

Les histiocitosis de cèl·lules no de Langerhans en el nen: Contribució al seu coneixement mitjançant estudis clínics, histològics, immunohistoquímics i ultraestructurals en una revisió de 153 casos

Ramon Grimalt Santacana

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

LES HISTIOCITOSIS DE CÈL·LULES NO DE LANGERHANS EN EL NEN:

**CONTRIBUCIÓ AL SEU CONEIXEMENT MITJANÇANT
ESTUDIS CLÍNICS, HISTOLÒGICS, IMMUNOHISTOQUÍMICS I
ULTRAESTRUCTURALS
EN UNA REVISIÓ DE 153 CASOS**



TESI DOCTORAL

del candidat:

Ramon Grimalt i Santacana

Director de la Tesi:

Professor Joan Ferrando i Barberà

*Departament de Dermatologia de la Universitat Central
de Barcelona, Prof. J.M. Mascaró
Prima Clinica Dermatologica de la Universitat de Milà,
Prof. R. Caputo*

a l'Àlícia que m'ha sabut ajudar i
aguantar en els moments
difícils.

al meu pare, per tot el que m'ha
ensenyat i per ser el meu mestre
de cada dia.

Agraïments:

Al Prof. J.M. Mascaró per tota l'ajuda que m'ha brindat des del moment en que vaig acabar la carrera i la manera en la que m'ha orientat en els moments de dubte.

Al Prof. Ruggero Caputo de la Universitat de Milà, el meu mestre, per tot el què m'ha ensenyat d'histiocitosis i per tot el material amb ell estudiat.

Al Prof. Joan Ferrando per la seva inestimable ajuda en l'elaboració d'aquest manuscrit i la seva pertinaç paciència a l'hora de corregir-lo.

Al Prof. Emilio Berti de la Universitat de Milà, per la seva inestimable ajuda en la processació del material immunohistoquímic.

Al Dr. Carlo Gelmetti, per tot el que no vaig tenir temps d'aprendre del Prof. Gianotti (e.p.d) i que vaig aprendre d'ell, l'alumne privilegiat del *Professore*.

Al Dr. Raffaele Gianotti, fill de l'hemèrit Professor, amb qui he compartit els moments més macos i també els més difícils dels meus cinc anys a Milà.

Va tant de pressa la felicitat:
té estiu i té tardor,
i el que guanyem en perdre és el record,
aquest tresor ocult i sense mapa.

Joan Margarit

MOTIU DE LA TESI:

Ja durant els últims anys de la carrera, em vaig sentir atret per la Dermatologia Pediàtrica. Molt probablement el Prof. Lawrence Solomon en va ser el primer culpable.

Quan encara era estudiant de medicina, vaig tenir l'oportunitat de passar 4 mesos al seu costat a la University of Illinois a Chicago. Aquest simpàtic jueu, extraordinària persona i un incansable treballador, em va ensenyar a fer els meus primers diagnòstics en Dermatologia Pediàtrica i em va aixamplar l'amor per la Dermatologia ja encomanat pel meu pare.

Dos anys més tard, i un cop acabats els meus estudis de la Llicenciatura en Medicina i Cirurgia en aquesta Facultat de Medicina de Barcelona, vaig preparar les proves d'accés a una plaça de MIR, i em vaig trobar amb una plaça de Cirurgia Pediàtrica a l'Hospital de la Vall d'Hebron. No havien encara passat dos mesos, que ja m'havia adonat del meu error. Amb ajuda del Prof. J.M. Mascaró vaig tenir l'ortunitat de visitar el Departament de Dermatologia de la Universitat de Milà dirigit magistralment per el Prof. Ruggero Caputo.

M'hi vaig quedar un any, com assistent i preparant les oposicions per optar a una de les places d'especialització. Passat aquest any d'incertesa, vaig aconseguir superar les oposicions i vaig accedir a fer l'especialització de Dermatologia i Venereologia en aquella universitat.

Ja des de l'inici em vaig sentir atret pel món complex de les histiocitosis, i lentament hi vaig entrar de la mà del meu mestre el Prof. Caputo.

No és difícil enamorar-se d'una patologia que constitueix el principal camp de recerca d'un departament i més encara si aquest n'és un dels capdavanters.

Progressivament al llarg dels quatre anys d'especialització vaig començar a endinsar-me dins d'aquest món histiocitari i vaig poder adonar-me de les grans dificultats que hi havia per coincidir en alguns diagnòstics i per interpretar alguns casos que no s'avenien a les formes descrites.

Lentament es forjava el projecte de Tesi.

Al Congrés Mundial de Dermatologia de Nova York del 1992 i després d'assistir al work-shop d'histiocitosis vaig acabar de veure clar que el que convenia era unificar i no seguir dividint síndromes histiocitàries.

Amb l'inestimable ajuda del Prof. Berti vàrem estudiar tots els monoclonals disponibles intentant demostrar que mitjançant l'immunocitoquímica aquestes histiocitosis no es podien diferenciar.

Els resultats eren encoratjadors i el meu temps lliure es va convertir en una única dedicació.

Finalment, amb el Prof. Joan Ferrando vàrem donar-hi l'última empenta. Em va aclarir els punts obscurs i amb el seu ajut es va acabar de moldejar el que seria el projecte definitiu.

Passats 5 anys del meu primer contacte cara a cara amb un histiòcit, vet'ho aquí aquesta Tesi.

ÍNDEX GENERAL

Matèria	Pàg.
Índex general	1
Abreviacions	3
Índex de les taules	4
Índex de les figures	6
Introducció	8
L'histiòcit	9
Classificació de les histiocitosis	12
Descripció de les formes clíniques	15
Xantoma disseminat	15
Xantogranuloma juvenil (XGJ)	18
Xantoma pla disseminat	23
Xantogranuloma necrobiòtic	25
Xantoma papulós (XP)	27
Histiocitosis del sinus amb limfadenopatia massiva	29
Reticulohistiocitosis	32
Histiocitosis cefàlica benigna (HCB)	34
Histiocitosis eruptiva generalitzada (HEG)	37
Hipòtesi de treball	39
Material i mètodes	42
Material clínic	44
Material histològic	45
Material immunohistoquímic	46
Material ultraestructural	48

Resultats	49
Resultats clínics.....	50
XGJ	50
XP	60
HCB.....	64
HEG.....	69
Resultats histològics.....	75
Resultats immunohistoquímics.....	87
Resultats ultraestructurals.....	99
Resum dels resultats:	105
Resum dels resultats clínics.....	106
Resum dels resultats histològics.....	108
Resum dels resultats immunohistoquímics.....	109
Resum dels resultats ultraestructurals.....	110
Discussió	111
Discussió clínica	112
XGJ	112
XP	121
HCB.....	123
HEG.....	127
Casos border line	131
Discussió histològica	133
Discussió immunohistoquímica	136
Discussió ultraestructural	140
Conclusions	148
Bibliografia	154

ABREVIACIONS:

CL: Cèl.lules de Langerhans

HCL: Histiocitosi de cèl.lules de Langerhans.

HCNL: Histiocitosi de cèl.lules no de Langerhans.

HCB: Histiocitosi cefàlica benigna.

HEG: Histiocitoma eruptiu generalitzat.

XP: Xantoma papulós.

XGJ: Xantogranuloma juvenil.

RH: Reticulohistiocitosi.

XD: Xantoma disseminat.

HS: Histiocitosi del sinus amb limfadenopatia massiva.

TCL: Taques café amb llet.

NF: Neurofibromatosi.

TAC: Tomografia axial computeritzada.

LMC: Leucèmia mieloide crònica.

ÍNDIX DE LES TAULES

TAULA	Pàg.
Taula I Manifestacions extracutànies del xantogranuloma juvenil	22
Taula II Anticossos mono- i policlonals utilitzats en l'estudi	47
Taula III Distribució de sexes en els casos de xantogranuloma juvenil	54
Taula IV Formes macro i micronodulars de xantogranuloma juvenil	54
Taula V Nombre de lesions en els casos de xantogranuloma juvenil	55
Taula VI Localització de les lesions en els 109 casos de xantogranuloma juvenil	56
Taula VII Edat a l'inici de la malatia en els casos de xantogranuloma juvenil	57
Taula VIII Característiques clíniques dels casos de xantoma papulós	62

Taula IX	Característiques clíniques dels casos d'histiocitosi cefàlica benigna	66
Taula X	Característiques clíniques dels casos d'histiocitoma eruptiu generalitzat	71
Taula XI	Característiques clíniques comparatives	74
Taula XII	Distribució dels patrons histològics en el xantogranuloma juvenil	77
Taula XIII	Distribució dels patrons histològics en els casos estudiats	84
Taula XIV	Resultats de l'estudi immunohistoquímic	94
Taula XV	Taules de diagnòstic diferencial de les histiocitosis mitjançant els marcadors citoplasmàtics en microscopia electrònica	145
Taula XVI	Taula resum dels marcadors citoplasmàtics en els diferents tipus d'histiocitosis	147

ÍNDEX DE LES FIGURES

FIGURA	Pàg.
<hr/>	
Figura 1 Xantogranuloma juvenil	58
Figura 2 Xantogranuloma juvenil	58
Figura 3 Xantogranulomes juvenil agrupats en placa	59
Figura 4 Xantogranuloma juvenil en regressió	59
Figura 5 Xantoma papulós	63
Figura 6 Xantoma papulós	63
Figura 7 Histiocitosi cefàlica benigna	67
Figura 8 Histiocitosi cefàlica benigna	67
Figura 9 Histiocitosi cefàlica benigna	68
Figura 10 Histiocitosi cefàlica benigna	68
Figura 11 Histiocitoma eruptiu generalitzat	72
Figura 12 Histiocitoma eruptiu generalitzat	73
Figura 13 Histologia. Patró papilar en l'histiocitosi cefàlica benigna	78
Figura 14 Histologia. Patró difús en l'histiocitosi cefàlica benigna	78
Figura 15 Histologia. Patró difús en l'Histiocitoma eruptiu generalitzat	80
Figura 16 Histologia. Xantoma papulós	80
Figura 17 Histologia. Xantoma papulós	81
Figura 18 Histologia. Particular de l'anterior	81
Figura 19 Histologia. Patró papilar en un xantogranuloma juvenil	85

Figura 20	Histologia. Patró papilar en l'histiocitosi cefàlica benigna	85
Figura 21	Histologia. Citologia d'una forma inicial de xantogranuloma juvenil	86
Figura 22	Histologia. Citologia d'una forma d'histiocitosi cefàlica benigna	86
Figura 23	Immunohistoquímica. Xantogranuloma juvenil madur amb el PGM1	95
Figura 24	Immunohistoquímica. Xantogranuloma juvenil. PGM1	95
Figura 25	Immunohistoquímica. Xantoma papulós. PGM1	96
Figura 26	Immunohistoquímica. Xantoma papulós . Catepsina D	96
Figura 27	Immunohistoquímica Xantoma papulós . Catepsina E	97
Figura 28	Immunohistoquímica. Histiocitosi cefàlica benigna. Catepsina D	97
Figura 29	Immunohistoquímica. Mab 010. Cèl.lules de Langerhans de l'epidermis	98
Figura 30	Immunohistoquímica. Mab 010. Casos control	98
Figura 31	Ultraestructura. Vacuoles lipídiques. Xantogranuloma juvenil	101
Figura 32	Ultraestructura. Cossos en forma de coma. Histiocitosi cefàlica benigna	103
Figura 33	Ultraestructura. Unions <i>desmosoma-like</i> . Histiocitosi cefàlica benigna	103

INTRODUCCIÓ

Les histiocitosis constitueixen un grup heterogeni de malalties caracteritzades per l'acúmulo d'histiòcits neoplàstics o reactius, en diversos teixits de l'organisme. Tot i que acostumen a iniciar-se durant l'edat pediàtrica, no són rars els casos en els adults. Aquestes malalties tenen un grau molt variable de diferenciació, localització, curs i pronòstic.

