

11204
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HISTIOCITOSIS "X" EN NIÑOS MEXICANOS

TESIS DE POSGRADO
EN ANATOMIA PATOLOGICA
DR. MARIO RAMON MAGAÑA GARCIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1984



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	PAG.
1. INTRODUCCION	1
2. GENERALIDADES	3
Historia	3
Histogénesis	6
Sistema macrofágico mononuclear	7
Manifestaciones clínicas de las histiocitosis	14
Clasificación de los trastornos histiocíticos	15
3. MATERIAL Y METODO	24
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSION	33
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES	38
7. BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUCCION

La creciente información que sobre el origen, la función, la morfología y las alteraciones del histiocito se ha acumulado en los últimos años, nos hace reflexionar sobre su complejidad y extensión al punto en que la patología del histiocito abarca buena parte de la patología humana, pues se le encuentra involucrado en alteraciones desde naturaleza inflamatoria (incluyendo la reacción inflamatoria misma) hasta entidades de naturaleza neoplásica; entre estos dos polos existen condiciones cuyo comportamiento biológico es muy variado; hay también enfermedades cuya naturaleza puede tener un curso en ambos sentidos, tal es el caso de las histiocitosis-X, que son consideradas como reacciones inflamatorias benignas por algunos autores y como proliferaciones neoplásicas por otros.

Colocar a las histiocitosis-X dentro de alguna clasificación no es fácil, como tampoco lo es la clasificación misma de este espectro de síndromes clinicopatológicos que comparten un mismo substrato anatomopatológico.

El propósito del presente estudio es el conocer cuáles es la forma de presentación de estas enfermedades en nuestro medio, cómo invade los diferentes órganos y tejidos, y

cuáles de éstos son los más frecuentemente involucrados; -
qué proporción de los estudios de autopsia corresponden a
este grupo de trastornos histiocíticos en una muestra re--
presentativa de nuestra población infantil y cuáles son -
las semejanzas y diferencias al comparar esta serie con -
otras realizadas en otros países.

Asimismo se insiste en que desde su diagnóstico hasta
el entendimiento del curso y pronóstico de la enfermedad -
se requiere de la correlación clínico-patológica, fundamen--
talmente basada en el número y tipo de órganos que partici--
pan del proceso.

Finalmente se trata sobre las formas unifocales de la
histiocitosis-X, particularmente las formas cutáneas puras.

Quiero hacer patente mi agradecimiento a la Dra. Joseu
fina Portilla, patólogo del Hospital Pediátrico, quien re--
visó el material histológico personalmente y posteriormen--
te en forma conjunta conmigo. Mi reconocimiento también a
los Dres. Pino Alemán y Octavio Angulo que facilitaron ama--
blemente el material y equipo del Departamento de Patolo--
gía del mismo Hospital; a mis estimados colegas: Mario -
Cervantes y Guillermo Ramón, que enriquecieron con su amis--
tad mis años de residencia.

GENERALIDADES

HISTORIA

En 1953 Louis Lichtenstein propuso el término de histiocitosis-X (HX) por considerarlo "breve y apropiado" para agrupar a una serie de cuadros clínicos que venían siendo descritos desde finales del siglo pasado y que comparan una imagen histopatológica común. (21)

La primera de estas enfermedades (cronológicamente hablando) lleva el nombre de Hand, de Schüller y de Christian. En 1893 el primero de ellos describió el caso de un niño - de 3 años de edad que cursaba con poliuria, hepatosplenomegalia, petequias en la piel, exoftalmos y lesiones esqueléticas destructivas; este niño falleció a los dos meses de evolución de su enfermedad y en el estudio de autopsia se observó, en los huesos, un material amarillo que a Hand le hizo pensar que esta enfermedad era tuberculosis.

Schüller en 1926, describió el caso de una niña de 5 - años de edad que presentaba lesiones osteolíticas en el cráneo, en el hueso ilíaco y en el fémur, exoftalmos y diabetes insípida; denominó a este cuadro "disostosis hipofisiaria" suponiendo que el defecto subyacente se encontraba a este nivel. Como también lo creyó Christian, quien seis

años después estudió a una niña de 5 años de edad con defectos óseos, exoftalmos y diabetes insípida (28).

El primer caso de enfermedad de Hand-Schüller-Christian con estudio postmortem se atribuye a Thompson y cols. en 1925 (38).

Abt y Denenholz (1) en 1936 proponen en epónimo de enfermedad de Letterer y Siwe en honor de estos autores, -- quienes en 1924 y en 1933 respectivamente comunicaron 1 y 7 casos que se manifestaban por hepato y esplenomegalia, - linfadenopatía, diátesis hemorrágica, anemia y defectos esqueléticos. Siwe también reconoció una hiperplasia reticuloendotelial generalizada, con proliferaciones tumorales, - focales, no-lipídicas, en bazo, hígado, ganglio linfático, piel, timo y médula ósea.

El término granuloma eosinófilo del hueso fue introducido por Lichtenstein y Jaffe en 1940 (20) al informar dos casos con lesiones osteolíticas solitarias, que histológicamente se constituían por células histiocíticas acompañadas por un gran número de eosinófilos. Simultáneamente - Otani y Ehrlich (39) estudiaron cuatro casos similares, de nominaron a esta condición "granuloma solitario del hueso" y consideraron que el trauma era el estímulo desencadenante de estas lesiones. Green y Farber, y posteriormente -

Farber (8,11) en 1942 y en 1944 publicaron el estudio de -
10 casos (nueve de ellos pudieron ser seguidos por largo -
tiempo) en niños cuyas edades eran menores de doce años, -
que presentaban lesiones osteolíticas, únicas y múltiples,
que eran idénticas a las que Lichtenstein y Jaffe, y Otani
y Ehrlich habían publicado anteriormente; no obstante Green
y Farber puntualizan que no se trataba realmente de una -
nueva enfermedad, sino de "una forma de expresión de un -
mismo proceso básico dentro del cual también se incluyen a
la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la de Letterer-
Siwe". En consecuencia parece ser que el reconocimiento -
de que el substrato anatomopatológico en este grupo de en-
fermedades es uno mismo, se debe a Farber y a Green.

La producción de múltiples trabajos en torno a este -
punto y la publicación constante de varias formas clínicas
de HX hasta la fecha es un evento constante que ha permiti-
do conocer formas unifocales, no sólo en el sistema esque-
lético sino también en otros tejidos como el pulmón (32) y
la piel (24) con muy variadas denominaciones, pero siempre
en torno al concepto de HX.

HISTOGENESIS DE LAS HISTOCITOSIS-X (HX)

Es ampliamente aceptado que la histogénesis de estos procesos proliferativos es la célula de Langerhans, la que puede acompañarse de un cortejo celular heterogéneo y en diversas proporciones de: eosinófilos, monocitos, linfocitos, células gigantes.

