

## RETICULOENDOTELIOSIS

Dres. L. TORRES MARTY y E. TARDIO TORIO

**B**ASÁNDOSE en el conjunto de observaciones realizadas hasta ahora, la mayoría de autores (Tarber, Thannhauser, Lichtenstein, Wallgren, Nguyen-Ngog-Huy, Green, etc.), creen que la enfermedad de Hands-Schuller-Christian, el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, han de encuadrarse como unidad nosopatogénica con tres manifestaciones clínicas distintas, pero no separadas, ya que es posible ver como un sujeto en el cual la reticuloendoteliosis se manifieste en su principio bajo una de sus formas, con el tiempo da lugar a otra de ellas, tal son los dos casos de granuloma eosinófilo con transición a la enfermedad de Hand-Schuller-Christian que ha estudiado Dumermuth. (No sólo ha sido este autor el que ha observado este hecho; Frischknecht en 1949 publicó como granuloma eosinófilo localizado en el temporal derecho y 7.<sup>a</sup> costilla un caso que, estudiada posteriormente la evolución, se ha podido comprobar su transición hasta entrar en el cuadro de Hand-Schuller-Christian. Graveleau y col., así como Paquelin y también Josman, han comprobado tal evolución). En otras ocasiones este estado de transición no ha podido observarse tan

claramente, pero se han podido recoger casos con los síntomas de unas formas clínicas que parecen ser las que dan tipicidad a aquellas variantes, haciendo su aparición en otras; no son más que formas atípicas, intermediarias o formas de transición.

Por todo ello se puede asegurar, según estas observaciones y según el criterio de dichos autores, que estos tres procesos hasta ellos considerados como diferentes, tan sólo son variantes del mismo proceso patológico fundamental, cuya etiología es desconocida y cuyo trastorno básico consiste en la formación de lesiones granulomatosas del sistema retículo-endotelial, que se traduce por una proliferación difusa y homogénea de elementos reticulohistiocitarios en diversos órganos, con ausencia total de signos histológicos que indiquen malignidad.

Aun existiendo el hecho de que en el Hand-Schuller-Christian se encuentran células espumosas conteniendo colesterol, y también en menor cantidad son halladas estas células en el granuloma eosinófilo y en la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe, se puede asegurar que tal fenómeno no tiene ninguna relación con los depósitos de grasa

que se observan en las formas de retículoendoteliosis lipoideas, como son la enfermedad de Gaucher y Niemann Pick, ya que en estos últimos procesos el anormal almacenamiento de lípidos es debido a un error en su metabolismo. Por otro lado, se puede señalar que este acúmulo de colesterol y sus ésteres, que se observa en las retículoendoteliosis, no es específico de estos procesos, ya que también se observa en el fibroma no osteogénico, en la displasia fibrosa de los huesos, en los tumores de células gigantes, en la ósteomielitis crónica y en otras lesiones óseas.

### ETIOLOGIA

*Totalmente ignorada.* Se ha señalado la posibilidad de que se tratara de un proceso viral. No ha dejado de evocarse la idea de que se trate de una enfermedad familiar. Puede hacer su aparición en el momento del nacimiento, como el caso publicado por Bonstein y reseñado por Graveleau.

La enfermedad ha sido observada en gemelos, tanto univitelinos como son los de los casos descritos por Bierman y Lansecker, como en bivitelinos, como los casos de Becken. Los gemelos que presentaban síntomas de la enfermedad aportados por Homigar no se conoce si fueron bi o univitelinos. No faltan casos descritos en los que sólo estaba afectado uno de los gemelos, tales son los casos estudiados por Jones, y otro por Ber-

nheim, Mouriquard y François, univitelinos los primeros y bivitelinos los siguientes.

En una misma familia ha sido descrita la enfermedad en miembros diversos y en estados evolutivos diferentes.

### ANATOMIA PATOLOGICA

La anormalidad que predomina es una proliferación de histiocitos; generalmente se presentan en grandes acúmulos cuya forma es laminar. Los núcleos de estos histiocitos están vesiculados lobulados o ramiformes, conteniendo nucleolos basófilos, en ocasiones inapreciables. No se observan formas mitóticas, siendo su hallazgo raro, también pueden identificarse células gigantes multinucleadas, representando histiocitos fundidos.

En las formas de Hand-Schuller-Christian y granuloma eosinófilo, es posible observar un gran número de eosinófilos, aunque esto no sea constante y hayan sido vistos casos de granuloma eosinófilo como el que después estudiaremos, en los que tan sólo se aprecian algunos eosinófilos aislados, sin que pueda asegurarse la presencia de tal acúmulo. En la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe también han sido descritos estos acúmulos pero en menor cantidad.

Un hallazgo frecuente en las tres formas de retículoendoteliosis, es la presencia de «células espumosas», células con vacuolas cargadas de colesterol y sus ésteres, de

las que hicimos mención al principio de este trabajo. Si bien bajo el sentir de Dumermuth esta alteración histológica consiste en una proliferación histiocitaria con cuatro fases características, en las que puede verse un predominio u otro de las formas señaladas arriba.

1.<sup>a</sup> *Fase proliferativa*, hiperplásica, con intensa multiplicación reticulohistiocitaria.

2.<sup>a</sup> *Fase granulomatosa* con formación de numerosos infiltrados de leucocitos eosinófilos, «tejido granulomatoso».

3.<sup>a</sup> *Fase xantomatosa*, con formación de típicas células espumosas, originadas por el almacenamiento de lípidos en los histiocitos.

4.<sup>a</sup> *Fase fibrosa*, estado curativo con formación de tejido conjuntivo joven.

La persistencia de la primera fase, que ofrece tendencia a la localización en piel, esqueleto y órganos viscerales, ocasiona el cuadro clínico de Abt-Letterer-Siwe (A.L.S.). La predominancia de las características señaladas en la segunda fase, supondría la aparición del granuloma eosinófilo; si en esta fase aparece una estabilización del proceso, el pronóstico puede ser benigno, sobre todo en las formas monostáticas. Sin embargo, en los casos de granuloma

eosinófilo (G.E.) múltiple, existe tendencia a la recidiva de lesiones, así como el paso del proceso a la tercera fase, clínicamente enfermedad de Hand-Schuller-Christian (H.S.C.), evolución que se ha señalado con una incidencia de 1 por cada 10 casos. En la enfermedad de H.S.C. se atraviesa rápidamente las dos primeras fases, por lo que la xantomatosis domina el cuadro clínico.

