

Polimorfismo clínico de la histiocitosis X en una revisión de 24 casos

M. CRUZ*, X. PASTOR y A. PALOMEQUE

RESUMEN: Se presenta una revisión sobre 24 pacientes pediátricos afectados de Histiocitosis X, con especial atención a las formas de presentación clínica y síntomas iniciales. La sistemática adoptada comprende siete grupos (más representativos que los tres tipos clásicos): forma monostótica, forma polioestótica, dos tipos de asociación de lesiones óseas, partes blandas y/o viscerales malignas y cuadros con inmunodeficiencia primaria. Se concluye insistiendo en el polimorfismo clínico, la variabilidad pronóstica y la dificultad actual para un esquema terapéutico uniforme. **PALABRAS CLAVE:** HISTIOCITOSIS X. GRANULOMA EOSINÓFILO. RETICULOSIS.

CLINICAL POLYMORPHISM IN HISTIOCYTOSIS X IN A REVIEW OF 24 CASES (SUMMARY): Twenty-four children with histiocytosis-X are reviewed. Special attention has been directed to complaints. The patients are distributed in seven groups (more representatives than three classical forms): single-bone involvement, multiple-bone involvement, two kinds of association between bone involvement, soft tissues and for organic involvement, benign skin lesions, malignant skin-organic involvement and forms with primary immunodeficiency. Finally it is pointed out the clinical polymorphism, pronostic variability and the difficulty for and uniform therapeutic management. **KEY WORDS:** HISTIOCYTOSIS-X. EOSINOPHILE GRANULOM. RETHICULOSIS.

I. INTRODUCCIÓN

La histiocitosis X (HX) es una entidad nosológica cuyo diagnóstico clínico se complementa con un examen histológico sugerido ya en su propio nombre. Esta enfermedad se encuentra rodeada de gran cantidad de incógnitas como pretende indicar el sufijo X, símbolo universal de la

* Miembro de Honor de la S.C.A.L.P.

Departamento de Pediatría, Universidad de Barcelona.

variable indeterminada. Esta incertidumbre le afecta en múltiples aspectos: etiológicos, patogénicos, clínicos, pronósticos y terapéuticos. Valga recordar como muestra que según diferentes autores se ha ido incluyendo la enfermedad en los apartados de metabolopatías por acúmulo, hemopatías, procesos oncológicos e incluso en algunos libros de texto se describe dentro del capítulo de enfermedades inclasificables. La *anatomía patológica* confiere unidad a la afección. El *diagnóstico* se confirma cuando la biopsia muestra la coexistencia de un conjunto de células diversas (histiocitos, eosinófilos, linfocitos y células gigantes multinucleadas), generalmente bien diferenciadas (1), si bien las características morfológicas celulares pueden variar según el *tipo*, oscilando también el porcentaje de participación cuantitativa de los distintos tipos celulares. Sin embargo, el pronóstico dependerá más de la extensión y repercusión funcional de la enfermedad, que de sus aspectos histológicos (2, 3). Por todo ello es imprescindible el estudio completo de la polimorfa clínica y de sus repercusiones funcionales.

II. ETIOPATOGENIA

Inicialmente se consideró como una enfermedad metabólica por *acúmulo de lípidos*, ya que los histiocitos adoptan un aspecto «espumoso» debido a la presencia de inclusiones refringentes en su citoplasma. Pero esto no es así en todos los casos, como tampoco se ha podido demostrar siempre la naturaleza lipídica de las inclusiones, ni otras alteraciones del metabolismo de las grasas. Otro intento inicial de agrupación pretendió encasillarla dentro del grupo de las *reticulosis* o *reticuloendoteliosis*, por tratarse de un proceso proliferativo de células del sistema retículo-endotelial. Ciertos autores consideran que estas células derivan del monocito y por tanto tienen su origen en la médula ósea. En base a esta teoría agrupan una serie de procesos que van desde la leucemia monocítica aguda hasta el granuloma eosinófilo, según el grado de diferenciación alcanzado por la célula proliferante (véase Cuadro 1) (4, 5). Este origen monoblástico ha sido revalorizado recientemente por algunos autores (6). Sin embargo, el fallo de esta concepción estriba en el hecho de que no se han podido demostrar atipias que confirmen la existencia de una auténtica neoplasia. Además, las células proliferantes no tienen origen ni parecido con las células endoteliales o reticulares.

Actualmente se están descubriendo con mayor frecuencia alteraciones *inmunológicas* en pacientes afectos de HX sin tratamiento inmunodepre-

CUADRO 1. HISTIOCITOSIS: CORRELACIONES ENTRE SINDROME CLINICO Y DIFERENCIACION CELULAR (4, 5)

CELULA PREDOMINANTE	ENTIDAD CLINICA
<i>Enfermedades con diferenciación celular escasa o variable</i>	
Monoblasto, promonocito	Leucemia monocítica aguda
Promonocito, macrófago inmaduro	Sarcoma de células reticulares (linfoma histocítico)
<i>Enfermedades con diferenciación celular moderada</i>	
Monocito, macrófago inmaduro	E. de Abt-Latterer-Siwe Reticulosis histocítica medular (o histiocitosis maligna)
<i>Enfermedades con histiocitos bien diferenciados</i>	
Macrófago maduro e inmaduro	E. de Hand-Schüller-Christian
Macrófago maduro e inmaduro	Granuloma eosinófilo
Macrófago maduro e inmaduro	Histiocitoma localizado

sor previo (7). No está bien determinado aún si existe una relación causa-efecto entre ambas o bien si ambas son coincidentes. A pesar de todo se han formulado diversas teorías para explicarlo. Una de las más comprensibles propone que la inmunodeficiencia sería la causa que permitiera la diseminación orgánica de un agente exógeno, que estimularía la proliferación de histiocitos, células gigantes y macrófagos en respuesta a este fallo defensivo específico. Recientemente han sido publicados varios casos al respecto (8, 9, 10), destacando OSBAND la disminución de linfocitos T supresores y el aumento de los citotóxicos. En los casos destacados de la casuística del presente trabajo hay tres con inmunodeficiencia, y uno de ellos con las características de la enfermedad de Omenn. Incluso ciertos autores (11) han descrito la presencia de unos cuerpos de inclusión en los histiocitos, próximos al núcleo con unas características determinadas y constantes, presentes en todas las formas de HX por lo que se consideran patognomónicos. Su naturaleza no está aún bien determinada pero podría tratarse de un agente infeccioso intracelular. En este caso el concepto de la enfermedad cambiaría radicalmente y por lo tanto también se deberían modificar los puntos de vista sobre los recursos terapéuticos. La *enfermedad de Omenn* presenta rasgos clínicos de enfermedad de Letterer-Siwe, tales como erupción cutánea con predominio de las lesio-

nes seborroides, hepatoesplenomegalia, adenopatías, eosinofilia y comprobación histológica de la histiocitosis, todo ello junto con *inmunodeficiencia combinada primaria*, con afectación simultánea de los sistemas T y B y con el hecho (excepcional en las inmunodeficiencias) de hipertrofias ganglionares. Se ha señalado un déficit de la enzima 5-nucleotidasa. Las infecciones son graves y frecuentes con predominio de las neumonías por pneumocistis. Los cuadros sépticos y las posibles reacciones de enfermedad crónica de rechazo inmunológico («graft-versus-host») explican en parte la intensidad de los síntomas cutáneos.

III. SINTOMATOLOGÍA

Como es bien sabido el concepto de Histiocitosis X engloba diversas entidades clínicas, con sintomatología a veces muy diferente. LICHTENSTEIN sugirió en 1953 este término para englobar las 3 entidades hasta entonces bien conocidas: la enfermedad de Letterer y Siwe (1924, 1933) como más precoz, maligna y aguda; la enfermedad de Hand, Schüller y Christian (1893, 1915, 1920) de curso intermedio y en tercer lugar el granuloma eosinófilo (Jaffe, 1940), que sería la entidad de la evolución más lenta y más benigna.

La *enfermedad de Letterer-Siwe* aparece en el *lactante* y suele llevar un curso rápidamente fatal, presentando fiebre, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y una anemia progresiva. Las lesiones cutáneas suelen ser muy características, predominando en el tronco con aspecto maculopapuloso, descamativo y hemorrágico. Como en todas las formas, hay sus excepciones, como es la enfermedad de Illig-Fanconi, de predominio cutáneo y generalmente benigna. Su diagnóstico diferencial puede plantearse desde el punto de vista histológico y hematológico con la histiocitosis maligna en niños (12) (13).