Esta célula, que forma parte constitutiva (4%) de la epidermis, también puede encontrarse en el ganglio linfático. Fue descrita en 1868 por Paul Langerhans (19) quien la identificó como una célula dendrítica, no pigmentaria de la piel.

La demostración de la célula de Langerhans como el origen de la clona proliferante en las histiocitosis-X se debe a las aportaciones de diversos autores: en 1961 Birbeck observó con el microscopio electrónico un organelo de forma "raquetoides" o "digitiforme" en el citoplasma de las células de Langerhans (4), lo cual aparentemente representa invaginaciones del plasmalema y es detectable en las células histiocíticas de las HX.

Harrist y cols (14) presentan una tabla comparativa en la que se enlistan las características morfológicas, tanto bajo el microscopio de luz como con el microscopio electrónico de las células de Langerhans y de las células-

de las HX (tabla 1).

A mayor abundamiento, éstos mismos autores llevan a cabo estudios con inmunoperoxidasa en tres casos, encontrando tanto en las células de Langerhans como en las células de las HX un 100% de positividad a los anticuerpos anti-T6 y anti-T4 (14).

Por su parte Rowdan y cols (30), al estudiar la proteína S-100 (que normalmente es positiva en células gliales cerebrales, células de Schwan, melanocitos y células de Langerhans) encuentran consistente positividad de las células histiocíticas en 6 casos de HX, a diferencia del grupo control de 16 casos de histiocitosis-no-X que resultaron negativas a esta reacción.

SISTEMA MACROFAGICO MONONUCLEAR.

La célula de Langerhans es el representante en la piel del sistema macrofágico mononuclear (3a), y como los miembros de dicho sistema, tiene su ontogénesis en la médula ósea, corresponde a la línea monocito-macrófago (34). Ya Breathnach en 1968 (5) había demostrado que la célula de Langerhans no es parte de la serie melanocítica, ni tiene su origen en la cresta neural (como se pensaba anteriormente), al transplantar piel de animales desprovistos de cresta

TABLA I

COMPARACION MORFOLOGICA DE LAS CELULAS DE LANGERHANS Y DE LAS CELULAS DE LAS HISTIOCITOSIS-X

METODO	Células de Langerhans	Células de las HX
Secciones de 1 micra de grosor y teñidas con Giemsa:		
Núcleo - - - - -	circunvolucionado, cromatina vesiculosa, nucleolo pequeño.	circunvolucionado, cromatina vesicular, nucleolo pequeño o grande.
Citoplasma - - - - -	azul tenue dendrítico	azul tenue dendrítico
Microscopía electrónica de transmisión:		
Núcleo - - - - -	circunvolucionado y con cromatina periférica	circunvolucionado y con cromatina periférica.
Citoplasma - - - - -	gránulos de Birbeck complejo de membrana	gránulos de Birbeck complejo de membrana.

1
8
1

neural y observar que la epidermis se poblaba con células de Langerhans pero no con melanocitos, que sí tienen su origen en la cresta neural.

Tamaki y Katz confirmaron el origen de la célula de Langerhans (como de los macrófagos) transplantando médula ósea a animales desprovistos de ella y observando repoblación epidérmica con células de Langerhans (34).

Wolff y Winkelmann en 1967 (36) apoyaron la idea de que la célula de Langerhans es parte del sistema macrofágico mononuclear, ya que demostraron que tiene actividad de ATP-asa al igual que los macrófagos. En seguida continuó el estudio de las células por sus marcadores de membrana; Stingl y cols, en 1977 demostraron que la célula de Langerhans posee receptores para el fragmento C3b del complemento; Rowdan y cols. demostraron que las células de Langerhans tienen antígeno asociado a la respuesta inmune (Ia) - al igual que los macrófagos. Más adelante, el mismo grupo de Stingl demostró que en reacción mixta de leucocitos las células epidérmicas (por la presencia de macrófagos) fueron estimuladores tan efectivos como los macrófagos, inducen respuesta proliferativa en las células T comparable en magnitud a la observada en los macrófagos (33).

En relación a su ontogénesis es conveniente destacar algunos conceptos importantes que regulan su proliferación: el monicito junto con el granulocito polimorfonuclear emergen de un precursor mielóide común llamado unidad formadora de colonias granulocito-monocito (UFC-GM) (10) la que in-vitro prolifera en presencia de una hormona glucoproteica llamada factor estimulante de colonias (FEC), y se sabe que este FEC es un importante regulador in-vivo de la producción de monocitos y granulocitos. Las principales fuentes de producción de este factor para influir sobre la UFC-GM son: los macrófagos normales (en respuesta a endotoxinas, PPD, etc.) y neoplásicos, los linfocitos-T estimulados, la placenta. Asimismo, las células de la línea monocito-macrófago intervienen en la inhibición del desarrollo de la UFC-GM (16). La UFC-GM da origen al promonocito, que es la primera célula identificable de la serie monocito macrófago, no posee actividad fagocítica importante y da origen al monocito que ya circula en la sangre, constituye del 3 al 8 % de la fórmula blanca normal, mide unas 12 a 15 micras de diámetro y tiene un núcleo ovoide, frecuentemente con una muesca que puede ser tan prominente que de la imagen de una herradura gruesa. Su cromatina es granulosa, por lo que se ve menos densa que la del linfocito (en el infiltrado inflamatorio es muy difícil diferenciar estas dos células).

las). En su citoplasma se encuentran gránulos azurófilos que representan lisosomas que contienen fosfatasa ácida y otras enzimas. Ultraestructuralmente se les observa un Golgi bien desarrollado y situado hacia la concavidad del núcleo; los lisosomas se ven como gránulos electrodensos, también contiene algunas mitocondrias y retículo endoplásmico no muy prominente (13).

Esta célula tiene sobrevivida de unos 3 días en la circulación, es capaz de traspasar las paredes vasculares ávidamente para entrar al estroma de los tejidos y transformarse en macrófago.

El fenómeno de la diapédesis fue descrito desde hace un siglo por el zoólogo ruso Elio Metchnikof trabajando en Francia; él describió la salida de las células a través de las paredes vasculares y reconoció dos células fagocíticas, precisamente el leucocito polimorfonuclear y el macrófago; de hecho esta denominación de macrófago él la introdujo, pues observó que este tipo de células es capaz de fagocitar partículas de tamaño mayor.

La concepción del macrófago tisular en diversos tejidos como un sistema organizado se debe al patólogo alemán Karl Ludwig Aschoff, quien fuera profesor del Instituto de Patología de la Universidad de Freiburg, este brillante

investigador que aportó importantes conocimientos a la patología, sobre todo la cardiovascular, publicó en 1924 su trabajo en el que describe al Sistema Reticuloendotelial - constituido por un conjunto de células capaces de ingerir colorantes como el azul de metileno; según Pérez-Tamayo - (29), Aschoff dividió a este conjunto de células en cuatro grupos de células fagocíticas (Tabla 2).