La classificació actual de les histiocitosis deixa, des del nostre punt de vista, molts punts que no són prou clars. Amb aquest treball intentarem demostrar mitjançant un estudi clínic, histològic, immunohistoquímic i ultraestructural que l'actual classificació i individualització de les histiocitosis no és vàlida i que es poden agrupar d'una manera més coherent amb la realitat.

Per començar, vegem quines són les característiques de l'histiòcit, cèl.lula proliferant en aquest grup de malalties.

L'HISTIÒCIT

L'Histiòcit és la cèl.lula protagonista d'aquestes síndromes. El terme histiòcit és sinònim de macròfag tissular, la qual cosa indica una cèl.lula de derivació de la línia del moll d'òs, amb activitat fagocítica, presentadora de l'antígen i amb funcions secretòries.

Hi ha altres macròfags tissulars, com els de la melsa, moll d'òs, fetge (cèl.lules de Kupffer), pulmons, cervell (cèl.lules de la micròglia), os (osteoclastes), apart dels de la pell (cèl.lules de Langerhans). Factors locals molt complexos, com ara l'estimulació antigènica o mediadors solubles (citoquines, etc), poden determinar el comportament dels macròfags en el teixit específic.

Sota un estímul adequat, els respectius macròfags s'engrandeixen, proliferen els seus orgànuls intracitoplasmàtics, i es poden

transformar en cèl.lules gegants multinucleades o cèl.lules epitelioides. Els mediadors secretats per aquestes cèl.lules poden amplificar tant la resposta immunitària celular com la humoral. (1,2)

Dins del sistema monoclear-macrofàgic, hi trobem la cèl.lula de Langerhans (CL), com a protagonista. Aquesta és dèbilment fagocítica i constitueix la principal cèl.lula dendrítica de l'epidermis. La seva funció fonamental és la de processar i presentar l'antígen al limfòcit T. Dos marcadors de superfície (T_6 i HLA-DR) a més de la presència dels característics grànuls de Birbeck en el microscopi electrònic, permeten diferenciar-la de les altres cèl.lules del sistema mononuclear fagocític.

Moltes altres cèl.lules dendrítiques formen part del sistema mononuclear fagocític. Algunes d'elles poden trobar-se en gran relació amb les cèl.lules de Langerhans (3). **La cèl.lula indeterminada de l'epidermis** també expressa T_6 i HLA-DR i d'alguna manera podria ser la precursora de la CL. **La cèl.lula dendrítica dèrmica** també expressa el HLA-DR i de manera inconstant el receptor per al T_6 , la qual cosa també ens pot recordar vivament a la CL. **Les cèl.lules "Veiled"** són un altre tipus de cèl.lula dendrítica que es troben a cavall del limfàtic aferent i del gangli limfàtic, i expressen en algunes ocasions T_6 i HLA-DR. Finalment **la cèl.lula interdigitada reticular del paracòrtex del gangli limfàtic** condivideix amb la CL algunes característiques citoquímiques, però li manquen els característics grànuls de Birbeck de la CL i és la única cèl.lula del sistema mononuclear fagocític que no expressa en la seva superfície els receptors per al Fc i C3b.

En estudis recents Cerio (4) ens parla d'un nou tipus de cèl.lula del derma a la qual ell anomena "**dendròcit dèrmic**" (dermal dendrocyte). Les cèl.lules fixes del teixit connectiu dèrmic (fibròcits),

segons ell, serien l'equivalent del dendròcit dèrmic. Headington (5) suggereix que el dendròcit dèrmic és una cèl.lula mare (stem cell) amb capacitat , sota l'estímul adequat, de desenvolupar activitats de tipus fibroblàstiques o fagocítiques. Cerio demostra mitjançant l'ús de l'anticòs anti-FXIII activat (FXIIIa) (4), que aquestes cèl.lules són normalment presents en la pell normal, sobretot a nivell del derma papilar, tenen una forma estellada i són del tot absents en l'epidermis. En el mateix estudi els autors examinen la reactivitat del marcador FXIIIa en diverses patologies dèrmiques i troben resultats molt sorprenents. L'histiocitoma o dermatofibroma es marca intensament amb el factor FXIIIa, mentres que el dermatofibrosarcoma no es marca en absolut amb aquest anticòs monoclonal. Els queloides, les cicatrius i altres lesions fibroproliferatives, demostraven un marcatge semblant al dermatofibrosarcoma.

Després d'aquests primers suggeriments de Cerio i cols, molts altres estudis del mateix grup (6,7) i d'altres autors (8) han confirmat aquestes troballes i han aportat dades noves sobre la immunohistoquímica de les cèl.lules dendrítiques del derma.

Vegem a continuació les actuals classificacions de les síndromes histiocitàries.

CLASSIFICACIÓ

La classificació de les síndromes histiocitàries ha patit diverses modificacions al llarg dels últims anys. Encara ara, la més utilitzada és la que les divideix en tres grups:

- **Histiocitosis X o histiocitosis de cèl.lules de Langerhans (HCL)**
- **Histiocitosis no X o de cèl.lules no de Langerhans (HCNL).**
- **Histiocitosis malignes**

En el primer grup HCL la malaltia és generalment progressiva i de vegades mortal, mentres que les HCNL són generalment benignes i autoresolutives. El tercer grup en realitat inclou veritables neoplasies.

Les HCL comprenen quatre formes clíniques:

Malatia de Letterer-Siwe

Malaltia de Hand Schuller Christian

Granuloma eosinòfil

Reticulohistiocitosi autoresolutiva de Hashimoto-Pritzker.

Des del nostre punt de vista la forma autoinvolutiva de Illeg-Fanconi (9) no és altra cosa que una variant poc agressiva de malaltia de Letterer-Siwe.

Les HCNL, de les quals ens ocuparem en aquest treball, comprenen les següents formes clíniques:

Xantoma disseminat (XD)

Xantogranuloma juvenil (XGJ)

Xantoma plà disseminat (XPD)

Xantogranuloma necrobiòtic (XGN)

Xantoma papulós (XP)

Histiocitosi del sinus amb limfadenopatia massiva (NS)

Reticulohistiocitosi (RH)

Histiocitosi cefàlica benigna (HCB)

Histiocitoma eruptiu generalitzat (HEG)

L'última classificació de les histiocitosis (10), encara no gaire utilitzada en la pràctica diària, divideix les histiocitosis en 3 grups diversos: Les histiocitosis de classe I, les de classe II, i les de classe III.

Les histiocitosis de classe I (velles HCL): Són histiocitosis reactives en les que el principal tipus cel·lular és el fenotip de cèl·lula de Langerhans. Els pacients amb aquest tipus d'histiocitosi es poden subdividir atenent a les afectacions orgàniques de la malaltia. L'afectació òssia sembla ser diferencial com a òrgan i configura un pronòstic diferent dins d'aquesta patologia.

Les histiocitosis de classe II (velles HCNL): També anomenada pels autors (10) "histiocitosis de cèl.lules mononucleades fagocítiques diferents de les cèl.lules de Langerhans", es caracteritzen per l'acúmul en diferents teixits corporals d'histiòcits reactius, amb el consegüent dany tissular. Dins d'aquest grup s'inclouen el dermatofibroma, el xantogranuloma juvenil, la reticulohistiosi multicèntrica i altres desordres poc estudiats i poc entesos. La principal característica d'aquest tipus d'histiosi és la seva natura reactiva i no neoplàstica, i la total manca de proliferació per part de les cèl.lules de Langerhans.

Les histiocitosis de classe III o histiocitosis malignes. Aquestes últimes inclouen la leucèmia monocítica, la histiosi maligna pura, i el veritable limfoma histiocític també anomenat histiosarcoma, dels quals no ens ocuparem en aquesta tesi.

A continuació considerarem les característiques descrites i acceptades fins ara d'aquestes malalties.

HISTIOCITOSI DE CÈL.LULES NO DE LANGERHANS:

• XANTOMA DISSEMINAT

El xantoma disseminat (XD) és una histiocitopatia poc freqüent que colpeix la pell i les mucoses, descrita a l'any 1938 per Montgomery i Osterberg (11) i actualment classificada com una forma benigna de HCNL (12,13). Fins avui se n'han descrit un centenar de casos (14). Una revisió de la literatura (15) demostra que el 60% dels casos de XD s'inicien entre el 5è i el 25è any de vida tot i que la majoria de casos descrits (16-30) tenen més de 40 anys.

El quadre clínic del XD és extremadament característic degut al tipus, distribució i localització de les lesions. Es tracta de pàpules groguenques o nòduls marronosos de distribució simètrica amb tendència a confluïr entre ells per formar plaques, sobretot en els grans plecs. Les lesions a la cara poden desfigurar als pacients (22,31,32) o interferir en la defecació quan són de localització perianal (16,18).

Les manifestacions mucoses són molt importants pel diagnòstic i apareixen simultàniament o posteriorment a les lesions cutànies en el 40 % dels casos (15,33).

La diabetis insípida es troba també en un 40% dels casos i normalment es pot controlar amb baixes dosis de vasopresina (15,33).

Les lesions òssies no són gaire freqüents (18,20,34). Acostumen a ser múltiples, progressives i afecten les àrees periarticulals.

La presència de les lesions òssies i de la diabetis insípida va contribuir en el passat a creure que hi havia una gran relació entre el XD i la malaltia de Hand-Schuller-Christian (16,35).

Com en la majoria de HCNL els nivells lipídics en sang són normals (15,32,33,36), tot i que en un 20% dels casos (33) es troben lleus modificacions del perfil lipídic.

Alguns casos de XD s'han descrit associats a mieloma (17) i a crioglobulinèmia (25).

Recentment el nostre grup (37) ha proposat tres formes clíniques de XD en base a l'evolució de la malaltia: Una forma autoresolutiva, una forma persistent i una forma progressiva.

La forma autoresolutiva és extremadament rara i es caracteritza per la resolució espontània de les lesions després de diversos anys de malaltia.

La forma persistent és la més freqüent de totes. En ella les lesions mucocutànies, encara que puguin ser discretes, poden persistir al llarg de tota la vida d'aquests pacients que presenten, des del punt de vista de salut general, una bona qualitat de vida.

En alguns casos però (37), les lesions cutànies poden ser terriblement desfigurants i les lesions mucoses portar a seriosos problemes funcionals.

La forma progressiva, és extremadament rara i es caracteritza per l'afectació sistèmica incluint disfunció orgànica o afectació del sistema nerviós central.

Histològicament trobem una barreja d'histiòcits, cèl.lules escumoses i cèl.lules inflamatòries.

Els estudis ultraestructurals (19,22,27,30) i immunohistoquímics (14,22,23,27) permeten diferenciar el XD de les formes de HCL. De fet, les cèl.lules del XD no contenen grànuls de Birbeck al seu interior, contenen en canvi vacuoles lipídiques, fagosomes, cristalls de colesterol i acostumen a tenir els marges una mica esgraonats.

Immunològicament aquestes cèl.lules són CD1a (OKT6) i S100 negatives i fortament positives pel FXIIIa i pel CD68 (14,23).

El suggeriment fet per Winkelman (38) que el XD podria ser la fase evolutiva xantomatosa d'una altra HCNL com podria ser la HGE o el RHM, ha estat posteriorment confirmat pels treballs de Coldiron (38), Braun Falco (39) i per nosaltres mateixos (36).

No hi ha cap tipus de tractament efectiu per al XD. Corticoides, ciclofosfamida i clofibrat han estat utilitzats amb resultats molt divergents.

• XANTOGRANULOMA JUVENIL

El xantogranuloma juvenil (XGJ) és una histiocitosi benigna caracteritzada per acúmuls papulosos i nodulars de macròfags plens de lípids al derma.

Clínicament es distingeixen dues variants (13,38-44). La **forma papulosa o forma micronodular**, caracteritzada per la presència de nombroses (fins a un centenar) pàpules planes de 2-5 mm de diàmetre que són inicialment vermelloses o brunes i que ràpidament assumeixen un aspecte més tirant cap al groc. Aquestes lesions queden normalment distribuïdes de manera arbitrària per tot el cos, tot i que afecten principalment la part alta del mateix.

