

Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans

Central diabetes insipidus due to Langerhans cell histiocytosis.

Yuri Contreras-Perusquía,¹ Sebastián Olivares-Schietekat,¹ Emanuel Córdoba-Ostos,¹ Miguel Ahumada-Ayala^{1,2}

Resumen

La diabetes insípida central es un trastorno ocasionado por la deficiencia total o parcial de la síntesis, secreción o ambas de la hormona antidiurética, causada por una disfunción hipotálamo-hipofisaria que resulta en un síndrome poliúrico con polidipsia severa. Este trastorno puede ser primario, debido a anomalías genéticas, o secundario a lesiones posquirúrgicas, traumáticas, infecciosas o tumorales. Describimos el caso de un paciente de 15 años de edad al momento del diagnóstico. En la primera visita el paciente tenía un claro síndrome poliúrico. La resonancia magnética de cráneo mostró únicamente un aracnoidocele selar; sin embargo, en el estudio de seguimiento realizado ocho meses después se encontró engrosamiento del tallo hipofisario y una lesión osteolítica en el hueso parietal izquierdo. El paciente fue tratado con resección quirúrgica de la lesión lítica, seguida de 12 ciclos de quimioterapia. Dos años después se confirmó hipogonadismo hipogonadotrópico. La ausencia de lesiones al momento del diagnóstico no excluye la posibilidad de que se hagan aparentes las lesiones tumorales clásicas, como en nuestro caso, en el que únicamente aparecía un aracnoidocele inicial y pocos meses después se hizo evidente el engrosamiento del tallo hipofisario y la metástasis osteolítica.

PALABRAS CLAVE: Diabetes insípida central; histiocitosis de células de Langerhans; hipogonadismo hipogonadotrópico.

Abstract

Central diabetes insipidus is a disorder produced by total or partial deficiency in the synthesis or secretion of antidiuretic hormone caused by hypothalamic-hypophyseal dysfunction, which results in a polyuric syndrome with severe polydipsia. This disorder may be primary when it is caused by genetic abnormalities, or secondary to postoperative, traumatic, infectious or tumoral lesions. This paper reports the case of a male patient, admitted at the endocrine clinic at the age of 15 with a severe polyuric syndrome. At the time of diagnosis of diabetes insipidus, a magnetic resonance was performed demonstrating only a sellar arachnoidocele; however, in the follow-up study conducted eight months later, we found a marked thickening of the hypophyseal stalk and an osteolytic lesion on the left parietal bone. The patient was treated by surgical resection of the lytic parietal bone lesion, followed by 12 cycles of chemotherapy. Two years later, we confirmed the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism. Absent lesions at moment of diagnosis do not exclude the possibility of the appearance of classic tumoral lesions on follow-up studies, like in our case in which only the initial arachnoidocele appeared, but few months later a thickening of the hypophyseal stalk and bone metastasis became evident.

KEYWORDS: Central diabetes insipidus; Langerhans cell histiocytosis; Hypogonadotropic hypogonadism.

¹ Departamento de Bioquímica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 27 de marzo 2019

Aceptado: 10 de junio 2019

Correspondencia

Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Contreras-Perusquía Y, Olivares-Schietekat S, Córdoba-Ostos E, Ahumada-Ayala M. Diabetes insípida central debida a histiocitosis de células de Langerhans. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):638-645.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.3054>

ANTECEDENTES

En un paciente con poliuria y polidipsia, una de las consideraciones diagnósticas principales es la diabetes insípida. La diabetes insípida central se manifiesta con daño de más de 80% de las neuronas magnocelulares que residen en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo, encargados de producir la hormona antidiurética, entre otras funciones.¹ La deficiencia de la concentración de vasopresina circulante ocasiona menor expresión de canales de acuaporina 2 en los túbulos colectores renales. El incremento de la depuración de agua libre de osmoles resulta en la producción de grandes volúmenes de orina hipoosmolar. El aumento resultante de la osmolaridad plasmática desencadena una severa polidipsia por activación de los centros cerebrales integradores superiores responsables del mecanismo de sed, con el objetivo de mantener el equilibrio hídrico y evitar la deshidratación.²

La diabetes insípida central tiene prevalencia de 1:25,000 personas en población abierta; de éstos sólo 10% se consideran primarios ante la ausencia de lesiones demostrables en el área hipotálamo-hipofisaria. En esta categoría se encuentran las mutaciones en el cromosoma 20p13 donde se codifica la síntesis de la prohormona de la hormona antidiurética.³ La mayor parte de las veces no se logra identificar el defecto responsable de la diabetes insípida central primaria.