TABLA 2

EL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL SEGUN ASCHOFF (1924) *

- I. células reticulares de la puelpa del brazo, de sus folículos, y de los ganglios linfáticos.
 - II. células reticuloendoteliales de los senos linfáticos, esplénicos y de los capilares sinusoidales del hígado, médula ósea, corteza suprarrenal y lóbulo anterior de la hipófisis.
 - III. histiocitos del tejido conjuntivo y
 - IV. fagocitos esplénicos y monocitos sanguíneos.
-

* Ref. 29

Este concepto prevaleció en medicina por muchas décadas, incluso se llegó a describir a la "célula reticular"- y se bautizaron algunas enfermedades como "reticuloendote-

liosis", "reticulopatías", "reticuloendoteliosis maligna", etc., que en la actualidad se han ido eliminando de la literatura.

Desde 1972 Van Furth (35) propone una reorganización de este sistema y actualmente se sabe que sus constituyentes son células macrofágicas con diferente morfología, pero con una misma ontogénesis y función similar (Tabla 3).

TABLA 3

CELULAS CONSTITUYENTES DEL SISTEMA FAGOCITICO MONONUCLEAR

- Célula de Langerhans (piel)
- Célula de Kupffer (hígado)
- Microglia (cerebro)
- Macrófago alveolar (pulmón)
- Célula gigante del granuloma
- Osteoclasto (hueso)
- Macrófago de cavidad pleural y peritoneal
- Macrófago esplénico
- Macrófago fijo de la médula ósea
- Macrófago del ganglio linfático

Según: Groopman y Golde (12), Benacerraf (3)

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LAS HISTIOCITOSIS.

En cuanto a la forma como se expresan los trastornos-histiocíticos clínicamente, es posible sospechar o bien reconocer una de estas entidades gracias a dos aspectos básicamente: por manifestaciones derivadas de la función y/o por la localización de la lesión histiocítica dentro del organismo. Así, la formación del granuloma con células gigantes multinucleadas (que representa la confluencia de varios histiocitos) parece deberse a cierta labilidad de la membrana plasmática del macrófago, a que existen zonas especializadas de adherencia y a estimulación por linfocinas para la fusión.

La hemofagocitosis, se debe a la actividad aumentada del receptor Fc del macrófago para la IgG presente sobre la superficie de células hematopoyéticas.

Lesiones osteolíticas, desarrolladas gracias a osteolisinas macrofágicas y a liberación del factor activador del osteoclasto por parte de los linfocitos.

Lesiones cutáneas, se deben a la activación de una subpoblación de macrófagos con características de células de Langerhans dérmicas.

Fiebre, ésta se origina por acción de un pirógeno endógeno derivado del macrófago.

La artritis destructiva que se observa en algunos trastornos histiocíticos se debe a la actividad de la colagenasa y elastasa macrofágicas; lo mismo puede decirse del desarrollo de paniculitis, en la que se encuentran involucradas las enzimas ya citadas y la lipasa.

La infiltración tisular por eosinófilos se debe a la estimulación por la liberación del factor quimiotáctico de los linfocitos. Y el daño a la función tubular renal puede explicarse por la lisozimuria que algunas veces --- existe. (6)

CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS HISTIOCITICOS

Este es un aspecto de gran confusión y polémica; sin embargo desde el punto de vista de la topografía Burns y Evans (6) proponen la siguiente clasificación (Tabla 4).

TABLA 4

CLASIFICACION TOPOGRAFICA DE LOS TRASTORNOS HISTIOCITICOS

PROLIFERACIONES LOCALIZADAS:

Granuloma eosinófilo óseo unifocal y variantes extraóseas

Tumores histiocíticos de la piel:

histiocitoma fibroso
xantogranuloma juvenil
reticulohistiocitoma
fibroxantoma atípico

PROLIFERACIONES DISEMINADAS:

De sangre y médula ósea:

leucemia monocítica aguda

De vísceras y tejidos blandos:

histiocitosis maligna
histiocitosis-X
histiocitoma fibroso maligno y sus variantes

De ganglio linfático:

linfoma histiocítico verdadero
enfermedad de Hodgkin (?)

Una clasificación más morfofuncional, que resulta lógica y accesible, además de cumplir con la tendencia natural del hombre a clasificar las cosas y satisfacer su propósito heurístico es la que proponen Groopman y Golde (12) y que se expone en la tabla 5; éstos autores hacen una división en la que existe un grupo llamado reactivo, en donde el agente desencadenante puede o no ser conocido (aquí-

precisamente es en donde quedan las histiocitosis-X); un -segundo grupo es el que engloba a las enfermedades por almacenamiento, que generalmente corresponden a trastornos -enzimáticos que se heredan en forma autosómica recesiva co-mo la enfermedad de Niemann-Pick y la de Gaucher, o de ti-po recesivo ligado al X como lo es la enfermedad de Fabry; y el tercer grupo corresponde a las enfermedades neoplási-cas como la leucemia monocítica crónica y la histiocito--sis maligna.

TABLA 5

CLASIFICACION FISIOPATOLOGICA DE LOS TRASTORNOS HISTIOCITICOS *

REACTIVO: Con agente desencadenante conocido

Infecciones: bacterianas, fúngicas, parasitarias, virales
Agentes inertes: berilio

REACTIVO: con agente desencadenante no conocido

Linfocitosis eritrofagocítica familiar
Histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva
Reticulo-histiocitosis multicéntrica
Granuloma eosinófilo: uni y multifocal
Histiocitosis-X tipo Letterer-Siwe
Enfermedades granulomatosas de causa desconocida

POR ALMACENAMIENTO DE LIPIDOS

Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Histiocitosis azul marino
Gangliosidosis tipo I
Enfermedad de Fabry

NEOPLASICAS

Leucemia monocítica aguda
Leucemia mielomonocítica crónica
Linfoma histiocítico
Histiocitosis maligna (reticulosis medular histiocítica)

* Tomado de Ref 12

Cabe aclarar que esta última enfermedad, también conocida como reticulosis medular histiocítica, injustificadamente se confunde, desde el punto de vista semántico, con una de las formas de histiocitosis-X (la enfermedad de Letterer-Siwe) y aunque ambas tienen un curso grave y son mortales la histiocitosis maligna tiene una histología propia, en la que Rappaport y Byrne destacan seis puntos sobresalientes: 1- proliferación de células histológicamente identificables como histiocitos, dentro de los senos medular y subcapsular y/o dentro del parénquima linfoideo; 2- evidencia de atipia celular; 3- evidencia de fagocitosis; 4- los histiocitos neoplásicos no deben estar organizados en masas celulares cohesivas; 5- hay células plasmáticas usualmente presentes en pequeños números pero pueden ser abundantes; 6- usualmente no se observa invasión subcapsular.

