

11237
2el
179



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DE LA SSA.**

UNIDAD DE PEDIATRIA

HISTIOCIDOSIS CEFALICA BENIGNA
Reporte de un caso y revisión de la literatura.

T E S I S

Que presenta la
DRA. MA. TERESA SANCHEZ GOMEZ
para obtener el título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

	Pág.
1.- ANTECEDENTES	2
2.- OBJETIVOS	7
3.- HIPOTESIS	10
4.- PRESENTACION DEL CASO CLINICO	11
5.- DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	13
6.- HISTOLOGIA DE LUZ Y MICROSCOPIA ELECTRONICA	27
7.- DISCUSION	29
8.- CONCLUSIONES	31
9.- BIBLIOGRAFIA	32

1.- ANTECEDENTES.-

HISTIOCITOS:

Definición: Grupo heterogéneo de procesos sistémicos cuyo común denominador es la proliferación y activación de las células del sistema monoclear fagocítico (1).

El concepto de sistema retículo-endotelial, definido por Aschoff en 1924, fué substituido en 1972 por Van Furth como sistema mononuclear fagocítico (2) (3). Las células de este sistema se originan en la médula ósea, pasan a la sangre periférica como monocitos y emigran a los tejidos periféricos: hígado, bazo, pulmones, ganglios linfáticos, tejido conectivo, cavidades serosas, hueso y sistema nervioso central, donde se convierten en macrófagos (4); son móviles y se remueven constantemente en estos tejidos (5).

CELULA TRONCAL DE LA MEDULA OSEA

MACROFAGOS:

Célula troncal comprometida

monoblasto

promonocito

monocito

- tejido conectivo: histiocito
 - hígado: célula de Kupffer
 - pulmón: macrófago alveolar
 - ganglios linfáticos y bazo: macrófagos fijos y móviles
 - cavidad peritoneal y pleural: macrófagos
 - hueso: osteoclasto
 - SNC: microglia
-

Presentan marcada heterogenicidad morfológica, citoquímica e inmunológica. Estas variaciones reflejan la existencia de estados funcionales diferentes y dependiendo del tejido donde se asientan (3).

Dentro del sistema fagocítico mononuclear existen subpoblaciones celulares con morfología específica y funciones selectivas. De estas subpoblaciones, la mejor definida es el sistema linfocítico de las células de Langerhans (6). Sin embargo en la piel en sus diferentes capas hay numerosas células dendríticas que tienen función fagocítica.

CELULAS DENDRITICAS:

Célula troncal comprometida
monoblasto
promocito
monocito

Célula dendrítica intermedia

Célula dendrítica

Célula dendrítica linfoide

Célula vellosa

Células dendríticas foliculares

Células interdigitales

Células de Langerhans

CRITERIOS DE IDENTIFICACION DE LAS CELULAS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.

A) CRITERIOS MORFOLOGICOS.

- Con microscopio de luz:

Núcleo indentado, citoplasma abundante, membrana ondulante, eritrofa
gocitosis y almacenaje de lípidos (7).

- Con microscopía electrónica:

Lisosomas, endocitosis, pinocitosis, zonas lineales de condensación
de membranas, gránulos de Birbeck o de Langerhans (6).

B) CRITERIOS CITOQUIMICOS.

- Actividad esterasa, actividad lisozima y actividad alfa 1 antiqú-
miotripsina (8).

C) CRITERIOS INMUNOLOGICOS.

- Receptores GC y C3, Ag. Ia y HLA Dr; OKM1, OKT6, OKT4. (9)(10)(11).

D) CRITERIOS FUNCIONALES.

- FAGOCITOSIS (12).

Las células del sistema mononuclear fagocítico secretan numerosas sustancias: interferón, fracciones del complemento, factor estimulador de colonias de granulocitos, enzimas lisosomales, lisozima, activador de plasminógeno, colágena, interleucina 1, etc.

Debido a que los macrófagos son células fagocíticas y facilitadoras de las respuestas inmunes, tienen una compleja relación con los linfocitos (13).

Tres son sus funciones fundamentales:

- 1.- Actividad fagocítica.- Es muy marcada y juega un papel esencial en la captura y concentración de partículas sólidas especialmente microorganismos (14).

- 2.- Comienzo y desarrollo de la respuesta inmune.- Las células del sistema fagocítico mononuclear metabolizan antígenos por medio de sus receptores Fc y C3: expresan alteraciones de histocompatibilidad ya que tienen antígenos HLA dr (15) (16). Por sus membranas y receptores establecen íntimo contacto con membranas de otras células

como linfocitos, células extrañas y células tumorales. Por su secreción de monocinas intervienen en la proliferación y transformación de linfocitos.

- 3.- Actividad secretora.- Es considerable y diversa, son ricas en hidrolasas y secretan lizosimas en forma continua. Intervienen en la activación del plasminógeno responsable de la fibrinolisis y en la liberación de los productos de la degradación, en la producción de glicosidasas y de inhibidores endógenos de proteasas (tripsina, - quimiprostaglandinas (leucotrienos) y de fracciones del complemento (17).

El conocimiento de estas propiedades bioquímicas, permite entender mejor las manifestaciones clínicas y las alteraciones biológicas que acompañan a las proliferaciones primarias (neoplásicas) o secundarias (reaccionales) de las células del sistema fagocítico mononuclear por ejemplo: eritrofangocitosis, anemia, trombocitopenia, fibrinopenia y síntomas inflamatorios que expresan las funciones del sistema fagocítico mononuclear.

Diversos factores pueden activar el sistema fagocítico mononuclear en su número y tamaño, como son linfoquinas, toxinas bacterianas, alergenos y complejos inmunes (18).

SISTEMA HISTIOCITICO DE LAS CELULAS DE LANGERHANS.

La célula de Langerhans es la más diferenciada dentro de este sistema.

