



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

HISTIOCITOSIS DE CELULAS NO LANGERHANS.
REVISION Y ANALISIS DE LOS CASOS DE LA CLINICA DE
PEDIATRIA DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA
DE ENERO DE 1991 A DICIEMBRE DE 1998.

PRESENTADO POR: DRA. LAURA RIVERA PALACIOS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

ASESORES:

DRA. ANGELICA BEIRANA PALENCIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
MEXICO

276558

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



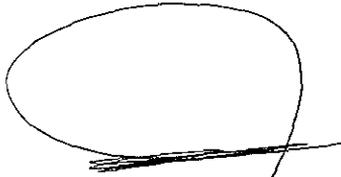
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Vo. Bo.



Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología



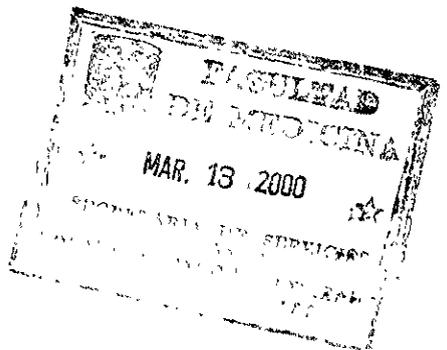
CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD
Servicio de Salud Pública del Distrito Federal
CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"
DIRECCION

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto



DEDICATORIAS:

**A DIOS TODOPODEROSO, POR EL HECHO
DE DARME LA VIDA Y MUCHAS COSAS
MAS SIN MEREERLO.**

**A MIS QUERIDOS PADRES, FEDERICO Y
EFIGENIA. POR EL APOYO INCONDICIONAL
EN TODOS LOS ASPECTOS, QUE SIEMPRE ME
HAN BRINDADO**

**A MI ADORADO ESPOSO, EDUARDO. POR
SU ALIENTO Y APOYO EN TODO
MOMENTO PARA PODER TERMINAR ESTA
TESIS**

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Obdulía Rodríguez

Al Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

A las Dras: Angélica Beirana Palencia

Lourdes Alonzo Romero Pareyon

Al Ing. José Luis Angeles Alcántara

A los profesores del Centro Dermatológico

A los pacientes que fueron mi enseñanza

A Raymundo Rangel Ahumada (Ray)



INDICE

Introducción	2
Definición	3
Antecedentes Históricos	4
Patogénesis	5
<i>Histiocitos Mononucleares</i>	5
<i>Células gigantes</i>	6
<i>Inmunohistoquímica</i>	9
<i>Microscopía electrónica</i>	10
Cuadro clínico	10
Xantogranuloma Juvenil	11
Histiocitosis Cefálica Benigna	24
Xantogranuloma Necrobiótico	28
Histiocitoma Eruptivo Generalizado	33
Xantoma Diseminado	35
Xantoma Papular	37
Histiocitosis Nodular Progresiva	40
Histiocitoma Nodular Progresivo	42
Reticulohistiocitosis Multicéntrica	43
Histiocitosis del Seno con Linfadenopatía Masiva	53
Reticulohistiocitosis Congénita Autoinvolutiva	56
Protocolo de Investigación	58
Resultados	61
Conclusiones	72
Casos clínicos	74
Bibliografía	76

INTRODUCCION

Los histiocitos de células no Langerhans o también llamadas histiocitosis no X, son un grupo de enfermedades muy interesantes desde varios aspectos, ya que aunque se consideran entidades separadas, aún algunos autores piensan que son más bien estadios dentro del espectro de una misma enfermedad.

Y aunque son raras y de algunas de ellas existen muy pocos casos publicados es necesario conocerlas, para diagnosticar adecuadamente a un paciente que presente alguna de estas entidades.

HISTIOCITOSIS.

Las histiocitosis constituyen un grupo heterógeno de enfermedades caracterizadas por la acumulación de histiocitos neoplásicos o mayormente reactivos en distintos tejidos del organismo.

Clásicamente se dividen en 3 grandes grupos:

- Histiocitosis de tipo I o de células de Langerhans (HCL) o X
- Histiocitosis de tipo II o de células No Langerhans (HCNoL), llamadas también No X
- Histiocitosis de tipo III o malignas

De estos 3 tipos, el grupo II o HCNoL constituye quizás el capítulo más complejo, por el número de entidades que comprende y por la similitud entre ellas. ⁽¹⁻³⁾

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.

Las histiocitosis de células de Langerhans son enfermedades histiocitoxantomatosas de los huesos, piel, pulmón y de los sistemas reticuloendotelial y nervioso. Existe una afección progresiva de varios órganos y un rápido desarrollo e infiltración generalizada que puede ser fatal. las lesiones en mucosas son generalmente ulceradas y destructivas, en algunos casos, se observa remisión espontánea. Al estudio histológico se observa destrucción de la epidermis, anexos, dermis y tejido celular subcutáneo, así como abundantes eosinófilos y escasos linfocitos.

A la microscopía electrónica se observan los gránulos de Birbeck y positividad para la proteína S-100 y CD1.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS NO LANGERHANS

La escasez en el número de casos de algunos tipos de HcnL y la imposibilidad de observar diferencias claras entre algunas de estas entidades han hecho dudar a distintos autores de que realmente sean diferentes ⁽⁴⁻⁶⁾

Sin embargo, a pesar de lo anterior se ha hecho una clasificación bien definida:

- Xantogranuloma juvenil
- Histiocitosis cefálica benigna
- Xantoma papular
- Xantoma diseminado
- Xantogranuloma necrobiótico
- Reticulohistiocitosis multicéntrica
- Reticulohistiocitosis autoinvolutiva
- Histiocitoma eruptivo generalizado
- Histiocitosis nodular progresiva
- Histiocitosis del seno con linfadenopatía masiva.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

En 1905, Adamson⁽⁷⁾ fué el primero en describir múltiples lesiones de color amarillo en un recién nacido como "xantoma congénito múltiple", en 1912, Mc Donagh⁽⁸⁾ renombró la enfermedad como "nevoxantoendotelioma" porque el consideraba que las lesiones derivaban de las células endoteliales; la primera publicación referida a la reticulohistiocitosis multicéntrica fue hecha por Weber y Freudenthal⁽⁹⁾ en 1937, aunque el reporte original fue hecho por Target en 1897. El xantoma diseminado fue descrito en 1938 por Montgomery y Osterberg ⁽¹⁰⁾, en 1954, Helwig y Hackney⁽¹¹⁾ demostraron el origen fibrohistiocítico de las lesiones y acuñaron el término de "xantogranuloma juvenil", el cual

ha sido utilizado desde entonces. El tipo adulto de XGJ fué reconocido por la vez por Gartmann y Trisch en 1963⁽¹²⁾, el histiocitoma eruptivo generalizado fue descrito por primera vez por Winkelmann y Muller⁽¹³⁾ en 1963, en 3 pacientes adultos que presentaban lesiones de aspecto papular, en forma generalizada cuya evolución fue autolimitada. A partir de entonces y a través de los años, varias subentidades han surgido: la histiocitosis cefálica benigna descrita por Gianotti y cols⁽¹⁴⁾ en 1971, el xantoma papular por Winkelmann⁽¹⁾ 1980, el xantogranuloma necrobiótico se describió en 1980 también por Kossard y Winkelmann⁽¹⁵⁾ a partir de la observación clínica de 8 pacientes, que presentaban lesiones en forma de grandes placas xantomatosas y nódulos subcutáneos asociados a paraproteinemia; las formas subcutáneas e intramuscular por Winkelmann y Oliver⁽¹⁶⁾ y Janney⁽¹⁷⁾ y cols. en 1989 y 1991, respectivamente: el tipo mononuclear de XGJ por Shapiro y cols⁽¹⁸⁾ en 1991; y el XGJ de células espinosas por Zelger⁽¹⁹⁾ y cols. en 1995.

PATOGÉNESIS.

El patrón básico de reacción histopatológica de las histiocitosis de células no Langerhans, es el observado en el xantogranuloma juvenil, en éste se observa un denso infiltrado bien circunscrito con dos tipos celulares: histiocitos y otros: el componente histiocítico comprende el 95% de todo el infiltrado

HISTIOCITOS MONONUCLEARES.

La célula principal en las HcnoL es el histiocito mononuclear que se puede expresar en cinco formas diferentes y en cantidades variables, frecuentemente con algunas características sobrepuestas entre los diferentes tipos celulares. Muchas de estas lesiones muestran células vacuoladas, similares en tamaño a los queratinocitos con un núcleo grande, redondo u oval, ocasionalmente arriñonado, uno a dos nucleolos prominentes y un citoplasma vacuolado mal definido sin presencia obvia de tejido conectivo.

El segundo tipo celular es similar al previamente descrito, excepto en que las células son a veces más grandes y muestran un citoplasma vacuolado finamente xantomatizado, con una membrana celular bien definida; estas células están separadas una de otras por un escaso tejido conectivo fibroso.

Una tercera variante totalmente diferente del tipo vacuolado, son células en forma de huso, muchas de éstas muestran un grado moderado de vacuolización con un patrón de disposición "estoriforme". el tejido conectivo observado en estos casos es discretamente mayor al del anterior.

Un cuarto tipo, son células "onduladas" con bordes angulados u ondulados, separadas unas de otras e inmersas en una delicada matriz fibrocolágena, que se denominan células oncocíticas .

El último tipo celular tiene un citoplasma escasamente granular, homogéneo, eosinofílico con un borde celular bien definido

En general no se observan mitosis, las células en forma de huso, vacuoladas y xantomizadas predominan en el xantogranuloma juvenil, las del tipo ondulado y oncocítico en el xantogranuloma del adulto.

CÉLULAS GIGANTES

Además de los histiocitos mononucleares se observan células gigantes bi, tri o multinucleadas en número variable; las variantes bi y trinucleadas forman parte de un espectro continuo en el desarrollo de células gigantes. Las verdaderas células de Touton se caracterizan por tener una corona de núcleos alrededor de un centro citoplásmico homogéneo y eosinofílico, al mismo tiempo que en la periferia muestran una xantomatización prominente, de esta manera, representan un patrón de reacción xantomatizado exagerado; de forma similar, las células gigantes con apariencia de "vidrio esmerilado" se encuentran siempre asociadas con histiocitos oncocíticos. Estas células

El segundo tipo celular es similar al previamente descrito, excepto en que las células son a veces más grandes y muestran un citoplasma vacuolado finamente xantomatizado, con una membrana celular bien definida; estas células están separadas una de otras por un escaso tejido conectivo fibroso.

Una tercera variante totalmente diferente del tipo vacuolado, son células en forma de huso, muchas de éstas muestran un grado moderado de vacuolización con un patrón de disposición "estoriforme", el tejido conectivo observado en estos casos es discretamente mayor al del anterior.

Un cuarto tipo, son células "onduladas" con bordes angulados u ondulados, separadas unas de otras e inmersas en una delicada matriz fibrocolágena, que se denominan células oncocíticas .

El último tipo celular tiene un citoplasma escasamente granular, homogéneo, eosinofílico con un borde celular bien definido

En general no se observan mitosis, las células en forma de huso, vacuoladas y xantomizadas predominan en el xantogranuloma juvenil, las del tipo ondulado y oncocítico en el xantogranuloma del adulto.

CÉLULAS GIGANTES

Además de los histiocitos mononucleares se observan células gigantes bi, tri o multinucleadas en número variable; las variantes bi y trinucleadas forman parte de un espectro continuo en el desarrollo de células gigantes. Las verdaderas células de Touton se caracterizan por tener una corona de núcleos alrededor de un centro citoplásmico homogéneo y eosinofílico, al mismo tiempo que en la periferia muestran una xantomatización prominente, de esta manera, representan un patrón de reacción xantomatizado exagerado; de forma similar, las células gigantes con apariencia de "vidrio esmerilado" se encuentran siempre asociadas con histiocitos oncocíticos. Estas células

gigantes tienen un citoplasma homogéneamente eosinofílico, vacuolado en algunas áreas, que en la parte central son transparentes (de ahí la apariencia de vidrio esmerilado). Un subtipo de estas células gigantes es 20 a 30 veces más grande que los histiocitos oncocíticos, de forma irregular con delicados procesos citoplasmáticos ondulados que frecuentemente muestran una distribución irregular de numerosos (más de 25) núcleos ovales ligeramente dentados, asimismo, en el caso de una distribución anular o en forma de media luna, estas células llegan a ser similares a las células gigantes tipo Langhans; en el caso de una distribución irregular se parece más a las células gigantes tipo cuerpo extraño.

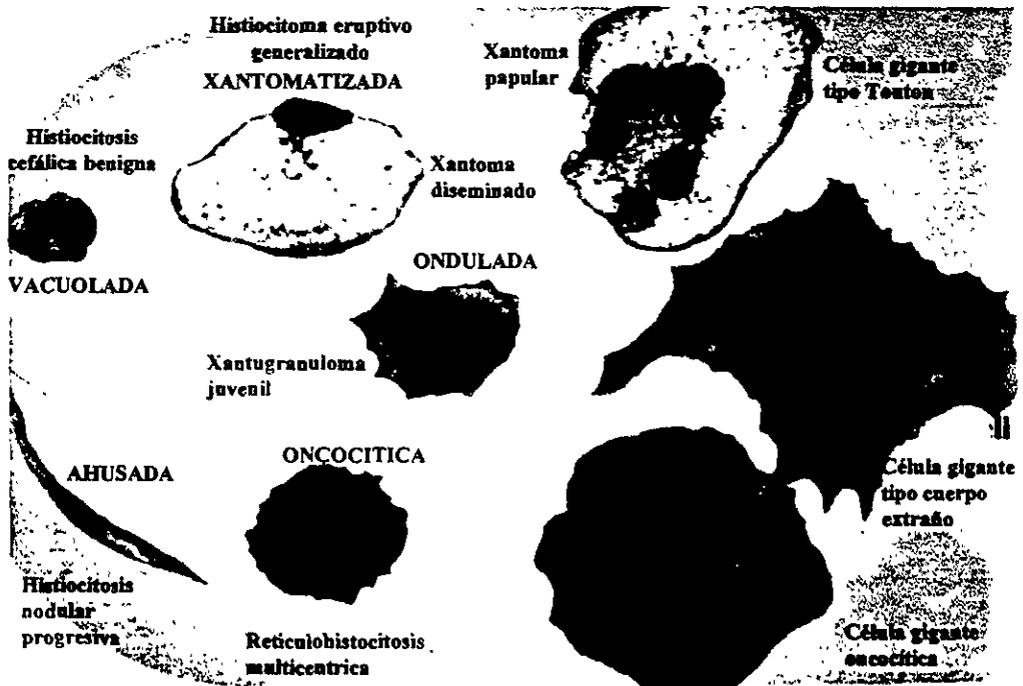
Las células de Touton son el tipo predominante de células gigantes en el XGJ, mientras que las otras variantes son más comunes en el XG del adulto.

El otro componente además de los histiocitos mono y multinucleares consiste en un grado variable de pequeños linfocitos, así como ocasionalmente polimorfonucleares, eosinófilos y/o células plasmáticas que se localizan perivascular y perilesionalmente.

Además del clásico patrón de reacción polimorfa visto en el XGJ y del adulto, también puede observarse características monomorfas en otras histiocitosis de células no Langerhans. En su mayor parte los histiocitos vacuolados constituyen el tipo mononuclear de XGJ, éstos rara vez se encuentran en lesiones únicas, pero sí en lesiones múltiples, en el último caso las variantes localizadas corresponden a histiocitosis cefálica benigna y las variantes generalizadas a histiocitoma eruptivo generalizado, las biopsias seriadas y secuenciales en algunos de estos pacientes en ocasiones revelan características típicas del XGJ clásico, indicando la evolución de las lesiones. Cuando los histiocitos xantomatizados son numerosos se relacionan con lesiones solitarias o múltiples de xantoma papular o casos raros de xantoma diseminado que también presenta algunos histiocitos ondulados típicos. Los histiocitos en forma de huso se observan en el xantogranuloma de células ahusadas y en histiocitosis nodular progresiva

La mayoría de las células oncocíticas se observan en el reticulohistiocitoma y en la reticulo histiocitosis multicéntrica.

Característicamente, los diferentes tipos de histiocitosis mononucleares están relacionados con su respectiva contraparte multinucleada, así como las células de Touton son características del xantogranuloma juvenil, xantoma papular o xantoma diseminado; las células con aspecto de vidrio esmerilado, Langhans y/o cuerpo extraño se observan en el reticulohistiocitoma y las primeras son características en la reticulohistiocitosis multicéntrica.



Esquema No 1. Tipos de histiocitos

Fuente: Zelger BW, et al. Non Langerhans Cell Histiocytoses. Am J. Dermatopathol 1996; 18:490-504

INMUNOHISTOQUÍMICA

Cada uno de los histiocitos mono y multinucleares muestran características inmunofenotípicas que aún no son diagnósticas, el marcador más confiable de las histiocitosis de células no Langerhans es el KiM1p, el cual se observa en niveles altos en todos los tipos de histiocitos mono y multinucleares; el KiM1p forma parte de la familia de marcadores CD68, reconociendo un epítipo más amplio que el resto de esta familia, así el KP1 (CD68) es positivo únicamente en histiocitos xantomatizados, ondulados y oncocíticos y en todas las células gigantes, pero negativo en la mayoría de los histiocitos vacuolados y en forma de huso. Otro marcador importante de histiocitos, HAM56 solo es negativo en la mayoría de los histiocitos en forma de huso, en cambio el MAC387 (antígeno L1) y el LeuM1 (CD15) son negativos en todas las células de las histiocitosis de células no Langerhans. Los resultados con marcadores para $\alpha 1$ - antitripsina y lisozima son variables y no están relacionadas con ningún tipo celular en particular.