Ubicada ya dentro del grupo reactivo sin estímulo desencadenante conocido las histiocitosis-X han sido objeto de múltiples intentos de clasificación, desde el artículo de Lichtenstein publicado en 1953 (21) éste autor propone la separación en dos grupos: enfermedad localizada y enfermedad diseminada, esta última puede ser aguda, subaguda o crónica, como se muestra en la Tabla 6:

TABLA 6

CLASIFICACION DE LAS HISTIOCITOSIS-X EN 1953 *

- HISTIOCITOSIS-X, localizada al hueso (granuloma eosinófilo, solitario o múltiple)
- HISTIOCITOSIS-X, diseminada, aguda o subaguda (Letterer-Siwe)
Con lesiones esqueléticas destructivas (E.G.)
Con transición a la fase crónica (S-Ch).
- HISTIOCITOSIS, diseminada, crónica (S-Ch. síndrome)
Con lesiones osteolíticas (G.E.)
Con lesiones extraesqueléticas tempranas que semejan G.E. (indicando el sitio)
Con exacerbaciones agudas o subagudas (L-S).
Con afección predominantemente de huesos, pulmón, cerebro o pituitaria, piel, mucosas, hígado o ganglio linfático (en combinaciones variables, según el caso).
-

*Lichtenstein, Ref. 21.

Esta clasificación resulta muy lógica y accesible, ya que abarca todas formas clínicas de histiocitosis-X documentadas.

Lieberman (22) también separó a sus casos en tres grupos: el grupo I (también llamado granuloma eosinófilo) en que la enfermedad está confinada en su inicio al hueso, - sin evidencia de participación en otros tejidos, éstos -- eran pacientes con edades entre 13 meses y 68 años. Las - lesiones se presentaron en los huesos del cráneo. Histoló

gicamente las lesiones son ricas en eosinófilos asociados con la proliferación histiocítica fundamental.

El grupo II es en el que los pacientes presentan lesiones viscerales, cutáneas y en tejidos blandos, y lesiones esqueléticas (que corresponde a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian). En estos casos, aunque también hubo afectación múltiple en los huesos del cráneo, la manifestación clínica más frecuente fue la otitis media o externa con supuración.

El grupo III es el de enfermedad confinada a la piel, a tejidos blandos o a vísceras pero no a huesos en su inicio, corresponde a la enfermedad de Letterer-Siwe; en general estos pacientes son menores de un año de edad.

Esta forma de agrupar a los casos por sus diferentes manifestaciones clínicas tiene el inconveniente de que al irse describiendo otras modalidades de la HX, como por ejemplo el granuloma eosinófilo del pulmón o los histiocitosis-X cutáneas puras la lista por grupos sería constantemente modificada.

Lo mismo se le podría objetar a la división que Vogel y Vogel hacen en dos tipos: el granuloma eosinófilo unifocal y el granuloma eosinófilo multifocal (o en de Hand-Schüller-Christian), de curso más o menos crónico y no

agresivo; el otro tipo corresponde a la enfermedad de Letterer-Siwe, que tiene un curso agudo y mortal.

Uno de los intentos de clasificación que más impacto ha ejercido sobre el estudio de las HX es aquella que en 1973 propusieron Newton y Hamoudi (26); ellos estudiaron 51 casos seleccionados de un gran número de pacientes con trastornos del sistema fagocítico mononuclear, nueve de esos 51 fueron casos postmortem. Su estudio fue dirigido en dos sentidos: primero revisaron y correlacionaron los cambios patológicos con los datos clínicos y además intentaron correlacionar la conducta biológica con la histopatología de sitios específicos. Encontraron dos grupos, que denominaron I y II, en el primero englobaron a los casos con infiltración difusa en el sistema fagocítico mononuclear por células histiocíticas individualizadas (grandes, con abundante citoplasma débilmente basofílico y membrana celular distintiva). En el tipo II se englobaron aquellos casos con infiltración variable de un sitio único a enfermedad aparentemente difusa; las células histiocíticas formaban sincicios, con eosinófilos, linfocitos y células gigantes multinucleadas, necrosis y fibrosis.

El tipo I lo observaron en 7 de los nueve pacientes que fallecieron, y presentaban infiltración a diversos ór-

rganos: hígado, piel, médula ósea, pulmón, bazo, ganglio linfático.

El tipo II, fue observado por estos autores en los 42 sobrevivientes y en 2 de los nueve que fallecieron, pero en estos dos no se observó infiltración activa en otros órganos. En consecuencia, los autores mencionados correlacionaron el cuadro histológico tipo I con un curso clínico rápidamente progresivo y mortal, las edades de estos pacientes oscilaron de 3 a 24 meses y presentaban en un principio una erupción cutánea seborreica y pérdida de peso. En el curso de su enfermedad presentaron síndrome infiltrativo (a ganglios linfáticos, hígado y bazo) y afectación a huesos del cráneo en 2 casos. En ningún caso hubo afectación al sistema nervioso central.

En el tipo histológico II el curso clínico fue muy variable, dependiendo de los órganos involucrados; 25 de estos casos mostraron participación en sólo uno de sus órganos (19 de éstos en huesos, cuatro casos a ganglio linfático y dos con afectación pulmonar) cuatro casos tuvieron crecimiento aislado de ganglios linfáticos. Diecinueve pacientes con histología del tipo II presentaron múltiples sitios de afección, todos demostraron lesiones líticas en huesos del cráneo y en menor grado de otros huesos planos

y huesos largos; hubo otitis media en once pacientes, nueve tuvieron erupción cutánea, siete linfadenopatía y cinco hepatoesplenomegalia. Diez pacientes manifestaron diabetes mellitus, pero sólo cuatro tuvieron la tríada de Hand-Schüller-Christian y dos de éstos fallecieron (los únicos fallecimientos con histología de tipo II). Por otro lado, cinco pacientes con lesiones que histológicamente eran de tipo II tuvieron un cuadro clínico similar al de los casos tipo I. Como se puede ver, a pesar de que este intento de clasificación podría brindar un método útil de estudio y pronóstico para los enfermos con histiocitosis-X, los resultados de Newton y Hamoudi no son concluyentes; las excepciones son muchas, falta consistencia en la correlación clínico-patológica. Actualmente está en deshuso.