Su habitat natural es la epidermis pero también se encuentra en el tímo y gánglios linfáticos. Fué identificada por Langerhans hace más de 100 años quien la consideró una célula de origen epidérmico (19). Actualmente se le considera como parte del sistema fagocítico mononuclear, su origen en la médula ósea se ha demostrado por estudio de quimeras (20) (21) y tiene características y propiedades comunes con las células del sistema fagocítico mononuclear como son:

- adherencia al vidrio
- receptores de membrana para Fc y C3
- expresan Ag IgA y HLA dr.
- captan antígenos y los presentan a los linfocitos T cutáneos y de gánglios linfáticos regionales para iniciar la respuesta inmune (14), -- además poseen marcadores especiales que permiten su identificación:
 - . reactividad con anticuerpos monoclonales OKT6 que marcan timocitos corticales.
 - . reactividad con anticuerpos antiproteína S-100 que marcan electivamente a las células gliales.
 - . gránulos de Birbeck o de Langerhans; que son estructuras intracitoplasmáticas visibles con microscopio electrónico y se desconoce su origen y función.
 - . mínima capacidad de fagocitosis (no producen lisozima, alfa 1 anti-tripsina, ni alfa 1 antitripsina (15).

MORFOLOGIA DE LA CELULAS DE LANGERHANS.

- MICROSCOPIA DE LUZ:

Su tamaño es 5 a 6 veces más grande que un linfocito, su relación núcleo-citoplasma es 2 veces mayor a expensas del núcleo, el cual --- tiene un contorno irregular, es lobulado, con muescas que le dan un aspecto reniforme (16). Estas características son tan constantes -- que pueden tomarse como marcadores histológicos para la identificación de las células de Langerhans. Su citoplasma es abundante, irregular, débilmente eosinófilo, libre de material fagocitado y tiene -- múltiples prolongaciones dendríticas.

- MICROSCOPIA ELECTRONICA:

Gránulos de Birbeck; siempre son intracitoplásmicos, se ubican cerca del aparato de Golgi ó en la periferia de las células, a veces incorporado a la membrana. Tiene forma de bastón con una línea central, es triaciones transversales y en ocasiones presentan unas formas raquetoides o de arco.

La mayoría de las células contienen menos de 5 gránulos, excepto en la piel donde hay 5 ó más (22).

Existen múltiples clasificaciones de las histiocitosis, sin embargo, para fines didácticos la clasificación propuesta por Winkelman es aceptada y consiste en 2 grandes grupos: Histiocitosis X e Histiocitosis no X (23).

Las histiocitosis X constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células de Langerhans en uno o varios órganos, de éstos los más afectados son piel, hueso, hígado, bazo, pulmón y ganglios linfáticos. En este grupo (24) Linchtenstein en 1953 integró bajo el nombre de histiocitosis X a 3 enfermedades con cuadro clínico y evolución distintas; pero con una característica histopatológica común que es la proliferación de histiocitos:

- Enfermedad de Letterer-Siwe (LS)
- Enfermedad de Hand-Schuller-Christian (HSC)
- Granuloma eosinófilo (GE)

Winkelman clasificó en histiocitosis no X a los siguientes procesos:

- Reticulosis autolimitada
- Histiocitosis cefálica benigna
- Xantogranuloma juvenil
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva
- Histiocitoma eruptivo generalizado
- Xantoma papular
- Xantoma disseminado
- Reticulohistiocitosis multicéntrica
- Histiocitosis nodular progresiva

Todas son proliferaciones de histiocitos que no contienen gránulos de Birbeck (23).

OBJETIVOS:

Presentar un caso de Histiocitosis Cefálica Benigna, diagnosticada por sus características clínicas e histológicas.

Revisar las entidades clínicas con las que debe realizar diagnóstico diferencial.

Enfatizar el pronóstico y curso benigno de la enfermedad en comparación con las otras entidades clínicas con las que hay que establecer diagnóstico diferencial.

HIPOTESIS:

El diagnóstico de certeza de la Histiocitosis Cefálica Benigna, deberá basarse a sus características clínicas y de laboratorio especialmente en los hallazgos de microscopía electrónica.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO:

Se trata de lactante mayor (1 a 9/12), femenino con antecedentes perinatales sin importancia para su padecimiento actual.

Dentro de los antecedentes personales patológicos, se menciona bronquitis asmátiforme desde los primeros meses de la vida, actualmente en control en el Servicio de Alergia de este Instituto.

Se refiere dentro de sus antecedentes personales no patológicos que proviene de medio socioeconómico bajo.

PADECIMIENTO ACTUAL:

Presenta dermatosis localizada a cara y de ésta predominantemente la parte superior, simétrica y bilateral, monomorfa, constituida por pápulas puntiformes algunas eritematosas y otras amarillentas de un mes de evolución, asintomáticas.

A la exploración física general los únicos datos patológicos encontrados fueron peso de 10.200 kg (percentila entre la 10 y 25) y talla 80 cm (percentila 25).

La impresión diagnóstica durante la primera consulta fué de mastocitosis por lo que se tomó biopsia de piel en la que se observaron abundantes histiocitos en la dermis superficial; mediante el cuadro clínico e histológico, se estableció el diagnóstico de histiocitosis cefálica benigna, se realizó nueva biopsia para buscar con Microscopía Electrónica los hallazgos descritos en la literatura para esta entidad.



HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA.

Giannotti, en el año de 1980, describió una dermatosis constituida por pápulas de 2-3 mm de diámetro, de color rojo-amarillento, ligeramente salientes, localizadas habitualmente en 1/3 superior de la cara, tienden a extenderse poco a poco a toda la cara y cuello y con menos frecuencia a otras partes del organismo. No afecta mucosas y generalmente se presenta en el 2do año de la vida.