La **forma nodular o macronodular** es caracteritza per la presència d'un únic o escassos nòduls arrodonits o ovals de 1-2 cm de diàmetre, cupoliformes, de superfície lluent, rosa o groguenca i sovint amb teleangièctasis a la seva superfície. Aquesta forma colpeix de vegades les mucoses.

Les dues formes de XGJ són normalment asimptomàtiques i acostumen a resoldre's espontàniament deixant màcules hiper- o hipopigmentades post-inflamatòries.

En el 75% dels casos les lesions del XGJ apareixen durant els primers nou mesos de la vida. En un 30% dels casos es poden trobar lesions congènites (13,38-40,43-45). També s'han descrit algunes formes molt peculiars de XGJ gegants (45,46).

Els adults poden manifestar lesions idèntiques tot i que són molt més infreqüents (47-51).

El nombre de lesions és molt variable, de 1 a més de 100. Alguns autors afirmen que les formes solitàries són les més freqüents (52,53).

El XGJ es una afecció comú, tot i que la seva exacta incidència és difícil d'establir. A la Clínica Dermatològica de la Universitat de Milà, s'han vist 115 nens amb XGJ, en el període del 1965 al 1992.

El XGJ pot també afectar una gran diversitat d'òrgans i teixits, entre ells els més freqüents són (vegeu taula I a la pàg. 22): músculs, periosti, pericardi, pulmons, fetge, melsa, testicles, glàndules salivals.

La manifestació extracutània més freqüent del XGJ papulós són els xantogranulomes oculars (49,54-59). Aquestes lesions típicament afecten l'iris i el cos ciliar, són quasi sempre unilaterals i poden ser enormement vascularitzades. El gran risc d'aquestes lesions recau en eventuais hemorràgies a la cambra anterior de l'ull (*hyphema*) amb el resultat glaucoma que pot portar a la ceguesa del pacient. Aquestes manifestacions oculars agudes del XGJ esdevenen típicament durant el primer any de vida, en pacients amb o sense lesions cutànies.

Xantogranulomes epibulbars (corneals, conjuntivals i esclerals) així com xantogranulomes de l'os orbitari amb proptosi de l'ull, són manifestacions oculars del XGJ molt més rares dins del primer any de vida. La retina i l'uvea posterior no s'afecten quasi mai. L'afectació ocular del XGJ, pot precisar tractament quirúrgic.

Una manifestació extracutània del XGJ, rara però greu, és l'afectació del sistema nerviós central, amb la presència de múltiples lesions que ocupen espai i que es poden fàcilment observar amb una tomografia axial computeritzada (60-62).

Clínicament aquestes lesions es poden presentar amb una diabetis insípida, convulsions, sufusions subdurals recurrents o fins i tot amb una ataxia cerebellar. Recentment ha estat descrit un cas en el que la primera manifestació de l'afectació del sistema nerviós central va ser una pèrdua de memòria cavalcant (63).

Les lesions a nivell del sistema nerviós central són poc sensibles a cap tipus de tractament i en alguns casos els pacients han arribat a l'èxitus (62). No se sap segur si les lesions descrites com a XGJ a nivell del sistema nerviós central són realment XGJ o bé malformacions associades a una NF.

El compromís pericàrdic, pot portar a una pericarditis constrictiva que necessiti tractament quirúrgic.

De la literatura es pot deduir que un 20% de nens amb XGJ presenten una història familiar de neurofibromatosi (NF) o que, com a mínim, tenen algunes taques café-au-lait (TCL) aïllades sense tenir una NF evident (64-66).

La leucèmia mieloide crònica (LMC) es pot trobar associada en un 25% aprox. dels nens amb XGJ i NF. En la meitat d'aquests casos l'erupció cutània precedeix o es concomitant al desordre hematològic (55-57). L'associació de LMC amb XGJ en absència de NF és excepcional.

Es però interessant de constatar que TCL amb història familiar de NF es poden trobar en un 7% de les persones amb LMC an absència

de XGJ associats (67-69).

Tot i que el tant per cent dels pacients amb TCL i XGJ que desenvoluparan una LMC és baix, la literatura recomana controls periòdics incluint una hematoquímica, una fórmula i una sang perifèrica durant els primers dos anys després de l'aparició dels XGJ, període que sembla ser el de major risc per a desenvolupar la leucosi.

Histològicament (13,49) les lesions inicials de XGJ es caracteritzen per la presència d'un infiltrat bastant monomorf compost per histiòcits grossos, amb un ampli citoplasma lleugerament eosinòfil. Posteriorment les cèl.lules es carregaran de lípids adquirint el típic aspecte escumós (*foamy*), i apareixeran també, les cèl.lules gegants multinucleades i les clàssiques cèl.lules de Touton. Les cèl.lules proliferants són constantment S100 negatives (70-72).

Ultraestructuralment (73-75) els histiòcits de les lesions inicials de XGJ presenten un nucli irregular i ocasionalment poden presentar al seu citoplasma els cossos en forma de coma (*comma-shaped o worm-like bodies*). No es troben mai grànuls de Birbeck.

El curs normal de la malaltia, és la involució espontànica en pocs anys, fins i tot en les formes solitàries. al curar els XGJ poden deixar discromies i cicatrius anetodèrmiques. en les lesions de compromís sistèmic (ull, pericardi, múscul) serà necessària en alguns casos una conducta terapèutica alliberadora dels efectes de compressió local.

TAULA I:

MANIFESTACIONS EXTRACUTÀNIES DEL XANTOGRANULOMA JUVENIL

Ull: Iris i bulb
Múscul
Periosti
Pericardi
Mucoses
Glàndules salivals
Pulmons
Fetge
Melsa
Testicles
Sistema nerviós central

Modificada de Flach i Winkelmann
J Am Acad Dermatol 1986;14:405-411.(Ref 62)

• XANTOMA PLÀ DISSEMINAT

El xantoma plà difús (XPD) o generalitzat és un tipus rar d'histiocitosi normolipèmica xantomitzada, de curs crònic, en la que els dipòstis lipídics dèrmics formen plaques groguenques discretament sobreelevades que van omplint la superfície corporal de manera progressiva (76,77). És una malaltia de l'adult i s'associa en 2/3 dels casos a trastorns mieloproliferatius. El XPD és excepcional en el nen.

Inicialment, Altman i Winkelmann (78) van descriure aquesta patologia i en donaren uns criteris diagnòstics:

- 1- Xantelasma palpebrals.
- 2- Xantomes plans difusos a cap, coll, tronc i extremitats.
- 3- Lípids sèrics normals.
- 4- Caràcter benigne, sense associació a malalties sistèmiques.

Amb l'aparició de nous pacients, la descripció original del quadre ha patit variacions. Avui sabem que és una malaltia poc freqüent, que afecta de manera semblant a ambdós sexes i que acostuma a aparèixer en individus adults o ancians amb una mitjana d'edat de 60 anys (79).

S'inicia sense pròdroms o bé després d'estats eritrodèrmics o exfoliatius de la pell (80-83).

Es caracteritza per l'aparició lenta i progressiva de màcules i pàpules poc elevades de color groc-ataronjat, que conflueixen donant lloc a extenses plaques que ocupen gran part de la superfície corporal (84,85).

Normalment comencen a nivell de la cara, especialment en forma de xantelasma palpebrals, també al coll, part superior del tronc i de les extremitats superiors, i s'extenen després a la resta del tronc i a les

extremitats inferiors. Pot arribar a ser tant extens que, en alguns pacients, no queden illots de pell sana. (86,87). En algunes ocasions afecta les mucoses (88-91) i les línies palmars (91); és també freqüent la localització al damunt de cicatrius (87,89,92,93).

Les lesions poden tenir un aspecte purpúric (88,90,94) o presentar fotosensibilitat (80,82,83,95,96).

El XPD generalment és normolipèmic i no representa una entitat tan benigna com Altman i Winkelmann van considerar. Dos terços d'aquests pacients presenten alteracions del sistema limfoproliferatiu. Normalment els xantomes apareixen abans de la paraproteinèmia monoclonal, leucèmia o limfoma (94,97-100), i només rarament apareixen simultàniament o amb posterioritat (80,84,85,101). En els pocs casos publicats en els que hi ha un seguiment superior a dos anys, s'ha vist que més del 50% dels pacients havien mort després d'aquest període (88,97,102,103).

Histològicament el XPD no presenta característiques especials. Normalment veiem un infiltrat de cèl.lules escumoses en el derma, en ocasions acompanyades d'alguna cèl.lula mononucleada (85,93,104,105) i molt rarament de cèl.lules gegants de tipus Touton (80,82,101,103,106).

Tant la immunofluorescència directa com l'estudi de la proteïna S-100 són negatius.

• XANTOGRANULOMA NECROBIÒTIC

Es tracta d'una xantomatosi normolipèmica descrita per Kossard i Winkelmann el 1980 (107) amb aspectes histològics granulomatosos que s'associa en la major part dels casos a processos mieloproliferatius. És un quadre extremadament rar, propi de l'adult i que no ha estat descrit en nens.

Clínicament es presenta amb múltiples xantomes en forma de plaques i nòduls, de dimensions variables entre 0'3 i 20 cm. de diàmetre, de color lilós a vermell-ataronjat i de vegades de tonalitat groguenca. Les lesions inicialment en forma de petites pàpules, tenen un creixement gradual i centrífug amb límits ben marcats, canvis inflamatoris i gran tendència a l'ulceració superficial. Aquestes lesions predominen a la cara, especialment a la regió periorbitària, arribant en alguns casos a infiltrar l'òrbita, seguida del tronc i de les extremitats. També s'ha descrit afectació mucosa i visceral (108-109).

Des d'un punt de vista sistèmic s'acostuma a acompanyar d'anèmia, leucopènia i esplenomegalia. De totes maneres, la seva associació principal és amb processos mieloproliferatius. Dels 22 casos revisats per Finan i Winkelmann, 16 presentaven gammapatia monoclonal IgG, 3 mieloma i 3 més crioglobulinèmia. En un cas es va descriure consum de complement. Només 2 dels 30 casos publicats no tenen paraproteinèmia (108).

Histològicament (108,110) es caracteritzen per un infiltrat dèrmic i/o hipodèrmic de tipus granulomatós, compost per cèl.lules mononucleades, cèl.lules escumoses, cèl.lules de Touton, cèl.lules gegants de cos estrany, limfòcits i àrees de necrobiosi.

Moltes d'aquestes cèl.lules presenten granulacions PAS positives i cristalls de colesterol.

La microscopia electrònica (107) i els estudis immunohistoquímics (110) confirmen que aquesta entitat és una forma de HCNL. Alguns autors (110), mitjançant estudis amb els anticossos monoclonals OKT4 i OKT8 suggereixen que el xantogranuloma necrobiòtic és de fet un granuloma de cèl.lules T idèntic al de la sarcoidosi i al del granuloma anular.

L'evolució de la malaltia és crònica, lentament progressiva i el pronòstic va lligat a la malaltia hematològica associada.

El tractament d'aquesta patologia ha estat molt diferent: des de radioteràpia local, corticoides sistèmics (111) i/o immunosupressors fins a plasmafèresis segons el tipus i nombre de lesions en el moment del diagnòstic (112).

• XANTOMA PAPULOS

El xantoma papulós (XP) va ser descrit per Winkelmann al 1980 (12,54).

Consisteix en una xantomatosi papulosa cutània normolipèmica a la que manca la fase inicial primitiva histiocítica. És una histiocitosi de l'adult, encara que hi ha alguns casos descrits en nens (113). Afecta principalment a homes, les lesions cutànies són papuloses i no tendeixen a formar plaques, no hi ha compromís sistèmic i histològicament l'infiltrat es caracteritza per la presència quasi exclusiva de cèl.lules escumoses.

El XP es caracteritza clínicament per una erupció d'aparició lenta i progressiva de pàpulo-nòduls arrodonits d'aproximadament 2-15 mm de diàmetre, de color groguenc, distribuïts de manera generalitzada a la pell i a les mucoses, sense tendència a formar plaques ni a afectar de manera principal els plecs (cosa que permet distingir-lo fàcilment del xantoma disseminat). No hi ha afectació mucosa, ocular ni sistèmica. L'evolució espontània s'aconsegueix després d'alguns anys, encara que a la literatura (114) hi ha descrits alguns casos de curs progressiu. És característica la presència de lesions anetodèrmiques residuals (115).