La enfermedad de *Hand-Schüller-Christian* presenta la tríada de áreas líticas en los huesos, sobre todo en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida. Tiene una aparición insidiosa, predominando en la *edad de párvulo o escolar* y repetidas veces se confirmó la posibilidad de recuperación espontánea, así como el pronóstico variable, si a la afectación hipofisaria se suma la de otras partes blandas (hígado, bazo, ganglios, etc.), por lo que es tal vez la forma clínica de menor identidad actual.

El *granuloma eosinófilo* tiene un curso más insidioso aún y posiblemente tiene un largo período asintomático, de modo que se descubre en

ocasiones con motivo de un traumatismo o de una radiografía realizada por diversos motivos. Otras veces hay dolor, incapacidad funcional en la región correspondiente o sólo una tumefacción externa visible. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples (monostóticas o poliestóticas). También aquí se conoce la curación espontánea o la persistencia durante mucho tiempo, en cuyo caso la complicación con fracturas es frecuente. Es excepcional, pero posible, su aparición precoz en lactantes pequeños e incluso de origen prenatal.

La experiencia clínica universal mostró *formas de transición* entre las 3 descritas y asimismo la *participación de otros órganos*, aparte de los citados. Por tanto aunque se recuerde la lesión ósea dominante, seguida por la de piel, ganglios linfáticos e hígado, no es raro encontrar mediante estudios histológicos la participación de médula ósea, bazo, mucosas, encéfalo, pulmón, sistema nervioso central, oídos, sistema inmune, etc.

La presente contribución casuística viene a apoyar este concepto y el hecho de que la gravedad esté sometida en términos generales, a la edad de comienzo y a la afectación visceral, manifestada por síntomas clínicos, funcionales o anatomopatológicos. De ahí que se haya preferido la *sistemática basada en los órganos afectados*, empezando por las formas óseas, pero sin olvidar las de tipo visceral y de partes blandas que pueden presentar mayores dificultades diagnósticas.

En la presente *revisión* de los 24 pacientes afectos de Histiocitosis X diagnosticados en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Barcelona, se ha preferido subdividirlos en los 7 grupos siguientes:

1. Afectación monostótica exclusiva.
2. Afectación poliestótica exclusiva.
3. Afectación ósea y de partes blandas.
4. Afectación ósea, visceral y de partes blandas.
5. Afectación exclusiva de partes blandas.
6. Afectación visceral y de partes blandas.
7. Afectación cutánea, visceral con inmunodeficiencia.

En el Cuadro 2 se muestran los porcentajes de cada tipo y la participación de los distintos tejidos y órganos. En el Cuadro 3 se especifican las características de la afectación ósea en 19 niños y en el Cuadro 4 la edad del diagnóstico y la sintomatología inicial.

CUADRO 2. TIPOS DE AFECTACION Y PARTICIPACION EN DISTINTOS TEJIDOS Y ORGANOS EN 24 PACIENTES, PEDIATRICOS AFECTOS DE HISTIOCITOSIS X

<i>Tipo de afectación</i>	Monostótica exclusiva:	4 16,7	} 33,4 %
	Poliostótica exclusiva:	4 16,7	
	Osea y de partes blandas:	4 16,7	
	Osea, visceral y partes blandas:	7 29,2	
	Partes blandas exclusiva:	1 4,1	
	Visceral y partes blandas:	3 12,5	
	Cutánea, visceral y déficit inmunológico primario:	1 4,1	
<i>Organos</i>	Hueso:	19 .. 79,2 %	
	Hígado:	9 .. 37,5 %	
	Piel:	8 .. 33,3 %	
	Tejidos blandos:	5 .. 20,8 %	
	Hipófisis:	4 .. 16,6 %	
	Ganglios:	3 .. 12,5 %	
	Médula ósea:	1 .. 4,1 %	

CUADRO 3. PARTICIPACION OSEA EN 19 CASOS DE HISTIOCITOSIS X INFANTIL

<i>Huesos</i>	Huesos del cráneo:	15 79,0 %
	Costillas:	4 21,0 %
	Vértebras:	3 15,8 %
	Pelvis:	3 15,8 %
	Fémur:	2 10,5 %
	Maxilar inferior:	2 10,5 %
	Escápula:	1 5,3 %
	Cúbito:	1 5,3 %
	Radio:	1 5,5 %
	Húmero:	1 5,3 %
<i>Tipo morfoló- gico de hueso</i>	Planos:	25 75,7 %
	Largos:	5 15,2 %
	Cortos:	3 9,1 %

CUADRO 4. EDAD DE DIAGNOSTICO Y SINTOMATOLOGIA INICIAL

<i>Sintomatología inicial</i> (motivo de consulta)	Tumoración ósea:	7	29,2 %
	Total exantema:	6	15 %
	Exantema sin fiebre:	4	16,6 %
	Otorrea:	4	16,6 %
	Cojera:	3	12,5 %
	Total fiebre:	3	12,5 %
	Diabetes insípida:	2	8,3 %
	Exantema + fiebre:	2	8,3 %
	Exoftalmos + fiebre:	1	4,1 %
	Hallazgo casual:	1	4,1 %
	Infección de repetición:	1	4,1 %
<i>Edad de diagnóstico</i>	R.N.:	0	0 %
	1-12 m.:	6	25 %
	12-24 m.:	3	12,5 %
	2-6 a.:	11	45,8 %
	6-12 a.:	4	16,6 %
	12-14 a.:	0	0 %

De cada grupo parece útil mostrar un ejemplo, basado en un resumen breve de la historia clínica:

1. *Histiocitosis X monostótica*: Niña de 5 años de edad sin antecedentes de interés. Dos meses antes de consultar sufre un *traumatismo craneal* leve y quince días antes de la consulta se aprecia una *tumoración en la región parieto-occipital izquierda*. A la exploración se comprueba la existencia de una tumoración blanda, fluctuante, no dolorosa y carente de signos inflamatorios. La radiografía de cráneo muestra una imagen geódica a nivel parietal izquierdo, de bordes bien definidos y sin aumento de densidad, que se corresponde con una zona de actividad en la gammagrafía ósea con Tc⁹⁹ (Fig. 1). El resto de esqueleto no muestra ninguna alteración. Se practica *intervención quirúrgica*, sólo con raspado de la zona, obteniéndose un material que al estudio anatómo-patológico resulta ser un *granuloma-eosinófilo*. La analítica hemática (VSG, hemograma, etc.), es normal. Tras tres años de seguimiento no ha vuelto a presentar ningún problema.

2. *Histiocitosis X polioestótica*: Niña de 3 años de edad, que acude a consulta por la aparición quince días antes de una alteración en la marcha con desviación de la pierna izquierda en abducción. A la exploración se evidencia una limitación de separación y rotación interna de la cadera izquierda, que despertaba dolor, confirmándose una cojera evidente. Entre los exámenes complementarios destacaba una *imagen lítica en ceja cotiloidea izquierda* (Fig. 2). La biopsia mostró lesiones de *granuloma eosinófilo*. El resto de la se-

riada esquelética fue normal. Se inicia tratamiento con *clorambucil*. No obstante, al cabo de dos meses aparece un tumor doloroso en la muñeca izquierda, comprobándose en la radiografía una *imagen geódica a nivel de la metáfisis del cúbito*. En este momento se optó por la *radioterapia*. La evolución fue satisfactoria, con «*restitutio ad integrum*» en un año. Tras 9 años no ha vuelto a presentar ningún problema.