Habitualmente la enfermedad evoluciona hacia la curación espontánea en varios años. Las lesiones al desaparecer dejan máculas pigmentadas -- atróficas, por lo que no amerita tratamiento.

El estudio histopatológico muestra, con microscopía de luz, un infiltrado circunscrito a la dermis superficial en el que predominan los histiocitos aunque pueden observarse linfocitos y eosinófilos (25)(26)(27).

Con el microscopio electrónico se observan cuerpos en forma de coma, cuyo origen y función se desconocen. También se ven uniones intercelulares que solo se han visto en esta entidad clínica y en la reticulo--histiocitosis multicéntrica (28).

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.-

MASTOCITOSIS:

Es un grupo de padecimientos determinados por la infiltración de uno o varios órganos por mastocitos (células cebadas), las cuales al degenerarse liberan mediadores químicos (29).

Nettlheship y Tay describieron las manifestaciones cutáneas de la mastocitosis (30). Saugster le denominó urticaria pigmentosa (31). Unna demostró el rol que juega el mastocito en las lesiones de la piel (32). El reconocimiento de los mastocitos mediante la microscopía de luz fue realizado por Ehrlich (5). La interpretación de los síntomas que presentan los pacientes afectados de mastocitosis se ha modificado con el conocimiento de la farmacología y metabolismo de las células cebadas, - Riley y West (33), determinaron la presencia de histamina en las células cebadas; Jorpes demostró la presencia de heparina (34) lo que pudiera explicar las anomalías de coagulación observadas en ciertos casos.

Ellis, Sweda, Demis y Mutter, demostraron la naturaleza sistémica de esta enfermedad (35) (36).

Esta entidad clínica se presenta a cualquier edad desde el nacimiento hasta la vida media. Aproximadamente 3/4 partes de los casos se desarrollan durante la infancia o en la etapa escolar y un 25 % de los casos benignos después de la pubertad, usualmente entre los 15 y 40 años (37) (38).

Su etiología es desconocida. La incidencia en algunos casos de gemelos, y familiares sugiere la posibilidad de transmisión hereditaria. Sin embargo hasta la fecha no se ha aclarado nada al respecto (39) -- (40) (41).

Características clínicas: nódulos cutáneos pequeños únicos (mastocitoma solitario) o múltiples; máculas o pápulas hiperpigmentadas múltiples (urticaria pigmentosa); existe una forma difusa en la cual se encuentra toda la piel infiltrada por mastocitos (mastocitosis cutánea difusa); otra forma frecuente en el adulto y que rara vez se observa en la infancia es la que presenta telangiectasias en tronco y extremidades (telangiectasia macular eruptiva perstans); por último existen casos en los cuales hay proliferaciones de células cebadas en cualquier parte de la economía (piel, hígado, bazo, nódulos linfáticos, pulmones, hueso y tracto gastrointestinal).

El pronóstico y el curso de la mastocitosis depende del tipo clínico y de la edad de presentación. En general en niños tiene mejor pronóstico que en adultos ya que frecuentemente sólo involucran la piel e involucionan espontáneamente. En adultos hay casos en que las lesiones tienden a desaparecer; un 30 a 55 % de los pacientes tienen ataque sistémico (42) (43).

El signo de Darier se presenta en un 90 % de los casos. Consiste en frotar suavemente la piel en el sitio de la lesión sospechosa, lo cual produce a los pocos minutos, una pápula eritematosa rodeada de un halo

ni gigantes; pueden verse algunos linfocitos. Las tinciones para lípidos y polisacáridos son negativos. La proteína S100 es negativa, con microscopía electrónica se ven células tumorales que contienen gran cantidad de cuerpos regularmente laminados y densos y frecuentemente unidos entre ellos. Ocasionalmente se ven cuerpos en forma de coma, pero no existen gránulos de Birbeck (49) (50) (51).

Winkelman sugiere que este proceso puede representar la forma primitiva de una forma más desarrollada de histiocitosis no X (51).

El diagnóstico diferencial se debe establecer con: xantogranuloma juvenil, xantoma papular, los que pueden excluirse debido al color de las lesiones (xantocrómicas) y por la ausencia de células espumosas y células gigantes de Tutton. Con histiocitosis cefálica benigna, la cual sólo afecta cara y es más frecuente en niñas.

La Reticulohistiocitosis multicéntrica puede ser excluida por la ausencia de artritis y falta de células multinucleadas.

La Histiocitosis nodular progresiva típicamente afecta la cara dándole una facies leonina y no es espontáneamente regresiva y se encuentran inclusiones citoplasmáticas pleomórficas en los histiocitos que forman el infiltrado.

Formas de histiocitosis X son fácilmente distinguibles por sus carac-

blanquecino que tiende a persistir.

Cuando el diagnóstico clínico no es claro se puede realizar una biopsia de piel. El cuadro histológico de la mastocitosis está caracterizado por que presenta metacromacia con las tinciones de Giemsa o azul de metileno.

HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO:

Winkelman y Muller (44) (45) describieron esta entidad que afecta predominantemente a adultos.

En la literatura se encuentran 10 casos publicados hasta el año de 1985 (46) (47).

Las lesiones cutáneas consisten en una erupción asintomática de discretas pápulas de consistencia firme, de color rojo oscuro o café rojizo e incluso azul oscuro, de 3 a 10 mm de diámetro. Aparecen en brotes - en número de 50 a 1000, de localización simétrica en la cara, tronco y parte proximal de nalgas; en algunas ocasiones atacan mucosas. La enfermedad dura pocos años y luego remite en forma espontánea. Generalmente no afecta el estado general y no hay lesiones viscerales (48).

Características histológicas: se observa un infiltrado relativamente monomorfo constituido por histiocitos que infiltran la dermis superior y media; estas células tienen núcleo con abundante cromatina; el citoplasma se tiñe poco y está mal limitado. No se observan células espumosas,

terísticas clínicas, histológicas, inmunocitoquímicas y ultraestructurales.