En la diabetes insípida central secundaria, se detectan alteraciones anatómicas en la zona hipotálamo-hipofisaria, entre las que pueden mencionarse trastornos postraumáticos, como la sección del tallo hipofisario o la manipulación quirúrgica de la zona hipotalámica-hipofisaria; algunas de tipo infeccioso, como la debida a toxoplasmosis, citomegalovirus o *Mycobacterium tuberculosis*; así como tumorales, entre los que se incluyen craneofaringiomas, meningiomas, germinomas, pinealomas, gliomas ópticos y

tumores granulomatosos, de los que destacan la hipofisitis linfocitaria, la neurosarcoidosis y la histiocitosis de células de Langerhans.^{3,4}

La histiocitosis de células de Langerhans, también conocida como enfermedad de Hand-Schüller-Christian, es un trastorno monoclonal caracterizado por la proliferación excesiva de células dendríticas inmaduras con un fenotipo CD1a y CD207+; de la misma manera, se observa proliferación de células inflamatorias, por lo que puede definirse como neoplasia mieloide inflamatoria.⁵

La incidencia anual de histiocitosis de células de Langerhans en la población infantil es de 2.6-5.4 casos por 1,000,000; aunque la incidencia mayor es en hombres entre uno y tres años de edad, la enfermedad puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, como en el caso comunicado en este artículo, en el que la enfermedad se manifestó por primera vez a los 15 años. Asimismo, la incidencia de diabetes insípida central debida a enfermedad de Hand-Schüller-Christian se estima que es de 0.86-1.8 casos por 2,000,000 de niños.^{6,7}

Las manifestaciones clínicas de la histiocitosis de células de Langerhans varían desde lesiones únicas hasta una enfermedad multisistémica; las manifestaciones óseas son las más comunes (75%), mientras que las extraóseas varían en frecuencia: dermatológicas (55%) y del sistema nervioso central (35%) en forma de infiltraciones en el tallo hipotálamo-hipofisario. En menor magnitud, también pueden sobrevenir lesiones hepáticas (32%), pulmonares (26%), de tejidos blandos (26%), en la médula ósea (19%), las glándulas salivales (6%) y el tubo digestivo (6%).^{6,8}

Informamos el caso de un paciente con diabetes insípida central con afección en la zona hipotálamo-hipofisaria y metástasis óseas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad al momento del diagnóstico de la diabetes insípida central con antecedentes heredofamiliares de madre con diabetes mellitus tipo 2, abuela materna fallecida de cáncer no especificado, abuelo materno fallecido de cáncer de hígado y tía materna que padecía cáncer de colon. Sin antecedentes personales relevantes para el padecimiento actual.

El paciente acudió a consulta por un síndrome poliúrico de inicio súbito llegando a ingerir 8 o más litros de agua al día, por lo que acudió con un médico que descartó diabetes mellitus y el paciente fue referido a consulta en la clínica de endocrinología donde se diagnosticó diabetes insípida central. El síndrome poliúrico se alivió por completo con el tratamiento con desmopresina 0.1 mg/mL cada 12 h por vía nasal. La resonancia magnética inicial mostró únicamente un aracnoidocele selar (**Figura 1A y B**).

Al paciente se le realizó una resonancia magnética de control ocho meses después, en esta nueva resonancia se encontró persistencia del aracnoidocele selar, destacó el hallazgo de engrosamiento del tallo hipofisario (**Figura 1C**),

al igual que una lesión osteolítica en el hueso parietal izquierdo (**Figura 1D**). Estas imágenes establecieron el diagnóstico clínico de probable histiocitosis de células de Langerhans.

