

HISTIOCITOSIS X Y XANTOMA DISEMINADO. UN ANALISIS DE 30 CASOS*

Doctores J. J. Navas Palacios y H. Oliva Aldámiz

Introducción

La histiocitosis X (26) sigue siendo un enigma etiopatogénico desde su primera descripción en 1893 hasta nuestros días. En aquella ocasión, Hand (34, 35 y 41) presentó una afección caracterizada por defectos en el parietal derecho, poliuria, exoftalmos, hepatoesplenomegalia y petequias cutáneas en un niño de tres años, que murió a los dos meses de ser visto por él. En la autopsia, además de lo reseñado, encontró: un material amarillento en la lesión craneal, aumento de tamaño en los ganglios linfáticos, bronconeumonía bilateral y pleuritis caseosa. Lo diagnosticó de tuberculosis.

En 1921, Hand (34, 35 y 41) presentó dos nuevos casos, uno de ellos también por Kay (41) ese mismo año.

En 1915, Schüller (34, 35 y 41) publicó el caso de un joven de dieciséis años con la siguiente secuencia de hechos: nicturia, retraso del crecimiento y distrofia adiposa genital a los seis años; otorrea y exoftalmos a los doce; a los quince, defectos óseos craneales; pensando en la existencia de un tumor óseo en la base del cráneo. En 1926 informó acerca de una niña de cinco años con defectos geográficos en fémur, ilion y cráneo, exoftalmos y diabetes

insípida. Schüller denominó a este cuadro "disóstosis hipofisaria".

De modo semejante pensaba Christian (34, 35 y 41) en 1920 ante la presencia de diabetes insípida, exoftalmos y defectos osteolíticos craneales en una niña de cinco años, considerando la presencia de un dispituitarismo.

En 1925, Thompson (35) estudia por primera vez histológicamente una autopsia de un enfermo con las características señaladas por Hand, Kay, Schüller y Christian. Fue el primero en describir las células cargadas de lípidos.

Rowland, en 1928 (41), revisó todos los casos publicados en la literatura hasta entonces y añade dos nuevos. Este autor interpretaba el proceso como una activación del sistema reticuloendotelial como consecuencia de un trastorno primario del metabolismo de los lípidos; la sobrecarga de estas sustancias desencadenaría la proliferación del reticuloendotelio.

Thannhauser (47) separó de modo definitivo este proceso de los trastornos del metabolismo lípido, al demostrar que éstos y sus distintas fracciones eran normales. La causa posible según este autor sería una alteración del metabolismo intracelular.

El término granuloma eosinófilo óseo (G. E.) fue acuñado por Jaffé y Lichtenstein en 1940 (25) para describir lesiones óseas solitarias con infiltrado predominantemente eosinófilo. Al presentar sus tres primeros

* Departamento de Anatomía Patológica. Fundación "Jiménez Díaz". Universidad Autónoma. Madrid.

casos pensaron en un proceso inflamatorio. En ese mismo año, Otani y Ehrlich (38) publicaron cuatro nuevos ejemplos de esta enfermedad, dando cierto valor al trauma como agente etiológico.

Abt y Denenholz (28), en 1936, introdujeron el término de enfermedad de Letterer-Siwe (L. S.) para referirse a los procesos descritos por Letterer, en 1924, y Siwe, en 1933. Este último autor consideró las siguientes características como típicas de la enfermedad: 1. Hepatoesplenomegalia. 2. Diátesis hemorrágica. 3. Linfadenopatías. 4. Tumefacciones sobre los huesos. 5. Anemia. 6. No evidencia familiar. 7. Exclusivo en infancia. 8. Comienzo agudo con duración de semanas a años. 9. Etiología desconocida, y 10. Hiperplasia de macrófagos no lipoideos en diversos órganos (bazo, hígado, ganglios, huesos, pulmones, piel, etcétera), en contra de la opinión del propio Letterer, que sí encontró lipófagos (51).

Engelbreth-Holm, Teilum y Christensen, en 1944 (15), y Lichtenstein, en 1953 (26), sospecharon que estas tres enfermedades eran una misma entidad, tanto por la similitud de la morfología como por la existencia de transiciones entre esos cuadros. Lichtenstein (26) los englobó bajo el nombre de Histiocitosis X (H. X.) y los clasificó del siguiente modo:

Histiocitosis X localizada en hueso, única o múltiples (G. E. S. o G. E. M.).

Histiocitosis X diseminada aguda o subaguda, enfermedad de Letterer-Siwe (L. S.).

Histiocitosis X diseminada crónica, enfermedad de Hand - Schüller - Christian (H. S. C.).

Las interpretaciones etiopatogénicas han sido múltiples: desde las primitivas de Hand, Schüller, Christian, Rowland, Thannhauser, etcétera, hasta los más recientes estudios en cuanto a la significación de la presencia de los gránulos de Langerhans en las células proliferantes, descritos por primera vez por Basset (8) en 1965 en el granuloma eosinófilo óseo, interpretándolos en un primer momento como virus. Cancilla (10) los describe en la enfermedad de L. S., y Caputo (20) en un caso de H. S. C.. Estos gránulos fueron descritos por Zelickson en 1965 en las células de Langerhans de la epidermis. Posteriormente estas estructuras han sido encontradas en: dermis,

hiperplasia ganglionar, pitiriasis rosada, reticulosarcomas, tumores pediculados benignos, linfadenopatía dermopática, ganglio normal del conejo, células leucémicas, etcétera (45). Por tanto, son elementos que aparecen tanto en tejidos normales como en otros procesos patológicos; su interpretación es por ello muy discutida.

La asociación de xantomias y diabetes insípida fue señalada por primera vez por Ausset en 1899 (30). En 1938, Montgomery y Osterberg (31) aíslan el síndrome de xantoma diseminado (X. D.) con las siguientes características:

— Xantomias cutáneas con predilección por los pliegues de flexión.

— Xantomias mucosas (vías aéreas superiores).

— Diabetes insípida.

En este cuadro sindrómico nunca se han encontrado lesiones óseas, su evolución es variable con períodos en que desaparecen las lesiones y el pronóstico es mejor que en la H. X. diseminada (2 y 30).

El motivo del presente trabajo es revisar los casos de H. X. estudiados en la Fundación "Jiménez Díaz" desde 1957 a 1973, así como el analizar todos aquellos casos de granulomas eosinófilos extraóseos archivados en el Departamento de Anatomía Patológica.

Se presenta también un caso de X. D. por el interés nosológico del mismo.