La tinción para el factor XIIIa es también característica de estas histiocitosis, pero muestra una variación cíclica dependiente del tiempo: así, lesiones tempranas con histiocitos predominantemente vacuolados, es difusa y a la vez fuertemente positiva; en lesiones completamente desarrolladas con un perfil histiocítico mixto se llega a perder esta reactividad con una tinción débil en las partes centrales de la lesión; en estadios más tardíos donde se observan predominantemente histiocitos en forma de huso y una casi ausencia de los oncocíticos, así como, de todos los tipos de histiocitos multinucleados la tinción es negativa. En contraste otros marcadores de células dendríticas como QBEnd10 (CD34) es siempre negativo excepto para el endotelio vascular, tampoco hay inmunoreactividad para la proteína S-100 y LN3 (HLA-DR).

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

La ausencia de gránulos de Birbeck, pero la presencia de otros organelos no específicos tales como cuerpos en forma de coma, densos, laminados regularmente o mieloides o inclusiones citoplásmicas pleomórficas en grado variable es característico de las histiocitosis de células no Langerhans. Las variaciones en cuanto a estos hallazgos son atribuibles al tipo celular predominante; por ejemplo: las células vacuoladas se acompañan de cuerpos en forma de coma o partículas vermiformes y ocasionalmente por cuerpos densos y mieloides. Las células xantomatizadas así como las células gigantes tipo Touton se acompañan de cuerpos mieloides y gotitas de grasa; las células en forma de huso muestran frecuentemente núcleos elongados, ligeramente lobulados (así como todos los tipos de histiocitos) y se encuentran también un número moderado de varias estructuras citoplásmicas (excepto cuerpos en forma de coma) y un estroma con un discreto incremento en las fibras colágenas y las células onduladas muestran una cantidad moderada de cuerpos densos y mieloides. mientras que las células oncocíticas y células gigantes con apariencia de vidrio esmerilado o Langerhans y las de tipo cuerpo extraño exhiben numerosas inclusiones citoplásmicas pleomórficas y cuerpos mieloides ⁽⁴⁾

CUADRO CLÍNICO

Las HcnoL casi siempre ocurren en personas por lo demás sanas y el cuadro clínico y las características histológicas no indican un proceso destructivo progresivo. Las distintas erupciones cutáneas de las HcnoL tienen características clínicas e histológicas bien diferenciadas que llevan a identificarlas como entidades separadas. Es característico que en algunas entidades se observen lesiones en mucosas, en estas entidades es típica la autorresolución de las lesiones cutáneas como se observa en varios padecimientos especialmente xantogranuloma juvenil, xantoma diseminado e histiocitoma eruptivo generalizado⁽⁵⁾.

XANTOGRANULOMA JUVENIL.

DEFINICIÓN

El xantogranuloma juvenil es una enfermedad benigna, de curación espontánea, caracterizada por lesiones múltiples o solitarias amarillo-rojizas que se presentan en piel y ocasionalmente en otros órganos, es la Hcnol más frecuente⁽²⁰⁾

HISTORIA

El primer caso de xantogranuloma juvenil (XGJ) fue reportado por Adamson⁽⁷⁾ en 1905, quien lo denominó xantoma congénito múltiple, Mc Donagh describió un caso más en 1909⁽²¹⁾ y una serie de 5 casos en 1912⁽⁸⁾ considerando este desorden de origen endotelial y acuñó el término de nevoxantoendotelioma. En 1936, Seneary y Caro⁽²²⁾ reconocieron acertadamente la naturaleza xantomatosa de estas lesiones y sugirieron denominarla "Xantoma juvenil", apoyando la propuesta que hizo Artz⁽²³⁾ en 1919; Helwig y Hackney⁽¹¹⁾ demostraron que estas lesiones no tienen relación con células névicas o endoteliales y propusieron el término de xantogranuloma juvenil en base a los hallazgos histológicos de histiocitos cargados de lípidos y células gigantes, en 1937, Lamb y Lain⁽²⁴⁾ reportaron el primer caso de XGJ con involucro pulmonar aunque no se realizaron biopsias de las lesiones, desde entonces, han habido varios reportes con comprobación con biopsia de XGJ en sitios extracutáneos, la afección ocular fue observada por primera vez por Blank, Eglick y Beerman⁽²⁵⁾ en 1949. Crocker describió un niño con una "pequeña pápula amarilla", en paladar duro en 1951⁽²⁶⁾ pero el primer caso de XGJ intraoral no fue documentado sino hasta 1974⁽²⁷⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

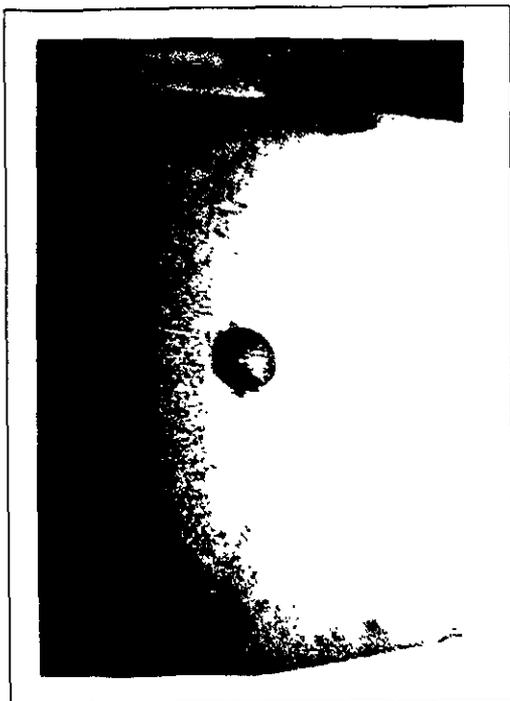
El XGJ es la forma más común de HcnL, su incidencia real se desconoce, pero puede ser más alta de lo que se supone ya que, en ocasiones puede presentarse como una sola lesión que se llega a confundir con un nevo.

Aunque la enfermedad ocurre generalmente en niños, los adultos también pueden verse afectados, en los niños, predomina en el sexo masculino con una razón de 1.5^(1,28), sin embargo en los adultos no existe una predilección por sexo⁽²⁹⁾. El XGJ puede afectar a todas las razas, pero se han reportado pocos pacientes negros con XGJ en la literatura inglesa. En una serie de XGJ encontramos que ocurre 10 veces más en personas blancas que en negras⁽³⁰⁾. La mayoría de los casos se presentan en etapas tempranas de la vida, de 5 a 17% de los XGJ se presentan al nacimiento^(11,28) y 40 a 70% durante los primeros cinco años de vida⁽³¹⁾; sin embargo, no obstante el término de xantogranuloma juvenil, la presentación durante la edad adulta es posible, con un pico de incidencia entre los 20 y 30 años de edad. El paciente más viejo que se ha reportado es de 80 años de edad. No se conocen casos familiares^(14,31).

HALLAZGOS CLÍNICOS.

El XGJ es una lesión oval o redonda, bien delimitada, firme y a la vez elástica cuyo tamaño varía de 0.5 a 2.0 cms de diámetro, en estadios tempranos de color rosa a rojo con un tinte amarillento, pero con el tiempo adquiere un color amarillo - café y puede desarrollar ocasionalmente telangiectasias en su superficie. El inicio es abrupto, pero nuevas lesiones pueden aparecer por años⁽³²⁾, el xantogranuloma generalmente es asintomático, la ulceración y sangrado son raros pero pueden ocurrir ocasionalmente^(33,34); Gianotti distingue 2 variantes clínicas de XGJ dependiendo del tamaño y número de lesiones: la forma nodular pequeña y la gigante. La primera se caracteriza por numerosas lesiones en forma de cúpula de 2 a 5 mm de diámetro y la otra por una o algunas lesiones que miden de 10 a 20 mm. de

diámetro, frecuentemente ambos tipos de lesiones coexisten⁽³⁵⁾, las lesiones solitarias se encuentran en 60 a 82% de los pacientes⁽³¹⁾, tanto en las formas del niño como del adulto la localización más común es la cabeza y el cuello seguidos del tórax, extremidades superiores e inferiores.



*Foto No. 1 Forma micronodular de XGJ

*Foto No. 2 Forma macronodular de XGJ

La afección de mucosa oral es excepcional⁽²⁷⁾, el XGJ oral se presenta como lesión solitaria de 2 a 15 mm de diámetro, bien definida, solitaria, amarilla, elástica que puede ulcerarse y sangrar, la cara lateral de la lengua y la línea media de paladar duro son los sitios más comunes de afección^(36,37), generalmente se desarrolla a los 3 años de edad⁽³⁸⁾ existe un solo caso reportado de múltiples lesiones orales en el cual había también lesiones cutáneas⁽³⁹⁾ el XGJ oral congénito ha sido documentado en una sola ocasión⁽³⁸⁾

ASPECTOS CLÍNICOS INUSUALES DE XGJ.

La forma, localización, distribución y tamaño de las lesiones pueden variar mucho, resultando en formas clínicas inusuales de XGJ, se han descrito pacientes con lesiones hiperqueratóticas y lesiones pediculadas⁽⁴⁰⁾; aunque la cabeza, el cuello y el tronco son los sitios más comúnmente afectados, las lesiones pueden aparecer en cualquier topografía sitio de la superficie corporal incluyendo el área subungueal, pene, piel adyacente al clítoris, párpados, escroto, labios, palmas, plantas y dedos. En la forma gigante o macronodular de XGJ, el tumor mide más de 2 cms, la lesión más grande que se ha reportado fue de 10x5 cms y se localizó en la ingle⁽⁴¹⁾, la variante gigante también se observa en la escápula, hombro, tronco, fosa antecubital, piel cabelluda, muslo, párpados, nariz (semejando la nariz hemangiomas de Cyrano) y mano. Se han descrito XGJs gigantes, múltiples y congénitos, otros hechos clínicos rarísimos, incluyen la presentación del XGJ como una erupción liquenoide generalizada, reticulada y maculopapular llamada también forma en racimo de XGJ⁽⁴²⁾.

La frecuencia de afección de XGJ en tejidos blandos profundos se estima en un 5%, las características clínicas consisten en una lesión bien delimitada, blanda que no afecta a la piel. Las formas subcutáneas de XGJ se presentan en mano, cuello, tejido paravertebral, tórax posterior, piel cabelluda y frente, las lesiones son asintomáticas a menos que el tamaño de la lesión produzca incapacidad funcional^(17,43)

AFECCIÓN EXTRACUTÁNEA.

El ojo es el sitio más afectado, en un estudio reciente, la incidencia de la afección ocular en pacientes con XGJ cutáneo fue estimada en 0.3 a 0.5%, en contraste, por lo menos 41% de los pacientes con afección ocular tuvieron lesiones cutáneas y estas fueron múltiples, en más del 45% de pacientes con lesiones cutáneas coexistentes de XGJ, las lesiones se desarrollaron después de presentarse en el ojo, pero también pueden presentarse antes o

simultáneamente. La afección ocular ocurre durante los 2 primeros años de vida, pero el inicio en la edad adulta también es posible⁽⁴⁴⁾

La mayoría de los XGJ afectan el iris, Sanders⁽³⁰⁾ describió una serie de 20 pacientes con afección ocular y todos tuvieron lesiones en el iris, Zimmerman⁽⁴⁵⁾ también reportó un estudio de 52 pacientes con afección ocular, estableciendo únicamente un 63% de afección en el iris y además afección de uvea, el XGJ uveal generalmente se presenta con una o más de las siguientes características:

- Como un tumor en iris difuso o localizado
- Glaucoma unilateral
- Hifema espontáneo
- Eritema con signos de uveitis
- Heterocromía congénita o adquirida

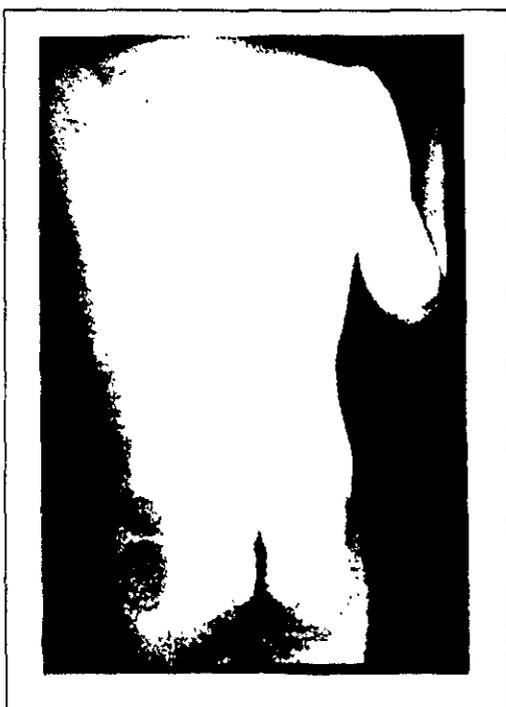
El párpado es el segundo sitio más afectado, la afección orbital es muy rara y ocurre principalmente durante el periodo perinatal, por lo que, es necesario considerar la presencia de un XGJ en un infante con exoftalmos unilateral, el XGJ ocular bilateral es excepcional^(46,47).

Reportes previos de pacientes con XGJ extracutáneos, indican el pulmón como la topografía más frecuente después del ojo, seguido por el hígado^(11,48), en radiografías de XGJ pulmonares se observan múltiples opacidades homogéneas, circulares que semejan metástasis, la hepatomegalia es característica cuando el hígado se ve afectado. Otros sitios raros de localización de XGJ extracutáneo son pericardio, miocardio, bazo, riñón retroperitoneo, SNC, gónadas, glándula suprarrenal, huesos y laringe⁽⁴⁹⁾, todos los pacientes con afección visceral, tienen lesiones cutáneas, las cuales aparecen antes o concurrentemente con las alteraciones sistémicas. Los síntomas de tumores viscerales son aquellos que se derivan de un efecto de masa, como la disnea, convulsiones o parálisis de nervios periféricos⁽⁴⁸⁾. Debido a que muchos pacientes con afección visceral tienen lesiones cutáneas, el diagnóstico de los tumores sistémicos es generalmente fácil de hacer, sin embargo puede volverse difícil en aquellos casos donde no hay lesiones cutáneas.

ENFERMEDADES ASOCIADAS.

A diferencia de otros desórdenes xantomatosos, el XGJ no se asocia a anomalías metabólicas, hiperlipemia o diabetes insípida.

La asociación entre XGJ y anomalías pigmentarias fué sugerida principalmente en 1960 por Marten y Sarkany⁽⁵⁰⁾ aunque existen reportes previos describiendo la coexistencia de manchas café con leche y XGJ, desde entonces se han reportado varios pacientes con XGJ, manchas café con leche e historia familiar de NF tipo 1⁽⁵¹⁾. En resumen, algunos autores encontraron una alta prevalencia de epilepsia en pacientes con XGJ y manchas café con leche. Otra asociación bien documentada es la de XGJ y leucemia en niños ("xantoleucemia") siendo la variedad más frecuente la Leucemia mielógena crónica juvenil (LMCJ). En la mayoría de los pacientes, los XGJ anteceden o se presentan al mismo tiempo que la leucemia se diagnostica, las lesiones de XGJ en niños con leucemia generalmente son múltiples, aunque ocasionalmente pueden ser solitarias⁽⁵²⁾. La afección ocular en pacientes con NF1 o LMCJ⁽⁵³⁾ o ambas ha sido reportada, pero no ha habido afección visceral.



*Foto No.3 Paciente con XGJ
y Neurofibromatosis tipo 1
(Manchas café con leche)

La asociación entre XGJ y leucemia es de interés en vista de que se conoce bien la relación entre NF1 y leucemia también en niños, especialmente LMCJ, de hecho existen varios reportes de casos con la triple asociación de NF1, LMCJ y XGJ. En la revisión más reciente de la literatura, se observó que esta triple asociación fue 30 a 40 veces más alta de lo esperado y que los niños con NF1 y XGJ tenían un riesgo 20 a 32 veces más alto de padecer LMCJ que los pacientes que tienen NF1 y no tienen XGJ. Estos hallazgos indican que el XGJ en niños con NF1 debe alertar al médico de la probabilidad que tienen de desarrollar LMCJ.

En este estudio, la prevalencia de historia familiar de NF1 fue más alta en pacientes que tenían también LMCJ, sugiriendo que este puede ser un factor de riesgo para desarrollar LMCJ. Se observó una gran predilección por el sexo masculino en niños con NF1, LMCJ y XGJ, lo cual refleja el predominio en este sexo tanto de XGJ como LMCJ, el diagnóstico definitivo de NF1 en pacientes con LMCJ es difícil de hacer por el inicio y muerte temprana de estos pacientes, cuando las manchas café con leche son la única manifestación de esta enfermedad.

La leucemia linfoblástica aguda con o sin NF1, leucemia monocítica, reticulosis histiomonocítica y leucemia mielocítica juvenil se han asociado a XGJ. Otras condiciones coexistentes con XGJ son urticaria pigmentosa, enfermedad de Niemann-Pick e infección por CMV, aunque la existencia de una asociación real es dudosa⁽⁵⁴⁾.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS.

El XGJ se caracteriza histológicamente por un denso infiltrado histiocítico, bien delimitado, no encapsulado, en dermis papilar o bien en dermis papilar y reticular. La invasión a tejido celular subcutáneo, fascia y músculo ocurre en 38% de los casos^(17,41). La epidermis y los anexos generalmente se encuentran respetados, pero la proliferación tumoral puede adelgazar a la epidermis y eventualmente ulcerarla⁽³⁷⁾. La invasión dérmica con daño a los

anexos ocurre en algunos casos⁽³¹⁾, el infiltrado celular incluye en diferentes proporciones histiocitos, células gigantes, células de Touton, eosinófilos y neutrófilos, y un número importante de mastocitos^(27,55); la morfología del infiltrado varía con la evolución clínica de la lesión. En estadios tempranos, los histiocitos con un grado pequeño de lipidización están entremezclados con un escaso infiltrado inflamatorio presentando un citoplasma homogéneo amofílico o eosinofílico que reacciona con tinciones para grasa⁽⁵⁶⁾.

En lesiones más antiguas, los histiocitos tienen un citoplasma vacuolado, espumoso y xantomatoso, con más células inflamatorias, células gigantes y células de Touton, las células de Touton que muestran la típica "corona de núcleos" rodeada por citoplasma espumoso son característica, aunque no específicas y pueden estar ausentes⁽¹⁸⁾. En las lesiones en regresión, se observa proliferación fibroblástica y fibrosis. No se han encontrado diferencias histológicas significativas entre las formas juvenil y del adulto.