Esta clasificación de Dumermuth está basada en la hipótesis de Wallgren, para el cual la evolución se haría en este sentido:

—células histiocitarias con o sin eosinófilos.

—lipidización, aparición de células espumosas.

—esclerosis.

Si bien esta evolución no puede ser observada si el proceso dura poco tiempo.

Green y Farber, así como Lichtenstein, admiten como verdadera esta hipótesis. Para Graveleau, esta hipótesis no es cierta siempre, ya que en un examen histológico precoz puede encontrarse ya la presencia de células espumosas.

#### Localización de estas lesiones

*Localización ósea.* — Son las más características. Radiológicamente se ponen de manifiesto por la aparición de lagunas con bordes netos, no siempre redondeadas, ya que en ocasiones adoptan formas irregulares. Por lo general, no hay

imagen de transición entre hueso normal y la alteración, aunque en algunas ocasiones pueden apreciarse pequeñas manifestaciones de condensación ósea.

Prácticamente, pueden afectarse por igual todos los huesos, pero en los que con mayor facilidad se localizan las lesiones son en los planos, asentando en ellos sobre todo cuando la enfermedad adopta la forma de H.S.C. La forma de granuloma eosinófilo puede desbordar, y de hecho lo hace, esta localización con mayor frecuencia, asentando en huesos largos de extremidades, pelvis, costillas y vértebras. Hoy en día el hallazgo accidental de una vértebra aplastada de Calve, mientras no se demuestre lo contrario, debe hacer pensar que se trata de un proceso antiguo de granuloma eosinófilo que ha evolucionado favorablemente. A nivel de los huesos largos las lagunas redondas u ovals, como al principio se dijo, pueden tomar una imagen de abombamiento del hueso. En ocasiones la corteza ósea subyacente puede estar destruida, dando a la imagen radiológica aspecto de malignidad.

Es frecuente también la localización en el maxilar inferior —incidencia mayormente observada en el H.S.C.—, que debe merecer una consideración especial, ya que aparte de poder ser un síntoma inicial de la enfermedad, se pone en evidencia con la caída de los dientes del enfermo, dientes completamente sanos.

*Localizaciones cutáneas.* — Generalmente se ven en las tres formas de retículoendoteliosis, aunque con mayor frecuencia se manifiestan en el A.L.S. Tales lesiones se pueden presentar en las siguientes formas:

a. — Púrpuras petequiales localizadas primordialmente en tórax; tienen carácter benigno.

b. — Eczema seborreico del cuero cabelludo.

c. — Pequeñas máculas redondas u ovals, que varían de 1 a 3 milímetros de diámetro, de color ocre oscuro. Esta forma es más rara.

Las lesiones cutáneas afectan al corion y a la epidermis, causando atrofia de ésta, y es en esta región donde precisamente existen acúmulos de células histiocitarias y no en zonas más profundas. Para Moore esta lesión es patognomónica.

*Lesiones pulmonares.* — May y col. han demostrado que las lesiones de retículoendoteliosis no lipídicas, pueden aparecer como aisladas en todo el organismo, y que las mismas pueden causar por sí solas la muerte.

Estas lesiones pueden dar los tipos de manifestaciones siguientes:

1.º Forma de granulia, que se puede distinguir de la tuberculosa,

radiológicamente, por la preponderancia de las lesiones en la región hiliar.

2.º Forma a focos bronconeumónicos.

3.º Formas finales en las cuales la primera manifestación puede ser una fibrosis pulmonar crónica, con aspecto radiológico semejante al de una miliar tuberculosa o al de los observados en las neumoconiosis, como señala Gellis. Más raras son las manifestaciones de granulia sofocante, de enfisema, de neumotórax.

*Lesiones en ganglios linfáticos.* Se encuentra la hiperplasia reactiva que se ha indicado al principio, por ello no puede establecerse el diagnóstico.

Tales lesiones aparecen rara vez en el granuloma eosinófilo.

*Lesiones en el bazo e hígado.* — Se ha descrito también en estos órganos el acúmulo de células detallado anteriormente, este acúmulo va invadiendo y reemplazando el tejido hasta borrar su estructura. En el hígado se ha apreciado una reacción fibrosa.

### GRANULOMA EOSINOFILO

En el año 1940, Otañi y Ehrlich publican cuatro casos de una afección ósea que ellos denominan «granuloma solitario de hueso», cuyo factor etiológico principal les

parecía ser traumático. El mismo año Lichtenstein y Jaffe aportaron dos casos más de idéntica afección —lesiones líticas óseas consistentes microscópicamente en agregados de fagocitos y de colecciones de eosinófilos— dándoles el nombre que actualmente perdura: granuloma eosinófilo de hueso. Todavía se le asigna un nuevo nombre al contribuir Finzi y colaboradores, en 1928, con un nuevo caso de defectos líticos del cráneo en un chico de 15 años, llamando a tales defectos mieloma eosinófilo.

Finalmente, añadiremos que con anterioridad de un lustro a los trabajos de Otañi y Ehrlich por un lado y Lichtenstein y Jaffe por otro, Frasser aportó 4 casos a los que llamó «granulomatosis lipídica», uno de cuyos pacientes estaba afecto de diabetes insípida. Farber, en su trabajo de revisión sobre el granuloma eosinófilo, en el año 1941 llega a la conclusión de la benignidad del mismo, negando se tratara de una nueva afección, creyendo que tan sólo era una nueva variante de la enfermedad de H.S.C. y de la enfermedad de A. L.S.

Afecta regularmente a niños adolescentes y suele motivar defectos osteolíticos monotópicos en las dos terceras partes de los casos (*granuloma solitario del hueso*). En los casos que adopte carácter politópico (*granuloma eosinófilo sistematizado*) posee por lo general mayor gravedad.