Material y métodos

Se revisaron 59 biopsias y dos autopsias. Veinte biopsias eran de posibles granulomas eosinófilos extraóseos solitarios, cuyas localizaciones eran las siguientes: ganglio linfático (seis), subcutánea (tres), tiroides (dos), hígado (dos), estómago (dos), vejiga, nasofaringe, amígdala palatina, ano y próstata; por criterios morfológicos y conceptuales (9, 11, 21, 38, 42 y 48) no los consideramos como parte del complejo H. X. y, por tanto, no los valoramos en los resultados. Las 39 restantes fueron tomadas de: hueso (32), piel (5), ganglio linfático (1), y pulmón (1). Un enfermo fue biopsiado en cuatro ocasiones, otro, en tres, y dos, en dos.

Una de las autopsias corresponde a un enfermo de H. S. C. que tenía una biopsia previa; otra es un X. D. que también tenía

una biopsia antes del estudio necrópsico.

Sólo se pudieron conseguir 11 historias clínicas (36,6 por 100). El control de los enfermos fue bastante deficiente. Por todo ello fue imposible sacar conclusiones de tipo evolutivo, pronóstico o terapéutico.

En todos los casos el material fue fijado en formol al 10 por 100 e incluido en parafina, los cortes se tiñeron con hematoxilina eosina y se practicaron técnicas para grasas (sudán rojo, sudán negro y Schulz), de modo ocasional se hizo PAS, Perls, Wilder y Grocott.

Se valoraron en cada biopsia los siguientes datos: vascularización, fibrosis, necrosis, histiocitos, células xantomatosas, células de Touton, células gigantes, presencia de fagocitosis (de hierro, detritus celulares), eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, plasmáticas, presencia de atipias celulares y mitosis.

Resultados

De todos los casos revisados, 29 cumplían los requisitos morfológicos y clínicos para ser incluidos en la H. X. En el cuadro I se puede ver que hay 15 casos de G. E. S., correspondientes a siete varones y ocho hembras, con una edad media de 16,3 años.

CUADRO I

HISTIOCITOSIS X

Diagnóstico	N.º	Sexo		Edad media
		V.	H.	
Granuloma eosinófilo solitario	15	7	8	16,3
Granuloma eosinófilo múltiple	6	3	3	15,5
Hand-Schüller-Christian	8	5	3	6,6
(Xantoma diseminado)	(1)	(1)		(19)

Como G. E. M. hay seis casos, tres varones y tres hembras, con una edad media de 15,5 años. Ningún caso pudo encuadrarse bajo el concepto de enfermedad de L. S.; dentro de la enfermedad de H. S. C. hay ocho, cinco varones y tres hembras, con una edad media de 6,6 años.

El caso de X. D. no pertenece al espectro de las H. X., por ello, lo colocamos entre paréntesis.

1. Histiocitosis X localizada en hueso (única o múltiple)

En el cuadro II se muestran los casos de G. E. S. y su localización. Teniendo en cuenta todos los casos de H. X. revisados en este trabajo, en 25 ocasiones existía lesión craneal; en cinco, femoral; en dos, clavicular, y en una: esternón, vértebra, escápula, malar, húmero, iliaco, tibia y maxilar inferior.

CUADRO II

GRANULOMA EOSINOFILO SOLITARIO

Caso	Número	Sexo	Edad	Localización
1	9.851	V.	?	Parietal
2	9.851	H.	32 a.	Cráneo
3	10.800	H.	14 a.	Temporal
4	13.688	V.	4 a.	Clavícula
5	13.986	V.	24 a.	Cráneo
6	14.826	V.	3 a.	Frontal
7	17.205	V.	4 a.	Frontal
8	17.917	V.	?	Cráneo
9	19.191	V.	31 a.	Parieto-occi.
10	22.141	H.	?	Cráneo
11	28.199	H.	14 a.	Parietal
12	31.040	H.	45 a.	Clavícula
13	31.973	H.	6 a.	Cráneo
14	35.425	H.	9 a.	Frontal
15	71.339	H.	6 a.	Frontal

En el cuadro III están las lesiones óseas múltiples, en el segundo caso había afectación hasta de cinco huesos distintos. Hay que señalar que el número de biopsias fue de una o dos, y que en el resto de las localizaciones el diagnóstico fue radiográfico.

Clínicamente, las lesiones óseas se presentaron del siguiente modo, en los nueve casos en que los síntomas iniciales venían reseñados en la historia: en cuatro ocasiones existían zonas prominentes, blandas e indoloras en cráneo; en una la tumefacción era elástica y no dolorosa; en la localización vertebral había torticolis y dolores radiculares; en la afectación clavicular el dolor era intenso, con marcada impotencia funcional del miembro superior; y, finalmente, en dos enfermos con localización craneal existía dolor, en un caso sin tumefacción y en el otro sobre un nódulo craneal duro.

Radiológicamente, las lesiones eran os-

CUADRO III
 GRANULOMA EOSINOFILO MULTIPLE

Caso	Número	Sexo	Edad	Localización
1	5.551	V.	3 a.	Temporal Parietales
2	14.392 16.934	H.	5 a.	Múltiples en pa- rietal izquierdo Mastoides derecho Escápula izquierda Fémur izquierdo Húmero derecho
3	16.925	H.	13 a.	Múltiples en pa- rietal
4	26.141	V.	2 a.	Fémur Tibia
5	34.808	H.	53 a.	Vértebra C6 Vértebra C7
6	71B312	V.	17 a.	Parietal Fémur

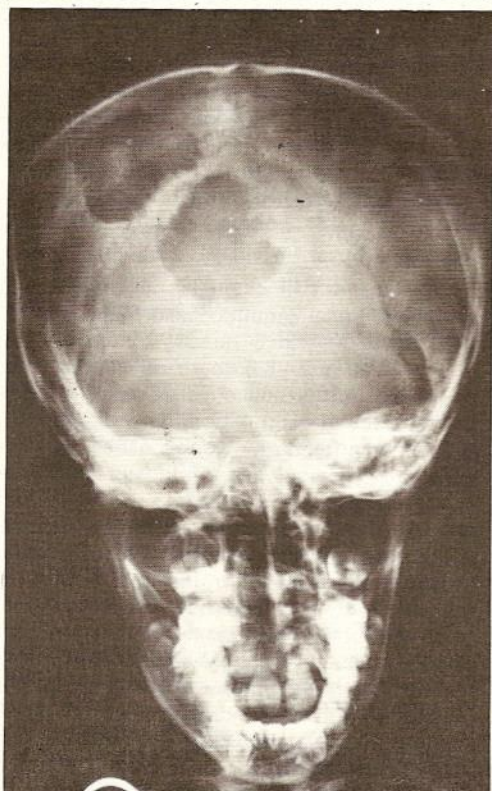


Figura 1.—Lesiones osteolíticas craneales con bordes policíclicos, bastante definidos y sin refuerzo escleroso. (G. E. M. Caso 2.º).

teolíticas, de uno a cinco centímetros de diámetro, con bordes policíclicos claramente delimitados, sin margen escleroso y sin calcificaciones en su interior (figura 1), aunque en ocasiones puede verse trabéculas cruzando la lesión (figura 2). Tanto a nivel de los huesos planos craneales, como en los largos de los miembros puede producir insuflación (figura 3) e incluso destruir las corticales, llegando a condicionar una fractura patológica.