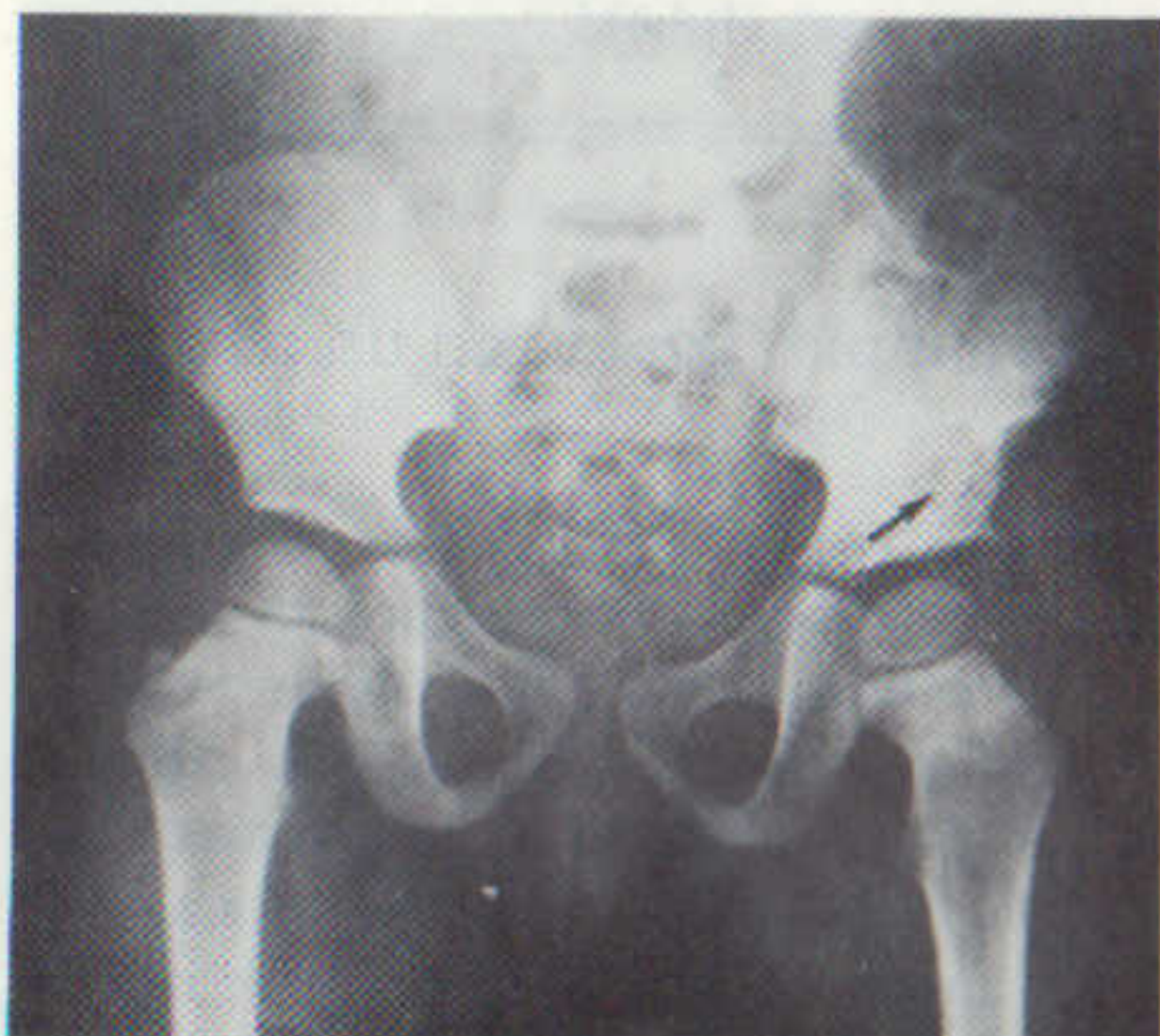
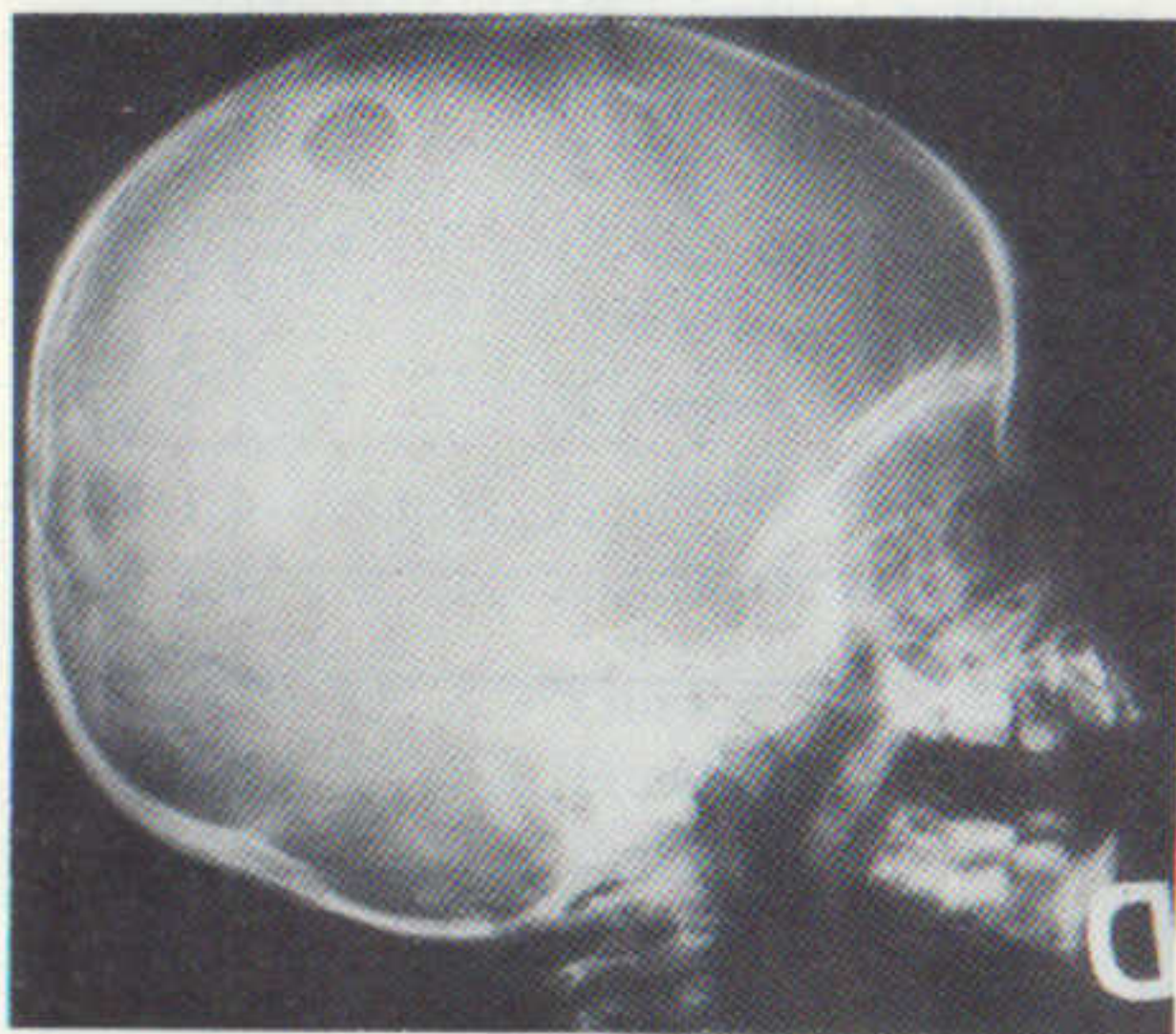


FIG. 1. Granuloma eosinófilo. a) Imagen en «sa-cabocados» en la radiografía de cráneo. b) Aumento de captación con Tc 99 correspondiente a dicha zona

FIG. 2. Granuloma eosinófilo. Radiografía de pelvis con imagen lítica en ala ilíaca izquierda

3. *Histiocitosis X ósea y de partes blandas*: Lactante varón de 15 meses de edad. Ha padecido otitis de repetición y se le ha practicado drenaje lacrimal a los siete meses. El motivo de consulta es la presencia de *fiebre elevada diaria* de un mes de evolución. A los quince días de iniciada la misma aparece un *exoftalmos* progresivo (Fig. 3), que se acompaña en los últimos días de afectación del estado general. A la exploración destaca palidez y exoftalmos izquierdo. La radiografía seriada esquelética muestra una *imagen geódica en calota craneal*, región parietal izquierda y otra zona de insuflación con osteólisis en el arco costal posterior de la 5.^a costilla derecha (Fig. 4.). La eritrosedimentación estaba elevada. El resto de exámenes complementarios fueron normales o negativos. Se practicó trata-

miento con 6-mercaptopurina, siguiendo buena evolución durante 12 años, sin conocerse la existencia de otras manifestaciones.