Se realizó craneotomía parietal izquierda y abordaje de trépano de un centímetro; se practicó biopsia por escisión de la lesión osteolítica parietal. El aspirado de médula ósea resultó negativo. El estudio inmunohistoquímico mostró marcadores langerina, CD1a y CD68 positivos, así como marcador CD45 negativo, lo que confirmó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. La tomografía con emisión de positrones no mostró otras lesiones.

Posterior a la intervención quirúrgica, el paciente recibió 12 ciclos de quimioterapia con vinblastina/prednisona suministrados a intervalos de cada tres semanas. Permaneció asintomático durante dos años con resonancias magnéticas de cráneo sin evidencia de avance de la histiocitosis de células de Langerhans; sin embargo, en la visita de seguimiento dos años después se identificó clínicamente y por laboratorio hipogonadismo hipogonadotrópico con concentraciones hormonales de FSH 0.27 mUI/mL (1-12 mUI/mL), LH 0.33 mUI/mL (2-12 mUI/mL) y testosterona 24.6 ng/dL (260-1000 ng/dL). Se prescribió un-



Figura 1. A. Resonancia magnética inicial. Sagital T1. Se identifica un aracnoidocele selar que comprime la porción dorsal de la glándula hipófisis, sin ninguna otra alteración morfológica visible. B. Coronal T1. Se observa de forma clara el aracnoidocele. C. Resonancia magnética de seguimiento. Sagital T1 ocho meses después. Se observa un engrosamiento de 4.2 mm en el tallo hipofisario, con engrosamiento en el plano sagital > 3 mm en la región proximal y > 2 mm en la región distal. D. Axial T1. Se aprecia la metástasis en el hueso parietal izquierdo que muestra una lesión lítica en la imagen.

decanoato de testosterona a dosis de 1 g cada 8-10 semanas con lo que desaparecieron las manifestaciones de hipoandrogenismo.

DISCUSIÓN

La hormona antidiurética es un nonapéptido, producido por las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo. Su precursor es una preprohormona de 164 aminoácidos que se encuentra codificada por el gen AVP-neurofisisina II perteneciente al cromosoma 20p13.⁹

El principal estímulo para su síntesis y secreción es el aumento de la osmolaridad plasmática y del líquido cefalorraquídeo que actúa en osmorreceptores, que permiten que se libere la hormona de las vesículas de la neurohipófisis; una vez libre en la circulación sanguínea, la hormona antidiurética tiene vida media de 15 minutos y actúa en el riñón, en los receptores V₂R del túbulo contorneado distal y colector.⁹

La llegada de la hormona antidiurética a la membrana apical de las células epiteliales renales activa al receptor V₂R asociado con una proteína G y permite el funcionamiento de la adenilato ciclasa que promueve, a su vez, la acción del AMPc en la proteína cinasa A y la fosforilación de la acuaporina 2.^{9,10}

De esta manera, la acuaporina 2 migra a la membrana apical de la célula y permite el paso del agua de la luz tubular hacia el interior de la célula, para posteriormente dirigirse a la membrana basolateral y movilizarse hacia el intersticio por medio de las acuaporinas 3 y 4.⁹

En la ausencia de la hormona vasopresina o cuando existe resistencia a los efectos de la misma, el mecanismo descrito falla y surge la incapacidad para movilizar el agua de la orina hacia el intersticio, lo que se traduce en la pro-

ducción de una gran cantidad de orina diluida que conduce a poliuria, así como en osmolaridad elevada que activa el centro de la sed en el hipotálamo provocando polidipsia.

La célula de Langerhans se origina en la médula ósea de una población de células CD4⁺ y CD5⁺, posteriormente migra al epitelio para así poder reconocer y presentar antígenos, como MHC II y CD1a; la función de estos antígenos es activar la respuesta inmunitaria por medio de los linfocitos T.^{11,12}

En la histiocitosis se observa la acumulación de células CD1a⁺ en la zona afectada, caracterizadas por su inmadurez funcional debido a que provienen de células mieloides inmaduras, junto con la alteración en la expresión de moléculas de adhesión producidas por las mismas células.^{12,13}

La clasificación de los trastornos histiocíticos radica en su naturaleza fagocítica o dendrítica subdividida por su carácter maligno o reactivo, así como la existencia característica de gránulos de Birbeck, cuya aparición se debe a la expresión de la molécula langerina en las células.⁹