Figura 2.—Lesión osteolítica en fémur, en cuyo interior se pueden evidenciar trabéculas óseas respetadas. (G. E. M. Caso 2.º).



Figura 3.—Lesión osteolítica en húmero, produciendo un ensanchamiento diafisario. (G. E. M. Caso 2.º)

La histopatología es la misma en todas las localizaciones y no hay diferencias entre el G. E. S. o M. y las lesiones óseas del H. S. C. La proliferación histiocitaria es el

elemento fundamental; produce una desestructuración total del hueso, con desaparición de las trabéculas óseas y del tejido medular. Son histiocitos de núcleo ovalado, reniforme o irregularmente plegado, con una membrana nuclear fina no engrosada por grumos de cromatina; el nucléolo es patente en la mayoría de los casos, es pequeño y eosinófilo; la cromatina es pulverulenta, sin condensaciones; el tamaño nuclear es bastante constante, no existiendo atipias y es difícil encontrar mitosis, aunque existen. El citoplasma es ligeramente eosinófilo, de límites pocos netos, más patentes en las zonas edematosas.

A esta proliferación histiocitaria se le asocian fenómenos inflamatorios y secundarios. Los signos inflamatorios más destacados son: la infiltración celular y la proliferación de capilares.

Los eosinófilos constituyen el elemento celular inflamatorio más importante (figura 4); pueden ser uni, bi o multilobulados; se presentan de modo difuso o en nidos preferentemente perivasculars. Aunque descritos por algunos autores no hemos encontrado nunca cristales de Charcot-Leyden. Los neutrófilos son mucho menos frecuentes. Los linfocitos siempre están presentes en cierta cantidad, siendo rara la presencia de plasmáticas.

La vascularización suele ser intensa, existen numerosos capilares que muestran un

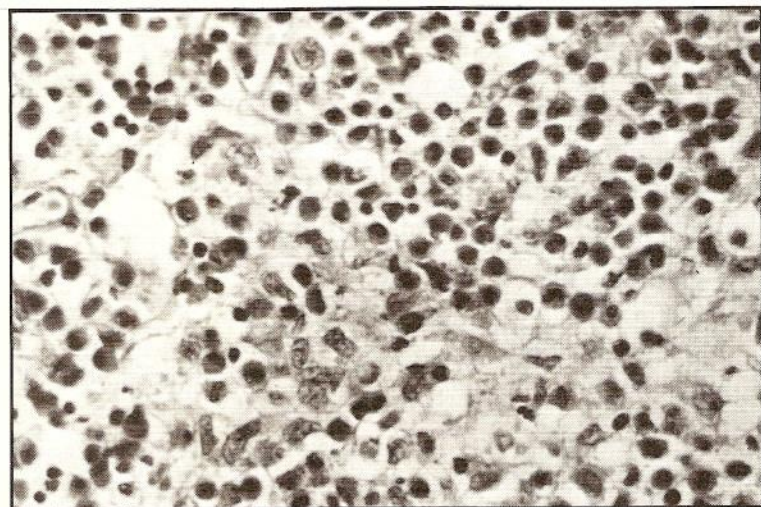


Figura 4.—Gran infiltración de polimorfonucleares eosinófilos sobre una proliferación histiocitaria. (71 B 312.)

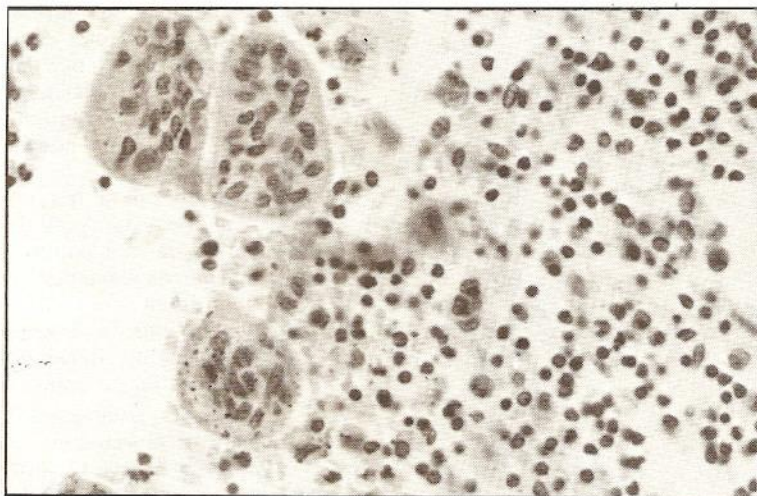


Figura 5.—Reacción de células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño. (19.191.)

endotelio tumefacto que llega, incluso, a adoptar un aspecto pseudoglandular, no hemos visto yemas endoteliales intraluminales, dato al que da gran importancia Liebermann (28). La hemorragia intersticial es muy abundante.

Acompañando a la proliferación histiocítica y a los fenómenos inflamatorios, los cambios alterativos y secundarios van a contribuir a dar individualidad morfológica a estos procesos. La necrosis se encontró en ocho casos (27 por 100); suele ser acelular y eosinófila, poco intensa generalmente. Alrededor de los focos necróticos son más abundantes las células xantomatosas;

éstas no son un elemento muy prominente en los casos observados por nosotros; muchas veces es difícil ver células espumosas; sin embargo, con técnicas apropiadas para grasas, se demuestra su presencia en la mayoría de los casos. Las células gigantes siempre están presentes; pueden adoptar el aspecto de células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño, en ocasiones como células de Langhans. Las células de Touton no siempre están presentes (figuras 5 y 6).

En ningún caso hemos visto que la fibrosis fuera intensa y constituyera el elemento predominante.