La manifestación clínica primor-

dial es la lesión ósea con carácter lítico que asienta con mayor preferencia en huesos planos del cráneo, sin que con ello quiera decirse que esta localización sea necesaria y obligatoria, ya que puede hacer su aparición en todos los huesos del organismo. No aparece ninguna manifestación de complicación de las partes circundantes a la lesión, quedando por tanto indemne la piel, tejidos blandos o vísceras vecinas a la alteración. Pueden aparecer, eso sí, alteraciones debidas al sitio de localización; como veremos posteriormente, en nuestro caso aparecieron trastornos de la deambulación e intensa lordosis por la destrucción completa de la II vértebra lumbar, en la que asentaba un foco de la enfermedad.

Por lo general, la lesión es dolorosa, ya espontáneamente, ya a la palpación. Según las estadísticas de Oberman, en 17 casos estudiados de granuloma eosinófilo en los que se incluían enfermos de una edad comprendida entre los trece meses y los sesenta y ocho años, sólo en un tercio de los casos aparecía este síntoma.

La corteza ósea suprayacente no está dilatada, pero puede manifestarse radiológicamente cierta participación con la destrucción de la misma por el proceso.

No es raro que el proceso pase desapercibido, siendo descubierto casualmente al ser producida una fractura espontánea sobre la lesión o por radiografías posteriores (vértebra de Calve).

Cursan generalmente con discreta febrícula o sin alteraciones evidentes de la curva térmica.

No aparecen alteraciones de los ganglios linfáticos, así como tampoco del tamaño, ni cambio en la consistencia del hígado y bazo.

El examen hematológico cursa generalmente con una ligera anemia acompañada de leucocitosis, rara vez eosinófila, que de aparecer es moderada y con carácter de benignidad. La velocidad de sedimentación está elevada.

El pronóstico de la enfermedad es por lo general benigno, pero dependiendo esta benignidad de los siguientes puntos:

Edad de aparición.

—Localización única o múltiple.

—Grado de evolución.

—Aparición de lesiones fuera del hueso.

Posibilidad de transición de la enfermedad al síndrome de H.S.C., o a la enfermedad de L.S.

A medida que el niño se hace mayor, el pronóstico se hace más favorable.

Causa etiológica: desconocida.

Tratamiento: Tanto la intervención quirúrgica, que se reducirá exclusivamente a raspar la parte lesionada, como la radioterapia sobre la lesión, producen la curación.

### Observación clínica

F. J. M. Natural de Barcelona, de 17 meses de edad.

*Antecedentes hereditarios:* Primer hijo de un matrimonio sano, cuya edad de los mis-

mos es de 30 años el padre y 27 la madre. No existe consanguinidad. No ambiente fímico.

*Antecedentes personales:* Nada de particular es observado durante el embarazo. Parto eutócico. Peso al nacer, 3.220. No existen antecedentes dignos de mención. Alimentación bien reglada. Desarrollo psicomotor dentro de los límites normales. Vacunaciones que se le han administrado: B.C.G. V, triple y antipoliomielitis (3 dosis).

Velocidad de sedimentación: 1.<sup>a</sup> hora, 40 mm.; 2.<sup>a</sup> hora, 79 mm.; índice de Katz, 39,75.

Se le establece un tratamiento con ortopirona y penicilina bencetacina 600.000 unidades a la semana, prednisona 40 mg/ día durante dos semanas, tónicos generales. Sigue un curso estacionado, sin fiebre y 17 días después se le practica nuevo análisis, en el que se aprecia una mejoría de la velocidad de sedimentación (1.<sup>a</sup> hora, 20 mm.; 2.<sup>a</sup> hora, 50 mm.; índice de Katz, 22,50).

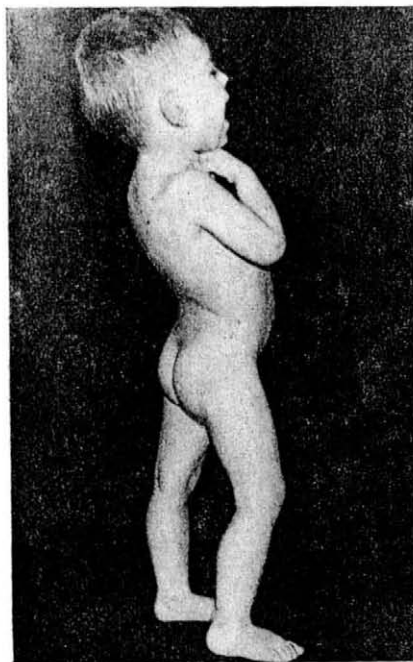


Fig. 1. — Obsérvese la intensa lordosis lumbar que presentaba este niño a su ingreso.

*Antecedentes patológicos:* Resfriados frecuentes; Amigdalitis a repetición.

*Enfermedad actual.* — Sin antecedentes y bruscamente, aparece dificultad a la deambulación. Visitado por un facultativo, se le practica hemograma dando el siguiente resultado:

Hematies, 4.800.000; leucocitos, 11.550; eosinófilos, 4 %; N. Banda, 4 %; N. segmentados, 30 %; linfocitos, 57 %; monocitos, 5 %.

Hace cinco días (35 días de evolución y cinco antes de su ingreso) notan que al incorporarlo en la cama llora mientras que está tranquilo si permanece en decúbito. Estreñimiento (3 días sin deponer). No fiebre. Notan que anda encorvado, sacando el vientre. Con este cuadro ingresa en el Servicio de la Cátedra de Pediatría en donde se recogen los datos siguientes:

*Exploración.* — Niño con buen estado nutritivo, sensorio irritable, Intensa palidez

de piel y mucosas. Discreta rigidez cervical. Lordosis lumbar (fig. n.º 1), contractura muscular de la misma región.

*Cabeza:* configuración normal. Pupilas isocóricas, que reaccionan bien a la luz. Amígdalas hipertróficas. Faringe enrojecida.

*Ap. respiratorio:* normal.

*Ap. circulatorio:* tonos puros. Taquicardia,

Velocidad de sedimentación: 1.ª hora, 37 mm.; 2.ª hora, 71 mm.; índice de Katz, 36,25.

Calcio, 90 mg. %; fósforo, 5,1 mg %; fosfatasas, 26 U. King.

Proteinograma: proteínas totales, 65,5 grs /l.; Alb., 56 %;  $\alpha_1$ , 3 %;  $\alpha_2$ , 11 %;  $\beta$ , 11 %;  $\gamma$ , 19 %.

Orina: Albúmina, neg.; glucosa, negativa; reacción de Sulkowich, positiva (+++).

