

Histiocitosis X

Rodrigo Martínez Peric, Carlos Villas,
Raúl H. Barrios, Luis Sierra Sesúmagá,
José Luis Beguiristain.

*Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
(Profesor J. Cañadell) Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona.*

RESUMEN Presentamos una revisión bibliográfica y de nuestra experiencia clínica en el diagnóstico y tratamiento de la Histiocitosis X, término que engloba el granuloma eosinófilo, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y el síndrome de Letterer-Siwe. Tuvimos un total de 28 casos, con un promedio de edad de 11.8 años y una distribución por sexo de 18 (64%) hombres y 10 (36%) mujeres. De los casos estudiados, 17 lesiones fueron solitarias y 8 pacientes tuvieron lesiones óseas múltiples. Tres pacientes padecieron formas diseminadas de la enfermedad. De éstos, dos eran síndrome de Hand-Schüller-Christian y uno de Letterer-Siwe. La localización más frecuente fue el fémur en los pacientes con localización ósea solitaria y el cráneo en los de localización ósea múltiple. El número total de lesiones fue de 47. El tratamiento aplicado dependió del tipo de localización, la forma clínica y el número de lesiones. Los pacientes con localización ósea solitaria (17) fueron tratados con legrado e injerto en 6 casos, resección segmentaria en 3, legrado en otros 3, radioterapia en 1 y 4 pacientes no recibieron tratamiento. Los pacientes con lesiones óseas múltiples (8) fueron tratados con cirugía en 4 ocasiones, radioterapia en 2, cirugía y radioterapia en 1 y, finalmente, un paciente no recibió tratamiento. Las formas diseminadas fueron tratadas con cirugía de la lesión principal dependiendo de las manifestaciones clínicas, así como quimioterapia y radioterapia.

El pronóstico de casi todos los casos estudiados fue bueno, observándose regresión de la enfermedad incluso sin tratamiento específico. El caso de enfermedad diseminada aguda tipo Letterer-Siwe falleció por las complicaciones generales propias de la enfermedad.

SUMMARY We make a clinical and bibliographical review in diagnosis and treatment of Histiocytosis X, who includes three components: Eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe syndrome. We had 28 cases, with an average age of 11.8 years. Eighteen (64%) were males and 10 (36%) females. Seventeen were solitary lesions and 8 had multiple skeletal lesions. Three patients had generalized disease: 2 with Hand-Schüller-Christian disease and 1 with Letterer-Siwe syndrome. The femur lesion was frequently observed among the solitary lesions and the cranium involvement in the multiple skeletal lesions. The total number of lesions was 47. The treatment depended on the location, the clinical manifestations and the number of lesions. The patients with solitary lesions (17) were treated with curettage and bone grafting in 6 cases, segmental resection in 3 cases, only curettage in 3, radiotherapy in one and 4 patients didn't receive treatment. The patients with multiple lesions (8), were treated surgically (4 cases), only radiation therapy (2 patients), with surgery and radiotherapy (1) and one patient had no treatment. The generalized disease was treated with surgery of the main lesion depending in the clinical manifestations and chemotherapy and radiotherapy. The prognosis was good in almost all the patients and we observed regression of the disease even without specific treatment. The case of acute generalized disease died due to systemic complications.

La Histiocitosis X, término propuesto por Lichtenstein en 1953 (18), corresponde a un grupo de enfermedades que tienen como denominador

común la presencia de infiltrados histiocitarios granulomatosos frecuentemente acompañados de leucocitos eosinófilos que comprometen al hueso y a otros tejidos (1, 5, 9, 10, 12, 14, 18, 20, 22).

Dentro de esta denominación se incluyen:

1. El Granuloma eusinófilo (60% de todos los casos de histiocitosis).
2. El síndrome de Letterer-Siwe.
3. El síndrome de Hand-Schüller-Christian.