Con el propósito de aplicar la clasificación de Newton y Hamoudi en una serie de 15 casos, López-Corella en México (23) realiza la revisión en ocho casos de autopsia y siete biopsias e intenta clasificarlos de acuerdo a los criterios histológicos de Newton y Hamoudi encontrando que todos sus casos exhibían características histológicas del tipo II, pero el cuadro clínico difirió marcadamente.

MATERIAL Y METODO

Con el objetivo de conocer las principales características de expresión clínica y anatomopatológica de las histiocitosis-X en una muestra de niños mexicanos se llevó a cabo este estudio retrospectivo.

Se revisó el archivo de estudios postmortem del Departamento de Patología del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional del IMSS, desde que inició sus actividades - en marzo de 1963 hasta marzo de 1983; se recopilaron los - expedientes clínicos, los protocolos de autopsia y el material histológico correspondiente. Los expedientes clíni--cos se consultaron para la obtención de los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad antes de ingresar al hospital y tiempo que transcurrió des--pués del diagnóstico, modo de inicio de la enfermedad, presencia y tipo de lesiones cutáneas, presencia de adenomegalía, de hepatomegalia, de esplenomegalia, de lesiones óseas, la coexistencia o no de fiebre, de cuadro respiratorio, digestivo u otro que haya sido el predominantemente asociado al curso de la enfermedad.

El material histológico fue analizado bajo el microscopio de luz y con tinciones de HyE por dos observadores - en forma independiente (MMG y JP), correlacionando después

los resultados, en algunos casos se consultó con otro patólogo; la descripción macroscópica de los órganos fue tomada de los protocolos originales.

Finalmente se comparan los hallazgos de la presente casuística con otras similares de estudios postmortem realizadas en otros países.

El criterio que se ha seguido para establecer el diagnóstico histopatológico de histiocitosis-X con el microscopio de luz es el que adoptan Rosai (29a), Jackson (15) y Kissane (7), y que consiste en la identificación de células histiocíticas con citoplasma eosinófilo, de límites poco precisos y núcleo lobulado, de cromatina vesiculosa, con una muesca longitudinal característica "como en grano de café" (aspecto que no parece ser malignidad morfológicamente); ésta es la célula de Langerhans, que generalmente se acompaña de combinaciones variables de linfocitos, eosinófilos, células gigantes, células de aspecto espumoso y zonas de necrosis y/o fibrosis.

RESULTADOS

Se encontró que en veinte años de actividades del Hospital Pediátrico se realizaron 7,273 estudios postmortem, de éstos el 0.24%, es decir 18 casos correspondieron (después del presente estudio) a alguna forma de histiocitosis X. Las edades variaron desde el período neonatal (3 casos) hasta los 45 meses con un promedio de 27.2 meses, sólo un caso salió de este rango: 14 años de edad. Nueve casos correspondieron al sexo femenino y nueve al sexo masculino. El tiempo de evolución hasta el ingreso al hospital osciló entre 2 y 14 meses con un promedio de 4.6 meses, y el tiempo de estancia varió de 1 a 51 días con promedio de 14.5 días.

El modo de inicio fué muy variable: manifestándose con lesiones cutáneas en 5 de 16 casos (31%), con síndrome febril en 6 de 16 casos (37.5%), con adenomegalias en diversas regiones en dos de 16 casos (12.5%), con lesiones osteolíticas en dos de 16 casos (12.5%) y uno (6.7%) con ascitis y edema que rápidamente progresó a la anasarca.

Descripción por órganos.

Ganglio linfático: hubo participación ganglionar en el -

100% de los casos, en una o en más regiones, la localización más frecuente fue la región cervical; histológicamente la afectación varió desde infiltración sinusoidal hasta la infiltración difusa del ganglio por células histiocíticas dispuestas en mantos y aisladamente, en ocasiones con zonas de hemorragia, con células gigantes y eritrofagocitosis ocasionalmente (Fig. 1).

Hígado, su participación se manifestó por hepatomegalia de diversa magnitud en todos los casos y en un niño con datos de hipertensión portal e insuficiencia hepática como sitomatología predominante; histológicamente en todos los casos se identificó infiltración histiocítica, en los casos más leves esta infiltración se limitó a los espacios porta, en otros hubo además infiltración sinusoidal focal; en tres casos se observó cierto grado de fibrosis portal y en dos casos franca cirrosis hepática (Fig 2).

Pulmón, clínicamente todos los niños presentaron manifestaciones de afectación pulmonar de magnitud variable, en el caso más grave tos y disnea fueron la sintomatología de inicio de la enfermedad que llevó rápidamente a la muerte por insuficiencia respiratoria. Anatomopatológicamente en todos los casos se identificó infiltración histiocítica en los espacios alveolares, en los tabiques alveolares y en -

disposición peribronquiolar; en todos los casos se observó destrucción multifocal del parénquima pulmonar, con formación de quistes de diversos tamaños hasta casos extremos - en que se observaron bulas subpleurales con aspecto en pañal de abejas; en ocho casos se diagnosticó bronconeumonía, en un caso se diagnosticó neumonitis intersticial por N. carinii y en otros casos hubo hemorragia pulmonar focal y colapso (Fig. 3).

Bazo, en 16 casos se obtuvo información clínica, de éstos, quince presentaron esplenomegalia; también en 16 casos hubo material histológico para estudio, en 14 de éstos se identificó infiltración por células de Langerhans predominantemente en la pulpa roja, en ocasiones con células gigantes, y en los dos casos restantes sólo congestión pasiva crónica; otros hallazgos fueron: absceso subcapsular - en un caso y un infarto en otro caso.

Piel, hubo manifestaciones dermatológicas en 13 de los 18 casos, es decir en el 72%, en los otros cinco casos no se consignó este dato en el expediente clínico y no se contó con muestras de piel en el material de autopsia; en diez casos (77%) las lesiones cutáneas se caracterizaron por ser levantamiento sólidos, auténticos nódulos bien circunscritos, bien definidos, hemisféricos u ovales, de 4 a 8 mm de

diámetro, del color de la piel y algunos con tinte rojo- -
purpúrico (Fig. 4), en cuatro casos (30%) la expresión clí-
nica fue de dermatitis seborreica y en tres casos hubo ade-
más Petequias y equimosis (Fig. 5).

Histológicamente se examinó la piel en los diez casos
en que hubo lesiones nodulares y se observó en la dermis -
superficial, justo por debajo del epitelio un infiltrado -
característico compuesto por histiocitos con aspecto ino-
cua acompañados de otros mononucleares y en algunos casos
de eritrocitos, que son los casos en que las lesiones te-
nían aspecto purpúrico clínicamente (Fig. 6).

Hueso, las lesiones óseas se manifestaron como zonas de -
osteólisis que radiológicamente se documentaron en 7 casos
e histológicamente en nueve; la afección en los huesos del
cráneo se observó en 7 casos, en cuerpos vertebrales en -
tres casos, en el hueso ilíaco en dos casos, en el húmero-
en dos casos, en el fémur dos casos y un caso en costillas.