XANTOGRANULOMA JUVENIL:

Es un padecimiento benigno autolimitado de los niños (52) (53), raro en adultos (25 casos en la literatura) (54).

Características clínicas: nódulos amarillentos localizados en la piel y otros órganos y consisten en un infiltrado de histiocitos con citoplasma cargado de lípidos. El metabolismo lipídico no está alterado.

El xantogranuloma juvenil puede presentarse al nacimiento (30 % de los casos) o aparecer en los primeros 9 meses de la vida (70 % de los casos) (55) (56).

Se pueden diferenciar 2 formas clínicas: una micronodular y otra macronodular. La forma micronodular se caracteriza por numerosas lesiones hemisféricas firmes de 2 a 5 mm de diámetro, color café rojizo y que luego se tornan amarillentas. Estas lesiones están distribuidas irregularmente sobre todo en la parte superior del cuerpo. Las mucosas en ocasiones se encuentran afectadas.

Es frecuente la asociación con manchas café con leche de la neurofibromatosis (56) (57).

En la forma micronodular puede haber lesiones extracutáneas. La afectación ocular (52) (58) puede preceder o acompañar a las lesiones cutáneas; se manifiesta por hemorragia, hiperemia y glaucoma.

La forma de nódulos grandes es menos frecuente. Los nódulos generalmente en número de 1 a 10 , son redondos de 10 a 20 mm. translúcidos, rojos y muestran telangiectasias en su superficie. Las mucosas pueden encontrarse involucradas. En esta forma pueden existir lesiones en pulmones, hueso, pericardio, colon, ovarios y testículos (53) (55) (59).

Las lesiones nodulares de la piel tienden a aplanarse con el tiempo y tan to éstas como las viscerales desaparecan entre los 3 y 6 años.

El estado general del paciente no se vé afectado y el desarrollo físico y mental es normal. No existen alteraciones metabólicas.

HISTOLOGIA: Las lesiones tempranas muestran un infiltrado monomorfo de histiocitos espumosas, células gigantes de Touton, distribuidas en la dermis superficial; en la periferia del infiltrado, además de los histiocitos y las células espumosas puede haber eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos, en las lesiones antiguas se puede ver fibrosis. La tinción para grasas es positiva y la proteína S-100 está ausente en los histiocitos. (60)

Con la microscopía electrónica (61) los histiocitos que se encuentran en estadio temprano de la enfermedad tienen un núcleo irregular, son ricos

en pseudópodos y contienen muchas vesículas cubiertas . En algunas ocasiones pueden observarse cuerpos en forma de coma. En las lesiones antiguas predominan las células espumosas y el citoplasma está completamente lleno de vacuolas lipídicas.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES: El xantogranuloma juvenil puede diferenciarse de la urticaria nodular pigmentosa, porque en esta, las lesiones se urtican inmediatamente después de haber frotado la lesión (signo de -- Darier) e histológicamente hay abundantes mastocitos. En la histiocitosis cefálica benigna las pápulas predominan marcadamente en la parte superior de cara y cuello y con M.E. se ven inclusiones en forma de coma y además uniones muy características entre cada célula.

HISTIOCITOSIS X:

Constituyen un espectro de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células de Langerhans en uno o varios órganos. De estos los más afectados son piel hueso, hígado, bazo, pulmón y ganglios linfáticos -- (62).

En 1953 Lichtenstein reunió bajo el nombre de histiocitosis X (HX) a 3 enfermedades con cuadro clínico y evolución distintos, pero con una característica histopatológica común constituida por la proliferación de histiocitos (63).

Estos procesos son:

- Enfermedad de Letter-Siwe (LS).

- Enfermedad de Hand-Schuller-Christian (HSC).
- Granuloma eosinofílico del hueso (GE).

El concepto unificador de Lichtenstein fué corroborado al comprobarse que los tres procesos resultan de la proliferación de las células de Langerhans. Entre estas tres formas hay casos de transición que se consideran variantes del mismo síndrome y apoyan la teoría unificadora.

Su etiología se desconoce y la patogenia es controvertida aún, ya que no está aclarado de forma definitiva si se trata de un proceso neoplásico o reactivo. Tradicionalmente las HX fueron consideradas como neoplasias malignas, sin embargo no hay evidencia de proliferación descontrolada de una población uniforme de células, ni existe correlación entre el grado de diferenciación de los histiocitos proliferantes y la evolución de la enfermedad. La observación de casos de involución espontánea, el pleomorfismo del infiltrado, el fracaso del trasplante - del material de HX al ratón desnudo y la ausencia de anomalías en el cariotipo, son hechos que están en contra de la naturaleza neoplásica. Actualmente se tiende a considerar la HX como una proliferación reactiva de las células de Langerhans ante un estímulo desconocido. --

Estudios recientes sugieren que la enfermedad tiene un defecto inmunológico de base determinado por una anomalía en la función inmunológica mediada por macrófagos. Sin embargo, hasta ahora no se ha definido un perfil inmunológico característico de la HX.

Las lesiones osteolíticas son generalmente múltiples y aparecen gradualmente, pueden detectarse por dolor y alteración funcional. Se ven con más frecuencia en casos que evolucionan a formas crónicas.

Los dientes se pueden perder precozmente. Pueden existir alteraciones hematológicas como trombocitopenia, anemia severa, cuando aparecen son de mal pronóstico, sobre todo si coexisten con esplenomegalia y no hay lesión osteolítica. Son frecuentes las infecciones intercurrentes.

El pronóstico muchas veces es fatal. Algunos casos pasan a las formas crónicas. Hay casos de evolución espontánea (64) (65).

ENFERMEDAD DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN:

Es la forma crónica, multifocal; es menos severa que la enfermedad de LS. Se inicia generalmente entre los 2 y 6 años en 70 % de los casos; pero puede afectar a niños mayores y a adultos jóvenes.