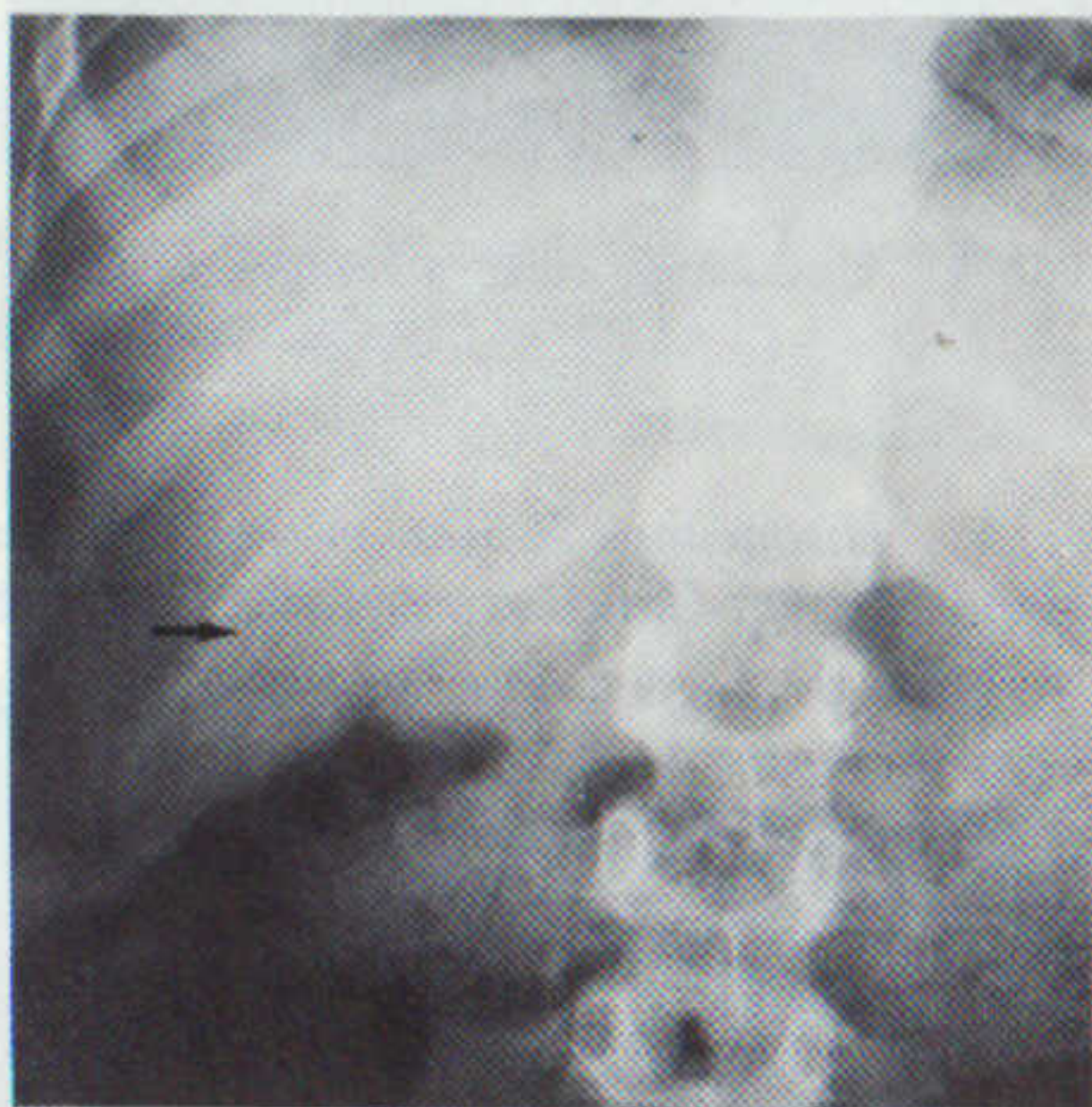
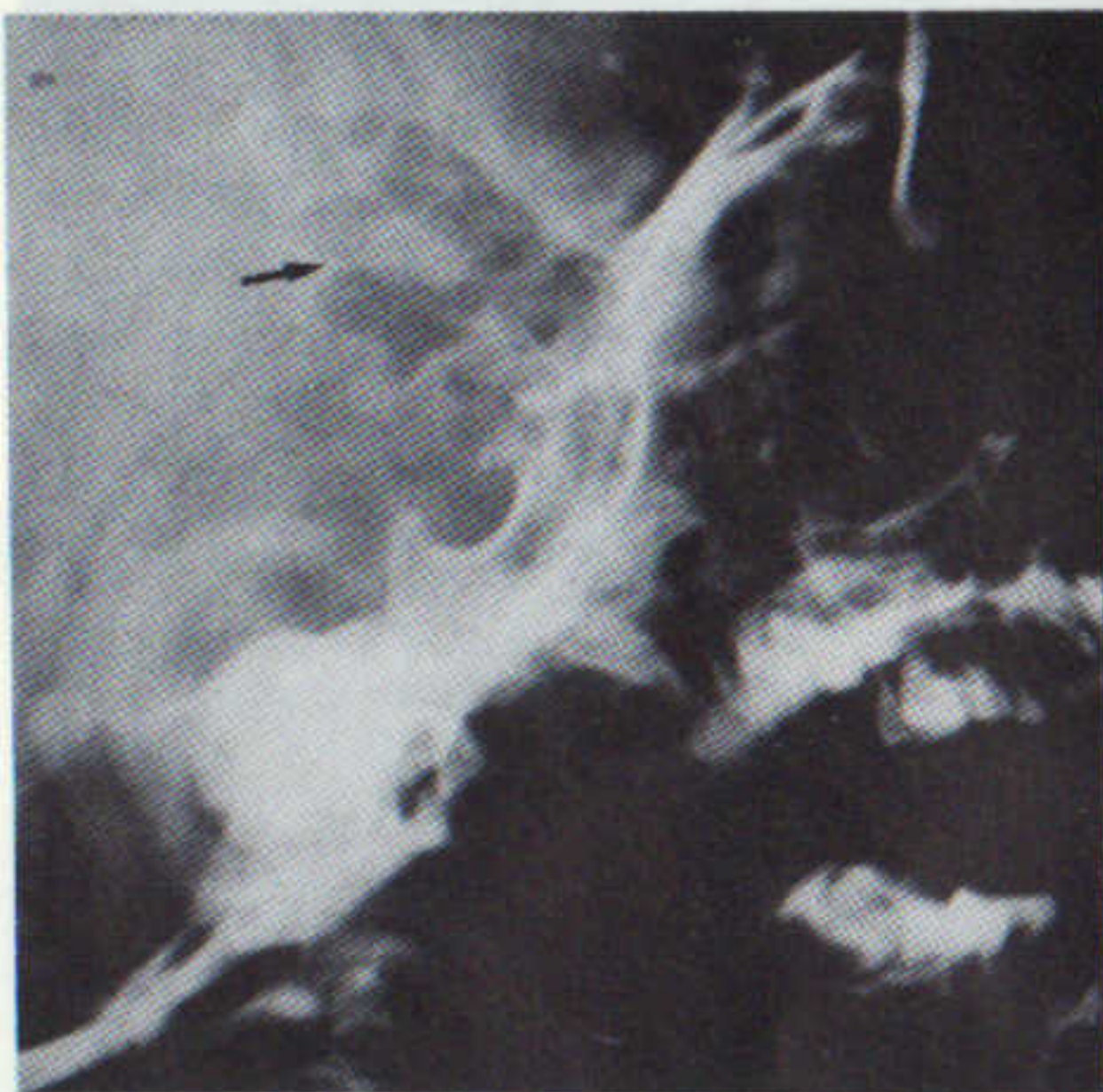


FIG. 3. Histiocitosis ósea y de partes blandas (*Hand-Schüller-Christian incompleta*). Exoftalmos
FIG. 4. Imágenes osteolíticas craneales. b) Lesión costal en el mismo paciente

4. *Histiocitosis X con afectación exclusiva de partes blandas* (predominio cutáneo benigno): Lactante varón de 6 meses de edad, ante cuyos antecedentes sólo destaca haber padecido una ictericia neonatal prolongada idiopática, que requirió fototerapia. A los tres meses de vida inicia *lesiones puntiformes predominantemente pápulo-maculosas en tronco*, que evolucionan hacia la descamación (Fig. 5). A la exploración no se encontró ninguna otra anomalía. Los exámenes complementarios (VSG, hemograma, perfil hepático, proteinograma, médula ósea, seriada esquelética y fondo de ojo) fueron normales o negativos. La *biopsia cutánea* estableció el diagnóstico de Histiocitosis X cutánea benigna (forma de Illig-Fanconi). No se practicó tratamiento. Tras 17 meses de diagnóstico no se han producido otras manifestaciones.