Otros órganos menos frecuentemente afectados fueron:
la pared intestinal en nueve casos (50%), que clínicamente
se expresó con trece casos con diarrea, melena, distensión
abdominal; el riñón estuvo involucrado histológicamente en
tres casos, en dos casos hubo infiltración del timo y de -
las amígdalas en un caso.

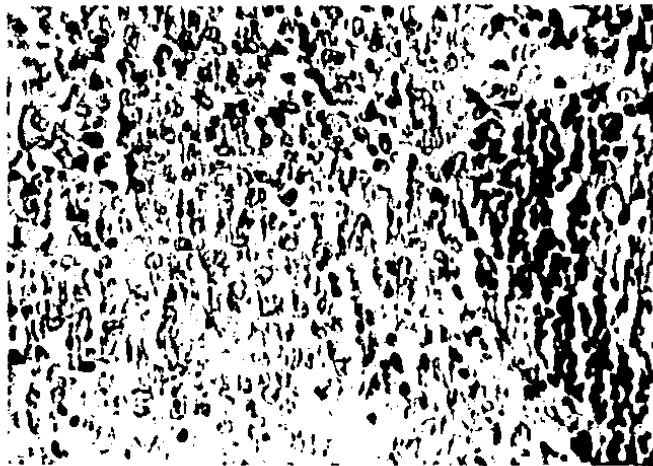


Fig. 1



Fig. 2

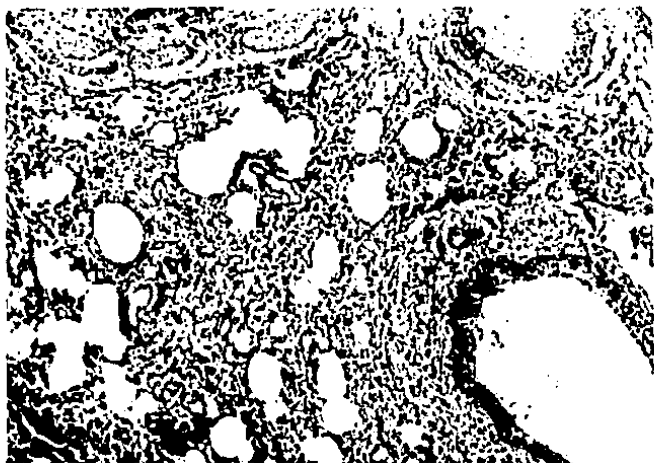


Fig. 3

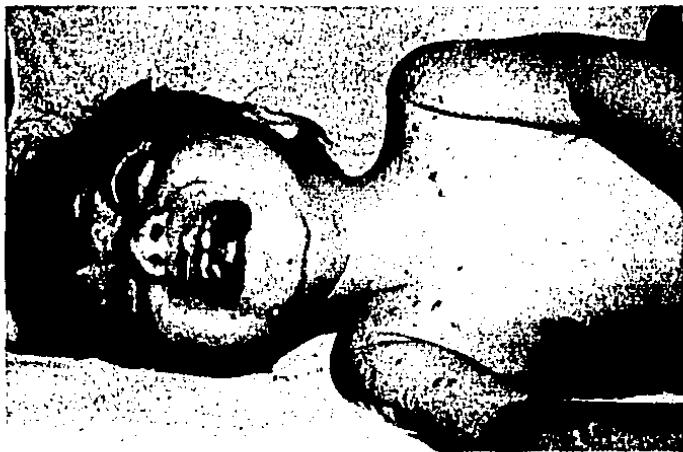


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

DISCUSION

Nuestra casuística constituye una muestra importante de la población infantil mexicana estudiada por medio de la necropsia: 18 casos en 20 años. La edad es un aspecto importante, ya que de las formas clínicas la enfermedad de Letterer-Siwe es la que tiene un curso agudo y mortal, y en el presente estudio es la forma que prevaleció (15 de 18 casos), casi todos los niños son menores de 4 años de edad, como usualmente se observa (Tabla 7).

A diferencia de otras series con que se ha comparado la presente, el ganglio linfático estuvo involucrado en el 100% de los casos, tanto clínica como histológicamente; en lo primero se manifestó como adenomegalias y en lo segundo como infiltración del tejido linfático por mantos de células histiocíticas que ocupan sinusoides y porción cortical, en algunas ocasiones en forma totalmente difusa; la participación de este órgano generalmente implica diseminación de la enfermedad.

El pulmón también se encontró involucrado en el 100% de los casos; es frecuente observar formación de estructuras quísticas como consecuencia de la destrucción de las paredes interalveolares por infiltración histiocítica, la que además de esta localización se observó dispuesta peri-

TABLA 7

	PRESENTE ESTUDIO	SIMS (Inglaterra)	NEZELOF, ET.AL. (Francia)	DANESHOD Y KISSANE (E.U.A.)
Frecuencia:	18 casos en 20 a.	10 casos en 29 a.	11 casos en 27 a.	11 casos en 27 a.
Edad:	Hasta los 4 a. Promedio: 27.2/12	hasta los 4 a. 15.9/12	hasta los 3 a. 10/12	hasta los 2 a. 20/12
Inicio:	Fiebre 37.5% Lesiones cutáneas 31%	Lesiones cutáneas 36%	Lesiones cutáneas 44%	Pérdida de peso Fiebre
Ganglio linfático:	Clínica e histológica mente en 100%	Participación en 36%	Clínica 54% Histológica 66%	Participación en 78%
Pulmón:	Participación en el - 100%. Formación de quistes.	Con quistes en el 60%	Participación en 72%	Participación en 90% Con quistes en 27%
Hígado:	Participación en 100% Cirrosis en 11%	Participación en 50% Cirrosis en 10%	Participación clíni- ca en 58%, histológica 72% y cirrosis en 8%	Participación en 90%
Piel:	Participación en 72%	36%	80%	81%
Bazo:	Participación en 88%		Clínica 58% histológica 66%	Clínica 100% histológica 63%
Hueso:	Participación en 50%	57%	80%	66%

bronquiolarmente; las manifestaciones clínicas a este nivel variaron desde un cuadro de bronquitis a bronconeumonía e insuficiencia respiratoria mortal. La infestación por oportunistas (Neumocistis carinii) se presentó en un caso, lo mismo que en la serie de Nezelof, et. al.

Los cambios en el hígado son por demás interesantes, todos los casos estudiados presentaron participación en diversa magnitud, desde incipiente infiltración portal por células de Langerhans hasta la infiltración masiva, con dos casos de cirrosis hepática franca (Fig. 2); esto parece ser debido a que los histocitos tienen capacidad de funcionar como fibroblastos facultativos (29a) y en consecuencia producir y depositar colágena.