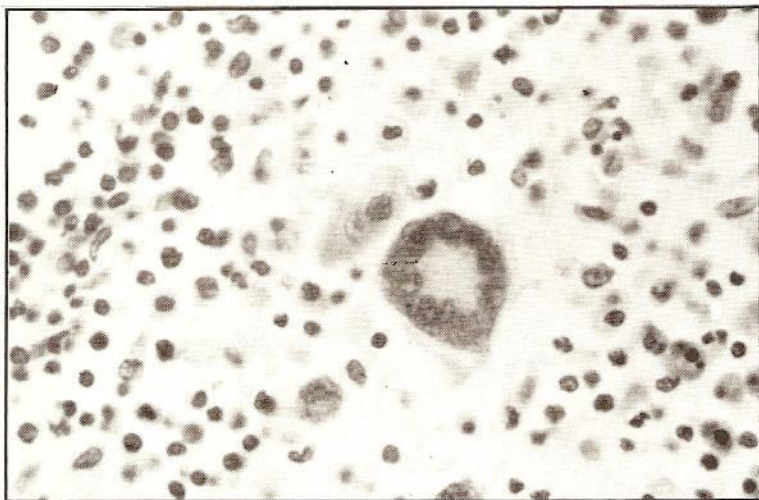


Figura 6.—Células multinucleadas con disposición periférica de los núcleos y con un citoplasma espumoso (Células de Touton). (19.191.)

2. *Histiocitosis X diseminada crónica (enfermedad de Hand-Schüller-Christian)*

En el cuadro IV se han resumido los datos referentes a H. S. C. La lesión ósea no difiere de lo señalado anteriormente para la forma localizada.

En cuatro casos había afectación cutánea, con tendencia a localizarse en cuero cabelludo y tronco, en tres casos la lesión fue descrita clínicamente como eczematosa (figura 7). Histológicamente la proliferación histiocitaria se sitúa en el dermis superficial, ocupando las papilas dérmicas y en íntimo contacto con el estrato basal epidérmico; a veces, el límite dermoepidérmico poco claro y se puede ver infiltración de la epidermis con alteraciones degenerativas e inflamatorias sobreañadidas a nivel de esta última. En cuanto a los elementos celulares, son en todo semejantes a los señalados anteriormente (figura 8).

La afectación pulmonar, sólo en el caso octavo; se trataba de un joven de veinticuatro años que tuvo un cuadro súbito de dolor torácico y disnea, al practicársele una radiografía de tórax se encontró un neumotórax izquierdo (figura 9) y además un patrón reticular difuso encuadrable bajo un "honeycomb lung" (pulmón en panal) (18 y 49). Se practicó una biopsia pulmonar por toracotomía. El material remitido era macroscópicamente de aspecto multiquístico. Histológicamente existían varias cavidades de 0,2 a 0,5 centímetros (figura 10), gene-



Figura 7.—Caso 6.º, eczema hemorrágico en la espalda de una niña de 7,5 meses con una enfermedad de Hand-Schüller-Christian. (71B1. 495).

ralmente sin tapizamiento epitelial; a nivel de los tabiques había infiltración histiocitaria nodular con escasos linfocitos, eosinófi-



Figura 8.—Típica infiltración cutánea en una enfermedad de Hand-Schüller-Christian.

La proliferación histiocitaria se sitúa en el límite dermoepidérmico, ocupando las papilas dérmicas y en íntimo contacto con la capa basal de la epidermis. (71B1.495).

CUADRO IV
HAND - SCHULLER - CHRISTIAN

Caso	Número	Sexo	Edad	Localización de las lesiones					Datos clínicos		
				Osea	Cutánea	Pulmonar	Ganglionar	Otras	Diabetes insípida	Exoftalmos	Otitis
1	9.643	V.	4 años	Múltiples cráneo	-	-	-	Hepatoesplénica y retroperitoneal	-	+	-
2	59N44 10.339	H.	4 años	Fémur Cráneo	+ Piel axilar	-	-	-	+	-	-
3	13.765 15.782 15.849	H.	3 años	Frontal	+ Lesión eczemato- sa en tronco y cuero cabelludo	-	-	-	-	-	-
4	31.391 34.828	V.	8 años	Temporal Maxilar inferior Esternón	+ Lesión eczemato- sa en tronco y cuero cabelludo	-	-	-	-	-	-
5	37.342 70B3.778 69B637 69B1.296	V.	3 años	Cráneo Fémur	-	-	Ganglio cer- vical	-	-	-	-
6	71B1.495	H.	7,5 meses	Múltiples cráneo Malar	+ Eczema hemorrági- co en tronco, ca- ra y genitales	-	-	-	-	-	-
7	72B3.393	V.	4 años	Iliaco Parieto- occipital	-	-	-	-	+	+	+
8	73B323	V.	24 años	Frontal	-	+	Pulmón en panal de miel	-	-	-	-

XANTOMA DISEMINADO

1	72B2.130 72N776	V.	19 años	-	+ Pliegues de fle- xión, cuello y párpados	-	+	Afectación pe- riganglionar	+ Mucosas: oral, lingual, faringe, tráquea, laringe y esófago	+	-	-
---	--------------------	----	---------	---	---	---	---	--------------------------------	---	---	---	---

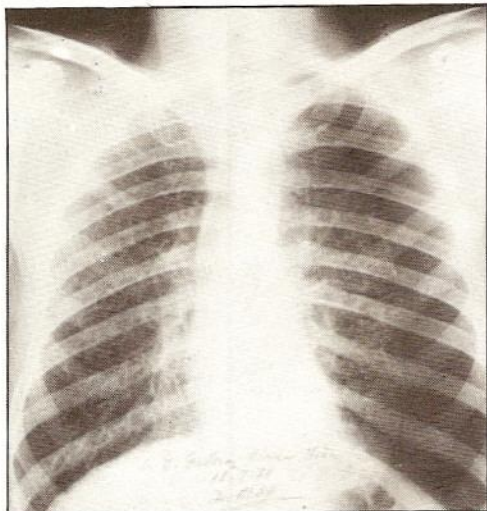


Figura 9.—Caso 8.º Las flechas señalan el límite entre parénquima pulmonar y el aire que llena la cavidad pleural izquierda. En el pulmón derecho existe una imagen en "panal de miel". (73 B 323).

los y alguna célula gigante de cuerpo extraño; la fibrosis era marcada.

En el caso quinto se pudo comprobar participación ganglionar en el proceso. Macroscópicamente era una adenopatía cervical de un centímetro de diámetro. En el estudio histológico llamó la atención el aspecto nodular de la proliferación histiocitaria (figura 11), que a su nivel borraba la estructura ganglionar, acompañándose de los fenómenos inflamatorios y secundarios ya descritos (figura 12).

En la necropsia 59N44 se encontró infiltración de tipo histiocitario no neoplásica en: hígado, bazo, páncreas y retroperitoneo.