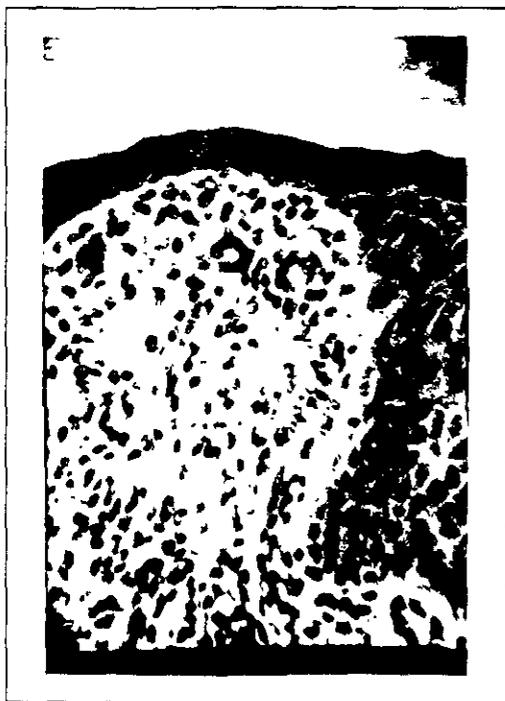
Ultraestructuralmente, los histiocitos de lesiones tempranas tienen un núcleo irregular, varios pseudópodos, estructuras lisosomales y cuerpos densos, se observan ocasionalmente racimos de cuerpos en forma de coma, pero los gránulos de Birbeck están ausentes. En lesiones más antiguas, gotitas de lípidos no limitadas por una membrana son observadas en el citoplasma, no se observan atipias celulares y sólo algunas mitosis. Las células de Touton maduras tienen relativamente pocas vacuolas lipídicas y el núcleo está interconectado por delgados puentes de material nuclear.

A diferencia de ciertos tipos de xantomas eruptivos, no existen gotas lipídicas en las células endoteliales, aunque ocasionalmente pueden estar presentes en los pericitos, en las células musculares lisas de las arterias y los músculos erectores del pelo; sin embargo, el endotelio vascular puede estar engrosado en forma importante, algunas veces hasta el punto de ocluir la luz del vaso^(2,27,56).

Los hallazgos inmunohistoquímicos son importantes porque los distintos marcadores pueden ayudar a establecer el diagnóstico de variantes atípicas de XGJ de otras formas de histiocitosis de células no Langerhans, Langerhans y lesiones fibrocíticas. Los histiocitos

proliferantes del XGJ son negativos para la proteínas S-100 y Mac-387 y positivos para HAM 56, HHF 35P KPL, KIM1, vimentina y Factor XIII a ⁽⁴¹⁾

Otros marcadores celulares tales como lizosima, antitripsina, antiquimiotripsina y aglutinina de cacahuete no muestran resultados contundentes. El marcador OKT6 (CD1) ha sido considerado un marcador específico para células de Langerhans pero se ha reportado un caso de XGJ con positividad para este marcador⁽⁵⁷⁾.



*Foto No.4 Infiltrado histiocítico característico de XGJ



*Foto No.5 Células de Touton.

PATOGÉNESIS.

Varios autores creen que el XGJ es una respuesta granulomatosa reactiva a un estímulo desconocido, aunque este postulado no ha sido comprobado, los estímulos físicos, e infecciosos se han considerado como probables desencadenantes ^(31,41,55,58).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

En el diagnóstico diferencial de XGJ, deben ser consideradas varias patologías con características clínicas y/o histológicas similares, las lesiones nodulares de HcnL pueden mostrar características clínicas similares pero se pueden diferenciar por hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales⁽⁵⁶⁾.

La histiocitosis cefálica benigna (HCB) es casi imposible de diferenciar histológicamente de formas tempranas de XGJ y algunos autores consideran a ésta como parte del espectro de XGJ, los cuerpos en forma de coma y vesículas vistas en la ME que inicialmente se pensaba eran característicos de HCB, se han observado también en varias alteraciones histiocíticas incluyendo XGJ^(34,59). Las lesiones cutáneas pueden ser similares a la forma micronodular de XGJ, sin embargo en la HCB las lesiones son aplanadas (semejando verrugas planas), sobre todo en la cabeza y cuello, afecta a niños pequeños y no afecta mucosas. El histiocitoma eruptivo generalizado afecta principalmente a adultos, histológicamente no es granulomatoso y no muestra lipidización celular, los cuerpos vermiformes se observan ocasionalmente a la ME. El xantoma papular es una xantomatosis papular cutánea, normolipémica, distinguible de XGJ únicamente por los hallazgos histológicos porque no existe una fase histiocítica primitiva, los hallazgos ultraestructurales y la evolución clínica ayudan a diferenciarlo del XGJ maduro. El xantoma disseminado afecta principalmente a adultos y se asocia con diabetes insípida en algunos pacientes, la afectación a mucosas es característica, las lesiones tienden a agruparse en placas y no hay lesiones viscerales. El xantoma tuberoso aparece únicamente

en estado hiperlipémicos y se localizan en codos, nalgas y rodillas, el examen histológico muestra una mayor proliferación uniforme de células con un citoplasma espumoso^(1, 2). En el mastocitoma solitario, la lesión llega a ser urticarial después de frotarla y contiene abundantes mastocitos en dermis. El nevo de Spitz puede ser clínicamente idéntico a estadios tempranos de XGJ, pero la presencia de células ahusadas y epitelioides en el estudio histológico es característica. La diferenciación histopatológica del XGJ del dermatofibroma con lipidización puede ser difícil, sin embargo puede realizarse⁽⁵⁶⁾.

Las formas clínicas atípicas generalmente se diagnostican después del estudio histológico. Existen lesiones que clínicamente parecen dermatofibromas, calcinosis cutis, queloides, tumores de anexos, granuloma piógeno, xantomas, quistes o queratoacantomas el diagnóstico en estos casos debe hacerse también por histopatología⁽³¹⁾. El XGJ localizado en tejidos profundos puede semejar tumores malignos tales como rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno, la ausencia de atipia celular, mitosis numerosas y pleomorfismo en el estudio histopatológico del tumor excluye la malignidad.

El diagnóstico clínico de una masa ocular es difícil de hacer y generalmente se basa en datos estadísticos, considerando que es el tumor más frecuentemente encontrado en ese sitio. El estudio histopatológico es necesario para confirmar la naturaleza del proceso neoplásico⁽⁶⁰⁾.

Los XGJ viscerales pueden semejar cualquier tipo de masa maligna o benigna, sin embargo, debido a que varios pacientes tienen también lesiones cutáneas el diagnóstico puede no ser problema.

PRONÓSTICO.

El XGJ es una condición benigna que aparece en personas por lo demás sanas, éste generalmente se resuelve en forma espontánea, en un periodo de 3 a 6 años, en más del

48%, permanece un área de hiperpigmentación, atrofia discreta o anetoderma. Se ha observado la recurrencia posterior a la excisión parcial o completa de lesiones cutáneas, en adultos no siempre hay resolución espontánea, la involución espontánea de las lesiones orales también es rara.

Cuando existe afección intraocular el riesgo de complicaciones es alto, la principal complicación concierne a las lesiones uveales, las cuales pueden invadir el ángulo y producir hifema y glaucoma incontrolable, aunque la afección posterior es rara; cuando ocupa mucho espacio puede llegar a producir obliteración de la vena y/o arteria retinal central con separación de la retina y ceguera consecuentemente^(30,45 61).

Las lesiones extracutáneas también presentan remisión espontánea similar a la de las lesiones en piel, las implicaciones para los pacientes dependen de la severidad de la disfunción visceral de una masa que histológicamente es benigna. Existe un caso de evolución fatal en un niño con múltiples xantogranulomas cutáneos y en el SNC pero no hubo confirmación histopatológica de las lesiones cerebrales⁽⁶²⁾.

TRATAMIENTO

No se requiere tratamiento ya que es una enfermedad de naturaleza autolimitada, aunque a pesar de esto a algunos pacientes se les llegan a extirpar lesiones bien para hacer el diagnóstico o por razones cosméticas^(38,41); sin embargo, la recurrencia después de la excisión completa o incompleta de la lesión ha sido reportada⁽³⁶⁾. En cambio, en lesiones uveales es necesario ofrecer un tratamiento temprano, antes de que haya complicaciones como glaucoma secundario y hemorragia de la cámara anterior, en estos casos el uso de esteroides tópicos, intralesionales y sistémicos está indicado con resultados exitosos. Asimismo, dosis bajas de radioterapia no cataratogénica pueden ser consideradas cuando los esteroides no pueden ser utilizados o no hay mejoría. El tratamiento quirúrgico se llega a requerir si existe hifema o glaucoma⁽⁶¹⁾.

Las lesiones extracutáneas no necesitan ser tratadas a menos que su localización interfiera con funciones vitales. Se utilizan ocasionalmente quimioterapia, radioterapia, dosis altas de corticoesteroides y ciclosporina, es difícil de evaluar la respuesta a estos tratamientos por la posibilidad que existe de involución espontánea, debido a la naturaleza benigna de la enfermedad la terapia excisional agresiva usada en el pasado no está justificada y es más recomendable un manejo conservador⁽⁴⁰⁾

ABORDAJE DEL PACIENTE.

En términos generales, es necesario evaluar individualmente a cada paciente para decidir su manejo.

El diagnóstico clínico de un XGJ solitario cutáneo es fácil de hacer y generalmente no es necesario realizar biopsia, sin embargo, cuando existen múltiples lesiones cutáneas la biopsia se puede requerir para excluir otros desórdenes, efectuar una revisión clínica completa para detectar afección extracutánea; por la asociación que se ha observado de XGJ y NFI es necesario realizar un examen detallado de la piel de los pacientes y una buena historia familiar también. La necesidad de realizar rutinariamente un examen ocular a todos los pacientes con XGJ es controversial, ya que la afección ocular en pacientes con XGJ cutáneo es de 0.3 a 0.4%, el examen ocular rutinario no está indicado, aunque existe un grupo de alto riesgo que comprende pacientes menores de 2 años y que tienen lesiones múltiples en quienes si es necesario enviarlos al oftalmólogo, si en la revisión no se detecta nada, está justificado repetirla cada 6 meses hasta los 2 años de edad.

Los exámenes hematológicos y metabólicos no están indicados, la búsqueda de lesiones viscerales no es necesaria porque éstas comúnmente permanecen asintomáticas y no requieren tratamiento. En los pacientes con manchas café con leche y XGJ el médico debe estar alerta por el incremento del riesgo de leucemia, especialmente si el paciente es masculino y tiene historia familiar de NFI ⁽⁴⁰⁾.

HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA

DEFINICIÓN

La histiocitosis cefálica benigna es una histiocitosis de células no Langerhans, que afecta únicamente a la piel, autorresolutiva, que se presenta en la cabeza especialmente en cara. Fue descrita en 1971 por Gianotti y cols.⁽¹⁴⁾ quien la llamó "histiocitosis con cuerpos intracitoplásmicos vermiformes" por la presencia de tales partículas en el citoplasma, fué entonces que debido a la características clínicas de la enfermedad se sugirió mejor el nombre de histiocitosis cefálica benigna.

En los Estados Unidos, los primeros dos casos observados fueron reportados por Barsky y cols.⁽⁶³⁾ en 1984 y Eisemberg y cols.⁽⁶⁴⁾ en 1985.

INCIDENCIA

La enfermedad es muy rara, desde 1971 alrededor de 20 casos se han reportado⁽⁶⁵⁾. Afecta igualmente a hombres como a mujeres, la edad de inicio es entre los 5 y 34 meses (con una media de 13.5).

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones inician como una erupción papulonodular de color amarillo-rojizo, de 2 a 3 mm, que generalmente aparecen primero en la parte superior de la cara, nuevas lesiones aparecen posteriormente en piel cabelluda, orejas y cuello y algunas en hombros y brazos, no hay afección sistémica.



****Foto No.6** Lesiones características de histiocitosis cefálica benigna, en su topografía habitual, cara.

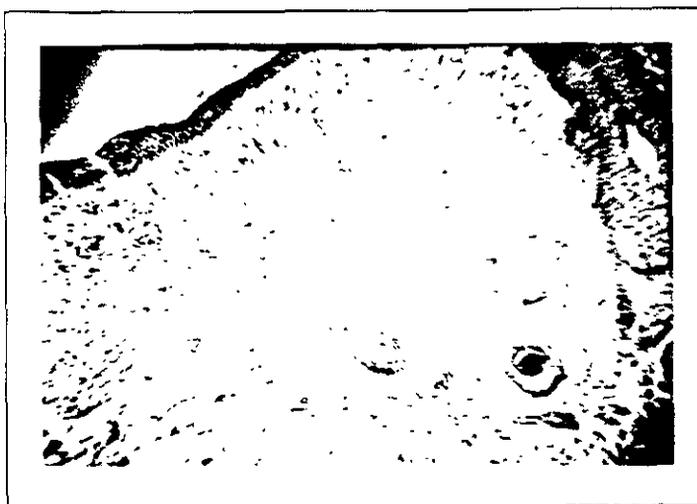
HISTOLOGÍA

El exámen histológico muestra un infiltrado dérmico, compuesto de histiocitos con núcleo pleomórfico y citoplasma brillante. No se observan lípidos y mucopolisacáridos en los histiocitos, ocasionalmente se llegan a observar linfocitos, pero son más comunes en lesiones antiguas con unas pocas células gigantes.⁽⁶⁵⁾

Las tinciones para S-100 y CD1 han sido reportadas como negativas, aunque no existen estudios significativos.

La microscopía electrónica⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ revela 2 tipos de vesículas en el citoplasma: vesículas de 100 nm o más grandes relacionadas con endocitosis y vesículas de 60 a 70 nm derivadas del aparato de Golgi, la función de estas vesículas comprende salida de proteínas, transporte de enzimas y reciclaje de la membrana. Cerca del 20% de los histiocitos tienen cuerpos en forma de coma y cuerpos vermiformes, formados por 2 membranas electrodensas de 6 nm separadas por un espacio de 8 nm, la función de estos cuerpos es aún desconocida. En áreas con un infiltrado denso, se observan uniones parecidas a los desmosomas que pueden

encontrarse entre 2 histiocitos. Los cuerpos en forma de coma pueden observarse también en otras enfermedades tales como histiocitosis X, reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva, XGJ e histiocitoma eruptivo.



* Foto No. 7 Imagen histológica de histiocitosis cefálica benigna (aumento 10X)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La HCB debe diferenciarse del XGJ (particularmente el tipo micronodular), en el cual los nódulos son pleomórficos y no están limitados a cabeza y cuello, la histología muestra células espumosas y gigantes multinucleadas. También debe diferenciarse del tipo nodular de mastocitosis aunque de ésta se distingue fácilmente por el eritema que presentan las lesiones después de ser friccionadas y por la presencia de mastocitos al examen histológico.

Del histiocitoma eruptivo generalizado es distinguible por la edad de inicio, ya que éste se presenta en adultos y afecta otras topografías. El xantoma papular se distingue porque las lesiones están generalizadas e histológicamente se observan células espumosas y células gigantes tipo Touton.

De las histiocitosis X, especialmente la enfermedad de Hand Shüller- Christian se diferencia por que en ésta, las lesiones se extienden a cabeza y tronco y en el estudio histopatológico la tinción para la proteína S-100 y la microscopía electrónica confirman el diagnóstico.⁽⁶⁶⁾

CURSO Y PRONÓSTICO

La regresión espontánea de las lesiones ocurre 8 meses a 4 años después de su inicio, inicia característicamente con las primeras lesiones que aparecieron, las cuales inicialmente se aplanan y después de un corto período de hiperpigmentación desaparecen sin dejar cicatriz, tanto el desarrollo físico como mental de los pacientes es normal.

XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO

El Xantogranuloma necrobiótico (XN) es un proceso raro que fué descrito inicialmente por Kossard y Winkelmann en 1980, a partir de la observación clínica de 8 pacientes que presentaban lesiones en forma de amplias placas xantomatosas y nódulos subcutáneos asociadas a paraproteinemia; estos mismos autores establecieron los criterios diagnósticos de esta enfermedad ⁽¹⁵⁾. En 1988, Finan y Winkelmann reúnen los 22 casos descritos en la literatura y establecen las asociaciones observadas hasta ese momento ⁽⁶⁷⁾, desde entonces, se han descrito numerosos casos con múltiples peculiaridades que han permitido una caracterización cada vez más completa del cuadro.

El xantogranuloma necrobiótico es un trastorno poco frecuente, clasificado dentro de las histiocitosis de células no Langerhans ⁽⁶⁸⁾. Se asocia frecuentemente a paraproteinemia, sobre todo del tipo IgG de cadenas Kappa ⁽⁶⁹⁾, también puede asociarse a mieloma y otros procesos linfoproliferativos ⁽⁷⁰⁾, en raras ocasiones la paraproteinemia puede ser de otro tipo, por ejemplo de IgA o incluso puede no presentarse. Constituye una xantomatosis inflamatoria, que conduce a la destrucción de la dermis y el tejido celular subcutáneo ⁽⁶⁹⁾, las lesiones se localizan fundamentalmente en la cara (sobre todo en la región periorbitaria) y con menor frecuencia en el tronco y extremidades ⁽⁷¹⁾, aunque afecta principalmente la piel y al sistema reticuloendotelial, puede afectar mucosas, pulmón o miocardio ⁽⁷²⁾.

Kossard y Winkelmann definen sus características básicas: ⁽¹⁵⁾

- Múltiples nódulos subcutáneos y placas violáceas induradas, con un borde inflamatorio y cambios xantomatosos centrales con telangiectasias, atrofia y ulceración
- Necrobiosis, agregados de cristales de colesterol y granulomas inflamatorios que contienen histiocitos, células espumosas y macrófagos con abundantes células multinucleadas gigantes en dermis reticular y tejido celular subcutáneo.
- Paraproteinemia.