Las manifestaciones dermatológicas se presentaron en el 72% de los casos, y en la tercera parte de éstos fueron la expresión clínica inicial de la enfermedad (37.9%) igual que en las series de Kissane (7), de Sims (31) y de Nezelof, et. al. (27); otras formas de presentación de la enfermedad son como síndrome febril y pérdida de peso.

Las lesiones cutáneas son: dermatitis seborreica extensa y persistente, primoridalmente en los casos en que se constituye el síndrome de Hand Schüller-Christian; los nódulos y/o lesiones purpúricas se observaron en 9 casos;

estos dos últimos tipos de lesiones histológicamente (Fig. 6) están caracterizados por la proliferación de células de Langerhans justo por debajo de la epidermis, al grado que la despegan de la dermis y se asocian otros elementos celulares como linfocitos, eosinófilos y ocasionalmente eritrocitos, que dan el aspecto purpúrico a las lesiones. Está muy bien documentada la existencia de formas exclusivamente tegumentarias de histiocitosis-X por autores incluso mexicanos; las características comunes en estos casos son principalmente: la participación del proceso proliferativo limitado a la piel y la sobrevivida del niño en buen estado general por lapsos de tiempo mayores a un año; en algunos casos de esta forma benigna de la enfermedad hubo involución espontánea de las lesiones, otros recibieron algún tipo de tratamiento (radioterapia y/o quimioterapia) con resultados variables (24a - 24h).

Los factores pronósticos de las histiocitosis-X no son susceptibles de establecerse únicamente al microscopio, es necesaria la correlación clínico-patológica, ya que depende de la extensión de la enfermedad hacia otros tejidos; Lahey en 1962 (18) y en 1975 (17) revisa inteligentemente este aspecto, inicialmente (18) propone un sistema de conteo en el que cada órgano afectado cuenta un punto y la su

ma de éstos va en relación directa con el porcentaje de mortalidad (Tabla 8). Posteriormente en su estudio de 1975 (17) analiza otros datos concluyendo que el pronóstico es -

TABLA 8

FACTOR PRONOSTICO SEGUN EL GRADO DE EXTENSION	
Número de órganos afectados	Mortalidad
1 - 2	5%
3 - 4	14%
5 - 6	75%
7 - 8	100%

más pobre en tanto menor es la edad del enfermo y mayor el número de órganos involucrados. Esta conclusión es compartida por otros autores (24) y demostrada en este estudio.

RESUMEN

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo de los casos de autopsia realizados en veinte años de trabajo del Departamento de Patología del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional (1963-83) y se encontró que un 0.24% (18 de 7,272 necropsias) correspondió a histiocitosis-X diseminada.

Se estudió el material histológico de cada caso, con tinciones de rutina (HyE y tricrómico de Masson) y con el microscopio de luz, por dos observadores en forma independiente y después conjuntamente; se revisó el protocolo de autopsia y la historia clínica de cada caso.

Se encontró afectación por igual en ambos sexos, edades que variaron desde el período neonatal (dos casos presentaban lesiones cutáneas al nacimiento y uno más las desarrolló horas después del nacimiento) hasta los 27.2 meses (además de un caso de 14 años de edad). Tres casos se manifestaron clínicamente como enfermedad de Hand-Schüller Christian y el resto como enfermedad de Letterer-Siwe.

El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4.6 meses (promedio) hasta su ingreso al hospital, y el tiempo de evolución después del diagnóstico hasta el fallecimiento

to fue de 14.5 días como promedio. El modo de inicio fue--
con lesiones dermatológicas en 31%, con síndrome febril in--
específico en 37.5%, con adenomegalias en 12.5% y con le--
siones osteolíticas en 12.5%.

Hubo participación en el 100% de los casos en: pul--
món, en ganglio linfático y en hígado (dos casos desarro--
llaron cirrosis), el bazo, la piel, y el intestino se invo--
lucraron en menor proporción.

Se revisan los conceptos vigentes sobre la morfología,
función y patología tumoral del macrófago y su participa--
ción como miembro del sistema macrofágico mononuclear, así
como los intentos de clasificación de los trastornos his--
tiocíticos más ampliamente difundidos.

Se discuten los factores pronósticos de las histioci--
tosis-X y las semejanzas y diferencias con series simila--
res estudiadas en otros países.

CONCLUSIONES

- I. Las histiocitosis-X son un grupo de enfermedades clínicamente distinguibles pero con un substrato anatómico patológico común.
- II. Las histiocitosis-X son trastornos proliferativos del histiocito denominado célula de Langerhans, que se encuentra normalmente en la piel y en el ganglio linfático. Esta es una célula inmunológicamente activa, cuyo papel en la respuesta inmune consiste en la "presentación" de antígeno a los inmunocitos sensibilizados.
- III. La célula de Langerhans forma parte de la estructura normal de la epidermis y su intervención en enfermedades como la dermatitis por contacto por sensibilización, como en la lepra y otras ha sido demostrada experimentalmente.
- IV. Las formas clínicas de histiocitosis-X que presentan curso agudo y mortal son las observadas en edades tempranas de la vida.

En el presente trabajo se encontraron 3 casos en los que las lesiones cutáneas se manifestaron en el período neonatal, y uno de éstos las presentaba al nacimiento

to. Son excepcionales los casos observados en adultos, en éstos son limitadas a piel y de buen pronóstico.