Histològicament les lesions consisteixen en un infiltrat dèrmic superficial quasi exclusivament compost per cèl.lules escumoses, encara que també hi ha alguns histiòcits no xantomitzats i escasses cèl.lules gegants de tipus Touton.

Ultraestructuralment és totalment impossible de distingir d'una forma madura de XGJ, és a dir, les cèl.lules proliferants són grossos

histiòcits, carregats de lípids i amb alguns cossos densos laminars lisosomals, i no hi ha grànuls de Birbeck ni cossos vermiformes.

• HISTIOCITOSI DEL SINUS AMB LIMFOADENOPATIA MASSIVA

Aquesta forma descrita per Rosai i Dorfman (116,117), és una forma benigna i autoresolutiva de HCNL, caracteritzada per la presència d'adenopaties cervicals. Normalment s'acompanya també de febre, d'una VSG elevada, de leucocitosi amb neutrofilia i d'una hipergammaglobulinèmia policlonal. La limfoadenopatia cervical és normalment bilateral, no dolorosa i massiva. També es poden veure afectats altres nòduls limfàtics com els axilars, inguinals i mediastítics així com alguns òrgans i.e. pulmons, testicles, ossos i pell.

La malaltia es presenta típicament durant la primera o segona dècada de la vida i no té predominància de sexe. És més freqüent en la raça negra (118).

Les manifestacions cutànies s'observen en el 10% dels casos i es manifesten com pàpules o nòduls aïllats o disseminats de color roig fosc o groguenc sense tenir una predilecció de localització.

Hi ha casos descrits en els que les manifestacions clíniques són exclusivament cutànies (118,119).

Fins el moment actual hi ha més de 300 casos descrits (118,120,121).

Histològicament els nòduls cutanis es caracteritzen per un infiltrat histiocitari dèrmic dens o difús, emperipolesis de limfòcits, neutròfils i cèl.lules plasmàtiques. Els histiòcits presenten un nucli gran i vesiculós, un citoplasma abundant i poden ser trobats a

l'interior de la llum dels vasos limfàtics dilatats (122). A la perifèria de les lesions es poden trobar agregats limfoides al voltant de vasos de parets engruixides envoltats de cèl.lules plasmàtiques.

Alguns histiòcits poden ser escumosos i/o multinucleats i sovint s'agrupen d'una manera particular recordant al teixit limfonodal.

Com a caràcters histològics no constant s'ha també descrit (122) la presència d'hiperplasia pseudocarcinomatosa, i d'eosinòfils.

Des d'un punt de vista immunohistoquímic el que és més característic d'aquesta HCNL és la seva positivitat per la proteïna S-100. Aquest fet diferencia la histiocitosis sinusal de totes les altres HCNL que són S-100 negatives. Alguns autors (122) han suggerit que aquest peculiar fenomen podria ser secundari a la presència d'emperipolesi, ja que algunes de les cèl.lules histiocitàries S-100 positives de la histiocitosis sinusal presenten cèl.lules inflamatòries a l'interior de llur citoplasma.

La microscopia electrònica no es gaire específica. Ens ajuda sobretot per demostrar la negativitat dels grànuls de Birbeck. Normalment s'observa la naturalesa mixta de l'infiltrat. Les cèl.lules histiocitàries poden presentar pseudòpodes, lisosomes i un aparell de golgi ben desenvolpat com és ben característic. En ocasions s'han pogut trobar els cossos en forma de coma.

El curs de la malaltia és normalment benigne, tot i que la resolució completa pot tardar a arribar alguns anys. En alguns casos però la malaltia té un curs tant llarg que pot portar a l'èxitus. Alguns autors (118) creuen que aquest fet és totalment independent del tipus de tractament seguit i que per tant no podrà ser modificat amb cap

tractament.

En una revisió del registre americà dels casos d'histiocitosi sinusal (123) s'ha vist que els pocs casos que han portat a la mort als pacients, s'havien complicat amb infeccions oportunistes, havien patit alteracions immunològiques, o infiltracions massives a nivell del sistema nerviós central o del ronyó. És interessant recalcar que aquests pacients havien rebut tractament per intentar accelerar el curs de la malatia. Els tractaments emprats en aquests casos anaven des de corticoides sistèmics passant per irradiacions ionitzants fins a quimioteràpia.

Contràriament, altres autors afirmen que tractaments quimioteràpics complexos (vinblastina lligada a plaquetes) podrien ser útils per aquesta patologia (124).

• RETICULOHISTIOCITOSI

Aquesta entitat anomenada també *Multicentric Reticulohistiocytosis* i *Reticulohistiocytoma cutis* és una síndrome rara (125,126), que s'observa normalment en adults, típicament en dones, per sobre dels 40 anys, tot i que recentment hem tingut l'oportunitat d'observar tres casos en el nen (dos d'ells publicats per nosaltres) (127).

Clínicament la forma clàssica de l'adult es caracteritza per una erupció cutàneo-mucosa de pàpules i nòduls associada a una artropatia greu.

Dos terços dels pacients inicien amb l'artritis; 1/5 d'ells noten abans les manifestacions cutànies; i en un altre 1/5 dels casos les lesions cutànies i articulars apareixen de manera simultània (126).

Les lesions cutànies tenen un diàmetre molt variable, des de pocs mil·límetres fins a 2 cm, són de forma arrodonida, translúcides i de color groc fosc. Les lesions es localitzen preferentment als dits, al palmell i al dors de les mans, a les regions periarticulals de les extremitats i a la cara. La mucosa oral, nasal i faríngea es troba afectada en el 50% dels casos. L'evolució de les lesions cutànies és molt variable. Les lesions òsteo-articulars acostumen a conduir a una artropatia crònica difusa i tenen un curs altament destructiu. No hi ha un clar paral·lelisme entre les lesions cutànies i les articulars.

S'ha referit l'associació a neoplàsies en un 25% dels casos aproximadament, a cirrosis biliar primària, a xantelasma i a vasculitis sistèmica (128,129).

En el nen s'ha descrit una forma familiar d'afectació bàsicament articular i ocular greu anomenada "dermoartritis histiocitaria familiar de Zayid" (130).

Histològicament les lesions precoces són plenes de limfòcits i d'histiòcits, sense cap peculiaritat, la qual cosa les pot fer confondre amb qualsevol altra HCNL. Contràriament, en les lesions més velles es pot observar la característica presència dels grans histiòcits mono- o plurinucleats amb un citoplasma eosinòfil molt abundant i algunes vegades amb aspecte de vidre esmerilat. El citoplasma d'aquestes cèl·lules es intensament positiu al PAS i és diastasa resistent.

Les fibres col·làgenes i reticulars poden ser anormalment abundants i poden ser fagocitades per les cèl·lules neoplàstiques (col·lagenofagocitosi). També els eritròcits poden ser ben evidents i algunes vegades formar part dels histiòcits en el fenomen de la eritrofagocitosi.

Ultraestructuralment és important d'assenyalar la presència en aproximadament el 40% dels casos, d'unes complexes estructures a l'interior dels histiòcits anomenades "inclusions citoplasmàtiques pleomorfes".

• HISTIOCITOSI CEFÀLICA BENIGNA

La histiocitosi cefàlica benigna (HCB) és una forma autoresolutiva de HCNL que es localitza preferentment al cap. Va ser descrita pel Prof. Ferdinando Gianotti a la Universitat de Milà (131,132) al 1971 i posteriorment per Barsky (133) en el 1984. Fins al moment actual només hi ha descrits 27 casos (134-142) tots ells pediàtrics. Fins ara no s'ha descrit en l'adult.

Els criteris que donà Gianotti en el moment de descriure la malaltia (131), són els següents: Típicament apareix durant els primers tres anys de vida, es localitza principalment al cap, sense afectació de mucoses, ni de palmells ni plantes, ni de cap òrgan intern, regredeix espontàniament durant l'infantesa sense deixar cicatrius. Histològicament es caracteritza per un infiltrat monomorf que és S100 i OKT6 negatiu, localitzat en el derma papilar, i sense presència de lípids dins de les cèl.lules en cap estadi d'evolució de la malaltia. Ultraestructuralment era important la presència de les "*coated vesicles*" en tots els histiòcits, els quals contenen també en un nombre variable (de 5 a 30%) cossos en forma de coma.

A la pràctica i en base a la revisió de la literatura podem dir que l'erupció generalment comença al llarg del segon any de vida amb escassos elements màculo-papulosos vermell-groguencs, poc palpables, de 2 a 3 mm de diàmetre, localitzats quasi exclusivament a la part alta de la cara i del front. Típicament les lesions inicials es localitzen a la regió periocular tot i que no són infreqüents les localitzacions al voltant dels llavis i a la part inferior de les galtes.

Sucesivament poden aparèixer altres lesions al cap, orelles i coll, i posteriorment a la part alta del tronc i a l'arrel dels braços. És important de constatar que les lesions de la HCB es poden localitzar a nivell del tronc i arrel de extremitats superior, però ho han de fer en forma de lesions tardanes i no com a primera localització de la malatia fet que les faria del tot indistingibles de les lesions d'un histiocitoma eruptiu generalitzat.

Les lesions inicials s'han de distingir principalment de les berrugues planes, que es presenten típicament un mica més tard en els nens i en número major, són més aplanades i de color menys vistós; d'una forma micronodular múltiple de xantogranuloma juvenil, que s'haurà de distingir per força mitjançant l'estudi histològic o en base a l'evolució de les lesions que en el xantogranuloma tendeixen a xantomitzar i per tant a fer-se més grogues clínicament; de l'histiocitoma eruptiu generalitzat que tot i que pot també afectar el cap típicament comença per la part alta del tronc i s'extén per tot l'àmbit cutani. Les lesions aïllades d'histiocitoma eruptiu generalitzat poden ser del tot indistingibles.

Les mucoses no estan mai afectades. Després d'alguns anys (de 2 a 5) les lesions s'aplanen i poden deixar una màcula atròfica, lleugerament pigmentada.

Histològicament les lesions inicials mostren un infiltrat localitzat al derma superficial i tocant a la epidermis, la qual es troba moltes vegades lleugerament aplanada. L'infiltrat és ric en histiòcits amb un nucli pleomorf, cromatina pàlida i poc citoplasma, que sovint presenta un aspecte de vidre esmeril·lat. Alguns limfòcits i alguns

eosinòfils poden envoltar l'infiltrat histiocitari. En les lesions més velles es poden també observar algunes cèl.lules gegants amb nucli perifèric i bastants limfòcits. Les cèl.lules són S-100 negatives.

A la microscopia electrònica és important d'assenyalar la presència, no constant ni específica, dels cossos amb forma de "coma" (*comma-shaped bodies*) en un 5-30% dels casos, la presència també de les "*coated vesicles*" i l'absència de grànuls de Birbeck.

Aquesta patologia no requereix cap tipus de tractament ja que les lesions tendeixen a desaparèixer per elles mateixes en un temps variable entre 2 i 5 anys després del primer brot sense deixar cicatrius o deixant lleus discromies residuals.

• HISTIOCITOMA ERUPTIU GENERALITZAT

Aquesta forma descrita en el 1963 per Winkelmann i Muller (143,144), consisteix en una erupció histiocitària papulosa autoresolutiva que predominantment afecta l'edat adulta tot i que hi ha casos pediàtrics publicats (145-147).

Les lesions cutànies en la forma típica de l'adult formen una erupció asimptomàtica de màculo-pàpules dures de diàmetre de 3 a 10 mm, de color vermell amarronat o blavós. Es presenten a brots, poden ser molt nombroses, de 50 a 1000, i es distribueixen de manera simètrica al tronc, la cara i la part proximal dels membres. Les lesions poden tenir certa tendència a la confluència (148).

Les mucoses normalment no estan afectades. La malaltia dura pocs anys i regredeix espontàniament. L'estat general de la persona no es veu alterat i no hi ha lesions histiocitàries sistèmiques.