ETIOPATOGENIA

Se ha especulado sobre el papel que desempeñarían la alteración de los histiocitos, por un lado y los linfocitos y plasmocitos por otro, así como la influencia de los inmunocomplejos. Kossard y Winkelmann sostienen que la interacción de las paraproteínas y lipoproteínas alterarían el metabolismo histiocítico, promoviendo la xantomatización y alterando la reactivación celular ^(15,68). Venencie y cols sugieren que la paraproteinemia es un proceso primario y que el XN representa una proliferación secundaria de los macrófagos, los cuales tienen receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas ^(68,73). De esta manera, las inmunoglobulinas y lípidos séricos se depositarían en la piel provocando una reacción de células gigantes a cuerpo extraño.

CUADRO CLINICO.

Predomina entre la cuarta y séptima décadas de la vida, siendo más frecuente en las mujeres ⁽⁶⁸⁾, se caracteriza por lesiones de aspecto papular, nódulos y placas de consistencia firme, a menudo ulceradas, con un tinte amarillento eritematoso o violáceo con telangiectasias centrales, habitualmente asintomáticas ^(15,68,74), se localizan preferentemente en cara (región periorbitaria), tronco y porción proximal de las extremidades ⁽⁶⁸⁾, a pesar de que se han descrito formas sin afectación periorbitaria ⁽⁷¹⁾, su tamaño varía entre 0.3 y 25 cms. y con frecuencia, las lesiones muestran atrofia central, presentan una clara tendencia a la ulceración y suelen dar lugar a la formación de cicatrices, se encuentran linfadenopatías y hepatoesplenomegalia ^(68,69,75). Rara vez puede afectar a las mucosas como la oral o la respiratoria, dando diferentes manifestaciones, cuando hay afección extracutánea, es sobre todo a ojo, manifestándose como epiescleritis, iritis, queratitis, ulceración y ectropion. otros órganos que también pueden verse afectados son miocardio, hígado, pulmón, vías respiratorias y riñón. ^(68,70,72,75)



*Foto No. 8 Lesiones periorbitarias en un paciente con Xantogranuloma necrobiótico.

OTROS HALLAZGOS

Se puede encontrar un aumento de la VSG con leucopenia, neutropenia, crioglobulinemia e hiperlipemia ⁽⁶⁸⁾, otro dato relativamente frecuente en estos pacientes es la presencia de intolerancia a la glucosa, además se ha descrito disminución del complemento sérico total. Se debe realizar una electroforesis de proteínas debido a la asociación de paraproteinemia. Conviene llevar a cabo también gamagrafías óseas y punción esternal para el estudio de la celularidad de la médula ósea.

HISTOLOGÍA.

Se observa un denso infiltrado en dermis superior y media, constituido fundamentalmente por histiocitos, en algunas zonas células gigantes tipo Touton, células espumosas y células gigantes tipo cuerpo extraño, este infiltrado se asocia con la presencia de amplias bandas de

necrobiosis, dentro de estas áreas de necrobiosis se observa con frecuencia, cristales de colesterol, rodeados de histiocitos y células multinucleadas gigantes, simulando un granuloma^(15 68,69). En ocasiones puede observarse eliminación transepitelial de los cristales de colesterol⁽⁶⁷⁾, con tinción de Giemsa, se observa una disminución de fibras elásticas dentro de las zonas de necrosis, en ocasiones, se llegan a encontrar nódulos linfoides con centros germinativos y focos de células plasmáticas. En los vasos aparecen formaciones granulomatosas que reemplazan a la adventicia y, a veces, a la muscular, con frecuencia encontramos proliferación endotelial y capilar, no existen datos suficientes para hablar de una verdadera vasculitis. Con inmunofluorescencia se pueden identificar depósitos de IgM, C3 y fibrina en la pared vascular y de IgM en la muscular⁽⁶⁷⁾.

Para Finan y Winkelmann se trata de un granuloma de células T, encontrándose un claro aumento de células T helper y en menor proporción de células T citotóxicas y supresoras⁽⁶⁷⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial del XN debe hacerse con las siguientes entidades:

- Xantogranuloma juvenil.
- Xantomas planos diseminados.
- Necrobiosis lipoídica.
- Xantogranulomatosis subcutánea.
- Enfermedad de Redheim-Chester.
- Granuloma anular.
- Amiloidosis.
- Paniculitis lúpica.
- Eritema elevatum diutinum.
- Reticulohistiocitosis multicéntrica.

TRATAMIENTO.

Desde el punto de vista terapéutico, destacan los citostáticos a dosis bajas, solos o asociados a otros fármacos. Se ha utilizado el clorambucil a dosis de 2 a 4mg/día en varios ciclos, también se ha utilizado mostaza nitrogenada, ciclosfosfamida, azatioprina y vincristina ^(69,71,75), el metotrexate no ha dado buenos resultados, el fármaco que parece tener mejores resultados en el mieloma asociado a estos casos es el melfalán; también se ha demostrado el efecto benéfico de los esteroides sistémicos, sobre todo asociados a citostáticos, la extirpación local de las lesiones puede ser útil en algunas ocasiones, sin embargo las recidivas son frecuentes, la radioterapia se ha mostrado útil en el tratamiento de las lesiones periorbitarias, algunos autores han empleado con éxito la plasmaféresis y se ha propuesto el uso de antibióticos con resultados variables.

PRONOSTICO

La evolución del cuadro suele ser lentamente progresiva, si bien en ocasiones tiene un curso muy benigno, pudiendo incluso, resolverse espontáneamente, en cuyos casos deja cicatrices residuales, otras veces, se convierte en un proceso agresivo con gran destrucción local debida a la ulceración. Además de la asociación a paraproteinemia previamente descrita, la cual suele preceder 3.5 a 6 años al diagnóstico de XN, también puede asociarse a mieloma y otros trastornos linfoproliferativos como linfomas, leucemia linfocítica o crioglobulinemia.

HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO

DEFINICIÓN

El histiocitoma eruptivo generalizado es un raro trastorno histiocítico, de naturaleza benigna caracterizado por brotes recurrentes de pequeñas lesiones nodulares, firmes, de color rojizo que aparecen de forma simétrica en la cara, tronco y extremidades. El histiocitoma eruptivo generalizado fué descrito por primera vez por Winkelmann y Muller ⁽¹³⁾ en 1963, en 3 pacientes adultos que presentaban lesiones de aspecto papular en forma generalizada, en los cuales la evolución de las lesiones fué autolimitada. La afección de la cara es una característica notable, observándose lesiones también en mucosas, en la biopsia es posible demostrar enzimas lisosomales, escasos cuerpos densos y ausencia de gránulos de Langerhans en el citoplasma celular. En 1980, Winkelmann y cols. reportaron un caso de histiocitoma eruptivo en un niño, Caputo y cols. observaron a un hombre joven quien presentó típicamente la enfermedad, encontrando cuerpos laminados en el citoplasma celular. Hasta 1981 sólo había 10 casos reportados en la literatura mundial ⁽⁷⁶⁾, incluyendo 5 casos en niños, más de 20 casos de este raro síndrome habían sido reportados hasta 1991.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde 1963 Winkelmann y Muller ⁽¹³⁾ realizaron una lista de criterios diagnósticos para esta enfermedad:

1. Lesiones múltiples, generalizadas, simétricas que aparecen principalmente en el tronco y la porción proximal de las extremidades y en forma excepcional en mucosas.
2. El color de las lesiones es variable, desde del azul al rojo, distribuidas en forma generalizada sin tendencia a agruparse.
3. Desarrollo progresivo de nuevas lesiones sin historia previa de trauma.
4. Resolución espontánea de las lesiones, tornándose a manchas cafés o con desaparición completa.

5. Una imagen histológica de células histiocíticas mononucleares ⁽¹³⁾

Histológicamente se observa un infiltrado histiocítico monomorfo tanto en dermis superior como media , sin presencia de células gigantes y espumosas. Los estudios histoquímicos e histoenzimáticos son negativos para acumulación intracelular de grasa, mucopolisacáridos, glucógeno o hierro pero positivos para enzimas lisosomales, los estudios de ME muestran que no hay gránulos de Birbeck. ⁽⁷⁷⁾

XANTOMA DISEMINADO.

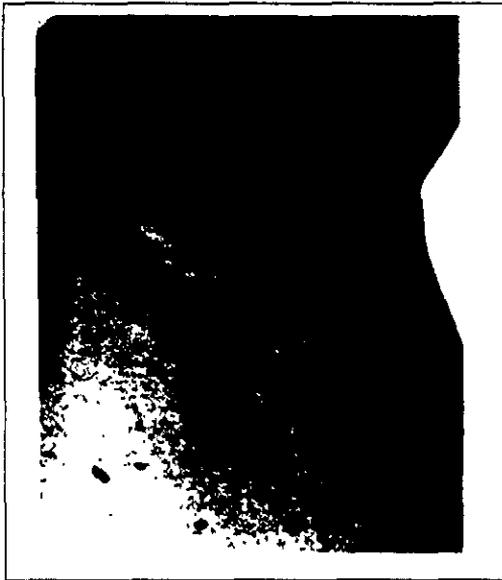
El Xantoma diseminado es una rara histiocitoxantomatosis normolipémica que se presenta como una clásica triada de xantomas cutáneos, en mucosas y diabetes insípida. Fue descrito por primera vez por Montgomery y Osterberg como una proliferación histiocítica mucocutánea de origen desconocido con xantomatización y un perfil de lípidos normal.

Las lesiones de aspecto papular inflamadas, café -rojizas se desarrollan después, las lesiones de aspecto papular se localizan en tronco, cara y porción proximal de las extremidades, las cuales confluyen rápidamente en las superficies flexurales ⁽⁷⁸⁾. Los párpados y conjuntivas pueden verse afectados, los labios, la faringe y laringe están característicamente infiltrados con placas rojas o amarillas, las cuales pueden ocasionar disfagia o disnea severa; cuando las lesiones curan toman un color café, los pacientes generalmente gozan de buena salud y no tienen lesiones viscerales. Las lesiones cutáneas y la diabetes insípida pueden resolverse espontáneamente después de algunos años, rara vez se llegan a observar niveles elevados de lípidos en el transcurso de la enfermedad que puedan producir xantomatización masiva secundaria y muerte, los hallazgos histopatológicos muestran una mezcla de histiocitos, células espumosas y células inflamatorias ⁽⁷⁹⁾. Altman y Winkelmann ⁽⁷⁸⁾ observaron hierro y grasa en el estudio microscópico en algunos de los casos, Halprin y Lorincz ⁽⁸⁰⁾ describieron a un paciente que presentó acumulación masiva de hierro con un tinte verdoso de la piel al que denominaron como "xantohistiosiderosis" este tipo es un síndrome raro, evolutivo del Xantoma diseminado.

El curso de la enfermedad es generalmente benigno y crónico con resolución espontánea después de varios años.



****Foto No. 9 Xantoma disseminado. Lesiones en párpados**



****Foto No. 10 Lesiones de aspecto papular, color café-rojizo localizadas en la axila de un paciente con xantoma diseminado .**

XANTOMA PAPULAR.

El xantoma papular (XP) es una histiocitosis de células no Langerhans. Se caracteriza por múltiples lesiones nodulares de 0.1 a 2 cm. de diámetro, de color amarillo-rojizo, firmes, bien delimitadas. En 1980, Winkelmann ⁽⁸¹⁾ introdujo el término de xantoma papular (XP) para describir un tipo característico de lesiones xantomatosas en pacientes sin una alteración metabólica subyacente. Histológicamente estos xantomas son diferentes de otras xantomatosis normolipémicas tales como XGJ y XD.

El XP había sido reportado previamente solo en adultos ⁽⁸¹⁻⁸⁵⁾, sin embargo, durante los últimos 8 años se ha observado también en niños lesiones xantomatosas que cumplen los criterios diagnósticos sugeridos por Winkelmann ⁽⁸²⁾

Los criterios sugeridos por Winkelmann ⁽⁸²⁾ para hacer el diagnóstico son los siguientes:

1. Lesiones "papulo-nodulares" de color amarillento, asintomáticas, con una distribución generalizada que no tienden a formar placas.
2. No debe haber afección visceral.
3. Perfil de lípidos normal.
4. En la histología se debe observar un infiltrado celular constituido principalmente por células "espumosas".
5. Sin evidencia de una fase histiocítica primitiva y de células inflamatorias.

CUADRO CLÍNICO

En los niños las lesiones aparecen en los primeros años de vida, mientras que en los adultos aparece entre la 4a y 5a décadas. En ambos la localización más frecuente de las lesiones es la cabeza y el cuello seguidos por el tronco y las extremidades, no afecta cavidad oral, mucosas ni hay afección sistémica. En la edad pediátrica las lesiones tienen un curso

benigno con regresión espontánea en 1 a 5 años quedando áreas discretamente hiperpigmentadas y de anetoderma, en los adultos no existe regresión espontánea.^(81,82,87)

HISTOPATOLOGÍA

En la tinción con H-E se observa un denso infiltrado que ocupa dermis papilar y media, compuesto principalmente por células con un gran citoplasma espumoso y un núcleo central, con un escaso o ausente infiltrado inflamatorio y pocas o nulas células de Touton. La tinción para grasas es positiva mientras que para la proteína S-100 es negativa, a la ME, los núcleos de las células espumosas fueron con mucha frecuencia multilobulados con una fina cromatina dispersa, el abundante citoplasma contiene RE liso y rugoso, mitocondrias redondeadas o alargadas. En el citoplasma también se observan numerosos cuerpos mieloides, inclusiones lisosomales y vacuolas lipídicas sin una membrana limitante, no se observaron gránulos de Langerhans ni cuerpos en forma de coma.^(82,86)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial más importante que debe hacerse en pacientes adultos es con xantoma eruptivo(XE), xantoma diseminado (XD), mientras que en los niños es con xantogranuloma juvenil en su forma micronodular, aunque el XE y el XD tienen características histológicas similares con XP: el XE está asociado con un perfil anormal de lípidos y tiene preferencia por las superficies extensoras de extremidades y frecuentemente afecta a mucosas. El xantoma diseminado se caracteriza por lesiones de aspecto papular, amarillentas que afectan las áreas flexurales, con tendencia a formar placas, hay afección a mucosas y diabetes insípida asociada.⁽²⁾ El xantogranuloma juvenil en su forma micronodular es clínicamente indistinguible del XP en niños, en ambas entidades la lesión primaria está compuesta por varios nódulos de aspecto papular color rosa a amarillento, la erupción dura años y finalmente cura espontáneamente, pero únicamente en los niños deja

cicatrices parecidas al anetoderma. Sin embargo, en el XP las lesiones nunca llegan a presentar telangiectasias en su superficie y la afección ocular tampoco ocurre. la asociación con manchas café con leche reportada en el XGJ micronodular no se observa en el XP.^(28,31,88,89) Histológicamente, hay escasez o ausencia de células de Touton, Sánchez y cols. consideran la tinción con hierro útil en la diferenciación de XP de XGJ, ya que ésta es positiva en el primero y negativa en el segundo.

TRATAMIENTO.

No se requiere, a menos que se trate de lesiones escasas , en cuyo caso está indicada la extirpación quirúrgica.

HISTIOCITOSIS NODULAR PROGRESIVA.

En 1974, Rodríguez y cols⁽⁹⁰⁾ describieron a un paciente con lesiones papulares y nodulares en cara, las cuales le daban la apariencia de una facies leonina. ultraestructuralmente, observó la presencia de peculiares inclusiones polimórficas intracitoplásmicas que pensó eran microorganismos, estos autores denominaron a esta entidad "histiocitosis cutánea nodular reactiva".

En 1977, Caputo y cols⁽⁹¹⁾ describieron 2 casos de histiocitosis papular con peculiares inclusiones citoplásmicas que fueron incapaces de clasificar, estas inclusiones también han sido reportadas en casos de reticulohistiocitosis multicéntrica, sugiriendo que puede haber una asociación entre ésta enfermedad y la entidad que posteriormente se denominaría como "histiocitosis nodular progresiva".

En 1982, Winkelmann y cols,⁽⁹²⁾ usaron el término de "histiocitosis nodular No-X" para un paciente con un desorden histiocítico benigno y una facies leonina, observando inclusiones citoplásmicas similares a las descritas en publicaciones previas. Piette y cols.⁽⁹³⁾ describieron previamente un caso similar en el cual observaron histiocitos con un citoplasma en imagen de vidrio esmerilado e inclusiones citoplásmicas pleomórficas semejantes a las células observadas en la reticulohistiocitosis multicéntrica, debido a la ausencia de afección a otros órganos, propusieron el término de "reticulohistiocitoma múltiple". En 1985, Gianotti y Caputo⁽²⁾ sugirieron el término de "histiocitosis nodular progresiva" para incluir todos los casos reportados previamente con características clínicas e histopatológicas similares.

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por la aparición progresiva de lesiones de aspecto papular y nódulos generalizados que tienden a converger en la cara, produciendo una facies de apariencia leonina.

En la histología se observa un denso infiltrado celular, compuesto principalmente por histiocitos con citoplasma vacuolado y un número variable de linfocitos. El estudio inmunohistoquímico con el tejido fijado en parafina muestra que el infiltrado histiocítico es positivo para lisozima y alfa1-antitripsina y negativo para antígeno leucocitario común y proteína S-100.

A la M-E se observa que los histiocitos presentan un gran núcleo indentado y un escaso citoplasma, en algunos, se observan gránulos electrodensos, en otros cuerpos en coma y en otros más con un área central electrolúcida; raramente se observan vacuolas lipídicas. ⁽¹³⁾

El diagnóstico diferencial, se debe hacer principalmente con Lepra Lepromatosa, aunque la ausencia de bacilos intracelulares la descarta, otro diagnóstico que debe ser considerado es el de histiocitoma eruptivo generalizado, ⁽¹³⁾ padecimiento en el cual las lesiones se confinan a la piel y no tienden a confluir como en la histiocitosis nodular progresiva. En la RM hay afección de manos, lesiones en mucosas y viscerales y una artritis destructiva. ⁽²⁾ El histiocitoma nodular progresivo es otro padecimiento que debe descartarse.