CUADRO CLINICO: Existe una triada sintomática clásica para esta entidad que es:

- Lesiones osteolíticas
- Diabetes insípida
- Exoftalmos

Es frecuente encontrar los 3 síntomas en un mismo paciente. Las lesiones óseas son la manifestación más frecuente; se observa en el 80 % de los casos. Su localización más habitual es el cráneo, en región temporo-parietal. Radiológicamente se ven áreas osteolíticas bien limitadas que

confluyen dando imágenes geográficas. Cuando toma el hueso mastoideo puede dar otitis media; las lesiones del maxilar inferior provocan alteraciones dentales. Puede afectar otros huesos que en orden de frecuencia son: huesos largos, costilla, vértebras, mandíbula.

La diabetes insípida: está presente en el 50 % de los casos, se debe a la disminución de la hormona antidiurética provocada por la lesión del hipotálamo, la disminución de la hormona de crecimiento por la misma causa puede provocar talla baja. Este síntoma frecuentemente es transitorio el cual, ya que en muchos casos, desaparece espontáneamente. Esto dificulta la interpretación de los resultados terapéuticos. Se controla fácilmente con vasopresina y desaparece con irradiación precoz. (66) (67) (68) (69) (70)

ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE:

Es la forma grave, aguda, diseminada, de iniciación más temprana: en un tercio de los casos comienza antes de los 6 meses de vida; el resto antes de los 2 años. Existen casos congénitos. Los raros casos que comienzan en la edad adulta son de mejor pronóstico.

CUADRO CLINICO: Las manifestaciones cutáneas están presentes desde el comienzo en el 80 al 100 % de los casos y, en casi todos los casos mortales. Puede representar el primer síntoma de la enfermedad.

Su morfología es característica: pápulas pequeñas (1-2 mm), translúcidas, ligeramente salientes, rosado-amarillentas que luego pueden hacerse

escamosas, costrosas, pustulosas y purpúricas. Localizadas de preferencia en zonas donde la piel está cerca del hueso como cuero cabelludo y tronco; también en axilas y periné.

En cuero cabelludo y tronco las lesiones tienen aspecto de dermatitis seborréica: placas costrosas, descamativas.

Las lesiones cutáneas aparecen por brotes, mientras el estado general empeora. La aparición de petequias en palmas y plantas y de estrías purpúricas subungueales es signo de mal pronóstico. A veces la dermatitis es tan leve que asemeja un exantema viral.

En algunos casos aparecen lesiones de tipo xantomatoso tanto clínicamente, como histológicamente en etapas tardías.

Encontramos lesiones en mucosas como gingivitis y ulceraciones.

Las manifestaciones viscerales se localizan en pulmón en más de un 50 %, cuando hay daño hepático se observa ictericia. La hepatomegalia se presenta hasta en un 65 % de los casos, así como otros de disfunción hepática de mal pronóstico. Hay esplenomegalia; sólo un 35 % de los niños que la tienen sobreviven, los ganglios linfáticos rara vez se hiperplasia pero en los casos fatales se observa su crecimiento en un 25 % de los casos. En huesos las lesiones son infrecuentes. No hay afección ósea al comienzo de la enfermedad, pero en etapas tardías se ve ataque

óseo en más de un 60 % de los casos. Los huesos planos, vértebras y -- cráneo son los más afectados.

La exoftalmía se presenta en un 10 a 30 % de los casos, aparece tardíamente y puede ser uni o bilateral; no es un síntoma útil para el diagnóstico. Debido a su baja frecuencia y su aparición tardía.

Las lesiones cutáneas existen en el 35 % de los casos, aproximadamente. En etapas tempranas las lesiones son pápulas semejantes a las de LS; -- otras se asemejan al xantogranuloma juvenil diseminado. y en etapas tardías son poco numerosas y se agrupan en piel de tronco y áreas parieto-temporales de cráneo. Las lesiones orales son más frecuentes en el sexo masculino; las mucosas y los huesos maxilares. Provocan gingivitis crónica con dolor y tumefacción de las mucosas y caída de dientes. Su evolución es crónica. Los mismos criterios de pronóstico son semejantes a los considerados para la enfermedad de LS (71) (73) (74) (75).

GRANULOMA EOSINOFILICO DEL HUESO:

Es la forma benigna, localizada, cuando es multifocal toma otro órgano además del hueso. Representa aproximadamente las 2/3 partes de todas las histiocitos X.

Se inicia generalmente en niños mayores de 6 años y en adultos jóvenes, más frecuente en el sexo masculino.

CUADRO CLINICO: Su comienzo es insidioso, puede permanecer asintomático o iniciarse con dolor y tumefacción del área del hueso afectado. En orden de frecuencia los huesos afectados son: cráneo, costillas, columna vertebral, pelvis, escápula y huesos largos. Habitualmente la lesión ósea es única y puede pasar inadvertida hasta que se manifiesta por otitis media o fracturas espontáneas, pero pueden ser múltiples.

Las lesiones cutáneas y mucosas son raras, tienen aspecto nódulo-ulcerativo y se localizan de preferencia en zonas periorificiales y mucosas.

La invasión a un ganglio puede ser el primer síntoma de la enfermedad, -- las regiones más afectadas son: las cadenas latero-cervicales, submaxilares, axilares e inguinales, en el pulmón, también pueden apreciarse nódulos mal definidos que desaparecen espontáneamente o con tratamiento. -- Pueden dejar fibrosis.

La evolución es crónica y el pronóstico es bueno ya que puede involucionar espontáneamente y responde bien a los tratamientos (76) (77) (78) (79).

RETICULOSIS CUTIS CONGENITA ESPONTANEAMENTE REGRESIVA:

Fue descrita por Hashimoto y Pritzker. Es una enfermedad poco frecuente, congénita o perinatal que muestra rápida involución espontánea (80).