Quan aquesta patologia afecta als nens, difereix lleugerament dels casos clàssics de l'adult (146) sobretot pel fet que en els nens les lesions poden ser francament asimètriques, i en alguns casos abans d'auto involucionar podrien xantomitzar.

Histològicament s'observa en el derma superficial, un infiltrat histiocitari amb tendència a la penetració difusa entre els feixos de col·làgena del derma mitjà. També es troben limfòcits i eosinòfils, cèl·lules multinucleades però no cèl·lules escumoses (excepte en alguns casos pediàtrics).

Els estudis immunopatològics demostren una positivitat per el factor XIII a i per la vimentina (149). També s'ha referit una positivitat per l'HLA DR i per el CD 11c. La major part dels casos son CD1 i S-100 negatius, tot i que algunes publicacions refereixen la positivitat d'aquests marcadors, però en cap d'aquests casos no es varen detectar grànuls de Birbeck (146,150,151).

A la microscopia electrònica les cèl.lules tumorals presenten una gran quantitat de cossos laminats, freqüentment agrupats. En alguns cassos s'han vist cossos multivesiculars i ocasionalment es poden també observar cossos vermiculats o en forma de coma. No es troben mai, però, els grànuls de Birbeck (144,145,149,152).

La tendència natural del quadre és l'involució espontània en mesos o en pocs anys. en conseqüència l'HEG no necessita tractament.

Winkelman suggereix que aquesta malaltia podria representar una forma primitiva d'altres histiocitopaties (145).

HIPÒTESI DE TREBALL

A partir d'uns casos limítrofes vists al Departament de Dermatologia i d'alguns casos descrits a la literatura, vàrem observar que algunes formes d'histiocitosis de cèl.lules no de Langerhans (HCNL) no podien ser diagnosticades d'acord amb els criteris establerts pels autors quan inicialment les varen descriure. Provablement aquests casos limítrofes als quals ens referim no constitueixen pas els "primers casos" d'una nova entitat sinó que són formes *mixtes* o *cavalcades* de HCNL.

Per tal de fer un estudi sistemàtic vàrem escollir el xantogranuloma juvenil, el xantoma papulós, la histiocitosis cefàlica benigna i l'histiocitoma eruptiu generalitzat, com a formes més comuns i per tant representatives de HCNL.

Ens hem decidit a iniciar aquesta recerca davant les dificultats que ofereixen aquests malalts tant des del punt de vista clínic com a nivell histopatològic. De fet, el diagnòstic purament histològic sense dades clíniques difícilment ens permet arribar a un diagnòstic de *tipus* de HCNL .

Un dels motius cabdals d'aquesta Tesi fou intentar aconseguir de trobar algún marcador immunohistoquímic que permetés un aclariment diagnòstic que no s'havia aconseguit amb els mètodes analítics previs.

En aquest estudi creiem que hem aconseguit demostrar que les quatre histiocitosis estudiades no tenen de fet cap caràcter propi que permeti diferenciar-les entre elles i que per tant, cal que siguin considerades una única entitat malgrat algunes diferències clíniques pròpies, causa de que al principi fóssin considerades com entitats patològiques diferents.

MATERIAL I MÈTODES

Els 153 casos inclosos en aquest estudi són purament pediàtrics, és a dir per sota dels 13 anys. L'estudi comprèn un període retrospectiu que comença al 1994 i que arriba fins vint anys enrera. Des de l'any 1990 fins al 1994 es varen estudiar els casos directament i es citaren a control els casos que havien estat vistos prèviament i que presentaven encara alguna lesió clínica.

Per a aquest seguiment s'han utilitzat materials provinents de la Clínica Dermatològica de la Universitat de Milà (Director Prof. Ruggero Caputo), i del Departament de Dermatologia de la Universitat de Barcelona (Prof. JM Mascaró).

Els casos clínics varen ser seguits en gran part directament per l'autor de la Tesi, els altres varen ser revisats mitjançant l'estudi de les històries clíniques i la iconografia existent provinent dels vint anys anteriors.

L'estudi histològic es va realitzar "en cec", com serà explicat més endavant en detall (pag. 45) utilitzant el material obtingut en biòpsies prèvies, o biopsiant els nous casos que arribaren al departament des de l'any 1990 al 1994.

L'estudi immunohistoquímic va ser fet majoritàriament amb material parafinat tot i que van ser testats (sempre amb número insuficient per donar valor a un estudi) múltiples anticossos mono i policlonals que només funcionaven en teixits parafinats. Per portar a terme aquest objectiu, vàrem biopsiar de nou alguns dels casos que presentaven encara lesions clíniques i així poder aconseguir material fresc factible de ser congelat.

L'estudi ultraestructural es va fer utilitzant l'iconografia feta en els anys anteriors a l'estudi, i en els casos més recents, els comentaris i informes del microscopista electrònic.

MATERIAL CLÍNIC

El material dels últims 20 anys provinent de la Clínica Dermatològica de la Universitat de Milà (Prof. Ruggero Caputo) i del Departament de Dermatologia de la Universitat de Barcelona (Prof. J.M. Mascaró), excluint tots els casos de HCNL de l'adult (per sobre dels 13 anys).

El número de casos estudiats va ser el següent:

XGJ:	109 casos
XP:	16 casos
HCB:	21 casos
HEG:	7 casos
Total:	153 casos

MATERIAL HISTOLÒGIC

L'estudi histològic de les seccions parafinades s'ha fet en estudi cec, per intentar d'aquesta manera descobrir eventuais criteris que permetéssin realment discernir entre les diferents formes clíniques, mitjançant l'ús exclusiu de l'exàmen histològic. Per tal de realitzar aquest estudi en cec, vàrem examinar, sense tenir notícies clíniques de cap tipus, totes les biòpsies disponibles intentant classificar els casos vers un diagnòstic clínic precís.

Per fer aquest estudi es varen utilitzar materials biòptics provinents dels següents casos:

XGJ: 25 biòpsies

XP: 11 biòpsies

HCB: 14 biòpsies

HEG: 4 biòpsies

Total: 54 biòpsies

MATERIAL IMMUNOHISTOQUÍMIC

S'ha portat a terme l'estudi immunohistoquímic mitjançant seccions parafinades en els següents casos:

XGJ:	25 biòpsies
XP:	11 biòpsies
HCB:	14 biòpsies
HEG:	4 biòpsies
Controls:	10 biòpsies de HCL amb afectació cutània
Total:	64 biòpsies

Mitjançant l'ús d'una bateria d'anticossos monoclonals hem estudiat la natura de l'infiltrat proliferant, de l'infiltrat reactiu (cèl.lules acompanyants) i hem utilitzat també alguns marcadors nous per intentar de trobar alguna diferència entre les diferents formes de HCNL. Els marcadors utilitzats han permès de diferenciar també els casos control (HCL) dels casos estudiats (HCNL).

Vegeu Taula II (pag. 47) pels anticossos emprats en seccions parafinades.

Hem cregut oportú d'utilitzar HCL com a controls per als nostres marcadors immunohistoquímics, degut a que en la majoria de casos, en la pràctica diària la immunohistoquímica s'utilitza en les formes de HCNL sobretot per a descartar la possibilitat d'una HCL, malalties que normalment presenten un pronòstic molt pitjor. Tot i que han estat emprats alguns marcadors en teixit congelat, aquests no han estat inclosos en l'estudi, per poder facilitar d'aquesta manera l'ús d'aquestes reaccions d'immunohistoquímica en la pràctica diagnòstica quotidiana.

TAULA II:

ANTICOSSOS MONO- I POLICLONALS UTILITZATS EN L'ESTUDI.

Clon	Poli/Mono	Especificitat	CD	P/C	Procedència
S100	Poli	CL, Cels. gegants, adipòcits melanòcits, nervis, m.estriat	-	P	Conill
Mab010	Mono	Cels. Langerhans i indeterminades	CD1a	P	Ratolí
PGM1	Mono	Monòcits i macròfags	CD68	P	Ratolí
Catepsina D	Poli	Macròfags i PMN	-	P	Conill
Catepsina E	Poli	Cels. Langerhans	-	P	Conill
25F9	Mono	Cel. xantomitzades	-	P/C	Ratolí

Llegenda: CL: Cèl.lules de Langerhans, CD: Cluster of diferentiation ; P/C: Parafina/ Congelat

MATERIAL ULTRAESTRUCTURAL

Estudi retrospectiu dels casos estudiats amb microscopia electrònica. El material histopatològic destinat a l'estudi ultraestructural va ser tallat en petits cubs i immediatament fixat en sol.lució de Karnowsky durant 3 hores. Posteriorment les mostres de teixit fóren deshidratades en alcohol i incluïdes en resina epòxica. El teixit va ser seccionat, colorat amb acetat d'uranil i citrat lead i examinat amb un microscopi electrònic Philips.

Han estat estudiades les fotografies obtingudes durant els anys precedents a l'inici d'aquest treball, buscant els marcadors anomenats "caracterísitcs" de cada una d'aquestes histiocitopaties (vegeu taules d'ultraestructura a les pàgs. 145-7), per tal de poder detectar la presència d'aquests marcadors en altres histiocitopaties en les que no haurien de ser característics.

RESULTATS

Resultats Clínic

Xantogranuloma juvenil

En el període que comprén el nostre estudi, s'han inclòs 109 casos de XGJ. Hi figuren 58 nens i 51 nenes, amb una edat en el moment del diagnòstic entre els 0 mesos i els 13 anys (mitjana 3 anys). D'ells , 43 (39%) presentaven una forma **macronodular** i 66 (61%) la forma **micronodular**. El nombre de lesions era molt variable des de 1 a més de 100. Un 62% dels casos, presentava una única lesió, mentres només un 3% d'ells tenia més de 100 elements.

Les lesions eren normalment de tipus pàpulo-nodular, amb un color que variava, en estadis inicials, del rosa al vermellós, per anar canviant en estadis avançats de la malaltia cap a un color més groc.

Examinant tots els casos en els que el seguiment va poder ser complet (49 casos), podem dir que el temps d'evolució de les lesions és molt variable oscil.lant des de 7m fins a 6 anys, amb una mitjana de 4 anys.

La majoria de lesions es localitzaven al cap (18%) (Fig. 1 i 2) , a la cara (15%), al tronc (29%), per tot el cos (18%), pel cap i el tronc (5%), a les cames (7%), als braços (6%) i un únic cas que afectava la planta del peu. (Vegeu Taules de XGJ a les pàgines 54-7)

No vàrem observar afectació mucosa en cap dels casos estudiats.

Totes les lesions transcorrien completament asimptomàtiques i les lesions inicials al guarir deixaven una màcula hiper- o hipopigmentada que també es resolía en alguns mesos.

Pel que fa a l'edat d'aparició de les lesions podem dir que la majoria de casos es presentaven entre els 2 i els 12 mesos. De fet, vàrem trobar-ne un 48% (51 nens) abans del 9 mes de vida, i un 6% (7 nens) amb lesions congènites.

La incidència d'aquesta patologia és molt difícil de dir, ja que en la medicina pràctica hospitalària aquestes lesions són considerades banals, i no hi ha grans casuístiques publicades. D'acord amb l'experiència de les clíniques on s'han estudiat els casos que constitueixen la base dels estudis concrets de la nostra Tesi, podem dir que en els últims 20 anys a la Universitat de Milà s'han vist 109 casos.

Entre aquests casos, destaquen quatre formes clíniques de XGJ molt especials. La primera va consistir en una **forma fatal de XGJ** en la que la nena presentava múltiples XGJ per tot el cos i de manera difusa. Es tractava de XGJ papulosos, alguns d'ells gegants, que desfiguraven el cos. La nena presentava també una important elevació dels triglicèrids (1000mg/dl v.n. 74-172 mg/dl), una modesta elevació de la banda pre- β de lipoproteïnes (60%, v.n. 0-22%), una anèmia moderada (Hb de 9 i GR 2.900.000) i una plaquetopènia de 20.000 mm³. La nena va patir una hidrocefàlia i va morir en la intervenció correctora; no es va poder practicar una autòpsia perquè els pares la varen refusar (153). Els altres casos han sigut recentment publicats pel nostre grup (154) i són els següents:

Una **forma mixta** de XGJ, en la que la mateixa pacient presentava la simultaneïtat de lesions micronodulars i macronodulars. La petita pacient no tenia història familiar de neurofibromatosi, ni presentava cap taca cafè amb llet. Això és important pel fet que les lesions macronodulars de XGJ en aquesta pacient podien recordar neurofibromes. El diagnòstic en aquest cas va ser confirmat per

l'estudi histològic, immunohistoquímic i ultraestructural de tots dos tipus de lesions.