La clasificación general de la histiocitosis se divide en una serie de enfermedades diferentes: M-I (enfermedades de depósito), M-II (enfermedades macrofágicas proliferativas benignas), M-III (enfermedades hemofagocíticas no malignas), M-IV (leucemia monocítica aguda), M-V (leucemia monofagocítica crónica), M-VI (histiocitosis maligna 5q35), L-I (histiocitosis benigna de células de Langerhans), L-II (histiocitosis progresiva de células de Langerhans), L-III (linfoma de células de Langerhans) y L-IV (linfoma de células dendríticas).¹¹

El caso comunicado correspondería a la clasificación L-II de histiocitosis progresiva de células de Langerhans.

La enfermedad de Hand-Schüller-Christian, descrita por primera vez en 1893, corresponde a una clasificación de histiocitosis de células dendríticas, que se distingue por un proceso neoplásico porque existen mutaciones en el gen BRAF V600E y MAP2K1 presente en 75% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans.¹⁴ La mutación en el gen BRAFV600E conduce a la activación de la vía MEK/ERK que participa en etapas críticas de diferenciación mieloide y tiene un papel etiopatogénico importante.¹⁵ Esta mutación se observa en células hematopoyéticas presentes en pacientes con enfermedad multisistémica.¹⁶

Las lesiones presentes en esta enfermedad incluyen la infiltración patológica de células dendríticas, macrófagos, eosinófilos y linfocitos; estas células expresan concentraciones altas de moléculas coestimuladoras de células T y citoquinas proinflamatorias.¹⁶

La manifestación clínica clásica corresponde a la tríada exoftalmos unilateral, diabetes insípida y enfermedad ósea; sin embargo, la ausencia de estos síntomas no excluye el diagnóstico. Otras manifestaciones clínicas corresponden a dermatosis similar a dermatitis seborreica, así como pápulas y nódulos presentes en las regiones afectadas.¹⁷

El caso comunicado manifestó dos síntomas de la tríada clásica, la diabetes insípida y una lesión osteolítica en el parietal izquierdo; no tuvo manifestaciones oftálmicas, pulmonares, linfáticas ni cutáneas.

Las lesiones osteolíticas y la baja densidad ósea son hallazgos frecuentes en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans; de la misma manera, existen varias moléculas implicadas en la patogénesis de la enfermedad, como las interleucinas, TNF- α , RANK, RANKL, OPG, periostina y esclerostina.

La IL-17A, periostina y RANKL califican como posibles marcadores en pacientes con Hand-Schüller-Christian, porque se han observado concentraciones elevadas en las lesiones de estos pacientes. Destaca también la interacción entre RANK, RANKL y OPG debido al papel que ejercen en la homeostasia del hueso a través de los osteoclastos, así como en la activación y supervivencia en células T y B.¹⁶

En los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans las lesiones radiológicas visibles son variables, comprenden 10 a 57% de los casos totales.^{18,19} Krooks y su grupo reportaron en 2017 que 75% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans manifiestan lesiones óseas, de las que la mayor parte son unilaterales y craneales, visibles en un estudio de imagen.¹³

Según la Sociedad de Histiocito, el diagnóstico se basa en distintos criterios con pruebas de inmunohistoquímica.^{16,17}

La visualización de células ovoides con núcleo en grano de café acompañado de eosinófilos en la dermis y epidermis es un hallazgo histopatológico importante.^{17,20,21} La observación de los gránulos de Birbeck con microscopia electrónica se ha considerado el patrón de referencia para el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans; sin embargo, recientemente fue reemplazado por el hallazgo de marcadores como CD1a, CD207 (langerina) y S-100 debido a su mejor accesibilidad económica y al menor tiempo usado en las pruebas.^{16,17} La inmunohistoquímica en el caso comunicado mostró los marcadores clásicos CD1a y langerina.