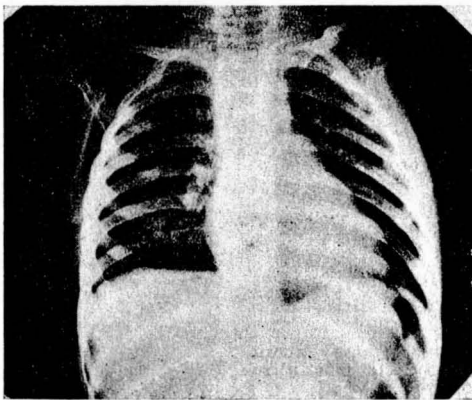
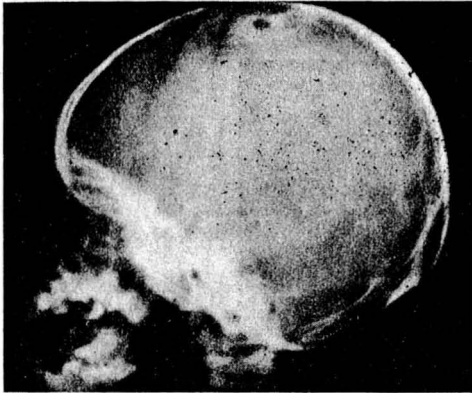


Fig. 3. — Radiografía de tórax a su ingreso. No se observan alteraciones en costillas.

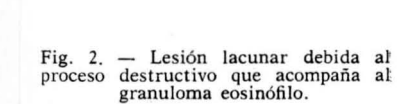


Fig. 2. — Lesión lacunar debida al proceso destructivo que acompaña al granuloma eosinófilo.

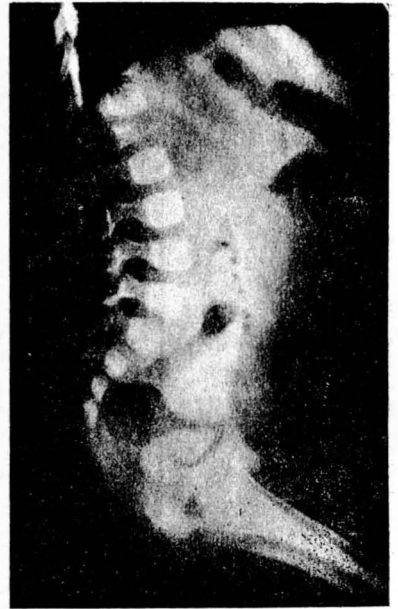


Fig. 4. — Destrucción de la segunda vértebra lumbar. Radiografía efectuada a su ingreso.

*Abdomen:* vientre abombado debido a la posición de la región lumbar.

*Sistema nervioso:* normal.

*Exploraciones complementarias.* — Sangre: hemograma: hematias, 3.640.000; Hb., 78 % V. G. I.; leucocitos, 7.400; N. Bandas, 10 %; N. segm., 70 %; linfocitos, 12 %; monocitos, 8 %.

L. C. R.: alb., 0,25; glob., neg.; células,  $5 \times$  mm.

*Examen de fondo de ojo:* No se observan alteraciones del mismo.

*Radiografía sistemática de todo el esqueleto.* Cráneo: Se observa imagen lacunar en parietal izquierdo. Suturas normales. Los:



bordes de la geoda son netos, teniendo el tamaño de una avellana (fig. 2).

*Tórax:* No se aprecian alteraciones líticas en ninguna costilla (fig. 3).

*Columna vertebral:* Segunda vértebra lumbar destrozada en su estructura y aplastada. No se aprecia alteración de los espacios intervertebrales (fig. 4).

*Pelvis y fémures:* En ambas ramas isquiopúbicas se aprecia gran engrosamiento con

*Punción de médula ósea.* — Se punciona en cresta iliaca, se extrae material en abundancia. Tinción por el medio de Giemsa.

*Informes:* Escasa cantidad de médula ósea. No se observan anomalías ni cualitativas ni cuantitativas en la morfología de los elementos observados (Dr. Prats Viñas).

*Biopsia.* — *Ganglionar:* Se extrae de región inguinal. Estructura por lo general conservada. Existe una hiperplasia de células



Fig. 5. — Radiografía de pelvis y fémures, en la que se señalan las lesiones descritas en el texto.



Fig. 6. — Lesión que apareció en el húmero y que debido a la destrucción de la cortical hizo pensar en un proceso maligno.

zona central quística. Debido a la posición y su proyección en dicha imagen parece apreciarse reacción perióstica. Se practica radiografía en posición axial no dando resultado positivo.

En fémur izquierdo se visualiza imagen geódica irregular en la metafisis superior. No rompe la cortical (fig. 5, indicación →).

*Húmero:* Izquierdo: gran destrucción de la metafisis que desborda la cortical. No se aprecia reacción ósea perilesional (fig. 6).

recticulares de aspecto histiocitario. Se trata de células grandes, de amplio protoplasma, núcleos de forma alargada y de cromatina fina. Las mitosis no están aumentadas, ni se advierten atipias celulares, en el frotis ganglionar realizado. Estas células se distribuyen de una forma difusa y más concretamente en las zonas periféricas.

*Diagnóstico:* Hiperplasia reticulohistiocitaria (reticulosis) (Dr. Ciscar, Arch. número B. 3.450).

**Osea:** Se observan zonas de granulomatosis inespecífica, en medio de grandes zonas de tejido óseo normal. En algún campo se ven eosinófilos aislados.

En una preparación se observaron parásitos que, identificados por el Prof. Gallegos, resultaron ser *H. gregorinas*, procedentes de eventual contaminación de las preparaciones, a pesar de la rara observación del parásito (Prof. Sánchez-Lucas, Biopsia número 25.495)\*.



Fig. 7. — Estado de la vértebra, 3 meses después de su ingreso.