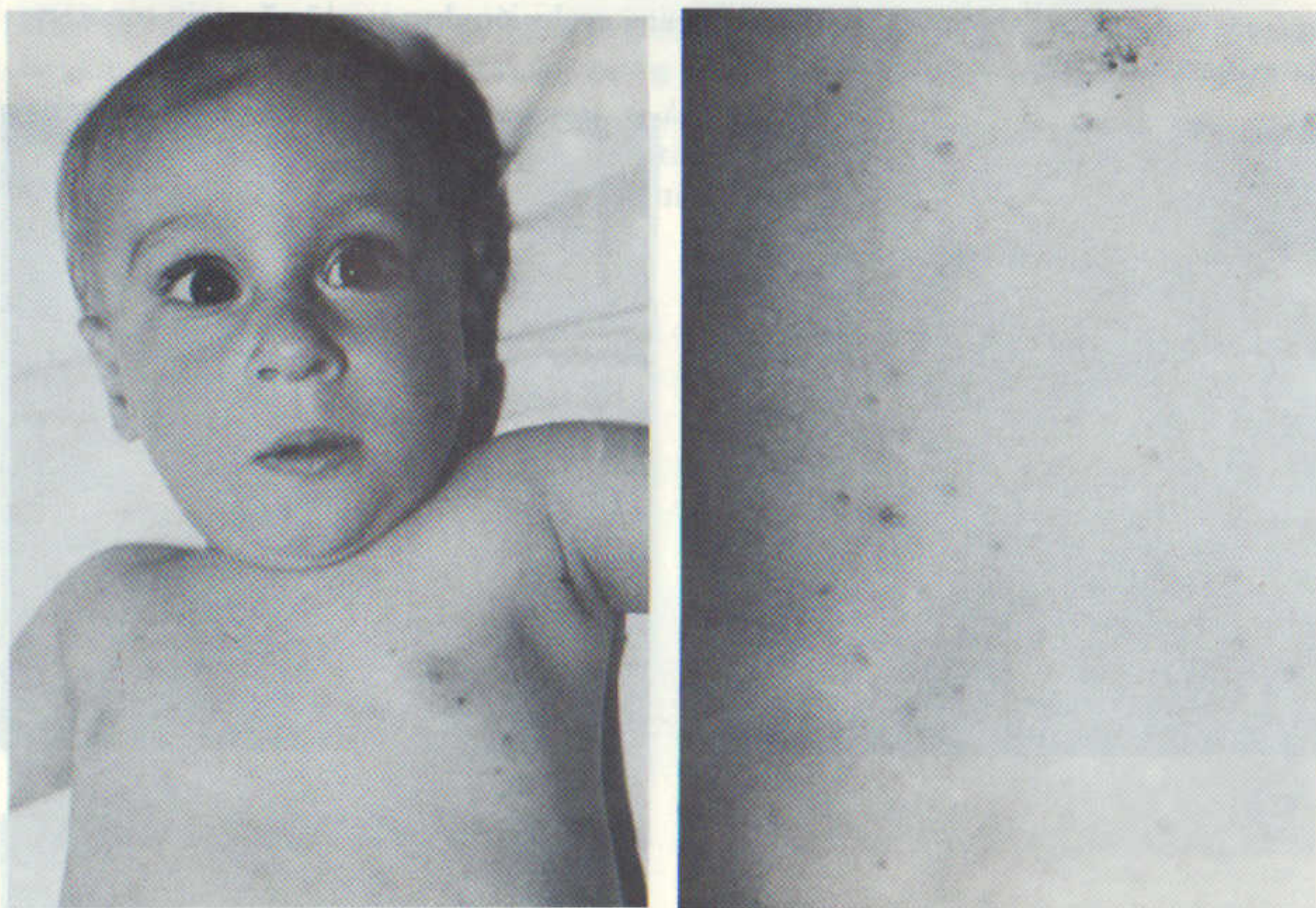


FIG. 5. Histiocitosis cutánea benigna tipo Illig-Fanconi. a) *Aspecto general del paciente.* b) *Lesiones cutáneas (pápulas, equimosis)*

5. *Histiocitosis X ósea, visceral y de partes blandas:* Se trata de un ejemplo de tipo Hand-Schüller-Christian ampliado, con diabetes insípida y otras alteraciones.

Niño de 5 años de edad que acude al Servicio por presentar otalgia izquierda con *otorrea crónica* de 2 meses de evolución, rebelde a diversos tratamientos. En los últimos siete días se ha complicado con la aparición de *fiebre* y de una *tumoración retroauricular* izquierda. A la exploración se constata la misma con características inflamatorias; existe asimismo palidez, fiebre y tumoración cervical anterior que se desplaza con la deglución, correspondiente a un *bocio* (Figs. 6 y 7). También se pueden palpar *cadena ganglionares cervicales* laterales de características patológicas. La exploración torácica pone de manifiesto una disminución del murmullo vesicular en el hemitórax derecho con matidez a la percusión. En abdomen se aprecia una *hepatomegalia* de 2 cm. La velocidad de sedimentación globular estaba elevada (48 mm. 1.^a hora) con anemia importante (Hb = 8,6 gr/dl) de tipo ferropénico, disproteinemia con aumento de la alfa-2 y gama sobre todo a expensas de la IgG e IgA, *déficit de la inmunidad celular* y normo función tiroidea. La radiología esquelética demostró una *destrucción de la mastoide izquierda*. La radiografía de tórax ofrecía un *patrón intersticial bilateral de tipo retículo-nodular* con imagen en panal y derrame pleural bilateral. La gammagrafía tiroidea mostró la presencia de *nódulos fríos* y un patrón heterogéneo-infiltrativo en el resto del parénquima. Las biopsias de mastoides, ganglionar y tiroidea confirmaron el diagnóstico de Histiocitosis X. La evolución inicial fue desfavorable, apareciendo múltiples neumotórax enquistados (Fig. 8) con re-

