

GRANULOMAS RETICULOHISTIOCITARIOS

Dr. D. BRACHETTO-BRIAN *

Constituyen un capítulo del más alto interés por su proyección investigativa y terapéutica. Desde el punto de vista clínico pueden simular tumores benignos, malignos o metastásicos, como también procesos inflamatorios, según las circunstancias. Comprenden cinco formas anatomoclínicas, a su vez consideradas como entidades o enfermedades. (Ver cuadro en página siguiente.)

Histológicamente se trata, en las cinco formas, de procesos inflamatorios de tipo productivo-exudativo, con notorio predominio proliferativo del territorio reticulohistiocitario. Las células de éste aparecen representadas por reticulocitos y sus derivados: histiocitos, macrófagos y xantocitos. Siempre son lesiones osteolíticas, solitarias o múltiples, a veces acompañadas de osteogénesis reaccional.

Aunque no es aceptado por todos los autores, tiende a considerarse que las tres primeras formas son cuadros que integran una misma enfermedad, designada por Lichtenstein (1953), *histiocitosis X*, apreciación ya anticipada por Glanzmann y por Wallgren (1940), por Farber (1941), así como por Gross y colaboradores (1941, 1947). Este concepto se apoya en casos evidentes donde el examen seriado del enfermo ha mostrado la

* Miembro del Comité para el Estudio de los Tumores Oseos (Asociación Argentina de Cirugía). Director del Registro General de Patología (Buenos Aires).

GRANULOMAS RETICULOHISTIOCITARIOS

	Localización	Distribución	Sexo-edad	Síntomas	Evolución
Gr. eosinófilo	Osea.	Solitaria, $\frac{3}{4}$. Múltiple, $\frac{1}{4}$.	Masc. 62 %. Fem. 37 %. — 1ª, 2ª déc.	Dolor, osteólisis fractura patológica.	Crónica favorable.
Enf. Schüller-Christian	Osea, vísceras.	Múltiple (cabeza).	Masc. $\frac{2}{3}$ Fem. $\frac{1}{3}$ 1ª déc.	Osteólisis craneana, exoftalmus, diabetes insípida. Otorrea, piorrea alv.-dent. infantilismo, síndr. adiposo - genital.	Crónica fatal, 30 %.
Enf. Letterer-Siwe ..	Osea, vísceras, ap. linfático.	Múltiple (cabeza y otros huesos).	1ros. meses.	Cuadro infeccioso, espl. - hep. - adenomegalia, púrpura cutánea.	Subaguda fatal.
Gr. xantomatoso	Osea.	Solitaria, múltiple.	1ª a 3ª déc.	Dolor, tumefacción, fractura pa- tológica, colesteroemia +.	Crónica favorable.
Gr. sarcoidósico	Osea (el 16 % sarcoidosis ge- neralizada.	Múltiple (manos y otros huesos).		Ardor, tumefacción, osteólisis, amputación de los dedos.	Crónica favorable.

sucesion histológica de una forma en otra; a veces, de la coexistencia, en un mismo enfermo, de localizaciones cuyas estructuras corresponden a dos formas.

Se desprende de lo dicho que el diagnóstico histológico de las tres primeras será establecido con suma cautela y que debe informarse al patólogo acerca de la sintomatología clínicorradiográfica del enfermo.

Son desconocidas las causas de las cinco formas de los granulomas reticulohistiocitarios. La posibilidad de la etiología vírica, en todos ellos, es teóricamente aceptable. Pero no debe dejarse de lado que una reacción antígeno-anticuerpo pudiera intervenir en su mecanismo.

GRANULOMA EOSINOFILO

CARACTERES GENERALES

Fue descrita a partir de Otani y col. (1940), de Lichtenstein y col. (1940) y de Farber (1941); considerada como parte integrante de la histiocitosis X, sería la forma más benigna. Sin preferencia racial; no es familiar. Más frecuente en el sexo masculino (62 %) que en el femenino (37 %); predomina en las dos primeras décadas de la vida. De localización únicamente ósea, pueden estar afectados todos los huesos, excepto los de las manos y pies. En los huesos tubulares largos, donde es más común, asienta de preferencia en la metafisis y zona diafisaria vecina. Es solitario en el 75 % y múltiple en el 25 % de los enfermos.