CUADRO CLINICO: Se presentan múltiples nódulos, diseminados, color rojo-parduzco, elevados, firmes. Pueden crecer en número y tamaño en las

primeras semanas; luego se ulceran y se cubren de costras que caen y dejan cicatriz atrófica blanquesina. No hay lesiones en mucosas ni en --
visceras; no existen alteraciones hematológicas, las lesiones cutáneas desaparecen espontáneamente en dos ó tres meses y nunca recidivan, no --
requiere tratamiento

HISTOLOGICAMENTE: Hay un infiltrado de células grandes, mono o multi-
nucleadas en dermis superficial o profunda; habitualmente invade la epi
dermis que se ulcera. Los núcleos de las células proliferantes son irre
gulares, a veces reniformes. El citoplasma es acidófilo y finalmente --
estriado. En el 20 % de los histiocitos que forman el infiltrado se en
cuentra coloración + con AC. anti proteína S-100, la ultraestructura --
muestra que entre 10 y 25 % de los histiocitos tienen corpúsculos de --
Birbeck (81).

HISTOPATOLOGIA DE LA HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA.

En las lesiones tempranas se vé un infiltrado circunscrito en la dermis superficial compuesto predominantemente por histiocitos y ocasionalmente linfocitos y eosinófilos.

En lesiones antiguas se vén unas pocas células gigantes con disposición periférica de núcleo, así como un incremento en el número de linfocitos.



MICROSCOPIA ELECTRONICA EN HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA.

Ciertos hallazgos ultraestructurales facilitan la diferenciación de la histiocitosis cefálica benigna de otras formas de histiocitosis no X, lo que es de gran ayuda cuando los hallazgos clínicos e histológicos con microscopía de luz no son claros.

Las uniones intercelulares tipo desmosomas entre los histiocitos han sido encontrados sólo en la histiocitosis cefálica benigna y en la reticulohistiocitosis multicéntrica, pero en esta última se observa además solo en adultos y en asociación con poliartritis. Los cuerpos en forma de coma en los histiocitos pueden encontrarse en esta entidad, además en el xantogranuloma juvenil, en la histiocitosis congénita - autolimitada y en el histiocitoma eruptivo pero en estas patologías no se han encontrado uniones desmosómicas intracelulares. y finalmente se mencionan abundantes vesículas cubiertas en el citoplasma muy semejantes a las encontradas en la reticulosis multicéntrica.



DISCUSION:

La histiocitosis cefálica benigna, es una entidad relativamente nueva. Su etiología y patogenia aún dejan mucho campo abierto a la investigación.

En el momento actual se tiende a dividir a las proliferaciones histiocíticas en dos grandes grupos : histiocitosis X (proliferación de células de langerhans con corpúsculos de Birbeck identificables con microscopía electrónica) e histiocitosis no X (proliferación de macrófagos).

En ambos casos existe aún controversia si se trata de verdaderas neoplasias o si en general es una respuesta ante un estímulo desconocido que se expresa morfológicamente con la hiperproducción de histiocitos macrofágicos o de células de langerhans.

La entidad que nos ocupa se sitúa dentro de las histiocitosis no X; tiene un curso benigno autolimitado. Los antecedentes personales patológicos y no patológicos no parecen jugar un papel determinante en la presentación de la enfermedad, así como los antecedentes hereditarios.

El diagnóstico clínico en muchas ocasiones plantea la necesidad de establecer diagnósticos diferenciales los cuales en ocasiones se pueden descartar por el aspecto clínico de las lesiones. Sin embargo en

muchos casos es necesario recurrir a la biopsia de piel (el cuadro histológico es orientador por la presencia de histiocitos). La ultraestructura confirma el diagnóstico, se encuentran en uniones intercelulares - tipo desmosomas y cuerpos en forma de coma.

Se puede prever que con el tiempo, se encontrarán hallazgos ultraestructurales cada vez mas específicos para cada entidad, ya que estos procesos se diagnostican con frecuencia creciente.

En cuanto a su tratamiento , una vez establecido el diagnóstico y descartado un proceso maligno, se debe hacer énfasis en su naturaleza BENIGNA Y AUTOLIMITADA. Aún no se conoce un medicamento que provoque la involución rápida de las pápulas, lo cual sería muy útil desde el punto de vista estético.

CONCLUSIONES.-

LA HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA:

- 1.- Pertenece a las Histiocitosis no X.
- 2.- Dermatitis diseminada a parte superior de cara y cuello constituida por pápulas rojo-amarillentas de 2-3 mm de diámetro.
- 3.- Usualmente se presenta en el 2do año de la vida.
- 4.- De curso benigno, autolimitado y que solo involucra la piel.
- 5.- No amerita tratamiento porque espontáneamente involuiona.
- 6.- Su diagnóstico deberá basarse en los hallazgos clínicos, y de microscopía de luz y electrónica.
- 7.- Un amplio horizonte se vislumbra para el investigador en cuanto a su etiología, fisiopatogenia y tratamiento de estas dermatosis.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- C Nezelof, S Barbey: Histiocytosis, Nosology and Pathology.
Pediat Pathol 1984; 2: 381-503.
- 2.- Aschoff L: Das reticulo-endothelial system. Ergeh Inn Med
Kinderheilk 1924; 26: 1-118.
- 3.- Van Furth R Cohn Z A: The origin and kinetics of mononuclear phagocytes.
Ann NY Acad Sci 1976; 278: 161-175.
- 4.- Van Furth R, Bluse: The current view on the origin of pulmonary
macrophages, Pathol Res Pract 1982; 175: 38-49.
- 5.- Busker I, Godman R: On the origin of macrofagos: A hipotesis.
J Reticuloendothel Soc 1983; 33: 38-49.
- 6.- Biebeck MSC, Breathnach AS: An electron microscopic study of basal
melanocyte and hight lever clear cell (Langherhans cells) in vitiligo.
J Invest Derm 1961; 37: 51-63.
- 7.- Baset f, Nezelof C: Precense en microscopie electronique de structures
filamenteuses originales dans les lesions pulmonaires et osscuse
de l' histiocytose X, C R Acad Sci (Paris), 1966; 117: 413-426.
- 8.- Isaacson F, Jones D B: Alpha 1 antitripsin in human macrophages.
J Clin Pathol 1981; 4: 982-990.