Un altre cas molt particular va ser el que vàrem anomenar "**clustered XGJ**" o XGJ agrupat o "en plaque" (Fig. 3). En aquest cas la petita pacient, ja en el moment del nèixer, presentava un grup de XGJ agrupats al clatell, sense cap altre XGJ al cos. Les lesions inicials eren 7, i progressivament, amb el pas dels mesos, augmentaren en nombre i tendiren a agrupar-se formant una placa. El color de les lesions era inicialment vermellós tornant-se posteriorment de color més groc.

El tercer d'aquests casos (154) va ser el que vàrem decidir anomenar "**XGJ gegant amb nas de Cyrano**". Aquesta pacient presentava una lesió congènita a la punta del nas, molt eritematosa i inicialment diagnosticada a la sala de parts com a angioma capilar immadur. La lesió va ser posteriorment biopsiada al nostre centre i diagnosticada com a XGJ gegant. Hem seguit la pacient durant 3 anys. La lesió es va engrandir encara una mica, i lentament començà una regressió, que fins ara no ha arribat a ser total. Amb el pas dels mesos el color vermell inicial amb les teleangièctasis a la superfície, es va anar tornant groguenc. La consistència de la lesió, inicialment molt dura, també va anar disminuint fins acabar sent de consistència francament tova. Actualment els cirurgians plàstics esperen el moment més oportú per poder corregir el gran defecte estètic que ha quedat.

Cinc dels nostres casos (4,5%) tenien taques café-au-lait i un d'ells presentava una forma de NF de tipus I. Cap d'ells però, referia

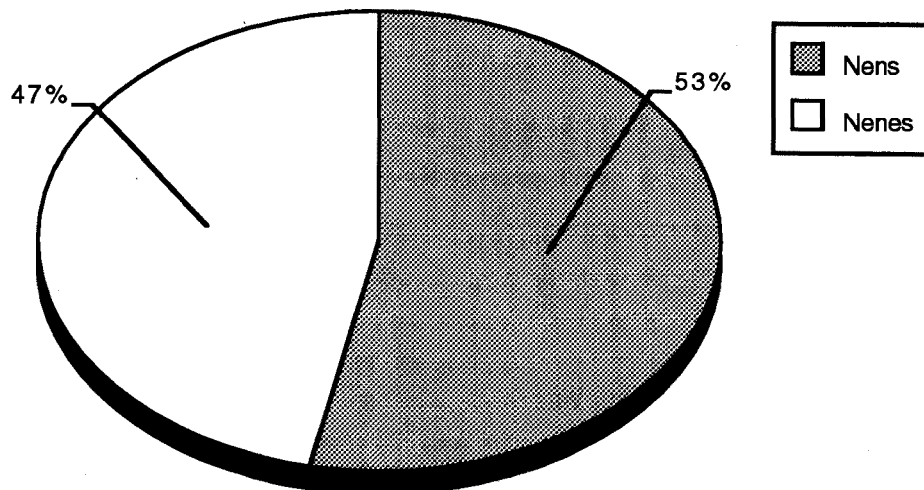
historia familiar de NF.

Cap dels nostres pacients però, va presentar una forma de leucèmia mieloide crònica juvenil (LMCJ) que es pot trobar associada en un 25% aproximadament dels nens amb XGJ i NF (85-87).

L'afectació extracutània més comú del XGJ és la ocular. Només vàrem poder trobar aquesta afectació en dos dels casos. I de fet, dels casos amb XGJ macronodular només un d'ells presentava una afectació sistèmica amb un curs fatal, i un altre cas presentava lesions xantogranulomatoses a nivell testicular, associades a múltiples xantogranulomes de tipus macronodular distribuïts per tot el cos.

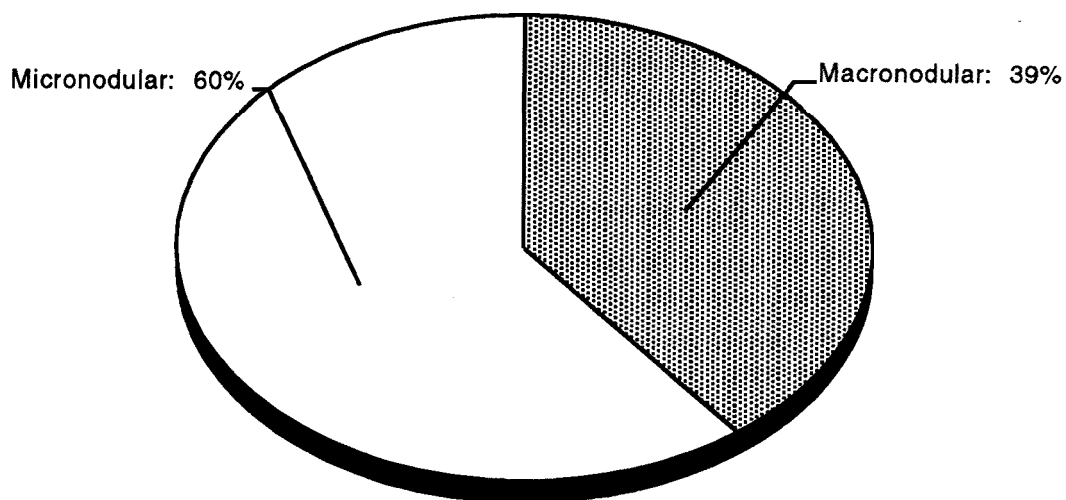
TAULA III:

Distribució de Sexes en els Casos de Xantogranuloma Juvenil

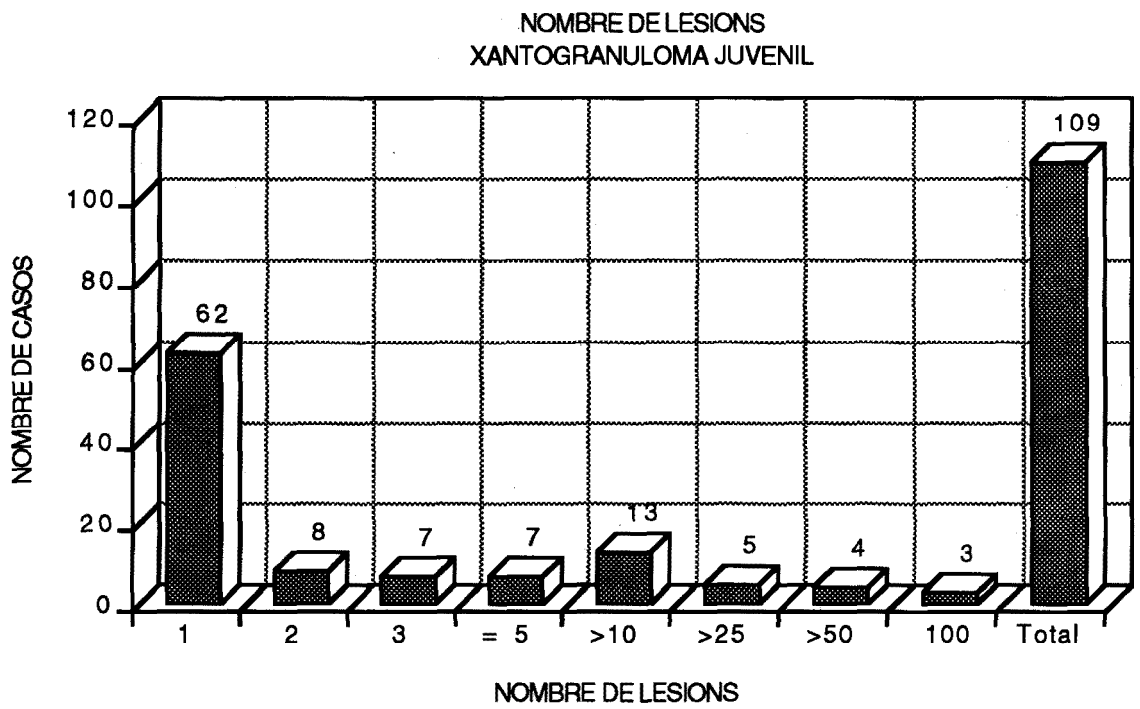


TAULA IV:

Formes Macronodulars i Micronodulars de XGJ

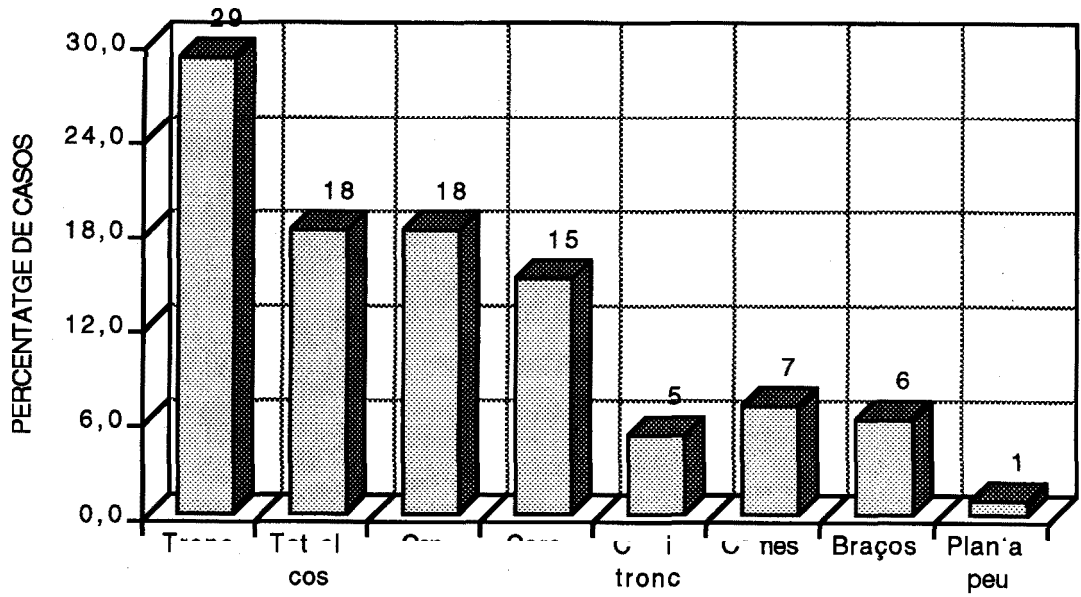


TAULA V:



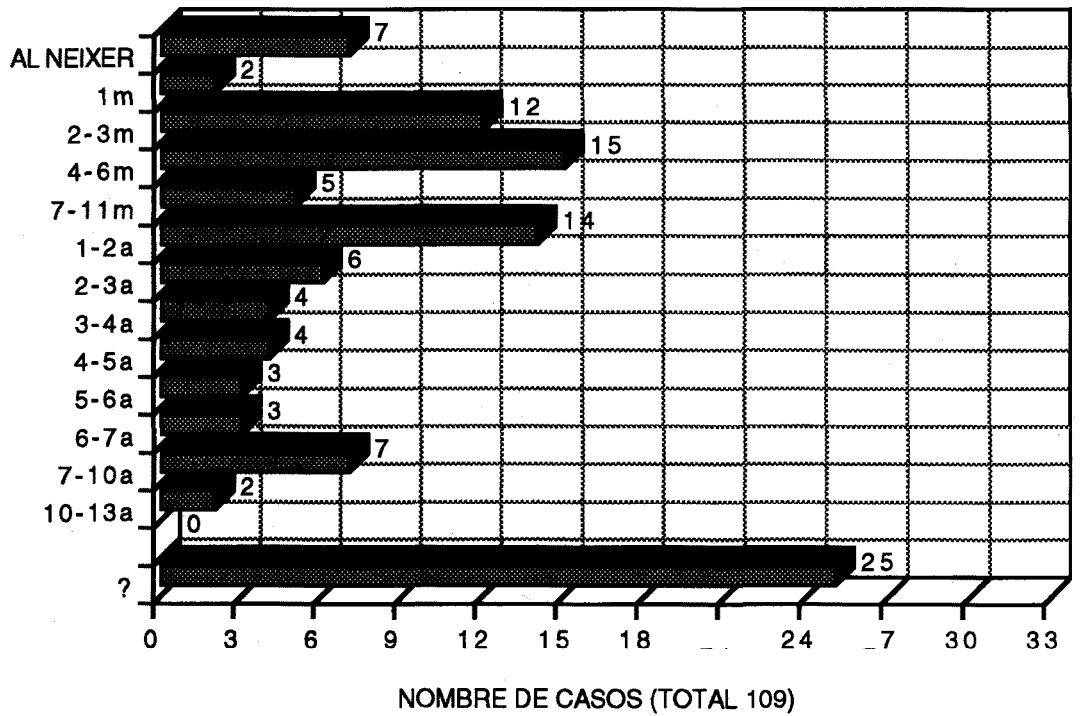
TAULA VI:

LOCALITZACIO DE LES LESIONS EN ELS 109 CASOS DE XANTOGRANULOMA JUVENIL



TAULA VII:

XANTOGRANULOMA JUVENIL EDAT A L'INICI DE LA MALALTIA





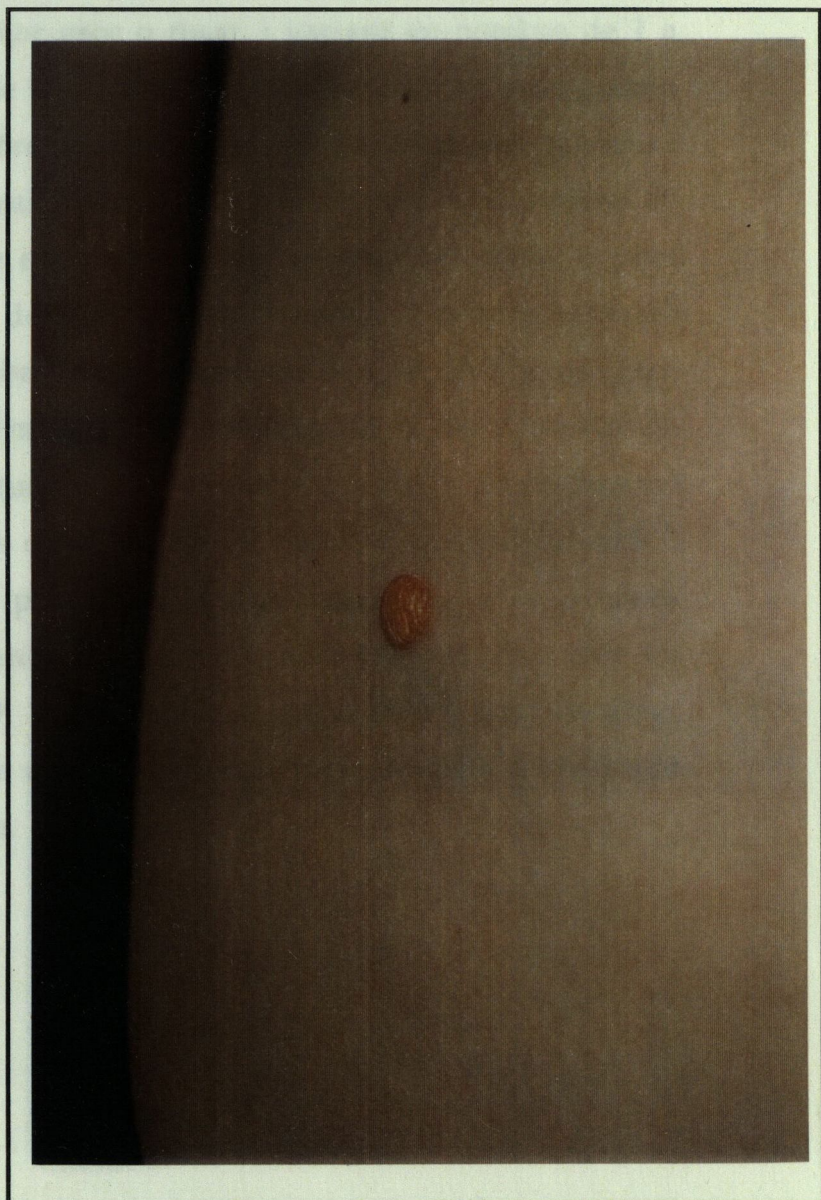
Figs. 1 i 2.- Sense cap dubte, la localització més freqüent dels xantogranulomes juvenils és al cap. Noteu el diferent aspecte de la lesió que pot passar de ser de molt groguenca a molt ataronjada.

juvenil envellit
localitzat a nivell
de l'esquena.



Fig. 3-
Xantogranulomes
agrupats en una
única placa al
clatell.

Fig. 4- Les lesions
histiocitàries amb el
pas del temps
tendeixen a variar
de color i a fer-se
menys turgents. Es
tracta d'un
xantogranuloma
juvenil envellit
localitzat a nivell
de l'esquena.



Xantoma papulós

Varen ser estudiats setze casos de XP en nens, (11 nois i 5 noies) de 0 mesos a 7 anys d'edat (mitjana 12'9 mesos) en el moment de l'aparició de la erupció.

L'erupció inicial afectava l'esquena en 5 casos, el cap en 3 casos, el tronc el coll i els braços en dos (Figs. 5 i 6), i dels dos casos restants un va començar per l'aixella i l'altre pel front.

Les lesions que constituïen l'erupció eren pàpulo-nòduls de 1 a 10 mm de diàmetre, de color groc o rosat, i variant en nombre de 1 a menys de 50. Després de la primera erupció les lesions s'extingueren a altres parts del cos, sobretot al tronc i al cap. Les mucoses, palmells i plantes no s'afectaren mai. Les lesions no demostraven cap mena de tendència a agrupar-se en plaques, i en algunes setmanes o pocs mesos s'aplanaven i després d'una lleugera hiperpigmentació residual transitòria, acabaven desapareixent deixant en alguns casos lleus cicatrius anetodèrmiques. La majoria de casos presentaven poques lesions inicials (una o dues la majoria d'ells) i posteriorment se'n omplien fins a més de 20 en alguns casos, o quedant-se amb 3 lesions (el cas menys prolífic). Els dos casos que a la primera observació presentaven més de vint lesions i el cas que en presentava menys de 50, fóren casos que ja que eren seguits en altres centres i que vingueren a fer la primera visita després d'un temps considerable de malaltia.

La regressió de les lesions va ser total en un període variable entre 1 i 5 anys. En algun dels casos més recents les lesions persistien des de les últimes visites. Alguns pacients es varen perdre i no tornaren a control.

Tots els exàmens de laboratori i les radiografies de control van ser normals. Cap dels pacients presentava retard psicomotor ni tampoc afectació de cap òrgan per part de la malaltia histiocitària. En cap d'ells, tampoc, no hi havia història familiar de desordres histiocitaris.

Alguns d'aquests pacients ja han estat publicats prèviament (146).

TAULA VIII:

CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques DELS CASOS DE XP.

Cas N°	Sexe	Edat d'inici	Localització	Tipus de lesió	N° de lesions	Seguiment
1	M	12m	Cap	Pàpules grogues	1	28m
2	M	1m	Cap	Nòduls grocs	1	60m
3	F	30m	Tronc	Pàpules grogues	4	24m
4	M	3m	Coll	Nòduls grocs	>20	perdut
5	M	7m	Dors	Pàpules roses	>20	32m
6	F	4m	Braç	Nòdul rosa	1	perdut
7	M	0m	Cap	Nòduls grocs	2	12m
8	F	4m	Dors	Pàpules roses	1	12m
9	M	7m	Aixella	Nòduls grocs	1	perdut
10	M	6m	Dors	Pàpules grogues	2	26m
11	F	6m	Tronc	Pàpules grogues	1	12m
12	F	4m	Front	Pàpules roses	3	>3m
13	M	84m	Braços	Pàpules grogues	1	perdut
14	M	24m	Dors	Pàpules	1	12m
15	M	12m	Dors	Pàpules grogues	1	perdut
16	M	3m	Coll	Pàpules grogues	<50	4a

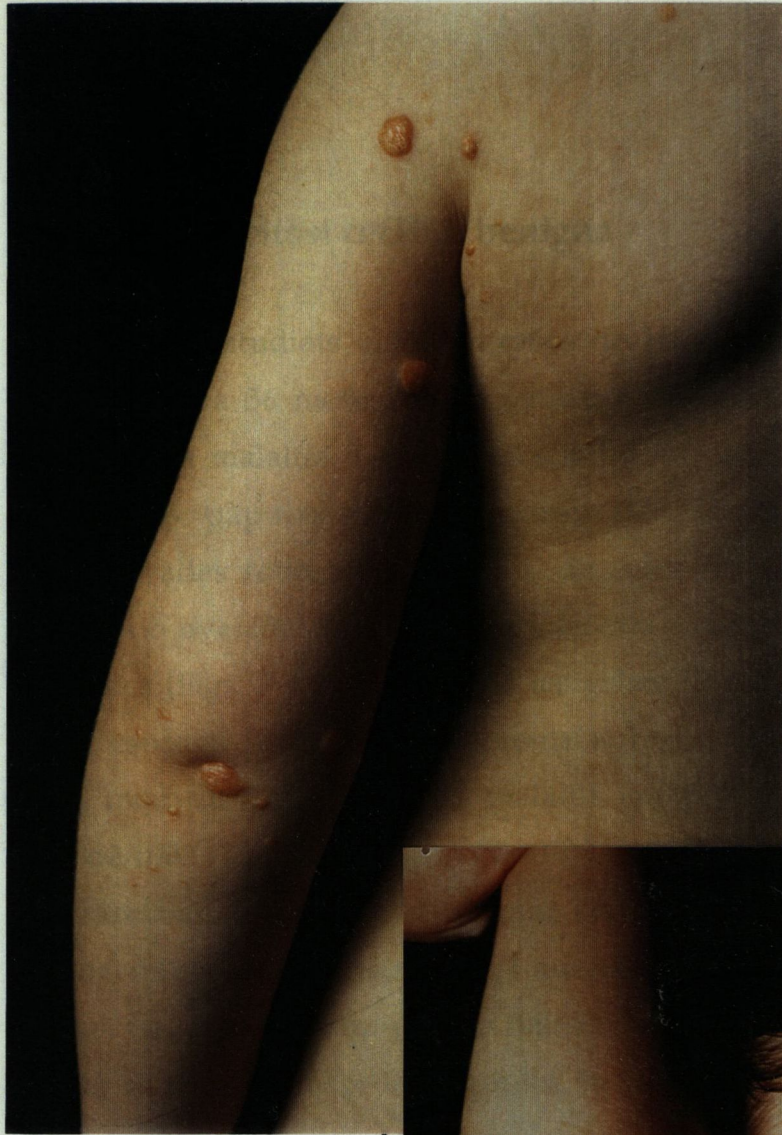


Fig. 5- Clínicament les lesions del xantoma papulós poden ser del tot indistingibles de les del xantogranuloma juvenil. En aquest cas, les lesions presenten un aspecte groguenc que en delata la seva edat evolutiva.

Fig. 6- En els casos clàssics de xantoma papulós, les lesions no tendeixen a agruparse com passa per contra en els casos de xantoma disseminat. En aquest cas de xantoma papulós les lesions eren molt variables de dimensions, fet insòlit en els xantogranulomes juvenils múltiples.