Es pobre en manifestaciones clínicas; el dolor moderado puede ser el síntoma inicial y, a veces, el único; en algunos casos la fractura patológica nos pone en la pista del diagnóstico. El examen radiográfico (fig. 1) muestra una zona de radiolucencia ovalada, de límites netos, a veces de bordes condensados; puede acompañarse de osteogénesis reaccional y, raramente, de ligera distensión de las corticales.

La evolución es lenta y la curación se obtiene en todos los casos mediante el tratamiento quirúrgico (raspado con o sin injerto óseo) o la roentgenterapia; suelen asociarse ambos métodos.



Fig. 1 (Reg. 959).— Granuloma eosinófilo; niño de 7 años; gran foco radioluciente en metáfisis superior de fémur izquierdo.

CARACTERES HISTOLOGICOS

Los componentes celulares se mezclan entre sí en proporciones diferentes según la época evolutiva de la enfermedad, constituyendo de esta manera fases histológicas que no siempre guardan la misma relación, pero en las cuales pueden reconocerse, de una manera general:

- a) La *fase temprana*, antes de los cuatro meses; el examen histológico revela:
 - apreciable riqueza de reticulocitos dispuestos en sincicio, sea en cordones o en amplios mantos; a éstos se mezclan eosinófilos más o menos abundantes, según los territorios (fig. 2);

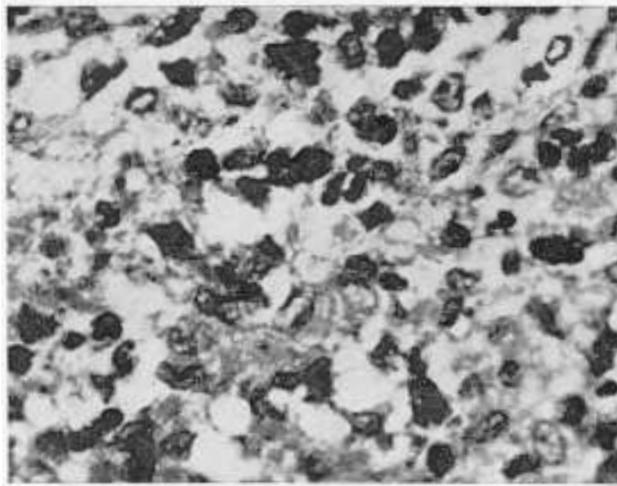


Fig. 2 (Reg. 848).— Granuloma eosinófilo de metafisis superior de fémur derecho; niño de 5 años: proliferación de células reticulares dispuestas en sinescio en medio de las cuales se encuentran eosinófilos dispersos.

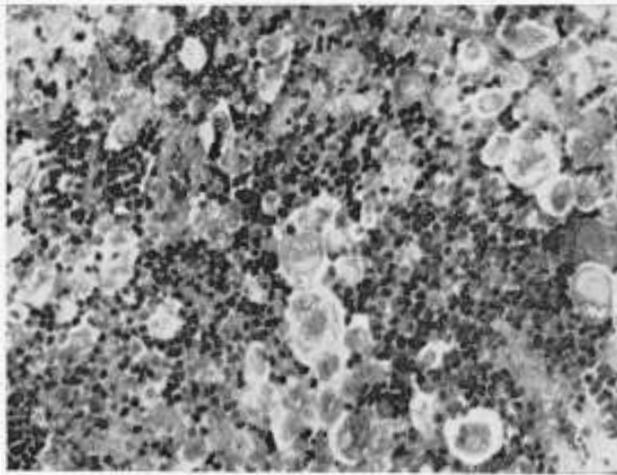


Fig. 3 (Reg. 748).— Granuloma eosinófilo de metafisis superior de húmero derecho; niña de 4 años: notable proliferación de histiocitos entre los cuales aparece gran cantidad de eosinófilos.