- 9.- Stinok A, Worff-Schreiner E L: Epidermal Langerhans cells bear Fc and C₃ receptores, Natur 1977; 268: 245-296.
- 10.- Rodwden G: The Langerhans cell Crit Rev Immunol 1981; 3: 95-180.
- 11.- Dubertret L, Picard O Baout M: Specificity of monoclonal antibody anti T_G for Langerhans cells in normal human skin. Br J Dermatol 1982; 106: 287-289.
- 12.- Silberber-Sinakin I, Thorbecke G J: The Langerhans cell in the reticuloendothelinal system. I Carr and W T Daems, New York: Plenum 1980.
- 13.- Follack M S, Goldenberg M: The functional study of DR positive human epidermal Langerhans cell in mixed culture with allogenic lymphocytes. Clin Immunol Pathol R 1982; 24: 15-25.
- 14.- Rosenthal A S: Regulation of the immune response. Role of the macrophage. N Engl J Med 1980; 303: 1153-1156.
- 15.- Rowden G, Lewis M G: Ia antigen expressive on human epidermal Langerhans cell. Natur 1977; 97: 593-608.
- 16.- Rowden G, Lewis M G: Immunoelectron microscopic studies of surface receptors and antigens of human Langerhans cell. Br J Dermatol 1917; 91: 593-608.

- 17.- Mackness G B: Cellular resistance to infection, J Excp Med 1962;
116: 381-406.
- 18.- Masurt H, Murray H W: Effect of hidrocortisone on macrophage response
to lymphokine. Infect Immunol 1982; 35: 709-714.
- 19.- Wolff K: The Lungehans cell, In Current Problems in Dermatol 1972;
4: 79-141.
- 20.- Frelinger J G, Hood L : Mouse epidermal Ia molecules have a bone
marrow. Natur 1976; 782: 324-326.
- 21.- Katz S I, Tomaki K: Langerhans cells derived from cells originating
in bone marrow. Natur 1976; 282: 324-326.
- 22.- C Nezelof, L Barbey: Histiocytosis: Nosology and Pathology. Pediat
Pathol 1984; 2: 1-204.
- 23.- Fernando Gianotti, Ruggero Caputo: Histiocytic syndromes: A review.
J of A Aof Dermatol 1985; 13: 383-402.
- 24.- Winkelman R K: Cutaneous syndromes of no X Histiocytosis. Arch
Dermatol 1981; 117: 667-672.
- 25.- Eric L, Eisenberg, Darryl M: Benign cephalic histiocytosis J Am
Acad Dermatol 1985; 12: 328-331.

- 26.- Gianotti F: Cutaneous proliferative histiocytosis in children.
Ital Dermatol Venereol 1980; 115: 59-60.
- 27.- Barsky B L, Hao I; Bening cephalic histiocytosis. Arch Dermatol
(In press).
- 28.- In Sook Heo. Juvenile Xantogranuloma. Arch Pathol 1986; 1: 1-110.
- 29.- David H Stein. Mastocytosis: A review. Pediatric Dermatology
1986; 3: 365-375.
- 30.- Netthership E, Tay W. Rare form of urticaria. Jr Med J 1989;
2: 323-375.
- 31.- Saugster A. An anomalous motled rash accompanied by pruritus,
factitious urticaria and pigmentation "Urticaria pigmentosa"
Trans Clin Soc Lond 1878: 161-163.
- 32.- Unna P G, Bestrage Zur. Kenntria der Anilinfärburgenud ihrer verw
endurign in der mikroskopischen technik. Arch Mikios 1877; 13: 263-277.
- 33.- Reiley J F, West G B: Presence of histamine in tissue mast cells.
J Physiol (Lond) 1953; 120: 426-435.
- 34.- Jorpes E et al: Uber das Vorkommer von heparin in den Gefasswanden
in des augen: ein Beitrag zur physiologic der ehrlichschen mastzellen.
Z Mikrosk Anat Forsch 1937; 42: 297-301.

- 35.- Ellis E et: Urticaria pigmentosa: report of a case with autopsy
Arch Pathol 1949; 48: 425-435.
- 36.- Szveda J A: Systemic mast cell disease: A review and report of
three cases. Am J Med 32: 227-239.
- 37.- Sagher R, Even Paz Z: Mastositosis and the mast cell, Year Book
Publishers 1967.
- 38.- Demis D J: The mastocytosis syndrome: Clinical and biological
studies. Ann Int Med 1963; 59: 194-206.
- 39.- Selmanowitz U J, Oruntreich N O: Mastocytosis: A clinical genetical
evaluation. J Hered 1970; 61: 91-94.
- 40.- Jefmanowitz V J, Orentreich N O: Uniovular twins discordant for
cutaneous mastocytosis, Arch Dermatol 1970; 102: 34-41.
- 41.- Klaber M, Pigwon J S: Diffuse cutaneous mastocytosis in mother and
daughter. Proc R Soc Med 1976; 69: 16-18.
- 42.- Canlan R M: The natural course of urticaria pigmentosa. Arch
Dermatol 1963; 87: 56-67.
- 43.- Klaus S N, Winkelman R K: Course of urticaria pigmentosa in children.
Arch Dematol 1962; 86: 116-119.