Clínicamente, en dos casos había diabetes insípida; en otros dos, exoftalmos, y en uno, otorrea. Sólo en una ocasión estaba

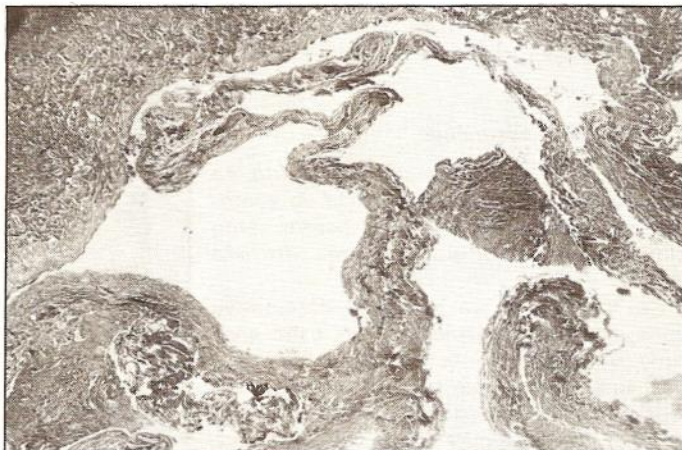


Figura 10.—Caso 8.º Aspecto quístico del parénquima pulmonar. Existe una fibrosis marcada en los tabiques. (73 B 323).

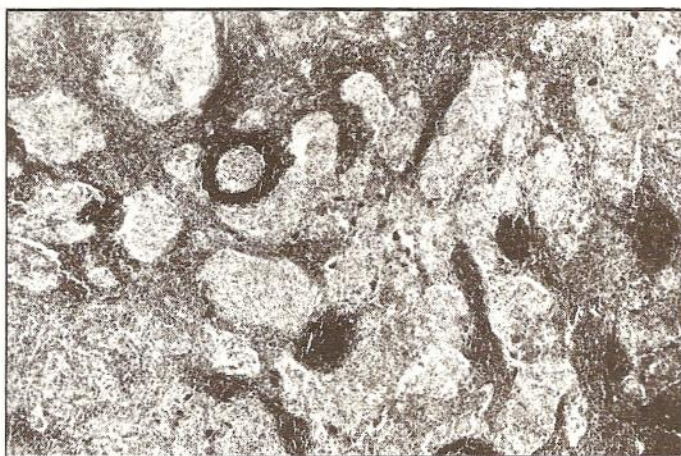


Figura 11.—Caso 5.º Se pueden observar algunos folículos linfoides en medio de una proliferación histiocitaria de aspecto nodular. Biopsia de ganglio cervical. (69 B 637).

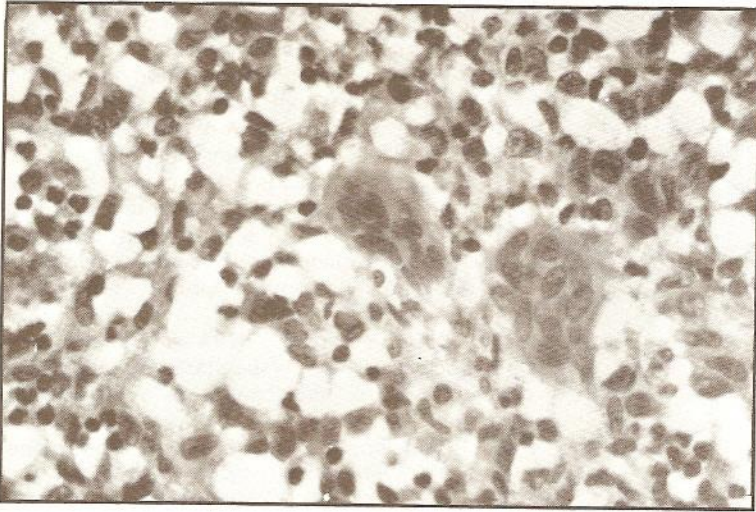


Figura 12.—Caso 5.º
Células gigantes de
cuerpo extraño
acompañando a la
proliferación
histiocitaria en la
afectación ganglionar
de una enfermedad de
Hand-Schüller-Christian
(69 B 637).

completa la triada clásica: cráneo geográfico de Schüller, diabetes insípida y exoftalmos.

3. *Xantoma* *diseminado*

El motivo fundamental de incluirlo en esta revisión es que la presencia de xantomas y diabetes insípida hizo pensar tanto clínica como morfológicamente en una H. X.

Se trataba de un joven de diecinueve años, de origen holandés: a los ocho años tuvo transitoriamente bultos en el cuero cabelludo; a los trece aparece poliuria, polidipsia y lesiones papulosas en cuello, pliegues de flexión (figura 13) y párpados; últimamente, trastornos de la marcha de tipo atáxico, disfonía, disfagia y lesiones papulosas en lengua. En los estudios exploratorios y analíticos los datos más importantes fueron: ausencia de lesiones óseas a RX, existencia de una diabetes insípida pitresinsensible y lípidos normales. Se biopsió una de las lesiones cutáneas, que se informó como xantoma. El enfermo falleció en coma de rápida evolución sin conocerse la causa del mismo.

En este proceso el cuadro patológico fue diferente al de la H. X. El elemento histológico predominante es la célula xantomatosa, acompañada de histiocitos (menos numerosos que en la H. X.), células de Touton, células gigantes de cuerpo extraño y de Langhans. La fibrosis en algunas zonas

era notable y el infiltrado inflamatorio escaso, predominando los linfocitos y las células plasmáticas, siendo menos frecuentes los eosinófilos y neutrófilos (figura 14). El

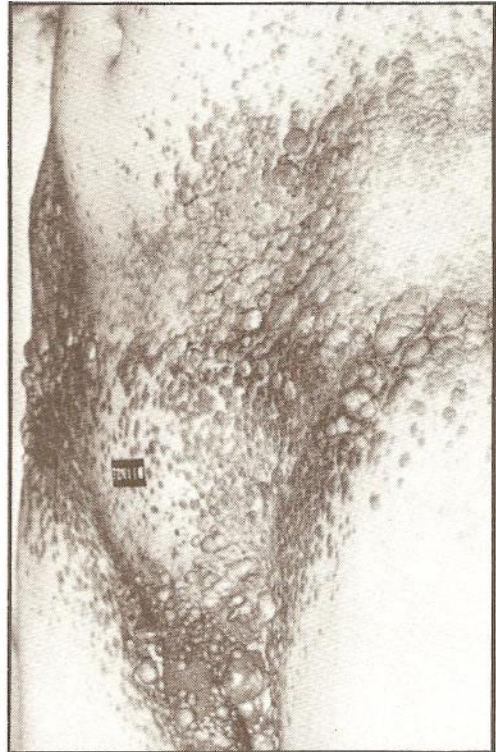


Figura 13.—Xantomas en pliegues inguinales en un enfermo de xantoma diseminado (72 N 116).

acúmulo de grasas e hierro era muy intenso.