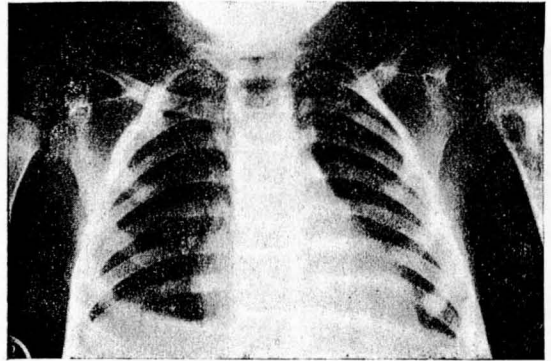


Fig. 8. — Radiografía de tórax realizada 4 meses y medio después de su ingreso, en la que aparece una nueva localización en 2.ª costilla del hemitórax derecho. Puede observarse la mejoría aparecida en la lesión del húmero izquierdo, en la que, aprovechando la biopsia practicada, se realizó extirpación del foco.

*Comentario a la evolución y tratamiento.* Durante su estancia en el servicio fue establecido un primer tratamiento a base de prednisona, cuya duración no fue superior a la de un mes.

Con él no se consiguió mejorar la velocidad de sedimentación en ningún periodo, las lesiones óseas persistieron inalterables, pudiéndose observar la aparición de una nueva geoda a nivel de la segunda costilla derecha y una mejoría de la lesión que fue en su día abordada para la biopsia (fig. 8).

Relacionada con la mejoría paulatina de la lordosis está la alteración de la 2.ª vértebra lumbar, la que ha sufrido la destrucción completa como puede verse en la radiografía adjunta (fig. 7).

Posteriormente se está procediendo a la irradiación de los focos, cuyos resultados se comunicarán posteriormente. Tan sólo con la radioterapia se ha conseguido normalizar la velocidad de sedimentación.

### ENFERMEDAD DE HAND-SCHULLER CHRISTIAN

Tomas Smith, en 1873, describió el caso de un niño de 4 años, que presentaba múltiples lesiones del

cráneo, y lesiones cutáneas en cuero cabelludo que él calificó de «impétigo del cuero cabelludo». Veinte años más tarde, en 1893, Hand comunica el caso de un niño de 3 años que presentaba poliuria, hepatoesplenomegalia, petequias cutáneas, exoftalmo y lesiones destructivas del tejido óseo, él lo cali-

\* No habiendo sido encontrado en la literatura revisada precedente sobre el particular, creemos debe reseñarse por lo difícil que es encontrar contaminaciones con este parásito.

fica de «xantomatosis idiopática de etiología tuberculosa». Schulle, en 1915, estudia un caso de defectos líticos «como mapas» en diversos huesos, junto a diabetes insípida y exoftalmo, etiquetándolo de «disóstosis hipofisaria». Posteriormente, en 1919, Christian aporta el caso de una niña de 5 años con defectos de hueso exoftalmo y diabetes insípida catalogándola nuevamente de dispituitarismo.

Henschen, en 1931, recopila los casos hasta entonces publicados en los que alguno de ellos faltaba uno o dos de los síntomas que componían la tríada sintomática de diabetes insípida, exoftalmo y lesiones lacunares en los huesos del cráneo.

Bajo un criterio histológico, fue etiquetado de granuloma histiocitario con sobrecarga lipídica por la presencia de las «células espumosas».

El comienzo de la enfermedad es insidioso, generalmente aparece antes de los 6 años, aunque puede presentarse en niños de 16 años.

Clínicamente se observa la tríada sintomática señalada anteriormente, pero puede faltar uno o dos síntomas, como ya hemos señalado, apareciendo el otro, con las manifestaciones más variadas que podamos imaginarnos.

*Lesiones óseas.* — Son verdaderas lesiones líticas que se localizan con predominio en huesos membranosos, sin que ello quiera decir

que no aparecen también en huesos largos, pelvis, costillas y raquis. Por radiografía pueden evidenciarse verdaderas destrucciones masivas del cráneo, defectos de continuidad que han hecho merecieran el nombre de «cráneo geográfico».

Si las lesiones óseas asientan en el maxilar superior o inferior, puede tal alteración provocar trastornos secundarios, como son la caída de las piezas dentarias, con estomatitis e incluso necrosis de las encías. Si la afectación ósea se localiza en mastoides, puede observarse junto a un derrame ótico purulento con sordera e hinchazón de los tejidos blandos suprayacentes a la lesión, todo ello debido a una infección exógena sobreañadida.

*Exoftalmo.* — Es debido a un acúmulo de tejido xantomatoso que ha penetrado a través de los huesos de la órbita, en la región retroorbitaria, siendo en la mayoría de los casos unilateral.

*Diabetes insípida.* — Es de intensidad variable, depende en parte de la opresión basocraneal, en silla turca concretamente, ejercida por el tejido lipoidogranulomatoso, que debido a su proliferación penetra en el ámbito hipofisario. Si bien no siempre se ha evidenciado por R.X. la localización de lesiones en silla turca, en aquellos pacientes que presentan este síntoma. Esta diabetes es, por lo tanto, típica de

origen posthipofisario. Su evolución hacia la regresión espontánea es rara.

La misma causa que produce la diabetes insípida ocasiona las alteraciones del crecimiento (retardo), de la pubertad, así como el síndrome adiposogenital que ha sido observado en enfermos crónicos afectos de la enfermedad de H.S.C.

Este síntoma es de instauración tardía, no estando siempre presente en el comienzo de la enfermedad, citándose un caso en el que no apareció hasta después de seis años de iniciada la enfermedad. Recuérdese las citas efectuadas anteriormente de enfermos que fueron en principio etiquetados de granulomas eosinófilos, en los que la enfermedad evolucionó al síndrome completo de H.S.C.

Esta diabetes insípida es muy sensible al tanato de pituitrina.

Podemos encontrar *otras manifestaciones* acompañando a los síntomas que constituyen la tríada clásica:

a) Fiebre por lo general poco elevada, aunque en algunos casos se ha encontrado temperaturas de 39,5° C.

b) Alteraciones cutáneas en forma de pequeños nódulos disseminados por todo el organismo. Son pequeños xantomas.

Otras veces adoptan el aspecto de pequeñas hemorragias múltiples idénticas a los punteados hemorrágicos de las púrpuras.

Una erupción cutánea escamosa, papular y grasienta, semejante a la dermatitis seborreica localizada en cuero cabelludo, pecho, cuello y hombros fue descrita en ocho de los 17 pacientes revisados por Obermann.

c) Alteraciones óticas, ya reseñadas al hablar de lesiones óseas.

d) Alteraciones viscerales.

Hepatoesplenomegalia es frecuente, pero de grado moderado; no es fácil aparezca ictericia, aunque ha sido hallada en algunos casos.