1. Granuloma eosinófilo

Afecta al esqueleto en forma monostótica o poliostótica. La lesión es monostótica en el 75% de los casos (22). Su incidencia es predominante en niños y en adultos jóvenes. El 75% de los pacientes tiene menos de 20 años. Su frecuencia es baja, aproximadamente se informan 1200 casos nuevos al año en Estados Unidos (7). Existe un predominio de los hombres sobre las mujeres (22) y es infrecuente en negros. Su localización es variable, pero el 50% se localizan en cráneo, pelvis, costillas, mandíbula y columna (20). También puede comprometer huesos largos como fémur, tibia y húmero. El compromiso de los huesos de las manos y los pies es infrecuente. La etiología es desconocida. En el pasado se atribuyó como un tipo especial de reacción inmunológica a una probable infección vírica (22). Esto se sustentó en la observación de inclusiones citoplasmáticas en las células de Langerhans (cuerpos de Birbeck), pero en la actualidad, aunque se desconoce la función de estos organelos, se ha descartado esta posibilidad. Recientemente se ha demostrado la existencia de complejos autoinmunes involucrados en la enfermedad, como también de otras alteraciones inmunológicas (1,7).

En cuanto a la anatomía patológica, macroscópicamente, el material que se obtiene por curetaje o por punción de una lesión ósea consiste en pequeños fragmentos de coloración gris-rosada que alternan con zonas hemorrágicas. Cuando la biopsia incluye la totalidad de la pieza se observa una cavidad de límites netos ocupada por un tejido granulomatoso friable y hemorrágico que usualmente tiene zonas necróticas (22). Microscópicamente, se observan histiocitos frecuentemente formando áreas compactas o cordones acompañados por un número variable de leucocitos eosinófilos y linfocitos. Las mitosis son raras (Fig. 1). La estructura histológica

Figura 1

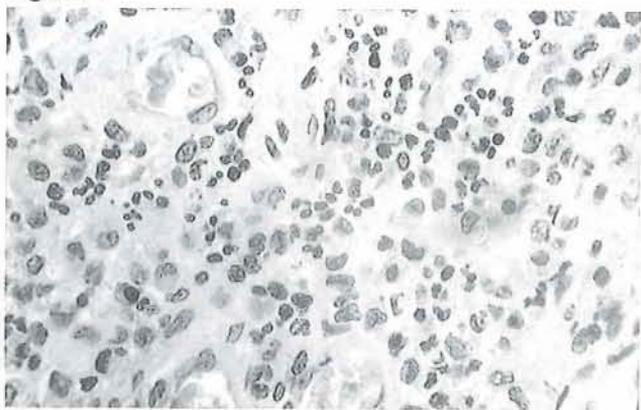


Imagen al microscopio óptico de un granuloma eosinófilo (X400).

no es uniforme pudiendo variar mucho en el mismo tumor (22).

En relación a la clínica, el síntoma más frecuente es el dolor. Cuando el hueso comprometido es superficial puede existir una masa palpable (1, 5, 7, 12, 20). En ocasiones existen antecedentes de traumatismos banales. También están descritas las fracturas patológicas. La analítica es normal en la mayoría de los casos, pero en ocasiones aparecen elevaciones en la velocidad hemática de sedimentación como también leucocitosis leves (18). En el caso de localización vertebral pueden existir alteraciones neurológicas (2, 3, 4, 23, 24, 25, 26).

Radiológicamente, las imágenes observadas varían de acuerdo a la localización de la lesión y la mayoría pueden detectarse en las radiografías simples. En el cráneo se observa generalmente una lesión osteolítica oval de aproximadamente 1 a 4 cm de diámetro (7, 22). En el raquis puede aparecer la típica vértebra plana descrita por Calvé en 1925 (3), pero también puede haber una lesión osteolítica con conservación de la altura vertebral (16). En los huesos largos la afectación es predominantemente diafisaria aunque puede existir localización metafisaria e incluso invadir el cartílago de crecimiento (22). En un 10% de la serie publicada por David (7) existía reacción perióstica.