- aparecen algunos histiocitos y células gigantes fagocitarias multinucleadas;
- capilares sanguíneos, focos hemorrágicos y necróticos; a veces hay territorios ricos en fibrocitos.

b) La *fase de estado*:

- se caracteriza por el aumento de histiocitos, al punto de que en algunos casos estas células y los eosinófilos representan todo el cuadro histológico (fig. 3); en otros está representado por una mezcla de reticulocitos, histiocitos y escasos eosinófilos;
- la elaboración de tejido conjuntivo fibroso es mayor que en la fase precedente.

c) La *fase de resolución*, no pasa necesariamente por la anterior:

- predomina el cuadro cicatrizal mezclado a discreta cantidad de reticulocitos, histiocitos, eosinófilos, vasos y pigmentos sanguíneos, focos de tejido adiposo adulto y mieloide medular.

ENFERMEDAD DE SCHÜLLER-CHRISTIAN

CARACTERES GENERALES

Sería la forma intermedia entre el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Letterer-Siwe. Es una enfermedad rara; no es racial, ni familiar. Más frecuente en el hombre (66,6 %) que en la mujer (33,3 %). Su mayor incidencia es en la primera década. Es de distribución múltiple; además de su infaltable localización ósea, particularmente en el cráneo, invade los planos blandos vecinos y algunas vísceras.

Puede iniciarse con el cuadro clínico-anatómico de un granuloma eosinófilo, o con seborrea del cuero cabelludo y piorrea alvéolodentaria. Posteriormente aparecen los demás síntomas y caracteres anatómicos que certifican el diagnóstico de enfermedad de Schüller-Christian. En el período de estado es clásico admitir la existencia de una tríada: osteólisis craneana múltiple,

exoftalmos y diabetes insípida. Al respecto conviene saber que no todos los enfermos presentan esta tríada completa: el exoftalmos puede ser unilateral o la diabetes insípida aparecer recién al final o no existir, etc., etc. Sin duda, los cuadros más completos se encuentran en los enfermos de mayor transcurso.

A estos síntomas suele agregarse, en algunos niños, el infantilismo y el síndrome adiposogenital cuando las lesiones anatómicas interesan al hipotálamo y el eje hipófisotuberiano. El colesterol sanguíneo puede ser normal o ligeramente aumentado.

La evolución de estos enfermos es lenta, cuando no interviene alguna complicación; puede admitirse como fatal alrededor del 30 % de los casos.

CARACTERES HISTOLOGICOS

El cuadro histopatológico es el de un granuloma retículo-histiocitario, con acentuada transformación xantomatosa de las células reticulares por elaboración y acumulación de colesterol. Por consiguiente, se le encuentra en la literatura descrito como una *reticulohistiocitosis xantomatosa*. En algunos casos, según dijimos, esta enfermedad puede iniciarse con el cuadro histológico del granuloma eosinófilo, en cuya circunstancia, si no acompañan síntomas clínico-radiográficos especiales, es imposible el diagnóstico diferencial. Después de un período de 3 a 6 meses se instala el cuadro histológico típico.

ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE

CARACTERES GENERALES

En la histiocitosis X representa el cuadro más grave, por la extensa generalización de las lesiones y el término fatal que se cumple en la mayoría de los casos. En nuestro medio es muy raro; hasta 1953 se han publicado en el mundo alrededor de 41 casos (Fisher). Aparece en los primeros meses. Además de la participación del aparato óseo se encuentran alteraciones en la mayor parte de las vísceras, piel, mucosas, sistema linfático, tejido visceral intersticial, etc.; en su localización ósea es siempre múltiple.

Clínicamente, se está en presencia de un niño afectado de un grave cuadro infeccioso, fiebre, púrpura cutánea, esplenomegalia, adenomegalia, síntomas de variable intensidad. Las imágenes radiográficas de los huesos tubulares largos muestran alteraciones de predominio metafisepifisario: el extremo del hueso sufre un proceso de osteólisis multilocular con distensión, a veces acompañado de condensación y/o de osteogénesis reaccional. La evolución es subaguda y casi siempre fatal; los antibióticos pueden salvar algunos enfermitos.