Adenopatías moderadas.

Afectación pulmonar. En esta forma de retículoendoteliosis es frecuente encontrar lesiones pulmonares, según Obermann y Dummerth trabajando por separado la encontraron en un tercio de los casos, adoptando las formas de pequeñas infiltraciones difundidas en forma de granulia por todos los campos pulmonares o bien favoreciendo el desarrollo de bronconeumonías.

e) Trastornos humorales. — Anemia por lo regular hipocrómica con desviación inespecífica del cuadro leucocitario que se manifiesta ya con leucocitosis, ya con leucopenia. Puede encontrarse eosinofilia en un 25 por 100 de los casos. Es constante una elevación de la velocidad de sedimentación.

La colessterina puede ser normal, siendo más frecuente obser-

var una desviación en el cociente de los ésteres de la colessterina.

La *evolución* por lo general es lenta, conduciendo fatalmente a la muerte.

### Tratamiento

El tratamiento queda reducido a:

1. Radioterapia.



Fig. 9. — Niño de dos años y medio de edad afecto de enfermedad de Hand-Schüller-Christian.



Fig. 10. — El mismo niño visto de perfil, en el que se observa el exoftalmo.

2. Corticoesteroides.
3. Drogas citotóxicas.
4. Tanato de vasopresina.
5. Medicación coayuvante.

### Observación clínica

A. M. S., varón de dos años y medio, natural de Gardor (Almería).

*Antecedentes familiares.* — Padre de 36 años, sano; madre de 35, sana. Tiene una hermana de 9 años, sana. No consanguinidad.

*Antecedentes personales.* — Embarazo y parto normales.

Ignoran peso de nacimiento, pero no existen antecedentes dignos de mención.

*Alimentación.* — Lactancia materna exclusiva durante 1 año. Progresivamente fruta, papillas, dulce y salada, carnes; en la actualidad completa.

*Desarrollo.* — Dientes, 4 meses; habló, 1½ años; anduvo, 14 meses.

*Motivo de la consulta.* — Hace 1 año, el niño se vuelve asténico, anoréxico y febrículas nocturnas.

Hace 8 meses abultamiento en el cuello.

Hace 6-7 meses en la región cráneo temporal derecha aprecian una zona anormalmente blanda.

Hace 15 días aprecian exoftalmo que ha

Fig. 11. — Radiografía de cráneo en posición de perfil, en la que se aprecian las geodas descritas.

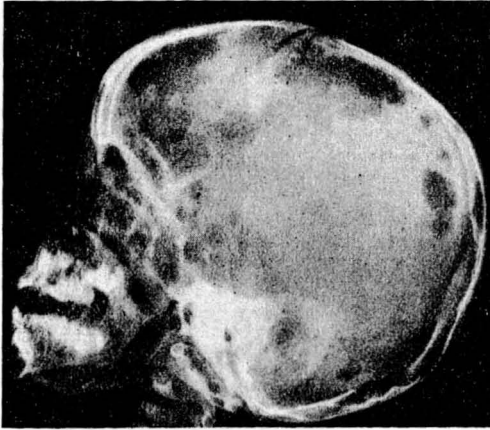


Fig. 13. — Lesiones en parte distal de ambos húmeros.

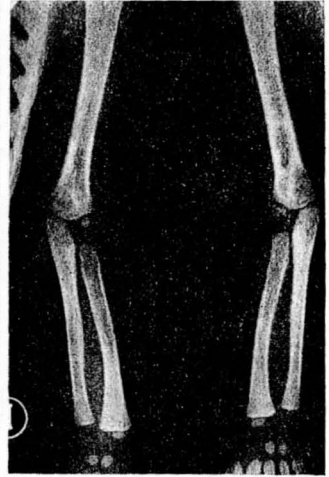


Fig. 12. — Radiografía de cráneo en posición de frente.

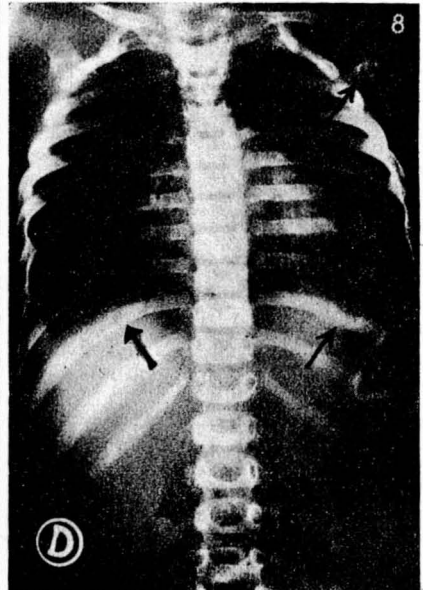


Fig. 14. — Las flechas señalan las lesiones descritas en el texto.

ido aumentando progresivamente. Persistiendo la sintomatología anteriormente descrita.

*Exploración.* — Niño de buen aspecto nutricional. Palidez cutánea. Exoftalmo bilateral, más marcado en lado izquierdo. En región parietal derecha se aprecia una zona de laguna ósea. Pupilas isocóricas que reaccionan bien a la luz.

Se palpa un nódulo duro, del tamaño de una avellana en borde inferior a 1 cm. del ángulo del maxilar inferior izquierdo. En ambas rodillas y frente lesiones equimóticas.

Aparato respiratorio normal.

Aparato circulatorio normal.

*Abdomen.* — Se palpa hígado y bazo aumentados de tamaño, sobrepasando el reborde costal correspondiente dos traveses de dedo.

Sistema nervioso normal.

*Examen radiológico.* — Cráneo; zonas de rarefacción ósea en bóveda y base del cráneo. Las zonas de destrucción llegan a afectar la porción contigua del frontal y temporal. La silla turca aparece indemne. «Cráneo en forma de carta geográfica», siendo el tamaño de las lesiones variables (figuras 11 y 12).

Se observan también lesiones osteolíticas en otras partes del esqueleto, maxilar inferior, en húmero (fig. 13), en costillas y escápula (fig. 14). Los bordes de las lesiones aparecen continuos y precisos. No se observan fracturas.