La gammagrafía puede ser útil en el diagnóstico de lesiones de difícil localización (huesos de observación compleja). La RM y la TAC sirven para delimitar con más exactitud los bordes de la lesión (13).

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de los casos es suficiente con realizar un legrado, que en las lesiones extensas puede acompañarse de aporte de injerto óseo. Muchos granulomas evolucionan a la curación espontánea sin ningún tratamiento. En el caso de localización vertebral con déficit neurológico asociado está indicado realizar la descompresión medular (11, 16, 17, 19, 23, 24, 25, 26). La radioterapia en dosis bajas (menos de 1200 Rads) puede utilizarse en tumoraciones extensas cuidando de no dañar el cartílago de crecimiento (22). En algunos casos en que existen focos óseos múltiples se indica tratamiento con extractos tímicos (Drocorcina®) con el objeto de estimular la inmunidad.

El pronóstico es generalmente bueno. Existe la probabilidad de que una lesión focalizada se transforme en una enfermedad diseminada (22). Esto ocurre generalmente antes de los seis meses. Por esto hay que considerar que una lesión solitaria con más de 6 meses de evolución difícilmente se transformará en las formas generalizadas de la enfermedad. En cuanto a las lesiones vertebrales existe consenso en que la curación puede ser espontánea (4, 15).

2. Síndrome de Hand-Schüller-Christian

Corresponde a la enfermedad diseminada con localizaciones óseas y extraóseas. Es de curso clínico crónico y se observa en niños mayores de 3 años (5, 18, 22). Habitualmente existen lesiones craneales múltiples que pueden estar acompañadas de exoftalmos y diabetes insípida. Esto constituye la tríada clásica de presentación infrecuente en la práctica clínica (22). La exploración analítica puede demostrar elevaciones de la velocidad de sedimentación y eosinofilia.

La anatomía patológica muestra algunas diferencias con respecto a las formas puramente esqueléticas; se observan más exudados hemorrágicos y fibrosis, como también mayor porcentaje de histiocitosis con vacuolas lipídicas en su interior (células xantomatosas), lo que indica que existe cronicidad en la lesión; por esta razón son mucho menos frecuentes de observar en el síndrome Letterer-Siwe (22).

Radiológicamente las lesiones se observan predominantemente en el cráneo y tienen la característica de ser confluentes.

El tratamiento de elección depende del estadio clínico de la enfermedad. En las fases iniciales y

en las lesiones de difícil acceso quirúrgico, se utiliza la radio terapia en bajas dosis. Usualmente, en las fases avanzadas el tratamiento de elección es la quimioterapia asociada a la cirugía. Los fármacos citostáticos más utilizados son: Vimblastina, Vincristina y Metotrexate, asociados o no a corticosteroides. En el caso de existir diabetes insípida algunos autores recomiendan el uso de Metaclorpropamida o extractos hipofisarios.

El pronóstico depende de la edad de presentación; mientras menor es el paciente peor es el pronóstico (5, 9). En gran medida la afectación de las partes blandas determina también la evolución y el pronóstico que tendrá la enfermedad (22). De modo que se espera peor evolución si hay afectación de partes blandas.

3. Síndrome de Letterer-Siwe

Es otra forma diseminada, pero de curso sabagudo y con relativa frecuencia de desenlace fatal. Se presenta en niños menores de 3 años. La afectación granulomatosa de hígado y bazo determina alteraciones severas en la hematopoyesis, lo que causa infecciones bacterianas de repetición (5, 9). Además se observan anemia y hemorragias múltiples. Son típicas las lesiones eczematosas seborreicas de la piel.

Radiológicamente, las lesiones tienden a ser de menor tamaño, y no son confluentes. Existe un claro predominio de las lesiones de partes blandas (7).

La anatomía patológica se caracteriza por un predominio de eosinófilos y de células inflamatorias dado el carácter agudo de la enfermedad. No es posible diferenciar histológicamente de otras formas de Histiocitosis X, como tampoco predecir la evolución que tendría la enfermedad (9,22).