HISTIOCITOMA NODULAR PROGRESIVO.

El histiocitoma nodular progresivo es otra variante clínica de HcnOL, con lesiones persistentes, de inicio en la adolescencia del grupo de proliferaciones histiocíticas normolipémicas. Fue descrito por primera vez por Tauton y cols ⁽⁹⁴⁾, en 1978. En 1988 Bork y Hoede ⁽⁹⁵⁾ publicaron los primeros casos familiares.

Se caracteriza clínicamente por la presencia de 2 tipos de lesiones bien definidas: nódulos y pápulas marrón amarillentas. Histológicamente, se observan numerosos histiocitos entremezclados con algunas células multinucleadas tipo Touton y un número variable de linfocitos, además, en algunas áreas se observa una notable cantidad de hierro. ⁽⁹⁶⁾

El histiocitoma nodular progresivo plantea problemas de diagnóstico diferencial con el grupo de las entidades con proliferaciones histiocíticas. Así, su evolución lentamente progresiva, sin resolución espontánea de ninguna lesión, permite diferenciarlo del XGJ y del histiocitoma eruptivo generalizado, ⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾ en el que además no existe pigmento férrico y grasa en el seno de la proliferación histiocítica, de la reticulohistiocitosis difiere en que los nódulos no se localizan selectivamente en torno a las articulaciones y en la ausencia de síntomas o signos de artritis. ⁽¹⁾ La histiocitosis nodular progresiva es similar clínicamente pero en ésta, las lesiones invaden rápidamente la cara, donde confluyen confiriendo al enfermo un aspecto de facies leonina. El xantoma disseminado se caracteriza por la disposición de las lesiones en los pliegues flexurales del cuello, axilas e ingles. ⁽⁹⁹⁾

El pronóstico de la enfermedad es favorable, ya que no afecta órganos internos, aunque la evolución es hacia una aparición progresiva de lesiones. El tratamiento consiste en la extirpación de las lesiones que le molesten al paciente o que éste considere menos aceptable estéticamente. ⁽⁹²⁾

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA.

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RM) es un síndrome raro que generalmente ocurre en adultos mayores de 40 años, que clínicamente se caracteriza por múltiples lesiones papulo-nodulares tanto en piel como en mucosas y una severa artritis que puede evolucionar a una artropatía invalidante.

HISTORIA.

La primera publicación referida a la enfermedad fué hecha por Weber y Freudenthal ⁽⁹⁾ en 1937, aunque el reporte original fué hecho por Target en 1897, pero no fue sino hasta 1952, cuando Cano y Senear ⁽¹⁰⁰⁾ describieron la histopatología de las lesiones. El término de RM fué introducido por Goltz y Laymon ⁽¹⁰¹⁾ en 1954 para descartar el origen multifocal y la afección sistémica de la misma. Desde su descripción inicial se han realizado 3 excelentes revisiones sobre el tema: la de Barrow y Holuban ⁽¹⁰²⁾ en 1969, la de Chevrant-Breton ⁽¹⁰³⁾ en 1977 y la de Ortega y cols ⁽¹⁰⁴⁾ en 1988.

EPIDEMIOLOGÍA.

La RM es una enfermedad poco frecuente de la que se han publicado menos de 200 casos desde su reporte original a la fecha. ⁽¹⁰⁴⁾ Afecta a ambos sexos, aunque manifiesta cierta preferencia por el sexo femenino. ^(102,104,105) se han descrito casos en todas las edades, situándose la mediana de edad de inicio en la 4a década de la vida, no se han descrito casos de RM familiar. ^(102,103,105)

CUADRO CLÍNICO.

El inicio de la enfermedad es por lo general insidioso, en el 50 a 60% de los casos la artritis es la primera expresión de la enfermedad, seguida en meses o años, de las lesiones cutáneas y mucosas, en el resto de los casos, las lesiones aparecen simultáneamente o pueden preceder a la artritis; puede haber también pérdida de peso, astenia y fiebre. ^(102,103)

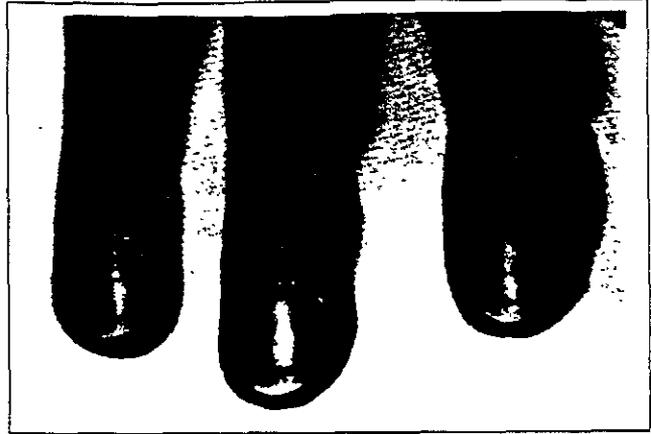
MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS.

Las lesiones cutáneas se caracterizan por la aparición en brotes de lesiones de aspecto papular y nódulos, el intervalo entre los brotes es muy variable, oscilando desde semanas a meses e incluso años. Las lesiones se localizan preferentemente en cabeza y manos disminuyendo en número en dirección cefalo-caudal, en la cabeza se observan a lo largo de la línea de implantación de piel cabelluda especialmente zona retroauricular, pabellón auricular y nariz, cuando las lesiones son muy profundas la cara puede adquirir el aspecto de una facies leonina, en las manos se localizan preferentemente en el dorso, a nivel periarticular y periungueal, las lesiones de localización periungueal constituyen un signo característico de esta enfermedad, clínicamente tienen un aspecto traslúcido, que recuerda perlas de coral y en ocasiones pueden lesionar la matriz ungueal provocando alteraciones del crecimiento de la uña.

El tamaño del resto de las lesiones varia desde unos milímetros a 2 cms. Los nódulos son brillantes, de color violáceo o rojo-marrón, de consistencia firme a la palpación y sin tendencia a ulcerarse, sólo en un tercio de los casos son pruriginosas; en algunas áreas como piel cabelluda, paranasales y pliegues ungueales los nódulos tienden a confluir, observándose un aspecto de empedrado. En el 50% de los casos, existen también nódulos en mucosas, afectándose con mayor frecuencia la mucosa labial, no se han descrito lesiones en mucosa anal o genital. En el 15% de los casos, la aparición de los nódulos puede estar precedida por un exantema eritematoso difuso similar al de la dermatomiositis. ^(102,104,105)



**Foto No. 11 Reticulohistiocitosis multicéntrica. Las lesiones tienen predilección por los pabellones auriculares.



**Foto No. 12 Reticulohistiocitosis multicéntrica. Las lesiones aparecen en superficies extensoras de las articulaciones especialmente en región periungueal.

MANIFESTACIONES ARTICULARES.

La artritis se caracteriza por ser poliarticular y simétrica, afectando tanto a grandes como a pequeñas articulaciones, las más afectadas son las muñecas, hombros, rodillas e interfalángicas de manos ^(102,104). La artritis tiene un curso en brotes y es de intensidad variable, aunque la mayoría de los pacientes desarrollan una artritis erosiva que evoluciona rápidamente a una artritis deformante e incapacitante, en un 45% de los casos el resultado final es una artritis mutilante, la destrucción de las articulaciones interfalángicas distales constituye uno de los hallazgos distintivos de la RM y cuando se combina con la destrucción de las articulaciones interfalángicas proximales da lugar a lo que se ha

denominado "dedos en catalejo". Este tipo de deformidad también se observa en la artritis reumatoide y psoriásica; sin embargo, en ninguna de estas poliartritis la destrucción se desarrolla en forma tan rápida como en esta enfermedad. ⁽¹⁰²⁾

OTRAS MANIFESTACIONES.

La RM puede cursar además con:

- ◆ afección muscular en forma de mialgias, debilidad muscular, miotonía, atrofia muscular, que en algunos casos puede plantear el diagnóstico diferencial con dermatomiositis. ^(106,107)
- ◆ afección cardiopulmonar que se manifiesta clínicamente como insuficiencia cardíaca, derrame pleural, pericárdico, infiltrados pulmonares y adenopatías hiliares. ^(106,108,109)

Algunas de estas observaciones se refieren a casos aislados y en otras no existe confirmación histológica por lo que algunos autores ponen en entredicho que la RM cause lesiones con significado clínico en otros lugares que no sean la piel y las articulaciones.

ASOCIACION CON OTRAS ENFERMEDADES.

En un 24% de los casos se asocia a neoplasias malignas, principalmente carcinomas. ^(104,105)

La RM no se comporta como un verdadero síndrome paraneoplásico, ya que su evolución es independiente de la neoplasia, el nexo de unión entre estas dos patologías en realidad se desconoce. Aunque se han descrito casos asociados a Tb, diabetes, enfermedades tiroideas, cirrosis biliar primaria y xantelasmas palpebrales (25 al 35% de los pacientes), parece que estas asociaciones son fortuitas y no tienen ninguna relación con la RM. ^(102,103,105)

EVOLUCION.

El curso de las lesiones cutáneas y articulares es independiente. En los casos no asociados a neoplasia la enfermedad tiende a autolimitarse en 7 a 8 años, disminuyendo su actividad de forma progresiva, la artritis se torna quiescente dejando en la mayor parte de los casos, una artropatía invalidante y los nódulos mucocutáneos se estabilizan y disminuyen de tamaño quedando en ocasiones como secuela una facies leonina. ^(102,103)

LABORATORIO.

No existen datos específicos en la RM, en algunos pacientes, se observa un aumento de la VSG, anemia e hipergammaglobulinemia como características inespecíficas de inflamación. ^(102,103) en casos aislados hay factor reumatoide positivo. ⁽¹¹⁰⁾ Aunque en el 33% de los pacientes revisados por Barrow existía hipercolesterolemia, actualmente la mayoría de los autores la consideran como un hallazgo casual sin relación con la RM. ⁽¹⁰⁵⁾

Existen casos aislados con crioglobulinemia y paraproteinemia, pero los métodos inmunohistoquímicos descartan que estas células tengan capacidad secretora de inmunoglobulinas. ⁽¹¹¹⁾

RADIOLOGIA.

Los hallazgos radiológicos más llamativos son la simetría de las lesiones, la afección de las articulaciones interfalángicas distales y la ausencia de osteoporosis y de respuesta perióstica.

En los estadios precoces se observan erosiones bien circunscritas en las carillas articulares, sin esclerosis subcondral y con ensanchamiento de la línea articular. En fases más

avanzadas se destruye tanto el cartilago como el hueso subyacente pudiendo provocar en los casos de artritis mutilante, la resorción de los extremos óseos articulares, en los tejidos blandos se observan nódulos subcutáneos no calcificados.

El diagnóstico diferencial radiológico debe incluir: artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Reiter y gota, la artritis psoriásica es la que con mayor frecuencia puede confundirse. ⁽¹¹²⁾

HISTOPATOLOGIA.

La histopatología de la RM es muy característica y similar en cualquiera de sus localizaciones, a nivel cutáneo las lesiones están constituídas por infiltrados densos, bien delimitados y que se localizan en dermis media y profunda y en ocasiones en el tejido celular subcutáneo, la epidermis es normal o puede haber atrofia moderada con hiperqueratosis. El infiltrado está constituido en su mayor parte por histiocitos y numerosas células multinucleadas gigantes tipo cuerpo extraño, los núcleos son grandes, vesiculosos y poseen uno o dos nucleolos prominentes, el citoplasma es abundante, eosinófilo y finamente granular dando un aspecto de "vidrio esmerilado", la presencia de estas células gigantes constituye el dato histológico característico de la RM. También se pueden observar histiocitos de citoplasma claro o espumoso, pero no se detectan células gigantes tipo Touton. ^(101,102,103)

Los estudios histoquímicos demuestran que el citoplasma de estas células contiene un material PAS positivo y diastasarresistente que parece corresponder a glicolípidos y glicoproteínas. ^(113,114) la presencia de lípidos en el citoplasma no es constante y en los casos con sobrecarga lipídica nunca se observa colesterol. ⁽¹⁰³⁾

En las fases iniciales el número de células multinucleadas gigantes es escaso y los histiocitos se encuentran entremezclados con un infiltrado inflamatorio compuesto

predominantemente por linfocitos, aunque también se observan neutrófilos y eosinófilos. en fases más avanzadas aumenta la multinucleación y el tamaño de los histiocitos, y disminuye el número de linfocitos y PMN apareciendo progresivamente una reacción fibroblástica que tiende a rodear a los histiocitos. ^(102,103)

Los hallazgos microscópicos en la sinovial de las articulaciones afectadas son similares a los observados en la piel.

ETIOPATOGENIA.

La etiología de la RM es desconocida, inicialmente la presencia de vacuolas lipídicas en el citoplasma de los histiocitos indujo a considerarla como el resultado de una alteración en el metabolismo de los lípidos, pero, esta supuesta alteración no ha sido demostrada, por otra parte, la observación por Caputo y cols. ⁽¹¹⁵⁾ en un caso de RM de la presencia de fibras de colágena engrosadas y de una gran cantidad de fagocitosis de las mismas por histiocitos, sugiere que la proliferación histiocítica podría ser secundaria a una alteración de las fibras de colágena. Sin embargo, otros autores consideran la posibilidad de que la RM sea el resultado de una alteración funcional de los histiocitos ya que se ha observado, que in vitro hay un trastorno en la migración de los mismos, aunque, la mayoría de los autores opina que se trata de una proliferación granulomatosa reactiva desencadenada por un estímulo desconocido.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Las entidades con las cuales debe hacerse el diagnóstico diferencial de RM, ya que comparten características clínicas y/o histológicas son: ^(102,103)

ARTRITIS REUMATOIDE.

No es infrecuente que la artropatía sea la primera manifestación de la RM y que en ausencia de manifestaciones cutáneas esta artropatía pueda ser confundida con AR. sin embargo, la artritis de la AR tiende a localizarse preferentemente en las articulaciones interfalángicas proximales, su curso es más crónico y la afección menos severa, siendo rara y muy tardía la artritis mutilante. La serología es positiva en el caso de la AR y el estudio histológico de los nódulos revela la presencia de un granuloma en empalizada.

LEPRA LEPROMATOSA.

La presencia de múltiples nódulos confluentes en la cara de algunos pacientes con RM hace que ésta adquiera un aspecto leonino parecido al que se observa en la lepra lepromatosa, pero, la ausencia de manifestaciones neurológicas y las características histológicas de las lesiones permiten su diferenciación.

XANTOGRANULOMA JUVENIL.

El aspecto clínico e histológico de las lesiones de XGJ es muy similar al de la RM, aunque es raro observarlo en adultos. La presencia de células de Touton en el estudio histológico permite realizar el diagnóstico fácilmente, por otra parte, el XGJ no se acompaña de artropatía

GRANULOMA RETICULOHISTIOCITICO.

Aunque histológicamente es indistinguible de la RM, la ausencia de manifestaciones articulares y el escaso número de lesiones en cabeza y cuello lo diferencian de la RM.

HISTIOCITOSIS X.

Los cuadros clínico e histológico son distintos, pero en caso de duda puede recurrirse a técnicas inmunohistoquímicas o ultraestructurales con el fin de caracterizar la HCL como una proliferación de células de Langerhans.

RETICULOHISTIOCITOSIS CONGÉNITA AUTORRESOLUTIVA.

Posee una histología similar a la RM, pero, a diferencia de ésta se presenta en lactantes, nunca se ven afectadas las articulaciones y las lesiones desaparecen espontáneamente hacia los 4 meses de edad.

HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO.

Clinicamente presenta lesiones cutáneas de distribución simétrica en tronco y extremidades superiores que involucionan espontáneamente. La histopatología muestra un infiltrado histiocitario sin células gigantes multinucleadas y ultraestructuralmente se observan cuerpos densos laminares.

HISTIOCITOSIS NODULAR PROGRESIVA.

Clinica, histológica y ultraestructuralmente puede ser semejante a la RM, pero no existe artropatía ni afección de mucosas y responde muy bien al tratamiento con cobalto y agentes antimitóticos.

DERMOARTRITIS HISTIOCÍTICA FAMILIAR.

Descrita por Zayid en 1973, es una enfermedad familiar que afecta a niños o adolescentes y se manifiesta con nódulos cutáneos, poliartritis erosiva, simétrica e invalidante, pero a diferencia de la RM presenta manifestaciones oculares severas que conducen a la ceguera antes de la edad adulta, histológicamente es muy parecida al histiocitoma eruptivo generalizado y no se observan células gigantes multinucleadas PAS positivo.

TRATAMIENTO.

En una revisión de la literatura de tratamientos exitosos en RM, sólo se encontraron 13 casos con una casi o completa remisión, aunque la mejoría tanto de las lesiones en piel como en articulaciones no se logró.

Los AINE's no tuvieron prácticamente ningún efecto, los corticoesteroides generalmente no inducen una remisión completa pero tienen un efecto paliativo; ^(11b) la ciclofosfamida fue efectiva en algunos casos, el metotrexate, clorambucil e hidroxiclороquinas en otros, el metotrexate se empezó a utilizar desde 1991, teniendo la ventaja de no inducir cáncer como los agentes alquilantes por ejemplo ciclofosfamida y clorambucil.

El tratamiento sugerido para RM persistente es metotrexate VO 7.5 mgs / sem. Según lo tolere el paciente y prednisona 0.5 - 1.0 mg / Kg / día al inicio disminuyéndola gradualmente en 3 a 4 meses; si el paciente no tolera el metotrexate o la remisión deseada no se obtiene, puede ser reemplazado con ciclofosfamida 1.0 - 2.0 mg / Kg / día o adicionarse a dosis bajas (0.5 - 1.0 mg / Kg / día); si el paciente no tolera la ciclofosfamida entonces se puede cambiar por clorambucil a dosis de 0.03 - 0.3 mg / Kg / día ^(11b)

HISTIOCITOSIS DEL SENO CON LINFADENOPATIA MASIVA.