*Exámenes de laboratorio.* — *Sangre;* hemograma: hematíes, 3.040.000; leucocitos, 7.200; Hb., 60 % V. G. 1.; monocitos, 4; Baso., 0; Eos., 2; N banda, 2; N. segm., 34; L'inf., 58.

V S. G.: 1.<sup>a</sup> hora, 88 mm.; 2.<sup>a</sup> hora, 125 mm.; ind. Katz, 75.25.

*Pruebas de coagulación:* Duke, 1'30"; coagulación en tubo, 6'; retracción normal

Glucemia, 0,80 grs. ‰; urea, 0,20 grs.; colesterol, 1,06 grs.

Transaminasas, GOT, 12 U; GPT, 5 U; relación GOT

$$\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}} > 1.$$

Calcio, 91 mgrs. ‰; fósforo, 56 mgrs. ‰; fosfatasa, 85 u. King.

*Orina:* cantidad media diaria, 250 c.c.;

densidad media diaria, 1.025; osmolaridad, 1.069,6 mosm/l.

*Examen fondo de ojo:* edema papilar bilateral. Exoftalmo.

*Proteinograma:* proteínas totales, 61,9 gráms/litro; valores relativos; Alb., 45 %;  $\alpha_1$ , 3 %;  $\alpha_2$ , 14 %;  $\beta$ , 11 %;  $\gamma$ , 17 %.

*Biopsia practicada en una de las lagunas óseas del cráneo:* Granuloma inespecífico (Prof. Sánchez Lucas).

*Curso clínico.* — Durante el breve período de tiempo que este niño estuvo ingresado en el Servicio de Pediatría de la Cátedra de Barcelona, se observó la aparición de un punteado hemorrágico, localizado en plano anterior y posterior del tronco, tipo purpúrico.

## ENFERMEDAD DE ABT-LETTERER SIWE

En esta forma, la enfermedad se localiza en la piel, tejidos blandos o vísceras, por lo cual diremos que, persistiendo el proceso proliferativo de la primera fase, de que hablamos en el estudio de las alteraciones histológicas, con tendencia a la localización en órganos viscerales, piel y esqueleto, tenemos el cuadro clínico-patológico de enfermedad de A.L.S. o reticulosis histiocitomonocitaria aguda infantil.

Letterer, en 1924, presentó la observación de una reticulosis aleucémica en un niño de seis meses de edad. Aunque el cuadro clínico fue en efecto de una leucemia, que ocasionó la muerte del niño en 11 semanas, no fueron encontradas en sangre periférica las células anormales que corrientemente se describen. Sin embargo, la médula ósea se caracteriza por la prolife-

ración de células histiocitarias. Siwe en 1933 y Abt posteriormente, describieron varios casos que presentaban características parecidas. En 1936 Abt y Denenholz en un enjundioso estudio de la cuestión que publicaron en Amer. J. Dis. Child., le dieron el nombre de enfermedad de Letterer Siwe. Posteriormente se le ha incorporado su nombre al proceso.

Es una enfermedad que aparece sobre todo en la edad infantil, mayor frecuencia en los lactantes, que suele evolucionar hacia la muerte en menos de dos años, aunque en una revisión efectuada por Graveleau y col., existen dos casos observados por Batson, y el caso de Grislain, como curados, y los casos del mismo Graveleau y los dos de Bierman en los que se apreció una estabilización del proceso. Sin embargo, creemos que cuando el diagnóstico se efectúa precozmente y las lesiones son mínimas, puede, con tratamiento adecuado, obtenerse una remisión más o menos duradera como en las leucemias, sin que por ello pueda hablarse de curación.

El cuadro clínico de la enfermedad está resumido por los síntomas siguientes:

1. *Fiebre*, por lo general elevada, con carácter intermitente. No falta jamás en los enfermos de este grupo.

2. *Manifestaciones cutáneas*.— Pueden ser de dos tipos: bien erup-

tivas o bien petequiales, como manifestación de una diatesis hemorrágica concomitante.

Inicialmente las alteraciones eruptivas tienen un carácter macropapuloso, escamoso y un poco grasiento, pero posteriormente evolucionan con aspecto hemorrágico, costroso y ulcerado. Su localización preferente es en cuero cabelludo, tronco, cuello y extremidades.

Las petequias generalizadas son otro hallazgo no tan frecuente en estos enfermos.

3. *Adenopatías*.— No son constantes, pueden encontrarse, por lo general que se afectan más las superficiales que las profundas. No hay periadenitis. Duras, indoloras y bien separadas entre sí.

4. *Cuadro hemático*. — Cursa siempre con anemia que va acentuándose en las fases finales de la enfermedad, siendo hipocroma de tipo arregenerativo. Los leucocitos por lo general están disminuidos, pero no hay que olvidar la existencia de retículoendoteliosis de este tipo que cursan con leucocitosis; en ellas deberemos incluir el caso que posteriormente presentamos, así como tres casos de los seis que estudia Obermann en la revisión que realiza de 40 enfermos de histiocitosis.

Trombocitopenia, tanto en los casos con manifestaciones petequiales como en los que no aparecen tales manifestaciones.



5. *Hepatomegalia y esplenomegalia.* — Es constante; no falta jamás en este cuadro, tanto la hipertrofia de bazo como la del hígado son proporcionadas, sin que pueda decirse que haya un predominio de uno de ellos sobre el otro. Si bien han sido observados casos en los que únicamente aparece afectada la glándula hepática.

Ambos órganos —hígado y bazo—, presentan una superficie lisa, fácilmente palpable.

Pueden aparecer dolores distensivos en los hipocondrios (Ciscar y Farreras), sobre todo en aquellos enfermos (40 %) que cursan con una hepatoesplenomegalia considerable.

6. *Ictericia.* — Es un signo relativamente frecuente, pero no constante. En el caso estudiado por uno de nosotros conjuntamente con los doctores Saulea y Oliveras, se acompañó de acolia, lo que hizo que fuese considerado como ictericia obstructiva; el examen anatomopatológico confirmó la presencia de estasis biliar y ausencia de obstrucción extrahepática.

7. *Rarefacción ósea.* — No suele observarse generalmente al principio de la afección y tan sólo según sea el curso evolutivo de la misma va haciendo su aparición; más frecuente es la localización en cráneo que en huesos largos. Aunque se han descrito las localizaciones siguientes: cráneo, costillas,

escápula y huesos largos. En una paciente estudiada por Obermann no se manifestaron las lesiones óseas más que por el examen de tejido óseo recogido en la autopsia.