El estadio clínico de la enfermedad es lo que define qué tipo de tratamiento se aplicará; en los casos en que la enfermedad está en fase inicial se utiliza la radioterapia ocasionalmente acompañada de curetaje óseo o resección segmentaria. En los casos en que existe diabetes insípida se han empleado los extractos hipofisarios o la Metaclorpropamida, con una mejoría moderada en la densidad urinaria y disminución de la diuresis. En las fases avanzadas de la enfermedad el tratamiento más empleado son los citostáticos, asociados a corticosteroides y radioterapia, como también las medidas de soporte destinadas a combatir las infecciones y la anemia.

Experiencia de la Clínica Universitaria de Navarra

Desde 1969 han sido diagnosticados 28 casos de Histiocitosis X. De éstos, 17 casos eran de afectación ósea solitaria (monostótica), 8 pacientes tenían afectación ósea múltiple (poliostótica), 2 casos tenían afectación diseminada de curso crónico (síndrome de Hand-Schüller-Christian) y en 1 caso había afectación diseminada de curso agudo (síndrome de Letterer-Siwe). El promedio de edad al diagnóstico fue de 11,8 años (2 a 35). La distribución por sexo fue de 18 hombres (64%) y 10 mujeres (36%). El diagnóstico fue hecho por biopsia en todos los casos. En 4 pacientes la biopsia fue realizada por punción y en el resto se realizó a cielo abierto.

En 20 pacientes el motivo de consulta fue dolor local y en 14 pacientes existía una masa palpable (12 de éstos tenían lesiones en el cráneo, 1 en el fémur y otro en la clavícula). En los 2 pacientes con síndrome de Hand-Schüller-Christian existían adenopatías cervicales y lesiones eczematosas de la piel. En un paciente con una lesión en la primera vértebra lumbar había una alteración de la marcha y pérdida de fuerza en las extremidades inferiores.

En 10 pacientes la exploración analítica mostró elevación de la velocidad de sedimentación y en 4 pacientes existía eosinofilia.

En los 17 enfermos afectos de granulomas eosinófilos solitarios, las localizaciones más frecuentes fue-

ron: 5 lesiones femorales, 3 lesiones en columna, 2 lesiones en la escápula. En los pacientes afectos de granulomas eosinófilos múltiples la localización más frecuente fue el cráneo (11), seguido de la pelvis (3) y el fémur (3). Cinco pacientes presentaron compromiso del raquis; de éstos, 2 presentaban localizaciones torácicas (T9 y T10), 2 lumbares (L1 y L5) y uno cervical (C4). Las Figuras 2 y 3 resumen el total de granulomas eosinófilos estudiados.

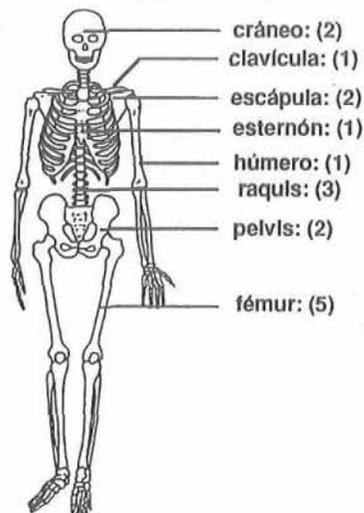
De los 2 pacientes afectos de síndrome de Hand-Schüller-Christian, uno tenía 6 lesiones óseas localizadas en maxilar, celota, acetábulo, pala ilíaca y cuello del fémur, y el otro presentaba 2 lesiones localizadas en el cráneo y en el fémur. Además estos pacientes presentaron localizaciones extraóseas.

El paciente afecto de síndrome de Letterer-Siwe presentaba 4 lesiones óseas, 2 localizadas en el cráneo, una en el fémur y otra en la pelvis. Además tenía hepatoesplenomegalia. El número total de lesiones estudiadas fue de 47.

