD1a.
 - b) Anticuerpos monoclonales contra CD207.
 - c) Inhibidores específicos de citocinas.
 - d) Prednisolona.
 - e) 2-chlorodeoxiadenosina.

8. ¿Cuáles son los signos de progresión de la enfermedad?
 - a) Cefalea y vómito.
 - b) Diabetes insípida y cefalea.
 - c) Disminución de audición y vómito.
 - d) Diabetes insípida y disminución de audición.
 - e) Diabetes insípida y disminución de agudeza visual.

9. ¿Cuál es la primera elección para la enfermedad limitada a hueso?
 - a) Esteroides intralesionales.
 - b) Resección quirúrgica de la lesión con curetaje del hueso.
 - c) Radioterapia.
 - d) Quimioterapia.
 - e) Esteroides y radioterapia.

10. ¿Qué herramienta se utiliza para valorar el riesgo de progresión y mortalidad?
 - a) Respuesta terapéutica.
 - b) Manifestaciones clínicas.
 - c) Índice de actividad de la enfermedad.
 - d) Vigilancia a 5 años.
 - e) Edad de presentación.