Con la sospecha de histiocitosis de células de Langerhans, se debe realizar una evaluación física íntegra del paciente con un algoritmo destinado a identificar rasgos clínicos y distintos niveles de infiltración que incluye las siguientes pruebas: pruebas de coagulación, función

hepática, osmolalidad urinaria y estudios radiográficos completos (resonancia magnética, tomografía computada). Los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans tienen talla baja para su edad. La piel muestra los rasgos clínicos mencionados que se observan en la exploración física. Las pruebas de función hepática pueden arrojar datos de infiltración y progresión sistémica, mientras que el cuadro clínico y las pruebas de osmolalidad ayudan a identificar la diabetes insípida. Los estudios de imagen deben abordar el eje hipotalámico para observar lesiones en esa zona. Debe solicitarse aspirado de médula ósea y examen endocrinológico completos.¹⁶

El tratamiento es variado y depende de las manifestaciones clínicas y del grado de diseminación, comprende desde un tratamiento mínimo en la lesión ósea hasta la combinación de medicamentos quimioterapéuticos.¹

En caso de que la histiocitosis sea multisistémica, se evalúa el riesgo de daño en diferentes órganos. Si el riesgo es elevado, el tratamiento debe ser más agresivo, debido al menor porcentaje de respuesta a la terapia convencional.

Las primeras seis semanas de respuesta al tratamiento sirven para valorar el pronóstico porque una respuesta temprana se asocia con menor mortalidad.²²

Brys y su grupo mencionan que el tratamiento inicial con mejor respuesta en niños incluye vinblastina y prednisona por un año; tratamiento administrado en nuestro caso. En adultos es preferible prescribir citarabina, debido a que existe mayor riesgo de toxicidad con los quimioterapéuticos de primera línea.¹

Santana y colaboradores encontraron que los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica se benefician en gran medida con un tratamiento esteroideo junto con un citostático.

co.²³ Asimismo, Sakamoto y su grupo realizaron un estudio con Ara-C, vincristina y prednisona durante las primeras seis semanas del tratamiento; a los que respondieron de forma adecuada al tratamiento se les administró metotrexato y 6-mercaptopurina adicionalmente. El resultado final fue que 66% de los pacientes no sufrieron recaídas con el tratamiento propuesto.^{4,5,24}

Recientemente se propuso un enfoque terapéutico con agentes inhibitorios de la vía RANKL como bisfosfonatos y denosumab, debido a la naturaleza osteolítica de las lesiones óseas.¹⁸

La histiocitosis de células de Langerhans que afecta al eje hipotálamo-hipofisario se relaciona en 50% con diabetes insípida central, así como en 20% con deficiencia de hormona del crecimiento.²⁵

Kaltsas y su grupo reportaron en su estudio que existe relación directa (20%) entre disfunción de la adenohipófisis e histiocitosis de células de Langerhans concomitante con diabetes insípida.²⁶⁻²⁸

El hipogonadismo hipogonadotrópico es una complicación frecuente de la histiocitosis de células de Langerhans que puede manifestarse en etapas iniciales o a partir de una media de 7.5 años después del diagnóstico inicial. Por lo anterior, es importante considerar a la histiocitosis de células de Langerhans posible causa en un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico y mantener la vigilancia de todos los ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios en el seguimiento clínico de estos pacientes.^{29,30}

CONCLUSIONES

La diabetes insípida central es un trastorno endocrinológico ocasionado por diversas causas; al momento del diagnóstico de la diabetes insípida central es necesario considerar posible

causa a la histiocitosis de células de Langerhans. La ausencia de lesiones al momento del diagnóstico no excluye la posibilidad de que en el seguimiento se hagan aparentes las lesiones tumorales clásicas, como en nuestro caso, en el que únicamente aparecía un aracnoidocele en la resonancia magnética inicial y pocos meses después se hizo evidente el engrosamiento del tallo hipofisario y la metástasis osteolítica.

Al igual que en otras enfermedades que afectan la zona hipotalámica-hipofisaria, es indispensable el seguimiento endocrinológico porque aun cuando se controle la progresión de la enfermedad causal, pueden seguir ocurriendo deficiencias hormonales; como en nuestro caso, el hipogonadismo hipogonadotrópico. Aunque se trata de una enfermedad maligna, la terapia mencionada con la combinación de cirugía y quimioterapia tiene, en general, un resultado clínico satisfactorio.