Los hallazgos radiológicos han sido variables dependiendo del hueso comprometido. Analizamos las localizaciones más frecuentes.

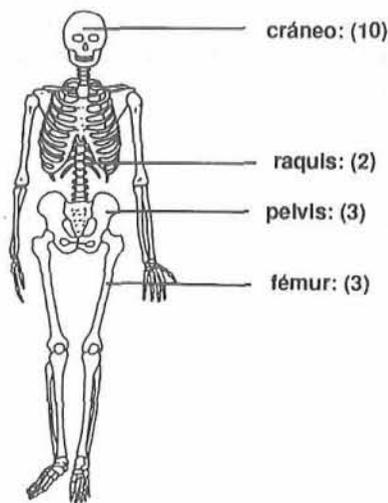
En el cráneo, generalmente se observaron una o más lesiones osteolíticas de una forma oval, que comprometían ambas corticales y cuyas dimensiones variaron entre 1 y 4 cm (Fig. 4). En el raquis, la lesión comprometía el cuerpo vertebral dejando libre el arco posterior. La afectación del cuerpo provocó

Figura 2



Localización de lesiones solitarias.
(Nº total de lesiones: 17).

Figura 3



Localizaciones óseas múltiples.
(Nº total de lesiones: 18). (Nº de pacientes: 8).

Figura 4

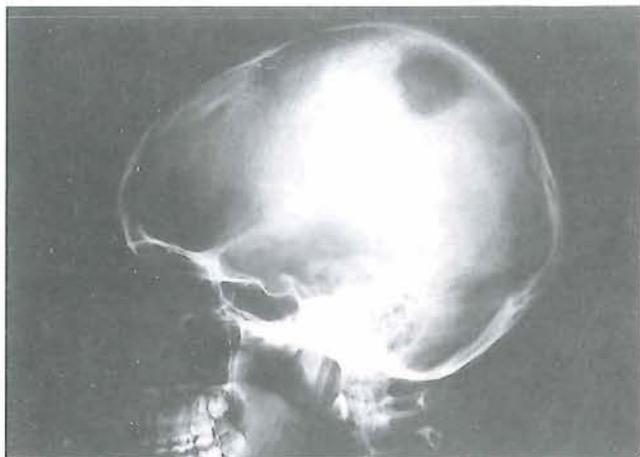


Imagen lítica de un granuloma en el cráneo.

Figura 5



Imagen de vértebra plana o vértebra de Calvé.

fracturas por aplastamiento y dio la típica imagen en «vértebra plana» (vértebra de Calvé), en 3 de los 5 casos de localizaciones vertebrales. Sólo en el paciente que tenía compromiso de C4 y en un caso de localización en T9 había conservación de la altura vertebral (Fig. 5). En los huesos largos tuvimos un total de 10 lesiones. El 80% (8) eran del fémur y las otras 2 eran de clavícula y húmero. El compromiso fue diafisario en 7 casos de localización femoral (Fig. 6) y metafisario en 2 casos (húmero y fémur). La fisis actuó de barrera para el crecimiento del tumor. En un caso con afectación de la clavícula existía localización epífiso-metáfisaria. Las imágenes observadas fueron osteolíticas y de forma oval, localizadas en la cavidad medular. La cortical estaba adelgazada en algunos casos o incluso rota; esto último se observó en 2 de los pacientes con localización femoral. Existía reacción perióstica en 6 casos (todos de localización femoral), en uno de los cuales era en capas de cebolla.

El tipo de tratamiento aplicado se basó en la localización, las manifestaciones clínicas y en el número de lesiones.