La histiocitosis del seno con linfadenopatía masiva (HSLM) o Enfermedad de Rosai y Dorfman fue descrita por 1ª vez precisamente por Rosai y Dorfman.⁽¹¹⁷⁾ Las características clínicas típicas de esta enfermedad incluyen una linfadenopatía masiva, no dolorosa, fiebre, pérdida de peso y un incremento en la VSG, los ganglios axilares y mediastinales pueden también estar involucrados.^(118,119) Cualquier grupo de edad puede verse afectado, pero el 80% de los casos ocurrieron en las primeras 2 décadas de la vida, predomina en los hombres y en la raza negra, a nivel mundial, la HSLM es más común en Africa y en el oriente de la India.^(120,121)

Aunque la adenopatía cervical es el signo más común, presentándose en 95% de los casos, la enfermedad extranodal puede ser la única presentación y ha sido reportada en 28 a 32% de los casos con linfadenopatía masiva, en 81% de los casos, existe hipergamaglobulinemia benigna policlonal, en un solo reporte se presentó un mieloma múltiple de cadenas ligeras de IgA lambda y Kappa 3 años antes del inicio de los síntomas de la HSLM.^(119,122)

La causa de la HSLM aún no se conoce, sin embargo, se ha postulado que existe una infección primaria y una alteración de la inmunidad mediada por células, la micobacteria ha sido investigada entusiastamente, pero en el estudio histopatológico de las lesiones no se han encontrado bacterias ácidas o granulomas y la terapia antituberculosa no ha sido eficaz. El rinoscleroma es semejante histológicamente a la HSLM y existe el reporte de un paciente con HSLM y niveles elevados de antígenos de *Klebsiella rhinoscleromatis* y *K. Ozaenae* pero la ausencia de organismos en especímenes patológicos y títulos negativos de antígenos en otros casos reportados hacen esta causa poco probable.⁽¹²³⁾

Se han sugerido otros virus como agentes causales, incluyendo rubéola, CMV y el virus de Epstein Barr como el más fuertemente involucrado. Aunque 15 de 22 pacientes en un registro de casos de HSLM tuvieron títulos elevados de virus de Epstein Barr, en ciudades desarrolladas y áreas con deprivación social, donde se presentan la mayoría de casos, 80%

de los niños de esas poblaciones fueron seropositivos. sin embargo, a pesar de los procedimientos de aislación de virus y técnicas de microscopía electrónica, no se han encontrado agentes infecciosos. ⁽¹²⁴⁻¹²⁵⁾

La proliferación linfocítica observada en la HSLM puede ser el resultado de un defecto celular intrínseco, como sucede en las enfermedades granulomatosas crónicas.

La HSLM ha sido reportada en hermanos lo que aumenta la posibilidad de que efectivamente exista una respuesta idiosincrática adquirida o heredada a infecciones o bien un desorden inmunológico con una infección secundaria. ^(103,126,127)

La afección solamente cutánea fue del 9% reportada por Thawerani y cols., ⁽¹²¹⁾ entre los pacientes con HSLM, la enfermedad cutánea ocurre con mayor frecuencia en pacientes masculinos y blancos, las lesiones cutáneas incluyen manchas, pápulas, placas y nódulos, la mayoría de las veces son múltiples y en un caso los nódulos fueron dolorosos. Un paciente tuvo una erupción papuloescamosa con prurito con fenómeno de Koebner positivo, semejando una psoriasis en gotas, pero la biopsia mostró un patrón típico de HSLM, dos pacientes presentaron una pigmentación cobriza, uno de ellas difusa y el otro limitado a extremidades, no se sabe si esta pigmentación está directamente relacionada con la enfermedad o es un efecto secundario de HSLM extranodal.

Las lesiones cutáneas pueden ser la presentación inicial, por lo que es importante hacer el estudio histológico, la imagen histológica de la HSLM en piel, por sí misma no es diagnóstica, ya que otras enfermedades pueden mostrar un gran número de histiocitos en dermis(lepra, sífilis, HX y xantomas) pero éstos pueden diferenciarse de la HSLM por los datos clínicos, tinciones especiales o estudio por microscopia electrónica.

Al estudio histológico, existe un denso infiltrado dérmico, formado por histiocitos y linfocitos; las células plasmáticas y los PMN también están presentes en más del 50% de los casos, en lesiones cutáneas pequeñas, el denso infiltrado inflamatorio generalmente está confinado a dermis papilar, mientras que en lesiones más grandes puede llegar hasta tejido

celular subcutáneo, los histiocitos son similares a los que se encuentran en los ganglios linfáticos, aunque la linfocitosis es menos común y hay un poco más de fibrosis se encuentran células gigantes tipo Cuerpo extraño y Touton, así como granulomas lipofágicos en los infiltrados cutáneos, la epidermis puede ser normal o encontrarse aplanada y con paraqueratosis. ⁽¹²¹⁾

El curso de la enfermedad puede ser de resolución espontánea o bien durar meses o años, sin embargo, únicamente 21% de 215 pacientes seguidos en un registro de estos casos, actualmente están libres de enfermedad y por lo menos 14 han muerto, siendo solo un paciente el que ha tenido más sobrevida (30 años) desde el inicio de sus síntomas. Generalmente, los síntomas extranodales desaparecen primero y la adenopatía sola puede persistir por años. ^(103,121)

Debido a la benignidad y rareza de la HSLM en la mayoría de los pacientes afectados no se ha podido llevar a cabo un tratamiento adecuado, los antibióticos no han sido útiles y los esteroides sistémicos, en general, son los que más beneficio han mostrado con disminución parcial y temporal en los síntomas y en el tamaño de los ganglios, los esteroides intralesionales tampoco han sido efectivos, existen reportes de pacientes tratados con radiación quienes tuvieron regresión transitoria de las adenopatías y las lesiones extranodales pero con recurrencia después de la radiación, la extirpación quirúrgica solo está indicada en aquellos casos donde haya afección a órganos vitales, varios casos reportados tratados con regímenes de quimioterapia han mostrado únicamente disminución parcial de las lesiones o alivio de los síntomas o ambos, solo un paciente tuvo mejoría completa con ciclofosfamida

Un segundo paciente presentó una respuesta dramática con ciclofosfamida y prednisona, de todas maneras, es casi imposible determinar si la remisión completa que tuvieron estos pacientes es atribuible a la droga utilizada o fue espontánea. ^(102, 103, 123, 126)

RETICULOHISTIOCITOSIS CONGENITA AUTOINVOLUTIVA

Descrita con el nombre de reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva o enfermedad de Hashimoto y Pritzker. ⁽¹²⁸⁾ en 1973 en un paciente que presentaba nódulos cutáneos constituidos por células parecidas a las células de Langerhans desde entonces 38 casos más han sido reportados.

Generalmente se presenta al nacimiento o un poco después de éste. se manifiesta con lesiones de aspecto papular de color rojo marrón, en general de pocos milímetros de diámetro. aunque pueden ser de mayor tamaño y llegar a ulcerarse. se han descrito formas vesiculosas y con lesiones únicas.

No suele acompañarse de afectación sistémica, aunque se descrito neutropenia, linfopenia, linfocitosis. hepatomegalía transitoria y un caso con evolución tórpida. lo que puede hacer difícil su delimitación con las histiocitosis X.



**Foto No. 13 Reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva. Lesión solitaria.

Histológicamente se observa un infiltrado dérmico, que suele extenderse a la epidermis formados por células de aspecto histiocitario, pueden observarse mitosis. estas células tienden a formar agregados densos lo que no es habitual en enfermedad de Letterer-Siwe y es frecuente la existencia de células multinucleadas con citoplasma en vidrio esmerilado. PAS positivo y diastasa resistente. El infiltrado acompañante esta formado por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y a menudo también por unas células espumosas. la microscopía electrónica permite demostrar gránulos de Birbeck deformados.

El diagnóstico diferencial con las histiocitosis X y con la reticulohistiocitosis multicéntrica debe hacerse por microscopía electrónica ya que con la microscopía convencional puede ser imposible. Las lesiones involucionan espontáneamente en 3 a 4 meses posteriores a su aparición por lo que no es necesario llevar a cabo ningún tratamiento ⁽¹²⁹⁾

PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

TITULO: HISTIOCITOSIS DE CELULAS NO LANGERHANS. REVISION Y ANALISIS DE LOS CASOS DE LA CLINICA DE PEDIATRIA DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA DE ENERO DE 1991 A DICIEMBRE DE 1998.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Conocer la prevalencia, características clínicas y evolución de los casos existentes de HCNoL en la Clínica de Pediatría.

JUSTIFICACION.

Aunque las HCNoL no son una enfermedad frecuente, dentro de éstas se encuentran el Xantogranuloma juvenil (XGJ) y la Histiocitosis Cefálica Benigna (HCB) entidades que sí son relativamente frecuentes en nuestra población por lo que considero necesario hacer una revisión de estas entidades, además de que no existen estudios previos en el Centro Dermatológico Pascua.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio: Es un estudio retrospectivo, abierto y descriptivo

Se revisarán todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de XGJ diagnosticados en la Clínica de pediatría del Centro Dermatológico Pascua de enero de 1991 a diciembre de 1998.

GRUPO DE ESTUDIO.

Pacientes de ambos sexos. en edad pediátrica vistos en la Clínica de Pediatría del Centro Dermatológico Pascua de enero de 1991 hasta diciembre de 1998.

ANALISIS DE DATOS.

Se determinará la prevalencia de casos detectados en los años mencionados, el sexo y edad de presentación más frecuentes y las manifestaciones clínicas más comunes.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre: _____ Sexo: _____

Edad _____ No expediente de Pediatría _____

Topografía _____

Morfología _____

Estudios complementarios

No. Biopsia _____

Diagnóstico inicial _____

Diagnóstico final _____

Tratamiento _____

Evolución _____

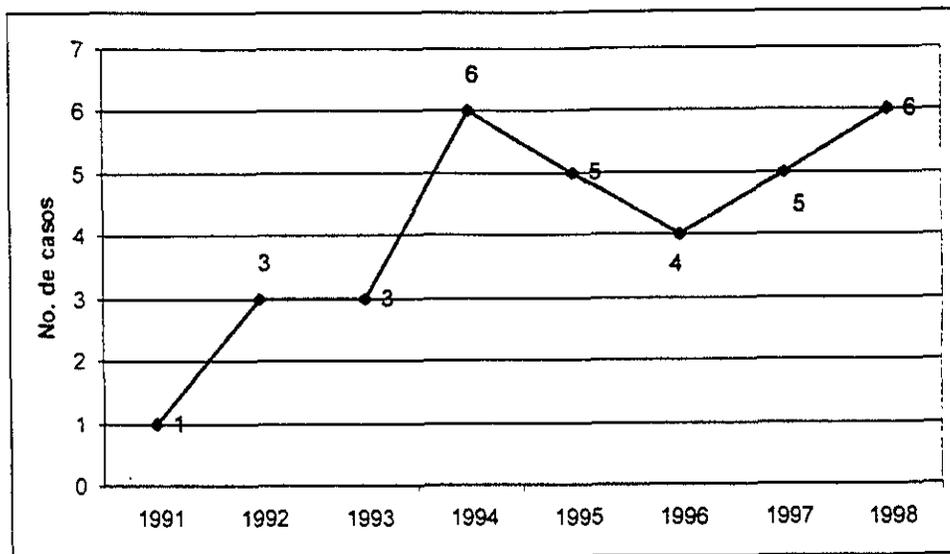
RESULTADOS. XANTOGRANULOMA JUVENIL

Durante el período comprendido de 1991 a 1998, se atendieron en el Centro Dermatológico Pascua un total de 390, 999 pacientes de primera vez. En este período se registraron en la Clínica de Dermatología Pediátrica un total de 33 pacientes con diagnóstico clínico de Xantogranuloma Juvenil, lo que representa una incidencia global de 8.43 por cada 100.000 pacientes de primera vez de la consulta dermatológica general

Tabla No. 1 casos registrados de primera vez por año en relación a la consulta externa

Año	Consulta de 1a vez	Clínica de pediatría	No. de casos	Incidencia
1991	52391	98	1	1.90
1992	50585	92	3	5.93
1993	59449	117	3	5.04
1994	55557	129	6	10.79
1995	47550	170	5	10.51
1996	44211	111	4	9.04
1997	39448	194	5	12.67
1998	41808	201	6	14.35
Total	390999	1112	33	8.43

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 1 casos registrados de primera vez por año en relación a la consulta externa

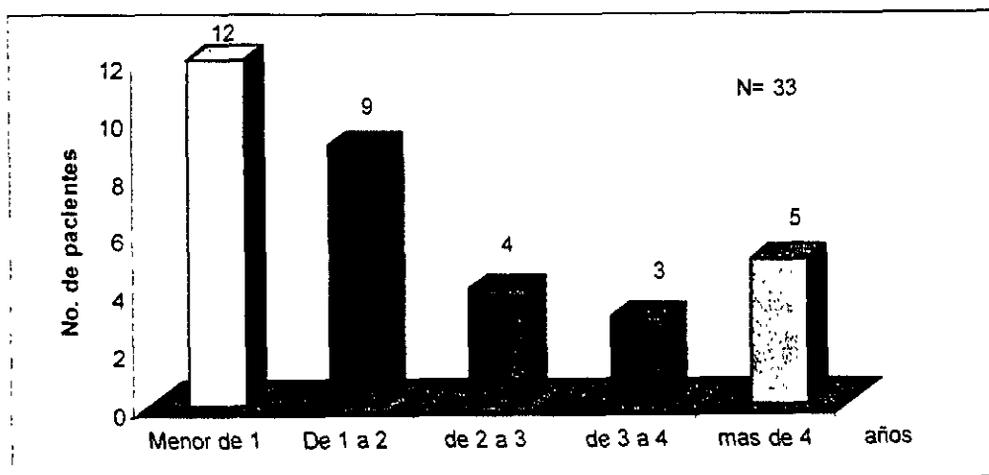
EDAD

El rango de edad de los 33 pacientes estudiados fué de 2 meses hasta 10 años los cuales se distribuyeron de la siguiente forma: el grupo de edad más afectado fue el de menor de 1 año con 12 pacientes (36.3%), seguido por el de 1 a 2 años con 9 pacientes (27.2%) y mayores de 2 años fueron 12 pacientes (36.3%)

Tabla No. 2. Distribución por grupos de edad

Edad en años	Menor de 1	De 1 a 2	De 2 a 3	de 3 a 4	mas de 4	Total
No. de casos	12	9	4	3	5	33
%	36.3%	27.2%	12.1%	9.0%	15.1%	100.0%

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica no. 2. Distribución por grupos de edad

SEXO

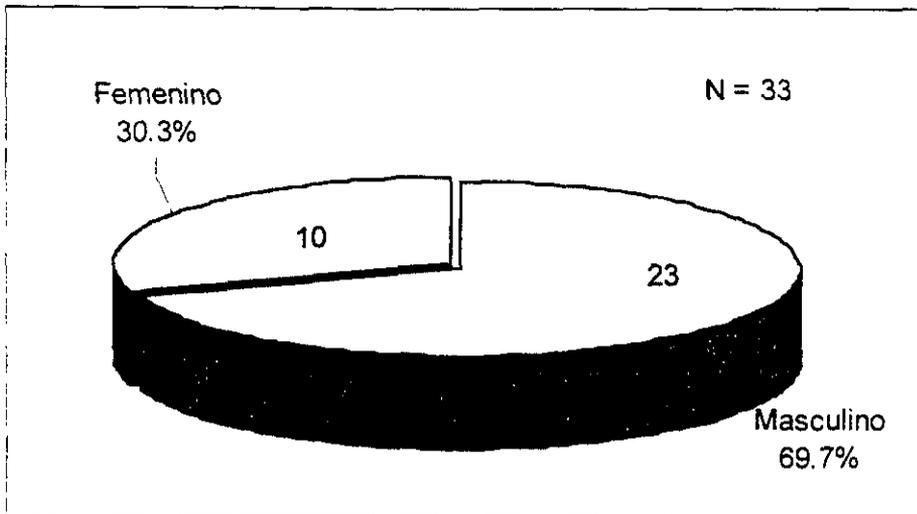
De los 33 pacientes estudiados 23 fueron del sexo masculino que representa el 69.7% y 10 correspondieron al sexo femenino siendo el 30.3%.

Esta distribución mostró un predominio de 2 a 1 del sexo masculino.

Tabla No. 3 Distribución por sexo

Sexo	Masculino	Femenino	Total
No. de casos	23	10	33
Porcentaje	69.7%	30.3%	100.0%

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 3 Distribución por sexo

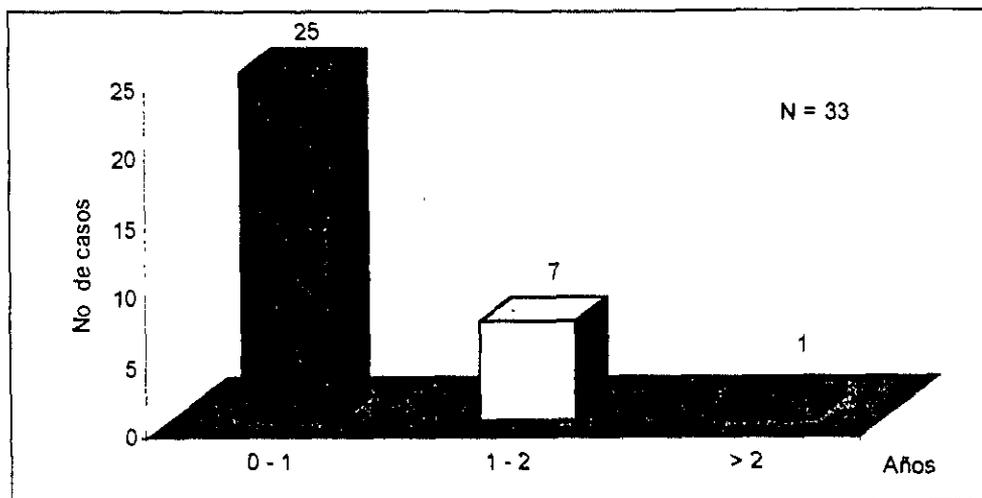
EDAD DE INICIO

La edad de inicio de las lesiones en 23 (69.69%) de los pacientes fue antes del primer año de vida, mientras en 9 (27.27%) fue entre 1 y 3 años y uno (3.03%) después de los 5 años.