REFERENCIAS

1. Brys ADH, Vermeersch S, Forsyth R, Velkeniers B, Bravenboer B. Central diabetes insipidus: beware of Langerhans cell histiocytosis! *Neth J Med* 2018;76(10):445-449.
2. Robertson GL. Trastornos de la neurohipófisis. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª edición. Ciudad de México: McGrawHill; 2012.2902-2911.
3. Diabetes insípida: generalidades y diagnóstico en pacientes pediátricos. *Medicina & Laboratorio*; 2013;19(7-8):1-28.
4. Delgado-Fernández MR, Romero-Rivero OL, Díaz-Borroto A. Diabetes insípida central: presentación de un caso. *Rev Méd Electrón* 2013;35(1):45-51.
5. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis; Results from the JLSG-96/02 studies. *Pediatr Blood Cancer* 2018;e27454.
6. Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S, Waibel P, Wolf R, et al. Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. *Radiographics* 2008;28(3):707-726.
7. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;46(2):228-233.
8. Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. *Sociedad Argentina de Hematología; Revista Argentina de Hematología*; 2014;18(1):60-66.
9. Castaño L, Calvo B, Vela A. Patología del metabolismo del agua asociado a enfermedad hipofisaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010;1:48-55.
10. Corredor AB. Engrosamiento del tallo hipofisario en niños y adolescentes con diabetes insípida central: causas y consecuencias. *ANPEDI* 2018;2448.
11. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1994;84(9):2840-2853.
12. Jaitley S, Saraswathi TR. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:239-44.
13. Krooks, J, Minkov, M, Weatherall, A.G. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Am Acad Dermatol* 2017;78(6).
14. Papadopoulos M, et al. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: A gentle reminder. *Molecular Clinical Oncology* 2018;8(3):482-492.
15. Zheng, H. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: clinical and imaging studies of 27 cases. *World J Surg Oncol* 2018;16(72).
16. Jezierska, M, Stefanowicz, J, Romanowicz, G, Kosiak, W, Lange, M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Allergol* 2018;35(1).
17. Zazueta López RM, Hierro Orozco S, Achell Nava L, Jaimes Hernández V. Histiocitosis de células de Langerhans: revisión de la literatura. *DCMQ* 2011;9(3).
18. Anastasilakis A, Tsoli M, Kaltsas G, Makras P. Bone metabolism in Langerhans cell histiocytosis. *Endocr Connect* 2018;7:R246-R253.
19. De la Hoz Polo M, et al. Neuroimagen de la histiocitosis de células de Langerhans en el sistema nervioso central pediátrico. *Radiología* 2015;57(2):93-180.
20. Ferrando Barberá J, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Moraga Llop FA, coordinador. *Protocolos de Dermatología*. 2a ed. Madrid: Protocolos de la Asociación Española de Pediatría; 2007:165-72.
21. Chong VC-L, Tan CL, Chee Y-L, De Mel S. A young patient with a lytic skull lesion. *J Clin Pathol* 2018;0(1-2).
22. Degar B, Rollins B. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job or imitating one? *Dis Model Mech* 2009;2:436-439.
23. Santana Álvarez JC, Iglesias Solís JM, Sánchez Rodríguez H, de los Ángeles Miranda M, García Fernández SB. Histiocitosis X: presentación de tres casos. *SciELO* 2010;14(6):1-15.
24. Majumder A, Wick C, Collins R, Booth T, Isaacson B, Kutz J. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;9:135-140.
25. Ghafoori Sh, Mohseni Sh, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Pituitary stalk thickening in a case of Langerhans cell histiocytosis. *Arch Iran Med* 2015;18(3):193-195.
26. Makras P, Papadogias D, Kontogeorgos G, Piaditis G, Kaltsas GA. Spontaneous gonadotrophin deficiency recovery in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Springer*, 2005;8.

27. Kaltsas GA, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *JCE & M* 2000;85(4).
28. Kurtulumus N, Mert M, Tanakol R, Yarman S. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. Springer, 2014.
29. Toro Galván S, et al. Endocrine changes in histiocytosis of the hypothalamic---pituitary axis. *Endocrinol Nutr* 2015;62(2):72-79.
30. García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS, Gutiérrez S, Guitelman MA. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Springer Science*, 2010;13.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.