Con pocas diferencias este es el aspecto de las lesiones encontradas en: pliegues de flexión, cuello y párpados, lengua y esófago, laringe y tráquea. En mediastino y retroperitoneo la imagen era fibroxantogranulomatosa (figura 15), con invasión de riñón, aorta y ganglios regionales. A nivel del tronco cerebral había un foco de desmielinización con abundantes corpúsculos granuloadiposos y existía un infiltrado his-

tiocitario en la retrohipófisis. No se encontraron lesiones en hígado, bazo, médula ósea y pulmón.

Discusión

Por lo visto en nuestra clínica, y por las amplias revisiones sobre el tema aquí revisado (4, 5, 28, 34 y 35), la H.X. es un proceso infrecuente, pero no raro.

Su presentación no está limitada a los primeros años de la vida, sino que los hay

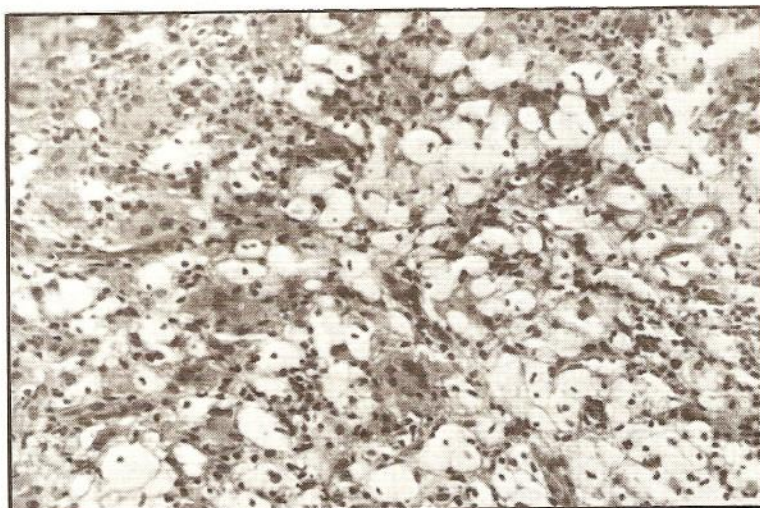


Figura 14.—Gran abundancia de células xantomatosas en las lesiones cutáneas del xantoma diseminado. (72 B 2.130)

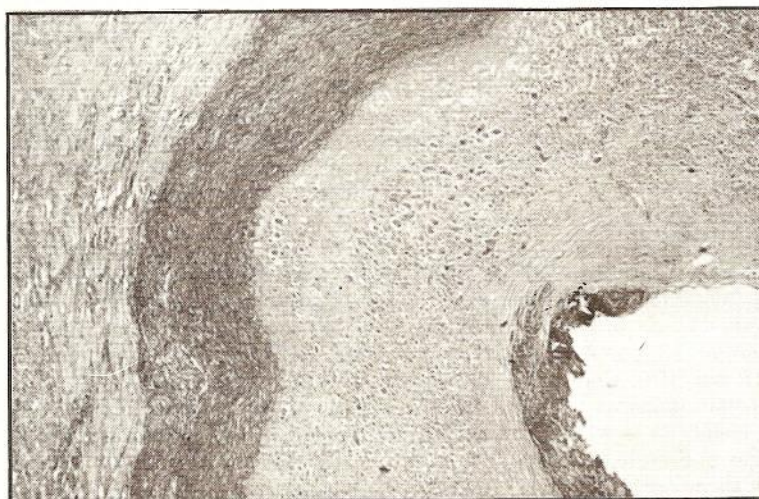


Figura 15.—Aspecto de las lesiones del xantoma diseminado en el retroperitoneo con infiltración de la pared aórtica.

descritos hasta en la octava década (5), el mayor de los casos revisados por nosotros tenía cincuenta y tres años. Al valorar la edad media de presentación hay que tener en cuenta la reducida consulta pediátrica de la Fundación "Jiménez Díaz". Esto también explica el que no se haya estudiado en nuestro departamento ningún caso de Letterer-Siwe.

Oberman (35) en su revisión sobre 40 casos encuentra un intervalo de trece meses-sesenta y ocho años en la edad de presentación de sus 17 casos de granuloma eosinófilo óseo, y de dos meses-dieciséis años en otros 17 casos de H. S. C. Nyholm (34) revisa 70 casos y encuentra 46 encuadrables en G. E. y H. S. C. entre seis meses y veinticinco años. Nosotros encontramos una edad de presentación variable entre siete meses y medio-cincuenta y tres años. Las edades medias fueron expresadas en las distintas tablas. Lahey (24) presenta 69 casos y el 64 por 100 eran menores de dos años. Dargeon (14), de 62 casos, el 80 por 100 era menor de cinco años.

La distinta proporción de varones y hembras señalada por Avioli (5), con una razón 2:1; o del 63 por 100 de varones por Nyholm (34), no ha sido comprobada por nosotros, que encontramos una razón 15:14.

La localización craneal es la más frecuente, y todos nuestros casos de H. S. C. la tienen; esto coincide con lo señalado en la literatura. Tiene interés el destacar que para hacer un diagnóstico de H. S. C. no es necesario la presencia de la triada clásica: cráneo geográfico, diabetes insípida y exoftalmos. Nosotros encontramos esta asociación sólo en un caso. En general, se da una frecuencia en la literatura del 10 por 100. Para sentar un diagnóstico de H. S. C. es suficiente la asociación de lesiones óseas y extraóseas comprobadas histológicamente.

La diabetes insípida estuvo presente en dos de los ocho casos. Avioli (5) la observa en el 57 por 100; Avery (4), en el 33 por 100; Oberman (35), en el 33 por 100, y Nyholm (34), en el 22 por 100. Conviene indicar que para que exista diabetes insípida no es necesaria la lesión de la silla turca o de la hipófisis, sino que en la mayoría de los casos es por localización hipotalámi-

ca, lo que explica la asociación a otros trastornos hipotalámicos (retraso del crecimiento, distrofia adiposo-genital, etcétera).

Dos casos tenían exoftalmos; Avioli lo señala en el 50 por 100, Avery en el 34 por 100 y Nyholm en el 22 por 100.

La aparición de otorrea (Oberman, 65 por 100; Avery, 50 por 100, y Nyholm, 5 por 100) es muy variable; su frecuencia está condicionada por la edad de los enfermos estudiados; es un signo de atectación mastoidea más típico en niños pequeños. Ocasionalmente, se puede asociar a parálisis facial de tipo periférico (7 y 34).