### Tratamiento

Aunque estos pacientes han sido tratados con toda clase de tratamientos, los más indicados son:

1. Radioterapia. Tal medida terapéutica sólo tendrá éxito al principio del proceso, ya que sólo entonces es sensible el proceso a las radiaciones; poco a poco las lesiones se vuelven radiorresistentes.

2. Drogas citotóxicas, de las cuales pueden usarse con prudencia las mostazas nitrogenadas, antagonistas del ácido fólico, análogos de la purina.

3. Esteroides a grandes dosis.

4. Medicación coadyuvante, para el mantenimiento del estado general, a base de transfusiones que corrijan la anemia, antibióticos para protegerlos de infecciones sobreañadidas, ya que como señala Siwe, con gran frecuencia estos enfermos aquejan procesos infecciosos intercurrentes.

### Observación clínica

Este caso fue publicado por nosotros en ARCHIVOS DE PEDIATRÍA, por lo cual nos limitaremos a transcribir la historia clínica remitiendo al lector interesado por él a la página 589-597, del número 66 de la publicación mencionada.

«M. B. M. Niña de 12 meses, natural de Castellón.

*Antecedentes familiares.* — Padre de 32 años sano. Madre de 27 años sana. No consanguinidad. Hermana de 3 años sana.

*Antecedentes personales.* — No hay nada digno de mención.

*Enfermedad actual.* — Hace 2 meses (antes de su ingreso), aparece fiebre ictericia, por lo que se trata como si fuese una hepatitis (glucocorticoides, extracto hepático, vitamina C, complejo B y vitamina K). A este período de enfermedad le acompañan los análisis siguientes.

Hemograma: hematias, 2.670.000 Hb. 46 por 100; leucocitos, 19.000; Baso, 8 %; Segmentos, 34 %; Linf., 54 %; Mon., 4 %; V. S. G., 1.<sup>a</sup> hora, 158; 2.<sup>a</sup> hora, 168 mm.

Se le practican con el intervalo de una semana dos transfusiones.

Debido a su curso, ingresa en el Servicio de Pediatría en donde se procede a realizar la exploración siguiente:

Niña en deficiente estado nutritivo; peso, 7.750 grs. Talla, 73 cms. Intensa coloración icterica de piel y escleróticas.

Numerosas maculopápulas, muchas de ellas hemorrágicas. Adenopatias generalizadas de tamaño moderado, no dolorosas, rodaderas.

Aparato respiratorio y circulatorio normales.

Aparato digestivo normal.

Abdomen globuloso, blando depresible. Hígado palpable cuatro traveses de dedo. Borde cortante de consistencia dura.

Bazo palpable 3 traveses de dedo.

Resto de exploración normal.

*Datos de laboratorio.* — Hemograma: hematias, 3.920.000; leucocitos, 10.400; mielocitos, 1; metamiel., 1; N. ban., 15; N. seg., 38; linf., 41; Mon., 4.

Orina: Albúmina, ligeros indicios; glucosa negativa; sedimento ausencia de elementos anormales.

Weltmann, 6; cadmio positivo débil; bilirrubinemia minuto, 13 mg. ‰; conjugada, 15 mg. ‰; total, 31 mg. ‰.

Colesterina, 2,15 gr./l.; calcio, 90 mg. ‰; fósforo, 40 mg ‰; fosfatasa, 74 mg. ‰.

Pruebas de hemostasia: tiempo coagulación, 4 m.; tiempo sangría, 7 minutos; tiempo protrombina, 40 %; test de la heparina, 23 min. — 11 min. (tesigo 12 min — 6 min.).

Plaquetas, 110.000.

Retracción coágulo normal.

Proteinograma: proteínas totales, 65,5 grs./l.; 48 %; 3 %; 22 %; 12 %; 15 %.

Transaminasas: GOT, 310 U; GPT, 190 U.

*Biopsias:* Nódulos cutáneos (tórax y cuello cabelludo) Serv. Prof. Vilanova. Resultado: En ella hallamos granuloma histiocitario característico de la «Histiocitosis X».

Punción medular (Dr. Prats Viñas). Normalidad de la serie roja y blanca. Presencia de abundantes elementos reticulares y de células plasmáticas.

Examen radiológico del esqueleto (Dr. Vega): No se encontraron imágenes lacunares.

*Evolución:* El estado general desde el momento de su ingreso fue cada vez más precario; junto a su gran postración apareció un síndrome hemorrágico terminal.

*Examen anátomo patológico.* — Bazo: Nódulos de células con núcleo irregular, pobre en cromatina, con uno o dos nucleolos. Con frecuencia se les observa alrededor de una trabécula.

Hígado: Estructura lobulillar desaparecida, con edema peritrabecular, intensa degeneración grasosa de hepatocitos. Se observan idénticos acúmulos celulares rechazando las trabéculas hepáticas.

## RESUMEN

Los autores, tras hacer una revisión y puesta al día del concepto de reticuloendoteliosis no lipídicas, presentan y estudian un caso de *granuloma eosinófilo*, otro de enfermedad de Hand-Schuller-Christian y finalmente reproducen la historia de un caso de Abt-Letterer-Siwe estudiado y publicado con anterioridad por uno de ellos.

## BIBLIOGRAFIA

- NELSON: Trat. de Pediatría. Tomo II, 3.<sup>a</sup> Ed., pág. 1.267, 1956
- FANCONI: Trat. de Pediatría, 6.<sup>a</sup> Ed., página 232, 1962.
- CISCAR-FARRERAS: Diagnóstico hematológico, pág. 509, 1960.
- OBERMANN, H.: Pediatrics, Vol. 28, núm. 2, pág. 307, 1961.
- GRAVELEU, D., y col.: Sem. des Hôp. Vol. 1, página 932, 1960.
- TORRES MARTY, y col.: Arch. de Ped., número 66, pág. 589, mayo-junio 1960.
- MIKULOWSKI, V.: Act. Pediátrica. Tomo XIV, pág. 220, 1958.
- DUMERMUTH, G.: Helv. Ped. Act. V, 13, núm. 1, pág. 15, 1958
- BORSELLI: Min. Ped. Vol. XIV, p. 671, 1962.
-