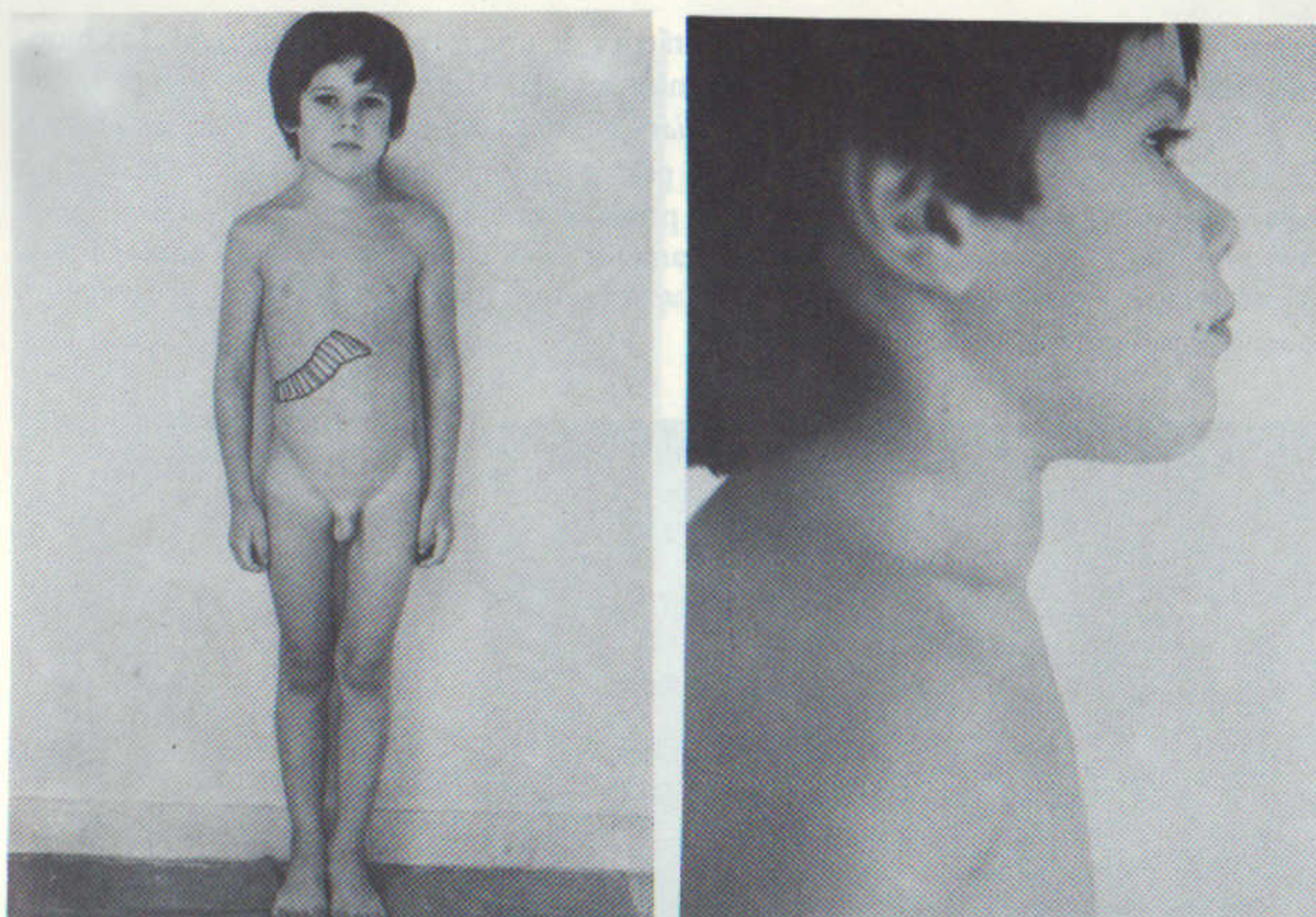


FIG. 6. Forma ósea, cutánea y visceral (tipo Hand-Schüller-Christian, ampliado). a) Aspecto general. Destaca hepatomegalia. b) Bocio



FIG. 7. El mismo paciente de la figura anterior. a) Otorrea. b) Tomografía computarizada: afectación del hueso temporal en la región mastoidea

percusión gasométrica, que obligaron a la práctica de una toracotomía bilateral. Las biopsias pleural y pulmonar confirmaron la misma etiología. Más adelante inició un cuadro de *polidipsia-poliuria, manifestación de una diabetes insípida* central, que respondió bien a la administración de desmopresina nasal. Se practicó quimioterapia con *clorambucil*. A los ocho meses de finalizado este tratamiento, presentó unas adenopatías cervicales de crecimiento rápido, cuya biopsia confirmó nuevamente la histiocitosis y obligó a una segunda pauta terapéutica con *Vincristina* y *6-mercaptopurina*, obteniéndose hasta el momento buenos resultados.

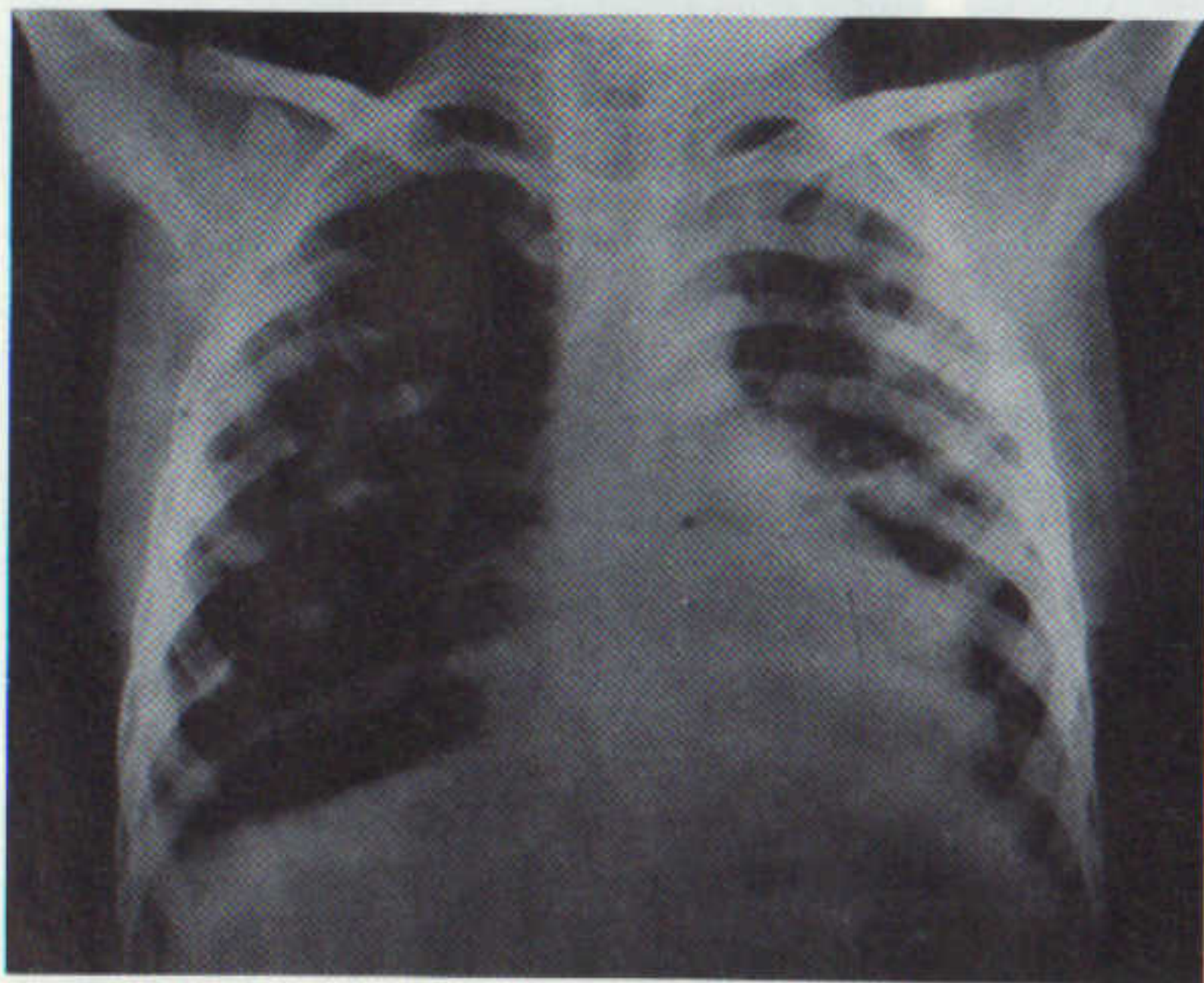


FIG. 8. Neumotórax enquistado en el hemitórax derecho y patrón intersticial en «panal» en el pulmón izquierdo en el mismo paciente de las figuras anteriores

6. *Histiocitosis visceral y de partes blandas*: Ejemplo de nuestra experiencia sobre formas graves del lactante, correspondientes al clásico tipo de Abt-Letterer-Siwe, sobre el cual hace mucho tiempo publicamos una observación (12):

Lactante varón de 6 meses de edad. Entre los antecedentes patológicos llama la atención haber padecido una *otitis supurada* a los dos meses y medio, que se ha cronificado, presentando exacerbaciones y remisiones. Por la misma época inicia un cuadro cutáneo caracterizado por una *erupción pústulo-vesiculosa*, iniciada en el área del pañal y luego generalizada a espalda y cuero cabelludo. Posteriormente las lesiones evolucionan hacia *costras descamativas*. Una semana antes del ingreso inicia febrícula. Durante este intervalo de tiempo aparecen algunas lesiones en la mucosa bucal. La exploración clínica comprueba las lesiones cutáneas (Fig. 9), así como *tumefacciones preauriculares bilaterales* dolorosas, con supuración del conducto auditivo izquierdo, *hepatoesplenomegalia* y *micropoliadenia* generalizada. Entre los exámenes complementarios destaca afectación de la médula ósea, con infiltración histiocitaria y eosinofílica (Fig. 10); aumento de la eritrosedimentación (40 mm. 1.^a hora) y de la LDH (1531 u/ml.). El cultivo de la supuración ótica resultó positivo a *Pseudomona*. Se comprobaron datos, asimismo, de *inmunodeficiencia celular con hiper IgM*. La radiografía seriada ósea, fue normal. Se administraron cinco tandas de *Vincristina*. A los cuatro meses del diagnóstico se produjo el *exitus* en otro Hospital a consecuencia de un proceso *séptico*.