- V. El modo de inicio de la enfermedad es variable, pero es importante destacar que en un 31% de nuestros casos las lesiones dermatológicas fueron los primeros datos de la enfermedad, por lo que es conveniente que el clínico (particularmente el dermatólogo y el pediatra) considere estas entidades cuando se observen niños con dermatitis seborreica extensa y/o persistente, así como con nódulos o lesiones purpúricas.
- VI. No existen datos histológicos de pronóstico. Este se basa en la extensión (a uno o más órganos) de la enfermedad y en consecuencia es el estudio clínico con correlación histopatológica lo que en forma razonable permite considerar el pronóstico en un caso dado.
- VII. Los órganos más frecuentemente afectados por las histiocitosis-X son: ganglio linfático, pulmón, hígado, bazo y piel.
- VIII. La afectación hepática eventualmente puede llevar a la cirrosis (11% en esta serie), probablemente por la capacidad del histiocito de sintetizar y depositar colágena.
- IX. Las histiocitosis-X pueden ser diagnosticadas con relativa facilidad por el patólogo si se identifican las células histiocíticas de Langerhans con las características citológicas descritas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Abt AP, Denenholz EJ: Letterer-Siwe's disease: splenomegaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoid-storing macrophages: discussion of the so-called reticulo-endotheliosis. Am.J.Dis.Child 1935;51:449.
- 2- Silberberg-Sinakin I, Thurbecke JG: Contact hypersensitivity and Langerhans cells. J.Invest.Dermatol 1980;75:61.
- 3- Benacerraf B, Unaune ER: Textbook of immunology. Williams & Wilkins. Baltimore/London, 1979.
- 3a- Benhamou CL: Les histiocytoses. Nouv.Press.Med 1980;9:1282.
- 4- Birbeck MS, Breathnach AS, Everal JD: An electron microscope study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J.Invest.Dermatol 1961;37:51.
- 5- Breathnach AE, Silver WR, Smith J, Heyner S: Langerhans cells in mouse skin experimentally deprived of its neural -- crest component. J.Invest.Dermatol 1968;50:147.
- 6- Burns BP, Evans WK: Tumours of the mononuclear phagocyte system: a review of clinical and pathological features. Am.J.Hematol 1982;13:171.
- 7- Daneshbod K, Kissane JM: Idiopathic differentiated histiocytosis. Am.J.Clin.Pathol 1978;70:381.
- 8- Farber S: The nature of "Solitary or eosinophilic granuloma" of Bone. Am.J.Pathol 1941;17:625.
- 9- Fudenberg NH, Stites DP, Stobe JD, Vells JV. Inmunología básica y clínica. El Manual Moderno, México. 1983.
- 10- Golde DW, Cline MJ: Regulation of granulopoiesis. N.Engl.J.Med 1974;291:1388.
- 11- Green WI, Farber S: "Eosinophilic or solitary granuloma" of bone. J.Bone Joint Surg 1942;24:499.
- 12- Groopman JB, Golde DW: The histiocytic disorders: A pathologic analysis. Ann.Intern.Med 1981;94:95.
- 13- Ham AW: Histology. JB Lippincott Co. Philadelphia.Toronto 7th. Ed., 1974.

- 14- Harrist TJ, Bhan AK, Murphy GF, et.al. Histiocytosis-X. In situ characterization of cutaneous infiltrates with monoclonal antibodies. *Am.J.Clin.Pathol* 1983;79:294.
- 15- Jackson JR: The histopathology of lymphomas and pseudolymphomas. University Park Press, Baltimore.,1979.
- 16- Kurland JL, Broxmeyer HE, Pelus LM, Beckman RS, Moore MA; Role for monocyte-macrophage-derived colony-stimulating factor and prostaglandin B in the positive and negative feedback control of myeloid stem cell proliferation. *Blood* 1978;52:388
- 17- Lahey ME: Histiocytosis-X an analysis of prognostic factors. *J.Pediatr* 1975;87:184.
- 18- Lahey ME: Prognosis in reticuloendotheliosis in children *J.Pediatr* 1962;60:664.
- 19- Langerhans P: Ueber die nerven der menschlichen Haut. *Arch.Path.Physiol* 1868;44:325.
- 20- Lichtenstien L, Jaffe HL: Eosinophilic granuloma of bone, with report of a case. *Am.J.Path* 1940;16:595.
- 21- Lichtenstein L: Histiocytosis-X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, Schüller-Christina disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch.Pathol* 1953;56:84.
- 22- Lieberman PH, Jones Chr, Dargeon HRW, et.al. A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christina disease and Letterer-Siwe syndrome. *Medicine* 1969;48:375.
- 23- López-Corella E: Histiocitosis en la infancia. *Patología* 1975;13:105.
- 24- Lucaya J: Histiocytosis-X. *Amer.J.Dis.Child* 1971;121:289.
- 24a- Kierland RR, Epstein JH, Weber WE: Eosinophilic granuloma of skin and mucous membrane. *Arch.Dermatol* 1957;75:45.
- 24b- Montgomery H, Kennedy RJ: Eosinophilic granuloma (histiocytosis-x). *Acta.Derm.Venerol* 1959;2:117.
- 24c- Breaux LP, Schopflicher P: Histiocytosis-X in an infant. *Cutis* 1967;3:223.
- 24d- Esterly NB, Swick HM: Cutaneous Letterer-Siwe disease. *Am.J.Dis.Child* 1969;117:236.
- 24e- Johansen AG,: Acase of Letterer-Siwe disease. Successful result with long steroid treatment. *Dermatologica* 1973;146:297

- 24f- Pens S, Abulafia J: Enfermedad de Iillig-Panconi. Med.Cut.I.L.A. 1972;6:143.
- 24g- Hashimoto K, Pritzker MS: Electron microscopy study of reticulohistiocytoma. An unusual case of congenital, self--healing reticulohistiocytosis. Arch.Dermatol 1973;107:263.
- 24h- Wolfson SL, Betero F, Hurwitz S, Pearson HA: "Pure cutaneous histiocytosis-X. Cancer 1981;48:2236.
- 25- Mencada B, González-Amare R, Loyde C, Baranda ML: Células de Langerhans en lepra. Gac.Med.Méx 1982;118:497.
- 26- Newton WA, Hamoudi AB: Histiocytosis: A histologic classification with clinical correlation. Perspectives in Pediatric Pathology, 1973.VolI,pp251.
- 27- Nezelef Ch, Frileux-Herbet F, Cronier-Sachet J: Disseminated histiocytosis-X. Analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. Cancer 1979;44:1824.
- 28- Oberman HA: Idiopathic histiocytosis. A clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease. Pediatrics 1961;Aug:307.
- 29- Pérez-Tamayo R: Introducción a la Patología.México,1979
- 30- Rowdan G: Cutaneous histiocytosis-X: The presence of S-100 protein and its use in diagnosis. Arch.Dermatol 1983; 119:553.
- 31- Sims DG: Cutaneous histiocytosis-X. Follow up of 43 cases. Arch.Dis.Child 1977;52:433.
- 32- Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology. Mosby Co.St. -- Louis/Toronto/London.6th.Ed.1981.
- 33- Stingl G, Katz SI, Clement L,et.al.Immunologic functions of Ia-bearing epidermal Langerhans cells. J.Immunol 1978;121: 2005.
- 34- Tamaki K, Katz SI: Ontogeny of Langerhans cells. J.Invest.Dermatol 1981;75:12.
- 35- VanPurth R, Cohn ZA, Hirsch JG, et.al: The mononuclear - phagocyte system: A new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. Bull WHO 1972;46:845.
- 36- Wolff K, Winkelmann RK: Quantitative studies on the Langerhans cell population of Guinea pigs epidermis. J.Invest.Dermatol 1967;48:504.

37- Zucker JM, Caillaux JM, Vanel D, Gerard-Marchant R: Malignant histiocytosis in childhood. Cancer 1980;45:2821.

38- Citado per Oberman (Ref.28)

39- Citado per Oberman (Ref.28)