Había sintomatología cutánea en cuatro ocasiones, en tres se trataba de una lesión encuadrada clínicamente como eczematoso. Nyholm la encuentra en el 39 por 100, Avery en el 33 por 100, Avioli en el 25 por 100 y Oberman en el 20 por 100. Altman y Winkelman (1 y 2) distinguen entre cinco modos de presentación de las lesiones cutáneas en la H. X:

1. Lesión papular difusa o erupción eczematoso seborreica.
2. Erupción purpúrica petequiral.
3. Lesiones granulomatosas ulcerativas.
4. Lesiones xantomatosas.
5. Bronceamiento de la piel.

No hay en la literatura datos concretos sobre la frecuencia de la afectación pulmonar, la mayoría se refieren a datos radiológicos. Las comprobaciones autópsicas no son muy numerosas. Farinacci, Auld (3) y Nadeau (33) publican casos en que la lesión pulmonar es solitaria, como única manifestación de la enfermedad.

Los ganglios linfáticos están comprometidos con frecuencia. Nyholm de 46 biopsias practicadas para diagnosticar G. E. o H. S. C., tiene 10 de procedencia ganglionar positivas histopatológicamente. Nosotros solamente una.

Al igual que ocurre con el pulmón, el ganglio linfático es otro de los sitios donde el proceso puede mantenerse localizado, Morgenfeld (32) publica un caso seguido durante cinco años y señala en su trabajo que Lukes tiene sin publicar otros diez.

Clásicamente se ha venido manteniendo el parecer de Engelbreth-Holm, Teilum y Christensen (15) de la evolución en cuatro estadios de las lesiones:

1. Fase proliferativa o hiperplásica.
2. Fase granulomatosa.
3. Fase xantomatosa.
4. Fase de fibrosis.

Nosotros, en el estudio histológico de las distintas biopsias, hemos encontrado que la mayoría de los casos pertenecían a las dos primeras fases, rara vez había una lesión xantomatosa difusa, aunque sí se encontraban signos de acúmulo intracelular de lípidos. En ningún caso el elemento fibroso fue predominante. Quizá estos hallazgos sean debidos a la precocidad de las biopsias y al no ser repetidas durante la evolución.

Finalmente, conviene precisar algunos datos acerca del xantoma diseminado (1, 2, 30 y 31). Como ya se señaló anteriormente en este trabajo, la ausencia de lesiones óseas, la topografía lesional en piel y mucosas, así como el diferente pronóstico y evolución lo separan claramente de la histiocitosis X. Por otra parte, una morfología de caracteres poco precisos (aunque evidentes) y la presencia de diabetes insípida pueden confundir el diagnóstico; aun más cuando hay casos en la literatura que comenzaron clínicamente como un xantoma o un nevoxantoendoteloma y acabaron con una H. X.

Resumen

Se presentan los datos obtenidos del estudio de todos los casos de histiocitosis

X vistos en la Fundación "Jiménez Díaz" desde el año 1957 al 1973.

Se pone especial atención a las características histopatológicas de las afectaciones ósea, cutánea, ganglionar y pulmonar.

En un principio incluimos en este trabajo aquellos procesos extraóseos solitarios con cuadro morfológico compatible con el del granuloma eosinófilo óseo, pero fueron descartados, tanto morfológica como conceptualmente, del cuadro de las histiocitosis X.

Finalmente, se comunica por el interés nosológico del mismo un caso de xantoma diseminado con diabetes insípida.

Deseamos agradecer al Departamento de Traumatología la amable cesión de las radiografías.

Summary

Clinopathological data of 30 cases of histiocytosis X studied at the Fundación "Jiménez Díaz" are presented.

Microscopic findings of the skin, bone and marrow involvement are discussed.

Solitary, extraosseous processes with histology similar to osseous eosinophilic granuloma were not considered.

Finally, a case of xantoma disseminatum associated with insipid diabetes is reported.

BIBLIOGRAFIA

1. Altman, J., y Winkelmann, R. J.: "Xanthomatous cutaneous lesions of Histiocytosis X". *Arch. Derm.*, 87, 164-170 (1963).
2. Altman, J., y Winkelmann, R. K.: "Xanthoma disseminatum". *Arch. Derm.*, 86, 582-596 (1962).
3. Auld, D.: "Pathology of eosinophilic granuloma of the lung". *Arch. Path.*, 63, 113-131 (1957).
4. Avery, M. E.; McAfee, J. G., y Guild, H. G.: "The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease): A study of 40 cases". *Amer. J. Med.*, 22, 636-652 (1957).
5. Avioli, L. V.; Lasersohn, J. T., y Lopresti, J. M.: "Histiocytosis X (Schüller-Christian disease): A clinicopathological survey review of ten patients and the result of prednisone therapy". *Medicine*, 42, 119-147 (1963).
6. Badrinas, F.; Bruguera, M.; Reitg de Llobet, L., y Ros, E.: "Histiocytosis X (consideraciones a propósito de dos casos)". *Rev. Clin. Esp.*, 120, 119-147 (1971).
7. Badrinas, F.; Ros, E., y Reitg de Llobet, L.: "Parálisis facial periférica en un caso de histiocitosis X diseminada crónica (enfermedad de Schüller-Christian)". *Rev. Clin. Esp.*, 120, 269-272 (1971).
8. Basset, F.; Escaig, J., y Le Crom, M.: "A cytoplasmic membranous complex in histiocytosis X". *Cancer*, 29, 1381-1386 (1972).
9. Brown, E. W.: "Eosinophilic granuloma of the bladder". *J. Urol.*, 83, 665-668 (1960).
10. Cancilla, P. A.; Lahey, M. E., y Carnes, W. H.: "Cutaneous lesions of Letterer-Siwe disease. Electron microscopic study". *Cancer*, 20, 1986-1991 (1967).