Tabla No. 4 Edad de inicio de las lesiones

Edad en meses	Masculino	%	Femenino	%	Totales
Menor de 2	3	9.09	0	0.00	3
De 2 a 4	4	12.12	2	6.06	6
De 4 a 6	4	12.12	3	9.09	7
De 6 a 8	6	18.18	1	3.03	7
De 8 a 10	1	3.03	0	0.00	1
De 10 a 12	0	0.00	1	3.03	1
De 14 a 16	1	3.03	1	3.03	2
De 16 a 18	2	6.06	0	0.00	2
De 22 a 24	1	3.03	2	6.06	3
Mayores de 24	1	3.03	0	0.00	1
Total	23	69.7	10	30.3	33

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 4 Edad de inicio de las lesiones

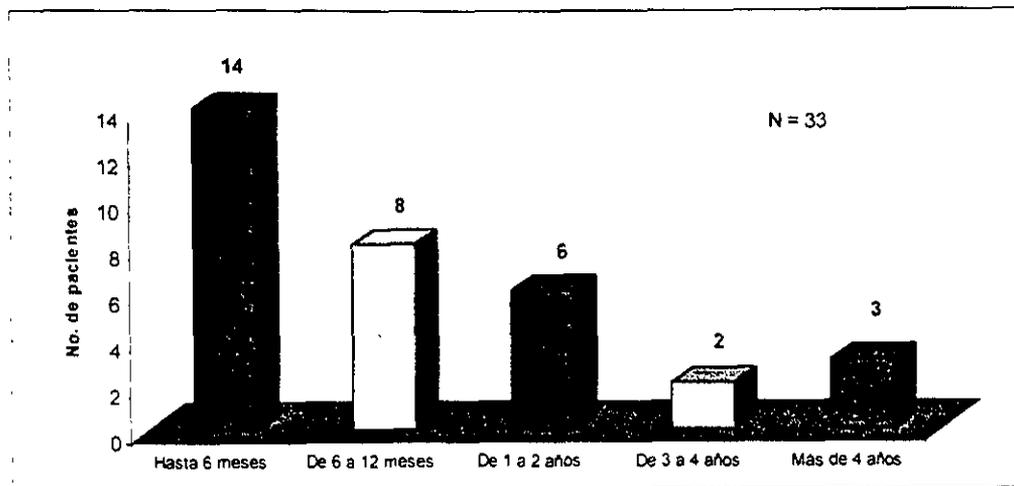
TIEMPO DE EVOLUCIÓN

El tiempo de evolución de los pacientes al ingreso a la clínica de Dermatología Pediátrica vario de 2 meses hasta 6 años 8 meses. 22 (66.6%) pacientes tuvieron menos de un año de evolución, y 11 más de 1 (33.3%)

Tabla No. 5. Tiempo de evolución al ingreso a la clínica de pедиatria

Tiempo de evolución	Hasta 6 meses	De 6 a 12 meses	De 1 a 2 años	De 3 a 4 años	Más de 4 años	Total
No. de casos	14	8	6	2	3	33
%	42.42	24.24	18.18	6.06	9.09	100

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 5. Tiempo de evolución

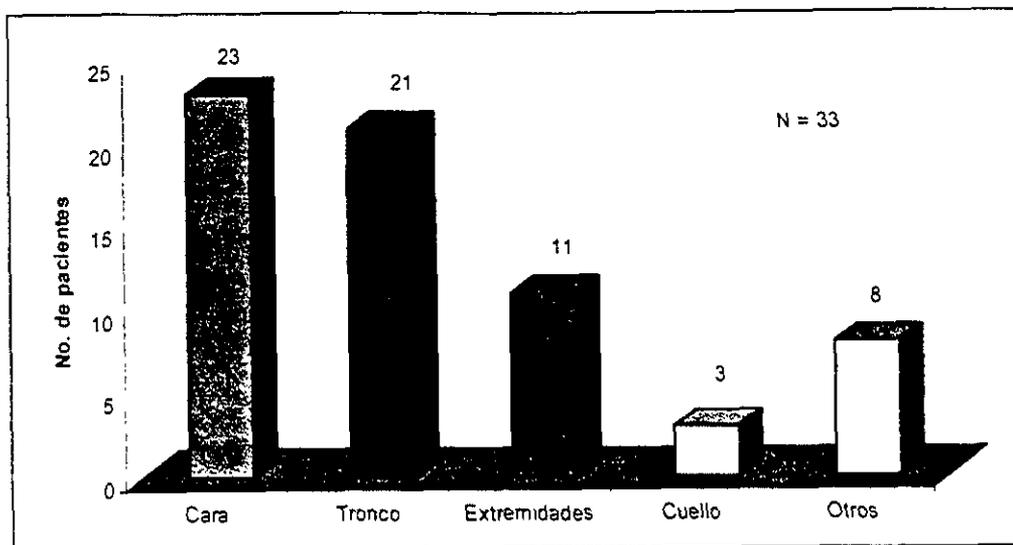
TOPOGRAFÍA

En cuanto a la topografía el sitio más afectado fue la cara en 23 pacientes (69.7%)* seguida del tronco en 21 (63.64%) pacientes, extremidades en 11 pacientes (33.33%) y en cuello 3 (9.09%) pacientes, en otros, 8 (24.24%) pacientes se englobaron topografías diversas como genitales y piel cabelluda

Tabla No. 6 Topografía más frecuente

Topografía	Cara	Tronco	Extremidades	Cuello	Otros
No de casos	23	21	11	3	8
%	69.7	63.64	33.33	9.09	24.24

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 6 Topografía más frecuente

* Algunos pacientes tuvieron más de dos segmentos afectados, por lo que el porcentaje se tomo en relación al número total de pacientes.

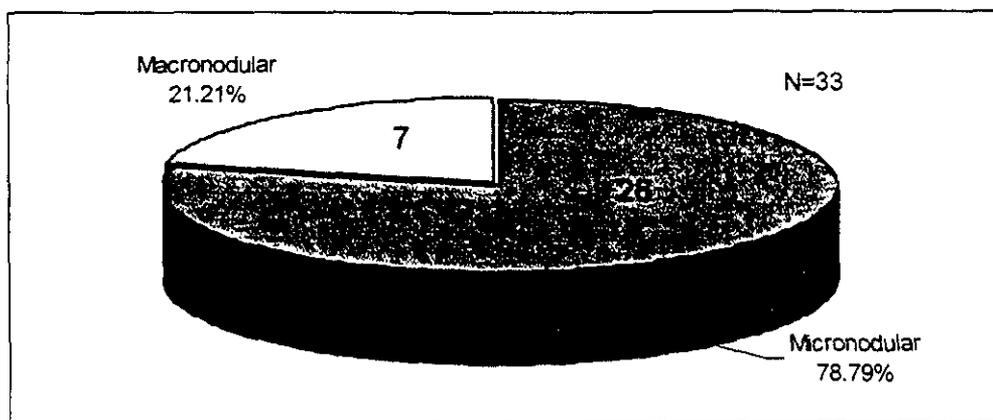
FORMA CLINICA

La forma clínica predominante fue la Micronodular en 26 (78.78%) mientras que en los 7 restantes fue la macronodular (21.21%)

Tabla No. 7 Clasificación de la forma clínica

Forma clínica	Micronodular	%	Macronodular	%	Totales
No de casos	26	78.78	7	21.21	33

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 7 Clasificación de la forma clínica

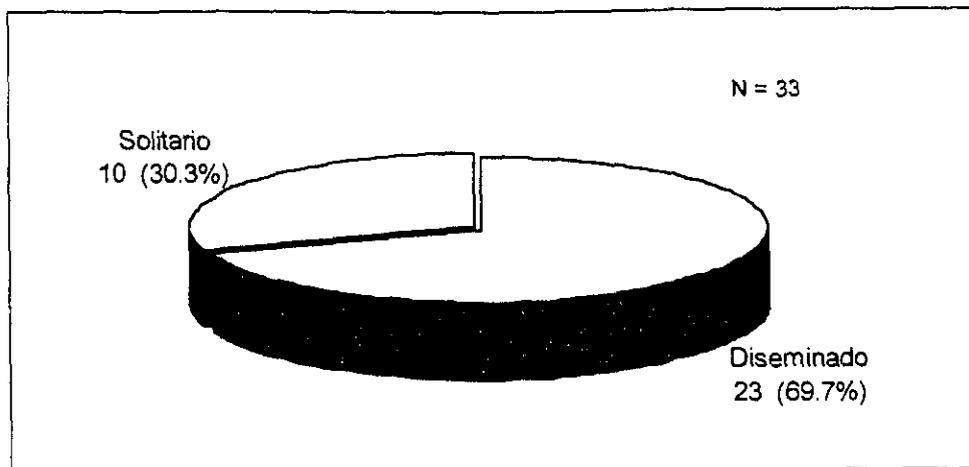
VARIEDAD CLINICA

En 23 (69.69 %) pacientes la variedad clínica predominante fue la diseminada y solo en 10 (30.30%) fue la solitaria

Tabla No. 8 clasificación de la variedad clínica

Variiedad clínica	Diseminado	%	Solitario	%	Total
No. de casos	23	69.69	10	30.30	33

Archivo de la clinica de Dermatologia Pediátrica



Gráfica No. 8 clasificación de la variedad clínica

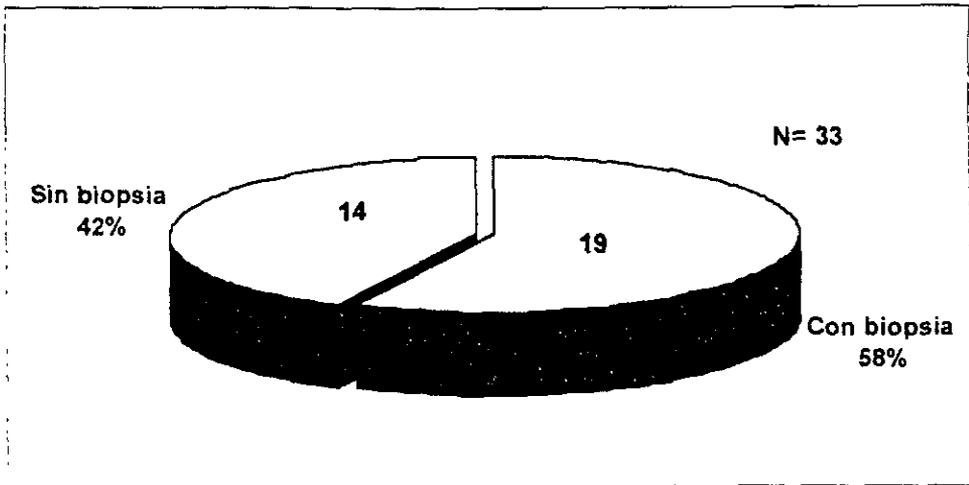
BIOPSIA CUTÁNEA

En el 57.57% (19) de los pacientes el diagnóstico se confirmó histológicamente, y en el 42.42% (14) el diagnóstico fue solamente clínico

Tabla No. 9 Biopsias

Biopsias	Pacientes	%
Con biopsia	19	57.57
Sin biopsia	14	42.42

Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica



Gráfica No. 9 Biopsias

EVOLUCION

No se pudo llevar a cabo un seguimiento riguroso de todos los pacientes ya que la mayoría no acudió con regularidad a sus consultas, de los que si acudieron se llevo un seguimiento cada 2 meses hasta 4 años, observándose cambios significativos hasta 1 año despues de la primera consulta.

6 curaron, uno de ellos curó antes de los 6 meses porque tenia una sola lesión que fue extirpada para biopsia; uno curó entre 1 y 2 años, dos entre 2 y 3 años y dos más entre 3 y 4 años.

12 pacientes mejoraron, en seis se observo mejoría antes de los 6 meses, en cuatro a 1 año y en dos a los 2 años, se desconoce su evolución despues de este período ya que no acudieron a consulta

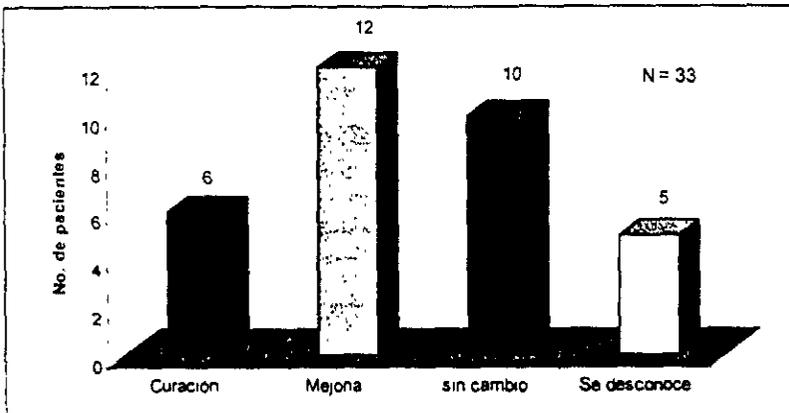
10 pacientes permanecieron sin cambio significativos durante el período que acudieron a revisión

En 5 pacientes se desconoce la evolución porque solo acudieron a la primera consulta

Tabla No. 10. Evolución

Evolución	4 años	%
Curación	6	18.18
Mejoria	12	36.36
sin cambio	10	30.30
Se desconoce	5	15.15

- Curación: remisión de las lesiones con atrofia y/o hiperpigmentación residual
- Mejoria: disminución en el tamaño, número y consistencia de las lesiones
- Sin cambio: las lesiones permanecieron intactas
- Se desconoce: los pacientes y a no acudieron a las siguientes consultas



Gráfica No. 10. Evolución

RESULTADOS HISTIOCITOSIS CEFALICA BENIGNA

Solo hubo 3 pacientes con el diagnóstico clínico de histiocitosis cefálica benigna dos del sexo masculino y uno femenino.

La edad de dos de ellos a su ingreso a la clínica de pediatría fue de 2 años y el otro de 6 años.

Uno inicio con las lesiones a los 8 meses de edad, otro al año y el otro a los dos años.

La única topografía afectada fue cara, presentando múltiples neoformaciones hemiesféricas, de 2 a 4 mm. color rojo marron, a ninguno de ellos se les realizó biopsia, el diagnóstico fue solamente clínico.

En uno de ellos se observó remisión de las lesiones a los 3 años de seguimiento en los otros 2 solo hubo mejoria con disminución del tamaño y número de las lesiones.

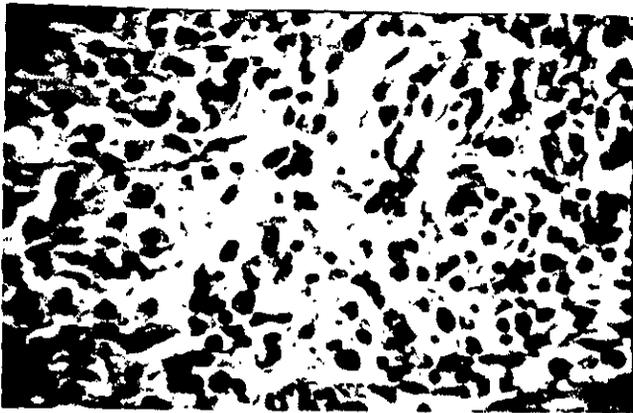
CONCLUSIONES:

1. De todas las Histiocitosis de células no Langerhans descritas en la literatura, en nuestra población, solo se observaron 2 de ellas: el xantogranuloma juvenil con 33 pacientes y la histiocitosis cefálica benigna de la cual hubo 3 casos
2. El XGJ es una enfermedad muy rara en nuestro medio, ya que su prevalencia fue solo de 8.4 casos por cada 100 000 habitantes en un año.
3. En cuanto al rango de edad, el mayor porcentaje (84.5%) de los pacientes con XGJ se encuentra en menores de 4 años, lo que concuerda con lo reportado en la literatura de que el 70% de los casos se presentan en los primeros 5 años de vida.
4. En los pacientes con XGJ predominó el sexo masculino sobre el femenino en una razón de 2:1, sobrepasando el doble a lo esperado.
5. En el 96.9% de los casos de XGJ, las lesiones aparecieron antes de los 5 años de edad, resultado que rebasó a lo reportado en la literatura.
6. El tiempo de evolución que tenían los pacientes con XGJ al ingreso a la Clínica de Pediatría fue en la mayoría (66.6%) de los casos de menos de un año y en el resto (33.3%) más de 1 año, lo que concuerda con la edad de inicio.
7. Como se ha descrito, también en nuestra población, los sitios más afectados por el XGJ fueron cabeza, tronco y extremidades y en ninguno hubo afección ocular o a mucosas.
8. La forma clínica predominante de XGJ fue la micronodular, que se relacionó directamente con la variedad diseminada.

9. Debido a que las lesiones cutáneas del XGJ son muy características, el diagnóstico clínico es relativamente sencillo de realizar, solo se les hizo biopsia cutánea a aquellos pacientes en quienes existía duda diagnóstica o bien como tratamiento en caso de lesión única.

10. La mayoría de los pacientes (12) con XGJ tuvieron un seguimiento de menos de 2 años por lo que en éstos, solo se pudo concluir que mejoraron sin llegar a conocerse si curaron, en los que si se pudo llevar a cabo un seguimiento (6) hasta por 4 años después de su primera consulta se comprobó la desaparición de las lesiones. En 10 de los pacientes no se observó mejoría ya que tuvieron un período corto de seguimiento y en 5 se desconoce porque solo acudieron a una sola consulta.

CASOS CLINICOS



Paciente del sexo masculino de 2 años de edad, procedente y residente de México D. F., que inicio al año 3 meses de edad con una "bolita" en mejilla izquierda.

A su ingreso a la clínica de pediatría presentaba una dermatosis localizada a mejilla izquierda constituida por una neoformación hemiesférica eritematosa de aproximadamente 0.5 cm de diámetro.