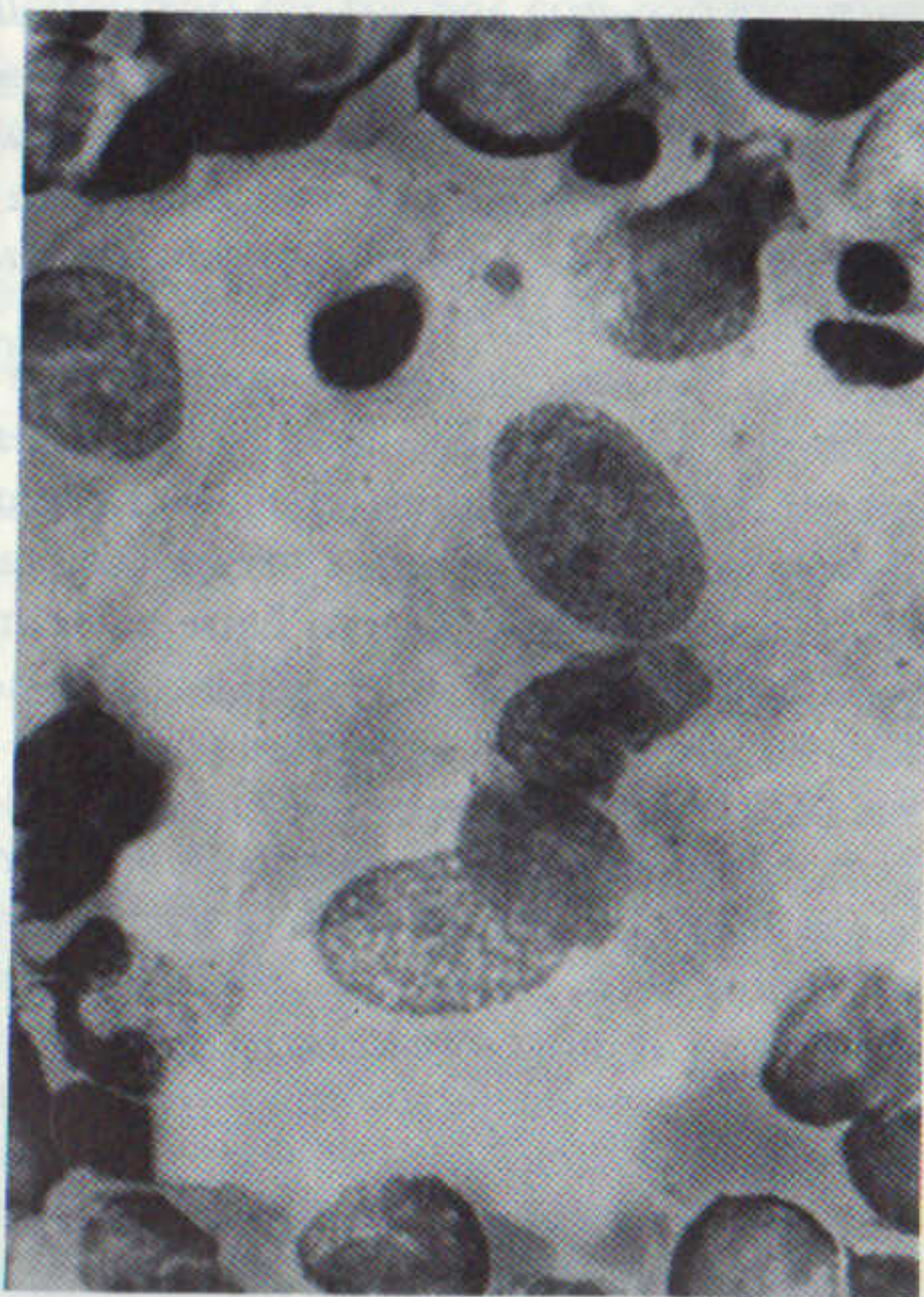


FIG. 9. *Forma maligna precoz del lactante (tipo Abt-Letterer-Siwe): erupción pústulo-vesiculosa retroauricular*

FIG. 10. *En el mismo caso anterior el mielograma muestra invasión de la médula ósea por histiocitos y eosinófilos*

FIG. 11. *Histiocitosis cutáneo-visceral con inmunodeficiencia primaria, tipo enfermedad de Omenn: lesiones cutáneas de predominio eritrodermico-descmativo*

7. *Afectación cutánea y visceral con inmunodeficiencia combinada grave (Enfermedad de Ommen)*: Lactante hembra de cuatro meses de edad sin antecedentes familiares, con una candidiasis crónica en cavidad bucal y dermatitis de área del pañal desde los 15 días de vida, que intermitentemente se ha generalizado produciendo *lesiones cutáneas eritrodermicas, en ocasiones purpúricas, que posteriormente sufren descamación*. A los dos meses, coincidiendo con la supresión de la lactancia materna, inicia un cuadro diarreico con estacionamiento ponderal que ha persistido hasta el momento del ingreso. Asimismo ha padecido una infección urinaria por *Pseudomona aeruginosa* y sucesivas sobreinfecciones cutáneas (*enterococo, Pseudomonas, E. coli, etc.*). La exploración de ingreso muestra las *lesiones cutáneas* descritas (Fig. 11), *hepatomegalia* de 3 cm. y presencia de adenopatías rodaderas. Entre los exámenes complementarios se comprueba una *inmunodeficiencia humoral y celular* con aumento de la IgE (1112 u/ml.), eosinofilia absoluta (superior a 3.000 eosinófilos por mm³), elevación de la enzimología hepática en plasma (GOT = 125 U/ml.; GTP = 110 U/ML.; gama GT = 69 U/ML 5-nucleotidasa = 47 U.), y disproteinemia con aumento de las fracciones alfa-2 y betaglobulinas. Otras determinaciones (Zn, test de Gordon, test de Boyden, test del sudor, complemento, marcadores séricos de la hepatitis B, etc.) fueron normales o negativos. Las biopsias cutánea y ganglionar mostraron la *infiltración por histiocitos atípicos y abundantes eosinófilos*. Evolución: el empeoramiento clínico con persistencia de diarrea y la candidiasis obliga a iniciar una alimentación parenteral. No obstante se asiste a un deterioro analítico de las cifras de inmunoglobulinas y de las pruebas funcionales linfocitarias, sufriendo la paciente procesos sépticos por diversos gérmenes (*Estreptococo, enterococo*), aumentando la hepatomegalia, apareciendo esplenomegalia y desarrollando en varias ocasiones un cuadro de CID. Finalmente, aparece una taquipnea progresiva con patrón radiológico de tórax característico de neumopatía intersticial por *Pneumocistis carinii*, falleciendo la paciente a la edad de 6 meses y medio.

IV. DISCUSIÓN

La presente serie abarca desde enero de 1966 a noviembre de 1983. En este período se han estudiado 24 *pacientes hospitalizados* por Histiocitosis X en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina y Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona. La *distribución por sexos* fue prácticamente similar en ambos: 13 varones y 11 hembras. Entre los varones se produjeron 2 *exitus* (15 %) y entre las niñas 4 sobre 1, de modo que hay una mortalidad superior en las hembras. En cuanto a la *edad*, la mitad de los casos se diagnosticaron entre los 2 y los 6 años, aunque en el período de lactante (1-24 meses) se registra una incidencia importante que llega a nueve casos (ver Cuadro 5).

La *forma clínica más frecuente* ha sido la afectación ósea asociada a la participación de otros tejidos (hasta un 79 %), seguida por la afectación ósea exclusiva (33 %), repartiéndose por un igual las formas monostóticas

y poliostóticas. En último lugar se encuentran las formas con compromiso visceral y de partes blandas sin afectación ósea, datos que coinciden con otras revisiones.

CUADRO 5. RELACION ENTRE LA EDAD EN EL MOMENTO DE DIAGNOSTICO Y LA MORTALIDAD

Edad	Supervivencia	Exitus	Total
1-24 m.	3	6	9
2-12 a.	15	0	15
	18	6	24
$X^2 = 13,1259$ (con Corrección de Yates) ($\gamma = 1$; $\alpha < 0,001$)			
DIFERENCIA ALTAMENTE SIGNIFICATIVA			

Respecto a la *participación de los diversos órganos y tejidos*, el más común es el hueso, pero cabe destacar la existencia de alteraciones hepáticas en 9 casos, variando desde la simple anomalía analítica hasta la hepatomegalia con insuficiencia hepática; pulmonar en 4 casos (16 %), bien con el hallazgo de un patrón radiológico de tipo intersticial o bien la aparición de un neumotórax recidivante, aparte las complicaciones infecciosas; tiroidea en un caso con destrucción parcial glandular y normofunción tiroidea (ejemplo 5) y por último hipofisaria en 4 casos manifestada en todos ellos como una diabetes insípida, más nanismo en otros. Los tegumentos participan también con frecuencia de la forma conocida (eczema, púrpura, eritrodermia parecida a la enfermedad de Leiner, etc.).