11. **Champion, R. H.**, y **Acles, R. C.**: "Eosinophilic cystitis". *J. Urol.*, 96, 729-732 (1966).
12. **Childers, J. H.**, y **Price, P. C.**: "Letterer-Siwe disease. Report of oa case". *Arch. Path.*, 58, 142-150 (1954).
13. **Crisler, E. C.**; **Durant, J. R.**, y **Parker, T. M.**: "Pulmonary Histiocytosis X. A case report". *Amer. J. Roentgenol.*, 85, 271-276 (1961).
14. **Dargeon, H. W.**: "Considerations in the treatment of reticuloendotheliosis". *Amer. J. Roentgenol.*, 93, 521-536 (1965).
15. **Egelbreth-Holm, J.**; **Teilum, G.**, y **Christensen, E.**: "Eosinophilic granuloma of bone-Schüller-Christian disease". *Acta Med. Scand.*, 118, 292-312 (1944).
16. **Enriquez, P.**; **Dahlin, D. C.**; **Hayles, A. B.**, y **Henderson, E. D.**: "Histiocytosis X. A clinical study". *Mayo Clin. Proc.*, 42, 88-99 (1967).
17. **Escalona, J.**, y **Báez, O.**: "Contribución al encuadramiento nosológico del llamado granuloma eosinófilo óseo". *Acta Oncológica*, 2, 3-28 (1963).
18. **Fraser, R. G.**, y **Paré, J. A. P.**: "Diagnosis of diseases of the chest". Philadelphia, W. B. Saunders, pag. 1110, 1970.
19. **Friedmann, B.**, y **Hanaoka, H.**: "Langerhans cell granules in eosinophilic granuloma of bone". *J. Bone and Joint Surg.*, 51-A, 367-374 (1969).
20. **Gianotti, F.**, y **Caputo, R.**: "Skin ultrastructure in Letterer-Siwe disease treated with vinblastine". *Br. J. Derm.*, 84, 335-345 (1971).
21. **Goldstein, M.**: "Eosinophilic cystitis". *J. Urol.*, 106, 854-857 (1971).
22. **Jaffé, H. L.**: "Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of bones and joints". Philadelphia, Lea and Febiger, pag. 874, 1972.
23. **Lever, W. F.**: "Histiopathology of the skin". Philadelphia, J. B. Lippincott, pag. 372, 1967.
24. **Lahey, M. E.**: "Prognosis in reticuloendotheliosis in children". *J. Paediat.*, 60, 664-671 (1962).
25. **Lichtenstein, L.**, y **Jaffé, H. L.**: "Eosinophilic granuloma of bone". *Amer. J. Path.*, 16, 595-604 (1940).
26. **Lichtenstein, L.**: "Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity". *Arch. Path.*, 56, 84-102 (1953).
27. **Lichtenstein, L.**: "Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance". *J. Bone and Joint Surg.*, 46-A, 76-90 (1964).
28. **Lieberman, P. H.**; **Jones, C. R.**; **Dargeon, H. W. K.**, y **Begg, C. F.**: "A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian syndrome and Letterer-Siwe syndrome". *Medicine*, 48, 375-400 (1969).
29. **Lupovitch, A.**; **Katase, R. Y.**; **Randall, H. P.**, y **Bellamy, M. D.**: "Malignant lymphoma presenting as necrotizing eosinophilic granulomatosis". *J. A. M. A.*, 192, 285, 288 (1965).
30. **Luton, J. P.**; **Gallet, J. P.**; **Laudat, P.**, y **Babinet, J. M.**: "Xanthomatose cutaneo-muqueuse avec diabète insipide. (Syndrome de Montgomery)". *Ann. Pediat.*, 20, 437, 449 (1973).
31. **Montgomery, M.**: *Dermatopathology*. Harper and Row, 792, Nueva York, 1967.
32. **Morgenfeld, M. C.**, y **Schajowicz, F.**: "Solitary eosinophilic granuloma of lymph node: five years follow-up". *Pediatrics*, 48, 301-305 (1971).
33. **Nadeau, P. J.**; **Ellis, F. H.**; **Harrison, E. G.**, y **Fontana, R. S.**: "Primary pulmonary Histiocytosis X". *Dis. Chest*, 37, 325, 339 (1960).
34. **Nyholm, K.**: "Eosinophilic xanthomatous granulomatosis and Letterer-Siwe disease". *Acta Path. et Microb. Scand. Sect. Suppl.*, 28, 1, 79 (1971).
35. **Oberman, H. A.**: "Idiopathic histiocytosis. A clinicopathological study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease". *Pediatrics*, 28, 307, 327 (1961).
36. **Ortega, A.**; **Merino, J.**, y **Moreno, J.**: "Granuloma eosinófilo con diabetes insípida". *Hospital General*, 6, 705, 713 (1966).
37. **Otani, S.**, y **Ehrlich, J. C.**: "Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm". *Amer. J. Path.*, 16, 479, 490 (1940).
38. **Pitchumoni, C. S.**; **Abraham, C. D.**; **Burke, A. V.**, y **Floch, M. H.**: "Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract". *J. A. M. A.*, 211, 1,180, 1,182 (1970).
39. **Rappaport, H.**: "Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of Tumor Pathology". *D. C. Armed Forces Institute of Pathology*, fasc. 8, sect. 3, pag. 91-156. Washington, 1966.
40. **Ritter, R. A.**: "Histiocytosis X. A case report with electron microscopic observations". *Cancer*, 19, 1,155-1,164 (1966).
41. **Rowland, R. S.**: "Xanthomatosis and the reticuloendothelial system." *Arch. Int. Med.*, 42, 611, 674 (1928).
42. **Salmon, P. R.**, y **Pauley, J. W.**: "Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract. Gut." 8, 8-14 (1967).
43. **Sánchez Fayos, J.**; **Paniagua, G.**; **López Linares, M.**; **Outerío, J.**, y **Serrano, J.**: "Histiocytosis X: consideraciones clinicopatológicas en torno a su unidad sindrómica". *Rev. Clin. Esp.*, 99, 239, 245 (1965).
44. **Sánchez Vega, J.**; **Mardomingo Varela, P.**, y **Olmo Fabra, A.**: "Histiocytosis X en el adulto". *Rev. Clin. Esp.*, 120, 219-224 (1971).
45. **Shamoto, M.**; **Kaplan, C.**, y **Katoh, A. K.**: "Langerhans cell granules in human hyperplastic lymph nodes". *Arch. Path.*, 92, 46-52 (1971).
46. **Spjut, H. L.**; **Dorfman, H. D.**; **Fechner, R. E.**, y **Ackerman, L. V.**: "Tumors of bone and cartilage. In Atlas of Tumor Pathology". *D. C. Armed Forces Institute of Pathology*, seconde series, fasc. 5, 239, 244, Washington, 1971.
47. **Thannhauser, S. J.**: *Lipoidosis: diseases of the intracellular lipid metabolism* Grune and Stratton, ed. 3, Nueva York, 1958.
48. **Towfighi, J.**; **Sadegheh, S.**; **Wheeler, J. E.**, y **Enterline, H. T.**: "Granulomatous prostatitis with emphasis on the eosinophilic variety". *Amer. J. Clin. Path.*, 58, 630, 641 (1972).
49. **Turiat, J.**, y **Basset, F.**: "La histiocytosis X pulmonar, aspectos nosológicos y etiológicos". *Rev. Clin. Esp.*, 104, 457, 467 (1967).
50. **Weitzner, S.**, y **Cardle, J. G.**: "Juvenile xantho-granuloma (nevus xanthoedoteloma)". *Arch. Derm.*, 87, 644, 648 (1963).