El diagnóstico inicial que se hizo fue de nevo de Spitz, por lo que se le realizó biopsia la cual reportó xantogranuloma juvenil



Paciente del sexo masculino de 6 años de edad procedente y residente de México D. F. que inició a los 2 años de edad, con "granitos en la cara" los cuales no le ocasionaban ninguna molestia. A su ingreso a la clínica de pediatría, presentaba numerosas neoformaciones de aspecto papular color café rojizo de aproximadamente 2 a 4 mm de diámetro. Se hizo el diagnóstico clínico inicial de histiocitosis cefálica benigna, el cual se corroboró con la realización de una biopsia.

*Cortesía Dra. Angélica Beirana Palencia

** Weinbergs, Color Atlas of Pediatric Dermatology. Du Viver Atlas de Dermatologia

BIBLIOGRAFIA.

1. Winkelmann RK. Cutaneous Syndromes of non-X-histiocytosis. Arch Dermatol 1981; 117: 667-672
2. Gianotti F, Caputo R. Histiocytosis Syndromes: A review. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 383-404
3. Caputo R, Grimalt R. Advances in research on the Histiocytic syndromes X and non X Current Opinion Dermatology 1995; 17: 51-54
4. Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G. Non Langerhans Cell Histiocytoses. A new Unifying Concept. Am J Dermatopathol 1996; 18: 491-504
5. Grimalt R, Ferrando J. Histiocytosis maculopapulares autorresolutivas. Piel 1996; 11:113-114
6. Snow JL, Su D. Histiocytic diseases. J Am Acad Dermatol 1995; 33:111-116
7. Adamson NF. Congenital xanthoma multiplex in a child. Br J Dermatol 1905;17: 222-3
8. Mc Donagh JER. A contribution to our knowledge of the naevoxanthoendothelioma. Br J Dermatol 1912; 24: 85-99
9. Weber FP, Freudenthal W. Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercholesterolemia and atypical histological features. Proc R Soc Med 1937; 30: 522-526.
10. Montgomery H. Xanthomatosis III. Cutaneous xanthomas especially in relation to disease of the liver. J Invest Dermatol 1938; 1: 325 – 48
11. Helwig EB, Hackney VC. Juvenile xanthogranuloma (naevoxanthoendothelioma) Am J Pathol 1954; 30: 625 – 6
12. Gartmann H, Trisch H. Naevoxanthoendothelioma. Dermatologica 1963; 215: 409 – 21
13. Winkelmann RK, Muller SA. Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytic reticulosis. Arch Dermatol 1963; 88: 586- 596
14. Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singuliere histiocytose infantile a` cellules avec pericules vermiformes intracytoplasmiques. Bull Soc Fr Dermatol Syphilol 1971; 72: 232.

15. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic Xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:257-270
16. Winkelmann RK, Oliver GF. Subcutaneous Xanthogranulomatosis: an inflammatory non-X histiocytic syndrome (subcutaneous xanthomatosis). *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 924-9
17. Janney CG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Deep juvenile xanthogranuloma: subcutaneous and intramuscular forms. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:150-159
18. Shapiro PE, Silvers DN, Treiber RK, et al. Juvenile xanthogranulomas with inconspicuous or absent foam cells and giant cells. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1005-9
19. Zelger B, Staudacher Ch, Orchard G. Solitary and generalized variants of spindle cell xanthogranuloma (progressive nodular histiocytosis). *Histopathology* 1995; 27:11-19
20. Hernández -Martín A, Baselga E, Drolet BA, et al. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 355 – 367
21. Mc Donagh JER. Spontaneous disappearance of and endothelioma (nevoxanthoma). *Br J Dermatol* 1909; 21:254 – 56
22. Senear FE, Caro MR. Nevoxanthoendothelioma or juvenile xanthoma. *Arch Dermatol* 1936; 34:195-206
23. Artz L. Beitrage zur xanthom (xanthomatosis). *Frage. Arch Dermatol* 1919; 129:809
24. Lamb JH, Lain ES. Nevoxanthoendothelioma. *South Med J* 1937; 30:585-94
25. Blank H, Eglick PG, Beerman H. Nevoxanthoendothelioma with ocular involvement. *Pediatrics* 1949; 4: 349 – 54
26. Crocker AC. Skin xanthomas in childhood. *Pediatrics* 1951; 8:573 – 597
27. Kjaerheim A, Stoke T. Juvenile xanthogranuloma of the oral cavity: an electron microscopy study. *Oral Surg* 1974; 38: 414 – 25
28. Cohen BA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histological findings in 64 patients. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 262 – 6
29. Rodríguez J, Ackerman B. Xanthogranuloma in adults. *Arch Dermatol* 1976; 112: 43 – 4
30. Sanders TE. Intraocular juvenile xanthogranuloma (nevoxanthogranuloma): a survey of 20 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1960; 58: 59 – 74.

31. Tahan SR, Pastel – Levy C, Bhan AK, et al. Juvenile xanthogranuloma. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1057 – 61
32. Malbos S, Guilhou JJ, Meynadier J, et al. Xanthogranuloma in adults: clinicopathological study of a case. Dermatologica 1979; 158: 334 – 42
33. Resnick SD, Woosley J, Azizkhan RG. Giant juvenile xanthogranuloma: exophytic and endophytic variants. Pediatr Dermatol 1990; 7:185 – 8
34. Zelger BG, Zelger B, Steiner H, et al. Solitary giant xanthogranuloma and benign cephalic histiocytosis: variants of juvenile xanthogranuloma. Br J Dermatol 1995; 133: 598 – 604
35. Gianotti F. Cutaneous proliferative histiocytosis in children. G Ital Dermatol Venereol 1980; 115: 101 – 105
36. Cohen DM, Brannon RB, Davis LD, et al. Juvenile xanthogranuloma of the oral mucosa. Oral Surg 1981; 52: 513 – 23
37. Christensen RE, Hertz RS, Cherrick HM. Intraoral juvenile xanthogranuloma. Oral Surg 1978; 45: 586 – 90
38. Palacios J, Rodríguez – Peralto JL, Contreras F. Congenital oral juvenile xanthogranuloma: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1987; 45: 707 –9
39. Ossof Rh, Levin DL, Esterly NB, et al. Intraoral and cutaneous juvenile xanthogranuloma. Ann Otol 1980; 89: 268 – 70.
40. Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C, et al. Unusual aspects of juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 868 – 70
41. Seo IS, Min KW, Kirkin D. Juvenile xanthogranuloma. Br J Dermatol 1992; 126: 66 – 70
42. Kolde G, Bonsmann G. Generalized lichenoid juvenile xanthogranuloma Br J Dermatol 1992; 126: 66 –70
43. White W, Garen P. Juvenile xanthogranuloma of the paravertebral soft tissue in infancy: report of two cases. Pediatr Pathol 1991; 11: 105 – 13
44. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assesment of risk. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 445 – 9

45. Zimmerman LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma: nevoxanthoendothelioma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 412 – 42
46. Wertz FD, Zimmerman LE, Mckeown CA, et al. Juvenile xanthogranuloma of the optic nerve, disc, retina and choroid. *Ophthalmology* 1982; 89: 1331 – 5
47. Shields CL, Shields JA, Buchanon HW. Solitary orbital involvement with juvenile xanthogranuloma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1587 – 9
48. Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications; *J Pediatr* 1996; 129: 227 – 37
49. Guthrie JA, Arthur RJ. Case report: juvenile xanthogranuloma with pulmonary, subcutaneous and hepatic involvement. *Clin Radiol* 1994; 49: 498 – 500
50. Marten RH, Sarkany I. Naevoxanthoendothelioma with pigmentary abnormalities. *Br J Dermatol* 1960; 72: 308 – 11
51. Jansen NE, Sabhorwal S, Walker AE. Nevoxanthoendothelioma and neurofibromatosis. *Br J Dermatol* 1971; 86: 326 – 30
52. Cooper PH, Frierson HF, Kayne AL, et al. Association of juvenile xanthogranuloma with juvenile myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1984; 120: 371 – 5
53. Pinol J, Castells – Rodellas A, Grimalt – Sancho A. Nevoxantoendotelioma con afectación ocular y síntomas de la enfermedad de Recklinghausen. *Acta Dermos Sif* 1967; 58: 285
54. Bader JN, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978; 92: 925-9
55. González – Crussi F, Campell RJ. Juvenile xanthogranuloma: ultrastructural study. *Arch Pathol* 1970; 89:65-72
56. Lever WF, Schaumburg – Lever G. *Histopathology of the skin*. 7 th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1991: 442-3
57. Andersen WK, Knowles DM, Silvers DN. CD1 (OKT6) – positive juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 850 – 4
58. Esterly NB, Sahihi T, Medenica M; Juvenile xanthogranuloma: an atypical case with study of ultrastructure. *Arch Dermatol* 1972; 105: 99 – 102

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

59. Gianotti R, Alessi E, Caputo R. Benign cephalic histiocytosis: A distinct entity or a part of a wide spectrum of histiocytic proliferative disorders of children ? *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 315 – 9
60. Schwartz TL, Carter KD, Judish GF, et al. Congenital macronodular juvenile xanthogranuloma of the eyelid. *Ophthalmology* 1991; 98: 1230 – 3
61. Casteels I, Olver J, Malone M, et al. Early treatment of juvenile xanthogranuloma of the iris with subconjunctival steroids. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 57-60
62. Webster SB, Reister HC, Harman LE. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1966; 93: 71-6
63. Barsky BL. Benign cephalic histiocytosis. *Arch Dermatol* 1984; 120: 650
64. Eisemberg EL et al. Benign cephalic histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 328
65. Gianotti F, et al. Benign cephalic histiocytosis. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1038
66. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed USA: Caputo R, 1993: 1263-65
67. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia: a review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65:376 – 387
68. Pacheco ES, Marini MA, Schroh RG. Xantogranuloma necrobiótico. *Actas Dermosifiliograf* 1994; 85: 111-115
69. Mehrengan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 94 – 100
70. Rose GE, Patel BC, Garner A, et al. Orbital xanthogranuloma in adults. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 680 –684
71. Mc Gregor JL, Miller J, Smith J, et al. Necrobiotic xanthogranuloma without periorbital lesions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 466 – 469
72. Novak PK, Robbins TO, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with myocardial lesions a nodular transformation of liver. *Hum Pathol* 1992; 23: 195-197
73. Venencie PY, Puysant A, Verola O, et al. Necrobiotic xanthogranuloma with myeloma. *Cancer* 1987; 59: 588-592
74. Furner BB, Stevens CS. Diffuse ulcerating plaques and nodules. *Arch Dermatol* 1989; 125: 287-292

75. Mac Farlane AW, Verbov JL. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Dermatol* 1985; 113: 339-343
76. Winkelmann RK, Kossard S, Fraga S. Eruptive histiocytoma of childhood. *Arch Dermatol* 1980; 116: 565-570
77. Carrington SG, Winkelmann RK. Electron microscopy of histiocytic disease of the skin. *Acta Derm Venereol* 1972; 52: 161-178
78. Altman J, Winkelmann RK. Xanthoma disseminatum. *Arch Dermatol* 1962; 86:582-596
79. Montgomery H. Xanthomatosis III. Cutaneous xanthomas especially in relation to disease of the liver. *J Invest Dermatol* 1938; 1:325-348
80. Halprin KN, Lorincz AL. Disseminate xanthosiderohistiocytosis (xanthoma disseminatum): Report of a case and discussion of possible relationships to other disorders showing histiocytic proliferation. *Arch Dermatol* 1960; 82: 171-182
81. Winkelmann RK. Adult histiocytic skin diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 1980; 15: 67-76
82. Caputo R, et al. Papular xanthoma in children. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1052-1056
83. Thomas RH, Miller NE, Payne CM, et al. Papular xanthoma associated with primary dysbetalipoproteinaemia. *J R Soc Med.* 1982; 75: 906-908
84. Sanchez RL, Raimer SS, Peltier F, et al. Papular xanthoma. A clinical, histological and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1985; 121: 626-631
85. Budino S, Zina Am, Aloï F. Papular xanthoma. A clinical, histological and ultrastructural study. *Dermatological* 1988; 177: 382-385
86. Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non - X - histiocytosis: a review of the macrophage - histiocyte disease of the skin. *Arch Dermatol* 1981; 117: 667-672
87. Fonseca E, Contreras F, Cuevas J; Papular xanthoma in children: report and immunohistochemical study. *Pediatr Dermatol* 1993; 10:139-141
88. Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma. *Cancer* 1985; 56: 2280-2286.
89. Storok E, Daroczy J. Juvenile xanthogranuloma: an analysis of 45 cases by clinical follow- up, light and electron microscopy. *Acta Dermatol venereol* 1985; 65: 167-171

90. Rodríguez HA, Saul A, Galloso de Bello L, et al. Nodular cutaneous reactive histiocytosis caused by an unidentified microorganism: report of a case. *Int J Dermatol* 1974; 13: 248-60
91. Caputo R, Crosti C, Cainelli T. A unique cytoplasmic structure in papular histiocytoma. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 98-104
92. Winkelmann RK, Hu CH, Kossard S. Response of nodular non - X - histiocytosis to vinblastine. *Arch Dermatol* 1982; 118: 913-907
93. Piette F, Thomas P, Hildebrand HF, et al. Reticulo- histiocytoma multiple. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106: 597-601
94. Tauton OD, Yeshurun D, Jarratt M. Progressive nodular histiocytoma. *Arch Dermatol* 1978. 114: 1505-1508
95. Bork K, Hoede N. Hereditary progressive mucinous histiocytosis in women: report of three member in a family. *Arch Dermatol* 1988; 124:1225-1229
96. Vilanova JR, Flint A. The morphological variations of fibrous histiocytomas. *Am J Cut Pathol* 1974; 1: 155-164
97. Caputo R, Alesi E, Alegria F. Generalized eruptive histiocytoma. A clinical, histological and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1981; 117:216-221
98. Winkelmann RK, Kossard S, Fraga S. Eruptive histiocytoma of childhood. *Arch Dermatol* 1980; 116: 565-570.
99. Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic plane. Xanthoma generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 124: 633-640
100. Baraf OS, Shapiro L. Multiple histiocytomas. Report of a case. *Arch Dermatol* 1970; 101: 588-590
101. Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and sinovya. Reticulohistiocytoma or ganglioneuroma. *Arch Dermatol Syph* 1954; 69:717-731.
102. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients *Medicine* 1969; 48: 287-305
103. Chevrant - Breton J. La réticulo - histiocytose multicentrique. *Ann Dermatol Venereol* 1977; 104: 745-753

- 104.Ortega RM. Sánchez C-MJ, Quintana OJ, et al. Reticulohistiocytosis multicentrica. *Actas Dermosifiliogr* 1988; 79:389-396
- 105.Catteral MD. Multicentric Reticulohistiocytosis a review of eight cases. *Clint Exp Dermatol* 1980; 5: 267-279
- 106.Amor B. Saporta L, Forest M, et al. Réticulo histiocytose multicentrique. Deux observations. *Rev Rhum* 1974; 41:643-649
- 107.Anderson TE. Carr AJ, Chapman RS, et al. Myositis and myotonia in case of multicentric reticulohistiocytosis. *Br J Dermatol* 1968; 80: 39-45
- 108.Fast A. Cardiopulmonary complications in multicentric reticulohistiocytosis. Report of a case. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1.139-1.141
- 109.Kahan BAA, Mariette SL. Reticulohistiocytosis multicentrique. Un cas avec aspects cliniques, radiologiques et ultrastructuraux inhabituels *Rev Rhum* 1987; 54:113-119
- 110.Guillen C, Fortea JM, Serrano G, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *Dermatological* 1984; 169: 311-317
- 111.Redondo E, Jareño E, Fonseca E, et al. Reticulo histiocytosis multicéntrica: estudio histoquímico histoenzimático e inmunocitoquímico. *Med Cut ILA* 1989; XVII: 215-219
- 112.Gold RH, Metzger AL, Mirra JM. Multicentric reticulo histiocytosis (lipoid dermatoarthritis). An erosive polyarthritis with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. *AJR* 1975; 124: 610-624
- 113.Davies NEJ, Roenigk HH, Hawk WA, Et al. Multicentric reticulohistiocytosis. Report of a case with histochemical studies. *Arch Dermatol* 1968; 97:543-547.
- 114.Albert J, Bruce W, Allen AC, et al. Lipoid Dermato-arthritis: reticulohistiocytoma of the skin and joints. *Am J Med* 1960; 28:661-667
- 115.Caputo R, Allesì E, Berti E. Collage phagocytosis in multicentric reticulohistiocytosis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 342-346
- 116.Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide and low- dose pulse methotrexate. *Arthrities Rheum* 1996; 39: 171-174
- 117.Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Pathol* 1969; 87:63-70

118. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy a pseudolymphomatous benign disorder. *Cancer* 1972; 30: 1174-88
119. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 687-83
120. Sanchez R, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. an analysis of 113 cases with special emphasis on its extranodal manifestations. *Ann Meet Abstr* 1977; 36: 349-50
121. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978, 114: 191-7
122. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Immunologic abnormalities and their significanses in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Clint Pathol* 1984; 82: 515-25
123. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. The ophthalmologic manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Ophthalmor* 1979; 87:354-67
124. Ngendahayo P, Roels H, Quatacker J, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphathenopathy in Rwanda: report of eight cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Histopathology* 1983; 7: 49-63
125. Claman HL, Suvatte V, Githens JH, et al. Histiocytic reaction in dysgammaglobulinema and congenital rubella. *Pediatrics* 1970; 46: 89-96
126. Lampert F, Lennert K. Sinus histiocytosis with massive lymphathenopathy. *Cancer* 1976; 37: 783-9
127. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphathenopathy: and analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer* 1984; 54:1834-40
128. Hashimoto K, Pritzker MS. Electron microscopic of reticulohistiocytoma. *Arch Dermatol* 1973; 107: 263-270
129. Bernstein EF, Resnik KS, Loose JH, et al. Solitary congenital self-healing reticulohistiocytosis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 449-454.