Lesiones óseas solitarias (17 pacientes)

En 4 pacientes no se aplicó ningún tratamiento observándose una regresión espontánea de la lesión. De éstos, uno tenía localización vertebral (L5) (Fig.7), otro tenía localización femoral y el resto se localizaba en el cráneo. En 3 pacientes con localizaciones en cráneo, escápula y fémur, se realizó curetaje óseo en el momento de la biopsia. Se practicó legrado asociado a injerto en 6 pacientes con localizaciones en

Figura 6



Imagen lítica, bien delimitada, redondeada, de un granuloma eosinófilo del fémur.

Figura 7.A



Figura 7.B



Figura 7.C



Progresión radiológica de un granuloma eosinófilo de L5.
A. Imagen en vértebra plana. B. Recuperación parcial de la altura vertebral. C. Estadio final.

húmero, 2 en pelvis, 2 en fémur, y uno en la cuarta vértebra cervical. Fue necesaria la resección segmentaria en 3 pacientes, con localizaciones en la clavícula, escápula y esternón. En este último se realizó osteosíntesis con aguja de Kirschner. Se aplicó radioterapia como único tratamiento a un paciente con localización vertebral T12. Al paciente con localización cervical se le practicó legrado y relleno con injerto autólogo y se le asoció tratamiento con Drocorcina®.

Localizaciones óseas múltiples (8 pacientes)

En un paciente con localización craneana y en pelvis no se aplicó ningún tratamiento, observándose mejoría espontánea en 4 años de seguimiento. Recibieron tratamiento quirúrgico 5 pacientes, a los que se les practicó artrodesis anterior T8 a T10 con injerto costal en una lesión de T9, legrado de la lesión en otros 3 (2 lesiones occipitales y una lesión femoral) y legrado e injerto de una lesión ilíaca asociando radioterapia de las otras lesiones (occipital, parietal e isquion) a otro paciente. Se practicó radioterapia sin cirugía asociada en 2 pacientes. Todos los pacientes fueron tratados con Drocorcina®, exceptuando un paciente con localización femoral e ilíaca.

Forma diseminada de curso crónico (2 pacientes)

Estos pacientes fueron tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia con citostáticos. Los procedi-

mientos quirúrgicos fueron variables: se realizaron 2 curetajes de lesiones craneales, una resección acompañada de injerto de una lesión femoral y un enclavijado profiláctico en una lesión del cuello del fémur.

Forma diseminada de curso agudo (1 paciente)

Fue tratada con quimioterapia, completando el tratamiento en otro centro. La enfermedad tuvo un curso recidivante con desenlace fatal.

Comentario

Actualmente parece existir unanimidad en el empleo del término Histiocitosis X, el cual comprende las formas óseas unifocal y multifocal como también a las formas diseminadas agudas y crónicas.

En nuestra experiencia aparece más frecuente la presentación ósea unifocal. La incidencia mayor en varones (64%) concuerda con la literatura.

No observamos formas localizadas que evolucionaran a formas diseminadas, por lo que creemos que esta probabilidad, aunque existe, es baja.

El pronóstico de las formas localizadas (uni y multifocal) es bueno, obteniéndose curación en la mayoría de los casos, incluso sin ningún tratamiento.

Aunque no tenemos experiencia en las formas de presentación diseminadas, creemos que deben ser tratadas por un equipo multidisciplinario que incluya pediatras, radioterapeutas, cirujanos ortopédicos y oncólogos.