En cuanto a la *sintomatología inicial como motivo de consulta* (Cuadro 6) figura en primer lugar la participación del *sistema esquelético*

CUADRO 6. RELACION ENTRE LA EDAD Y LOS SINTOMAS DE INICIO

Síntomas de inicio	1-12 meses	12-24 meses	2-6 años	6-12 años
Exoftalmos	—	1	—	—
Diabetes insípida	—	—	2	—
Fiebre	2	1	—	—
Otorrea	1	—	3	—
Exantema	6	1	—	—
Tumoración ósea	—	1	3	3

Los cálculos estadísticos han demostrado que existe diferencia altamente significativa entre el tipo de afectación y la edad, así como entre forma clínica y supervivencia.

en forma de tumoración ósea o de cojera (hasta un 50 % aproximadamente). La *otorrea* es un signo relativamente frecuente, que suele presentarse como manifestación única durante un período de tiempo algo prolongado, previamente a la aparición de otra sintomatología, caracterizándose por su cronicidad y rebeldía al tratamiento. Otras formas de presentación fueron el *exantema* y el *síndrome febril prolongado*, que se dan sobre todo en el grupo de menor edad, mientras que los signos descritos anteriormente predominan en pacientes de edad superior a los 2 años.

La *mortalidad* ha estado ligada estrechamente a la edad de aparición de los primeros síntomas y del diagnóstico (Cuadro 5); el 80 % de los enfermos diagnosticados antes del año fallecieron al cabo de poco tiempo. Del grupo diagnosticado entre 12 y 24 meses, falleció el 33 %. Y en niños con edad de diagnóstico superior a los 2 años no consta ningún *exitus* con los controles de seguimiento. También la *mortalidad está ligada al tipo clínico* de presentación. En el grupo de afectación visceral y de partes blandas (todos los casos en lactantes menos de 12 meses) no hubo supervivencia, mientras los pacientes que presentaban además afectación ósea, la mortalidad se limitó al 28 % con edades dispersas. En los restantes tipos clínicos no hubo ningún *exitus*.

Los *datos del mal pronóstico* han sido: edad de inicio de la sintomatología inferior a 2 años (exantemas, fiebre, otorrea), participación visceral y de partes blandas, mientras la participación ósea aislada es de buen pronóstico, sobre todo por encima de los 2 años. Estos datos coinciden bastante con los de LAHEY, LUCAYA y otros (14, 15, 16, 17, 18, 19). Los primeros proponen un sistema de puntuación, según el cual el pronóstico sería mortal en un cien por cien, entre 7 y 9 puntos, del 70 % entre 5 y 6 del 14 % para una puntuación menor de 5. Se concede 1 punto por cada órgano afectado: esqueleto, bazo, hígado, ganglios, piel, oído medio, sistema hematopoyético, pulmón, hipófisis. También apreciamos coincidencia en las revisiones nacionales más recientes o extensas (20, 21, 22, 23).

La *terapéutica* ha reflejado las alternativas sucesivas y la continua controversia, ante sus efectos secundarios, la falta de criterios evidentes sobre el quimioterápico de elección, el conocimiento de remisiones espontáneas y la participación inmunitaria, cada vez más conocida (en la presente serie, dos inmunodeficiencias posiblemente secundarias y una primaria).

Los autores han preconizado criterios conservadores en lo posible, lo que a la luz de los conceptos inmunológicos parece defendible. En las le-

siones óseas únicas y región de fácil acceso quirúrgico, es indudable que el raspado primitivo de la lesión suele ser curativo. Se puede completar con relleno de médula ósea y a veces *radioterapia* (no superior a 600 rads), en especial si la lesión recidiva o no es posible la extirpación quirúrgica. En algunas localizaciones múltiples se utilizan *corticoides* y *radioterapia*, así como la inyección directa de corticoides en el hueso, que da resultados similares a los obtenidos en quistes óseos aneurismáticos. Cuando existe participación visceral o sistémica las dudas son mayores. Generalmente se asocia Prednisona y un *quimioterápico*. Como se ha visto en nuestra serie y en otros trabajos (24), las respuestas no difieren posiblemente según se emplea Mecaptopurina, Clorambucil, Metotrexate, Vincristina, Vimblastina o Ciclofosfamida. La afectación inmunológica requiere ensayar los extractos tímicos u otros recursos.

BIBLIOGRAFIA

1. LAHEY, M. E.: «Histiocytosis-X. An Analysis of Prognostic Factors». *J. Pediatr.*, 1975, 87: 184-9.
2. CLINE, M. J., & GOLDE, G. W.: «Histiocytosis-X: A Review and Reevaluation of the Histiocytic Disorders». *Am. J. Med.*, 1973, 55: 49-60.
3. CORRETER, J. M^a et al.: «Enfermedad de Illig-Fanconi». *Archivos de Pediatría*, 1982, 33: 191-199.
4. FELDGE, A. et al.: «Histiocytosis-X in 9 Children: Clinical Aspects and Laboratory Evaluations Including an Analysis of Monocytopoiesis». *Helv. Paediat. Acta*, 1979, 34: 107-17.
5. *Editorial* «Histiocytosis». *J. Pediatr.*, 1974, 85: 592-4.
6. CEDERBAUM, S. D. et al.: «Combined Immunodeficiency Presenting as the Letterer-Siwe Syndrome». *J. Pediatr.*, 1974, 85: 466-71.
7. OCHS, H. D. et al.: «Combined Immunodeficiency and Reticuloendotheliosis with Eosinophilia». *J. Pediatr.*, 1974, 85: 463-5.
8. OSBAND, M. E.: «Histiocytosis-X: Demonstration of Abnormal immunity, T-cell Histamine H-2 Receptor Deficiency and Successful Treatment with Thymic Extract». *New Engl. J. Med.*, 1981, 304: 146-53.
9. BRAY, P. T.: «Histiocytosis-X», en Deeley T. J., Ed., *Malignant Diseases in Children*, 1st ed., 1974, Butterworth & Co., London, pp. 372-94.
10. LAHEY, M. E.: «Prognosis in Reticuloendotheliosis in Children». *J. Pediatr.*, 1962, 60: 664-71.
11. NEZELOF, C. et al.: «Disseminated Histiocytosis-X». *Cancer*, 1979, 44: 1.824-38.
12. CRUZ, M.: «Histiocitosis hidiopática tipo Abt-Letterer-Siwe». *Actualidad médica*, 1963, 3: 157-171 (con bibliografía previa).

13. FERRIS, J. et al.: «Histiocitosis maligna en niños». *An. Esp. Ped.*, 1983, 18: 107-112.
14. LUCAYA, J.: «Histiocytosis-X». *Am. J. Dis. Chil.*, 1971, 121: 289-95.
15. CARLSON, R. A. et al.: «Pulmonary involvement by Histiocytosis-X in the Pediatric Age Group». *Mayo Clin. Proc.*, 1976, 51: 542-7.
16. LAHEY, M. E.: «Histiocytosis-X», en Kending E. L. & Chernick V., Eds., *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 4th ed., 1983, Saunders, Philadelphia, pp. 842-845.
17. AVERY, M. E. et al.: «The Course and Prognosis of Reticuloendotheliosis». *Am. J. Med.*, 1957, 4: 636-52.
18. CALZADA, L. D. et al.: «Le Retard de Croissance au Cours de l'Histiocytose-X». *Sem. Hôp. Paris*, 1978, 54: 1.251-6.
19. SIMS, D. G.: «Histiocytosis-X». *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52: 433-20.
20. MOLINA, J., TAPIA, J. y DELGADO, A.: «Granuloma eosinófilo multifocal». *Archivos de Pediatría*, 1981, 32: 135.
21. SÁNCHEZ CALERO, J. et al.: «Histiocitosis X. Nuestra casuística (a propósito de 11 observaciones)». *Arch. Pediat.* (en prensa), 1983.
22. MIRANDA, C., ESCOBAR, M. y VÁZQUEZ, C.: «Reticuloendoteliosis (Histiocitosis X)». *An. Esp. Pediat.*, 1973, 6: 425.
23. PRATS, J. et al.: «Histiocitosis X. A propósito de 19 años». *Bol. Soc. Catalana Ped.*, 1979, 191: 11.