- 44.- Winkelman R K, muller S A : Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytosis reticulosis. Arch Dermatol 1967; 96: 11-17.
- 45.- Muller S A, Wolff K: Generalized eruptive histiocytoma. Enzyme histochemistry and electron microscopy. Arch Dermatol 1973; 96: 11-17.
- 46.- Pegum S J. Generalized eruptive histiocytoma. Proc R Soc Med 1973; 56: 1175-1178.
- 47.- Bobin P, Car Suzza F, Seurat P: Histiocytome eruptive generalised Ann Dermatol Venereol 1982; 110: 817-824.
- 48.- Pegum J S. Generalized eruptive histiocytome. Proc R Soc Med 1973; 56: 1175-1178.
- 49.- Winkelman R K, Kossard: Eruptive histiocytoma of childhood. Arch Dermatol 1980; 166: 565-570.
- 50.- Caputo R, Alessi E, Alkora F: Generalized eruptive histiocytoma of childhood. Arch Dermatol 1981; 117: 216-22.
- 51.- Winkelman R K: Cutaneous syndromes of non X histiocytosis. Arch Dermatol 1981; 117: 667-672.

- 52.- Senebar F E, Caro M R: Nevozantoendotherioma or juvenile xantoma,
Arch Dermatol 1936; 34: 195-201.
- 53.- Rodriguez J, Ackerman A B. Xantogranuloma en adultos. Arch Dermatol
1976; 112: 43-44.
- 54.- Malbos G, Guilhaon J J: Le xantogranulome de l' adulte etude anatomo
clinique d' un coli. Arch Dermatol 1976; 112: 43-44.
- 55.- Gianotti F, Zina G: Xanthogranulomatoses juveniles. XIII Congress
de L' Association der Dermatologistes et syphiliographes de langue
Francais, Masson et Cie Editeurs 1969; 103-138.
- 56.- Guinnepin M T, Puissant A: Juvenile xanthogranuloma. G Ital Dermatol
Venereol 1980; 115: 101-105.
- 57.- Newel G B, Stone O J: Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis
Arch Dermatol 1973; 107-262.
- 58.- Zimmerman E; Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma. Am J
Ophthalmol 1965; 60: 1011-1016.
- 59.- Gianotti F: Cutaneous proliferative histiocytosis in children .
G Ital Dermatol Venereol 1980; 117: 59-66.

- 60.- Rowden G, Connelly E M: Cutaneous histiocytosis: The presence of S-100 protein and its use in diagnosis. Arch Dermatol 1983; 119: 553-559.
- 61.- Caputo R, Gianotti F: Cytoplasmic markers and unusual ultrastructural features in histiocytic proliferations of the skin. G Ital Dermatol Venereol 1980; 115: 107-120.
- 62.- Lyczaya J: Histiocitosis X. Am J Dis Child 1971; 121: 289-295.
- 63.- Lichtenstein L: Histiocitosis X. Integración of eosinophilic granuloma of bones, Letterer-Siwe disease a Schüller-Christian and disease as related manifestations on single nosologic entity. Arch Pathol Lab Med 1953; 56: 84-104.
- 64.- Lahey M E: Histiocytosis X: An analysis of prognostic factors. J Pediatr 1985; 80: 438-443.
- 65.- Greenberger J S, Crocker A C: Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis (Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian and multifocal eosinophilic granuloma). Medicine 1981; 60: 311-337.
- 66.- Dolezal J F, Thomson S T: Hand-Schüller-Christian disease in septuagenarian. Arch Dermatol 1978; 114: 85-87.

- 67.- Fitzpatrick R, Rapaport M J: Histiocytosis X. Arch Dermatol 1980; 117: 253-257.
- 68.- Sigala J L, Silverman S: Dental involvement in histiocytosis X, Oral Surg 1972; 33: 42-48.
- 69.- Ober,an H A: Idiopathic histiocytosis. A Clinicopathological study of 40 cases and review of literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease. Pediatric 1961; 28: 307-326.
- 70.- Binoham E A, Bridges J M: Letterer-Siwe disease: A study of thirteen cases over 21 year period, B. J. Dermatol 1982; 106: 205-209.
- 71.- Chevrant-Broton J: La maladie de Letterer-Siwe de l' adulte: Revue de la litterature. Ann Dermatol Venereol 1978; 105: 301-305.
- 72.- Winkelman R K: Adult histiocytic skin diseases. A Ital Dermatol Venereol 1980; 115: 6776.
- 73.- Lycay J: Histiocytosis X. Am J Dis Child 1971; 121: 289-295.
- 74.- Doede K G, Rappaport H: Long-term survival of patients with acute differentiated histiocytosis (Letterer-Siwe disease. Cancer 1962; 51: 664-671.

- 75.- Mc Gavian M H, Spady H A: Eosinophilic granuloma of bone: Study of 28 cases. J Bone Joint Surg 1960; 42: 979-992.
- 76.- Sparbaro J L, Francis K C: Eosinophilic granuloma of bone. JAMA 1961; 178: 706-708.
- 77.- Sparbaro J L, Francis K E: Eosinophilic granuloma of bone. JAMA 1961; 178: 706-708.
- 78.- Winkelman R K: The skin in histiocytosis X. Mayo Clin Proc 1968; 44: 535-549.
- 79.- Behiman, R E, Vaughan V C: Tratado de Pediatría, Interamericana, Madrid 1984; 1: 1318-1320.
- 80.- Hashimoto K, Griffin D: A clinical, histologic and ultrastructural study of the fourth case in the life nature. Cancer 1982; 49: 331-337.
- 81.- Sidney H: Pediatric Dermatology, Saunders, N Y, 1981; 435-437.
- 82.- Hashimoto K, Pritzker M S: Electron microscopic study of reticulo-histiocytoma. Arch Dermatol 1973; 107: 263-270.