Histiocitosi cefàlica benigna

Varen ser estudiats vint-i-un casos de HCB en nens (11 nois i 10 noies), de 1 a 36 mesos d'edat (mitjana 13'7 mesos) en el moment d'inici de la malaltia. La manifestació inicial de la malaltia consistia en petites pàpules de 2 a 8 mm de diàmetre, lleugerament sobrelevades sobre el plà cutani, de color rosat o groc-marronós, rodones o ovalades i localitzades a la cara, sobretot al voltant de les parpelles (Figs. 7 i 8), al front i a les galtes (Figs. 9 i 10). En un dels casos estudiat l'erupció inicial prenia el tronc. El nombre de lesions en el moment d'aparició de la malaltia era molt variable, des de 2 a més de 100.

Apareixien lesions noves durant els mesos següents (de 5 a 78 mesos, mitjana 32.2 mesos) i tot i que es localitzaven en les mateixes zones, algunes d'elles podien afectar també el coll, el clatell i posteriorment fins i tot les espatlles, la part proximal dels braços, la regió púbica i el tronc.

En cap dels casos estudiats hi havia afectació de les mucoses ni dels palmells ni plantes.

Les lesions localitzades al cap eren clarament papuloses en tots els casos, mentres que les del tronc de vegades eren maculars i i podien presentar ja inicialment un color marronós.

En tots els casos estudiats es va poder observar una regressió espontània de les lesions en un període que variava de 8 a 48 mesos després de la erupció inicial. Durant la regressió les pàpules es començaven a aplanar, i després d'un període curt d'hiperpigmentació residual, desapareixien del tot sense deixar mai cicatrius. En les mateixes localitzacions apareixien successius brots i la curació total s'aconseguia després de 54-108 mesos. Molts dels casos

presenten encara manifestacions pàpulo maculoses.

En la majoria dels casos la regressió començava per allà on havia començat l'erupció, es a dir a la cara.

Tots els exàmens de laboratori i les radiografies de control van ser normals. Cap dels pacients presentava retard psicomotor ni tampoc afectació de cap òrgan per part de la malaltia histiocitària. En cap d'ells, tampoc, no hi havia història familiar de desordres histiocitaris.

Alguns d'aquests pacients han estat ja publicats p r è v i a m e n t (155).

TAULA IX:

CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques DELS CASOS DE HCB.

Cas No.	Sexe	Edat d'inici (en mesos)	Localització inicial	Tipus de lesió	N de lesions a l'inici	Seguiment total (en mesos)
1	M	15	Parpelles	Pàpules	20-50	>22
2	M	12	Front	Pàpules	5-20	54
3	F	24	Parpelles	Pàpules	20-50	>40
4	F	5	Front	Pàpules	20-50	72
5	M	5	Coll	Màcules	20-50	>90
6	M	5	Tronc, cara	Màcules i pàpules	>50	>102
7	F	9	Parpelles	Pàpules	1-5	72
8	F	20	Galtes	Màcules i pàpules	5-20	>46
9	F	34	Tronc	Màcules	5-20	>60
10	F	6	Cara	Pàpules	5-20	>66
11	M	20	Cara	Màcules	20-50	>48
12	M	15	Galtes	Màcules	20-50	>60
13	M	5	Cara, coll	Pàpules	20-50	108
14	F	9	Periocular	Pàpules	20-50	>3 cont
15	M	1	Galtes	Pàpules	1-5	perdut
16	F	12	Parpelles	Pàpules	20-50	>12 cont
17	M	3	Galtes	Pàpules	20-50	>36 cont
18	M	4	Periocular	Pàpules	1-5	>24 cont
19	F	36	Cara	Pàpules	20-50	>48
20	F	35	Front	Pàpules	20-50	>8
21	M	12	Cara	Pàpules	20-50	12 perdut



Figs. 7 i 8.- La presentació clàssica de la histiocitosi cefàlica benigna és la periocular. Observeu, (foto inferior) que les lesions tendeixen a ser maculoses i que quan són papuloses tenen poc cos.



Fig. 9- Observeu l'aspecte típic d'aquestes lesions d'histiocitosi cefàlica benigna. Es tracta de màculo-pàpules groguenques de pocs mm. de diàmetre i només lleugerament elevades.

Fig. 10- A la histiocitosi cefàlica benigna les lesions tendeixen a localitzar-se exclusivament al cap.



Histiocitoma Eruptiu Generalitzat

Varen ser estudiats només els casos pediàtrics de HEG. Es tractava de quatre nens i de tres nenes amb una edat entre 1 setmana i 44 mesos (mitjana de 12 mesos). La erupció inicial afectava la cara (Fig. 11), l'esquena, el coll, els braços i l'engonal. En tots els casos la lesió fonamental consistia en una pàpula rogenca o marronosa de consistència dura, rodona o ovalada, i de 1 a 5 mm de diàmetre (Fig. 12). En alguns casos es podien observar ja a l'inici lesions maculars, provablement conseqüència d'una regressió precoç.

El nombre de lesions la primera observació variava entre 10 i 50.

L'erupció s'extenia progressivament a altres parts del cos, és a dir, al cap, al tronc, a les aixelles, a la regió púbica i genital i a les extremitats d'una manera habitualment asimètrica. En cap dels casos no hi va haver afectació de les mucoses ni tampoc dels palmells ni plantes. En alguns casos apareixéren brots successius de lesions idèntiques a les anteriors. En alguns dels pacients era possible d'observar la presència de lesions velles en regressió (algunes amb tendència a la xantomització) i de lesions noves acabades d'aparèixer.

En altres casos tinguèrem l'ocasió d'observar una total regressió espontània de la primera erupció. El temps d'evolució de la primera erupció va variar entre 2 i 18 mesos. Les lesions es tornaven més planes i lentament desapareixien convertint-se de vegades en màcules pigmentades que no deixaven mai, (excepte en un cas en el que quedàren lleus anetodèrmies) cicatrius residuals.

El temps màxim d'evolució de tots el brots successius va ser de 6 anys, i el temps mínim de dos anys.

En alguns dels casos més recents, algunes lesions encara persisteixen, en un d'ells després de 3 anys de seguiment.

Tots els exàmens de laboratori i les radiografies de control van ser normals. El cas N° 2 presentava una β -talassèmia menor i el cas N° 4 una persistència del ductus corregida quirúrgicament a l'edat de 2 anys.

Cap dels pacients presentava retard psicomotor ni tampoc afectació de cap òrgan per part de la malaltia histiocitària. En cap dels pacients, tampoc, no hi havia història familiar de desordres histiocitaris.

Alguns d'aquests pacients han estat ja publicats prèviament (152).

TAULA X:
CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques DELS CASOS DE
HEG.

Cas N°.	Sexe	Edat d'inici	Localització	Tipus de lesió	N° de lesions	Seguiment
1	M	11m	Dors	Pàpulo-nòduls	<50	5a
2	F	11m	Cara, tronc	Màculo-pàpules	<50	6a
3	M	10m	Coll, dors	Pàpules	<50	2a
4	F	44m	Engonal	Pàpules	<50	3a cont.
5	M	2m	Cara, tronc	Pàpules	<50	4m cont.
6	M	6m	Cara, braços	Pàpules	<100	8m cont.
7	F	1set	Cara, tronc	Màculo-pàpules	<100	3a



Fig. 11- Les lesions de la histiocitosi eruptiva generalitzada poden també començar a nivell del cap com a la histiocitosi cefàlica benigna, encara que després es distribueixen ràpidament per tot el cos.

TAULA XI:

CARACTERÍST

Malaltia	Nº casos	Edat d'inici
XGj mic.	66	8m
XGj mac.	43	7m
XP	16	12,9m
HCB	21	13,7m
HEG	7	12m

XGj mic: xantogranuloma
 XGj mac: xantogranuloma
 XP: xantoma papil·lar
 HCB: histiocitoma
 HEG: histiocitoma

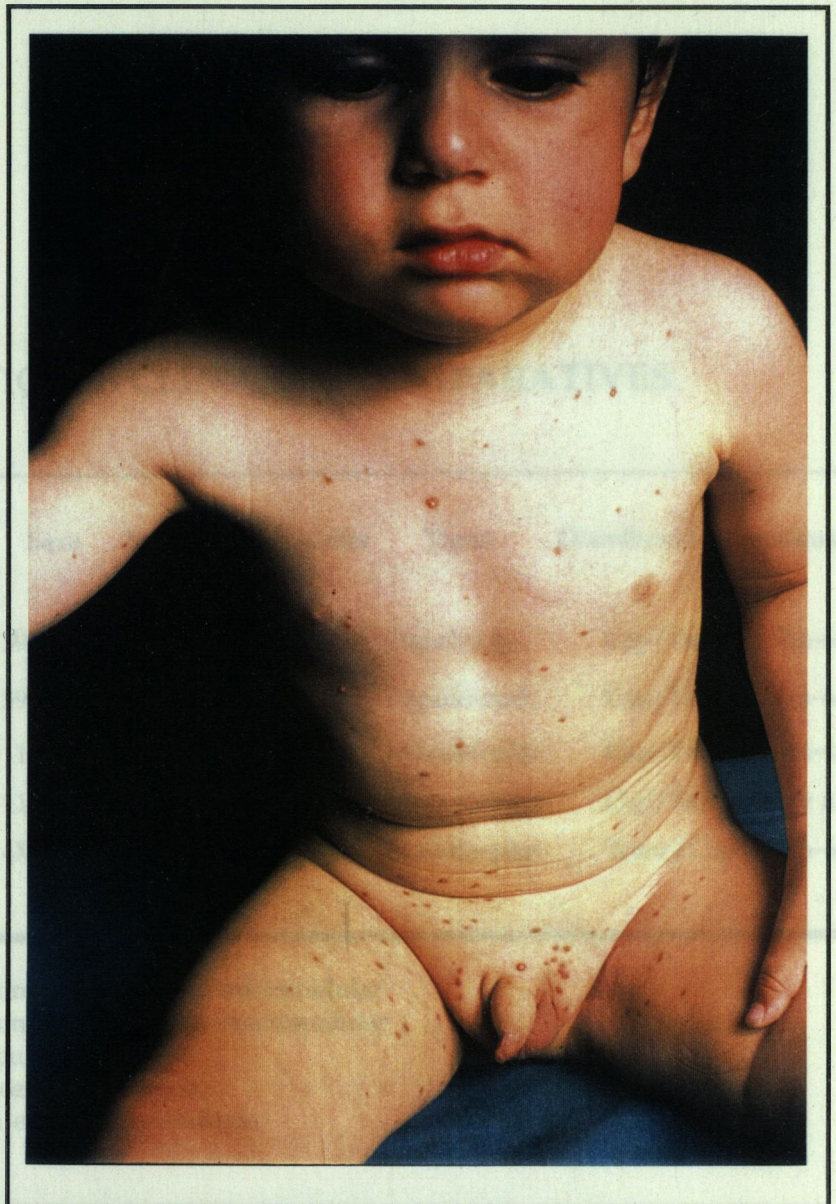


Fig. 12- Les lesions de la histiocitosi eruptiva generalitzada típicament es distribueixen per tot el cos en forma de pàpules de color vermellós, ataronjat o de vegades fins i tot marronós, i desapareixen lentament sense deixar cicatrius residuals. En alguns casos poden quedar lleugeres anetodèrmies post-inflamatòries.

TAULA XI:

CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques COMPARATIVES.

Malaltia	Nº casos	Edat d'inici	Sexe	Nº de lesions	Color	Tipus	Distribució	Seguiment
XGJ mic.	66	8m	59M/46F	1->100	Groc	Pàpules	Cap/Tronc	7m-6a
XGJ mac.	43	7m	59M/46F	1-5	Groc	Pàpulo-nod.	Cap/Tronc	7m-6a
XP	16	12,9m	11M/5F	1-<50	Groc	Màculo-pàp.	Cap/Tronc	3m-4a
HCB	21	13,7m	11M/10F	1->50	Groc	Màculo-pàp.	Cap/Tronc	6-9 a.
HEG	7	12m	4M/3F	10->50	Groc	Màculo-pàp.	Tronc/Cap	4m-6a

XGJ mic.: xantogranuloma juvenil forma micronodular

XGJ mac.: xantogranuloma juvenil forma macronodular

XP: xantoma papulós

HCB: histiocitosi cefàlica benigna

HEG: histiocitoma eruptiu generalitzat