BIBLIOGRAFIA

1. Berry D. H., Becton D. L.: Natural history of Histiocytosis-X. *Hematol Oncol Clin North Am* 1: 35-47, 1987.
2. Calhoun J. D., Thompson S.B.: Vertebra plana in children produced by xanthomatous disease *AJR* 82: 482-489, 1959.
3. Calvé J.A.: Localized affection of the spine suggesting osteocondritis of the vertebral body with clinical aspects of Pott's disease. *J Bone Joint Surg* 7: 41-46, 1925.
4. Cañadell J., Villas C., Martínez-Denegri J., Azcárate J., Imizcoz A.: Vertebral eosinophilic granuloma. Long-term evolution of a case. *Spine* 11:767-769, 1986.
5. Cheyne C.: Histiocytosis X. *J Bone Joint Surg (B)* 53:366, 1971.
6. Compere E. L., Johnson W. E., Coverty M. B.: Vertebra plana (Calvé's disease) due to eosinophilic granuloma. *J Bone Joint Surg (A)* 36:996-980, 1954.
7. David R., Oria R., Rajendra K., Singleton E., Lindell M., Shirkhoda A., Madewell J.: Radiologic features of eosinophilic granuloma of bone. *AJR* 153: 1021-1026, 1989.
8. Davidson R. I., Shillito J. J.: Eosinophilic granuloma of the cervical spine in children. *Pediatrics* 45: 746-756, 1970.
9. Enríquez P., Dahlin D. C., Hayles A. B., Henderson E. D.: Histiocytosis X. *Mayo Clinic Proceedings* 42:88, 1967.
10. Fowles J. V., Bobechko W. P.: Solitary eosinophilic granuloma in bone. *J Bone Joint Surg (B)* 50:238, 1970.
11. Green N. E., Robertson W. W. Jr. and Kilroy A. W.: Eosinophilic granuloma of the spine with associated neural deficit. *J Bone Joint Surg (A)* 62: 1198-1202, 1980.
12. Greis P. E., Hankin F. M.: Eosinophilic granuloma. The management of solitary lesions of bone. *Clin Orthop* 257: 204-211, 1990.
13. Haggstrom J., Brown J., Marsh W.: Eosinophilic granuloma of the spine: MR demonstration. *Case Report. J Comput Assist Tomogr* 2: 344-345 1988.
14. Hunter T.: Solitary eosinophilic granuloma of bone. *J Bone Joint Surg (A)* 38: 545-557. 1956.
15. Ippolito E., Farsetti P., Tudisco C.: Vertebra plana. *J Bone Joint Surg (A)* 66: 1364-1368, 1984.
16. Kaye J. J., Freiburger R. H.: Eosinophilic granuloma of the spine without vertebra plana. A report of two unusual cases. *Radiology* 92: 1188-1191 1969.
17. Kiefer B. A., Nesbitt M. E., D'Angio G. J.: Vertebra plana due to histiocytosis X: Serial studies. *Acta Radiol (Diagn)* 8: 241-250, 1969.
18. Lichtenstein L.: Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, «Letterer-Siwe disease», and «Schüller-Christian disease» as related manifestations of a single nosologic identity. *Arch Pathol* 56: 84-102., 1953.
19. Lindenbaum B., Gettes N. I.: Solitary eosinophilic granuloma of the cervical region. A case report. *Clin Orthop* 68: 112-114, 1970.
20. Mickelson M. R., Bonfiglio M.: Eosinophilic granuloma and its variations. *Orthop Clin North Am*, 8: 933-945 1977.
21. Osenbach R. K., Youngblood L. A., Menezes A. H.: Atlanto-axial instability secondary to solitary eosinophilic granuloma of C2 in a 12 year old girl. *J Spinal Dis* 3/4 (408- 412), 1990.
22. Schajowicz F., Skullitel J.: Eosinophilic granuloma of bone and its relationship to Hand-Schüller-Christian and Letterer-Siwe syndromes. *J Bone Joint Surg (B)* 55: 545-565, 1973.
23. Seimon L. P.: Eosinophilic granuloma of the spine. *J Pediatr Orthop* 1: 371-376, 1981.
24. Sherk H. H., Nicholson J. T., Nixon J. E.: Vertebra plana and eosinophilic granuloma of the cervical spine in children. *Spine* 3: 116-121, 1978.
25. Sweasey T. A., Dauser R. C.: Eosinophilic granuloma of the cervicothoracic junction. (case report). *J Neurosurg* 71:942-944, 1989.
26. Yabsley R. H., Harris W. R.: Solitary eosinophilic granuloma of the cervical region. A case report. *Clin Orthop* 68: 112-114, 1966.