CARACTERES HISTOLOGICOS

El cuadro histológico corresponde al de un granuloma retículo-histiocitario sin xantocitos, por cuya razón se halla en la literatura bajo el nombre de *retículo-histiocitosis subaguda no xantomatosa*; pero en algunos casos suelen encontrarse tales células, en cierto momento de la evolución. El cuadro histológico puede iniciarse (como en la enfermedad de Schüller-Christian) con el del granuloma eosinófilo en su fase temprana, que luego se transforma en el propio. Debemos señalar, además, que contrariamente al granuloma eosinófilo, la distribución de las lesiones es difusa, tomando extensos territorios.

GRANULOMA XANTOMATOSO

CARACTERES GENERALES

Es raro y no parece tener con los otros cuadros las íntimas relaciones que en algunos casos suelen encontrarse en las tres primeras formas recién descriptas. Aparece en las tres primeras décadas. Como su nombre lo sugiere, es un proceso granulomatoso caracterizado por una acentuada transformación de los reticulocitos en xantocitos y, a su vez, pobre en exudación eosinófila. Es de asiento únicamente óseo, donde se le encuentra como localización solitaria o múltiple. En los huesos tubulares largos la hemos estudiado en las diáfisis y metafisis; en los huesos planos (pelvis), puede invadir gran parte de los mismos y aun los vecinos. Es pobre en síntomas: dolor atenuado, a veces acompañado por tumor perióseo, conjunto que en algunos casos,

por su gran tamaño, puede simular el cáncer óseo primitivo. La fractura patológica es rara; puede ser uno de los primeros síntomas. En algunos enfermos se encuentra discreto aumento de la colesterolemia.

El examen radiográfico muestra una zona radioluciente de bordes mal limitados, que en algunas circunstancias es extenso y difuso (fig. 4). En estas circunstancias se acentúa la confusión



Fig. 4 (Reg. 865) (atención del Prof. J. L. Bado).—**Granuloma xantelásmico del iliaco, cótilo, rama ilioisquiática, con tumor extraóseo; hombre de 26 años: tejido formado por la proliferación de xantocitos y numerosos vasos capilares, sembrado de polinucleares, eosinófilos y plasmacélulas, dispuestos aisladamente.**

clínico-radiográfica con el tumor maligno y sobre todo con la equinocosis cuando están comprometidos varios huesos de un mismo territorio y, además, se encuentra un gran tumor de las partes blandas vecinas. La evolución es lenta y benigna; se obtiene la curación por simple curetaje. La roentgenterapia, a dosis anti-inflamatoria, es muy eficaz.

CARACTERES HISTOLOGICOS

Son muy simples: lo más llamativo es la presencia de un tejido rico en xantocitos y vasos capilares, sembrado de una moderada exudación de eosinófilos, linfocitos y polinucleares. El xantoblastoma benigno, con el cual podría confundirse, está representado por una proliferación celular exclusivamente constituida por reticulocitos que sufren la transformación en xantocitos.

GRANULOMA SARCOIDOSICO

CARACTERES GENERALES

Se trata de un proceso granulomatoso cuya estructura histológica es idéntica a la que se encuentra en la sarcoidosis visceral (o enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann). La localización ósea exclusiva, no es bien conocida; acompañando a la sarcoidosis visceral se le encuentra en el 16 % de los casos. Según Holt y col. (1949) la participación ósea parece ser más



Fig. 5.— Amputación espontánea de las falanges distales del 3er. dedo de ambas manos. La falange distal del 5º dedo izquierdo, en vías de necrosis. (Fitzgerald and Meenan, "J. Bone & Joint S.", 1953, 40-B, 256, fig. 2.)

frecuente en Europa que en Estados Unidos, no obstante que en los negros la sarcoidosis es muy habitual. No hay diferencia apreciable con respecto al sexo y edad. Es muy rara la lesión solitaria ósea; casi siempre son lesiones múltiples que afectan

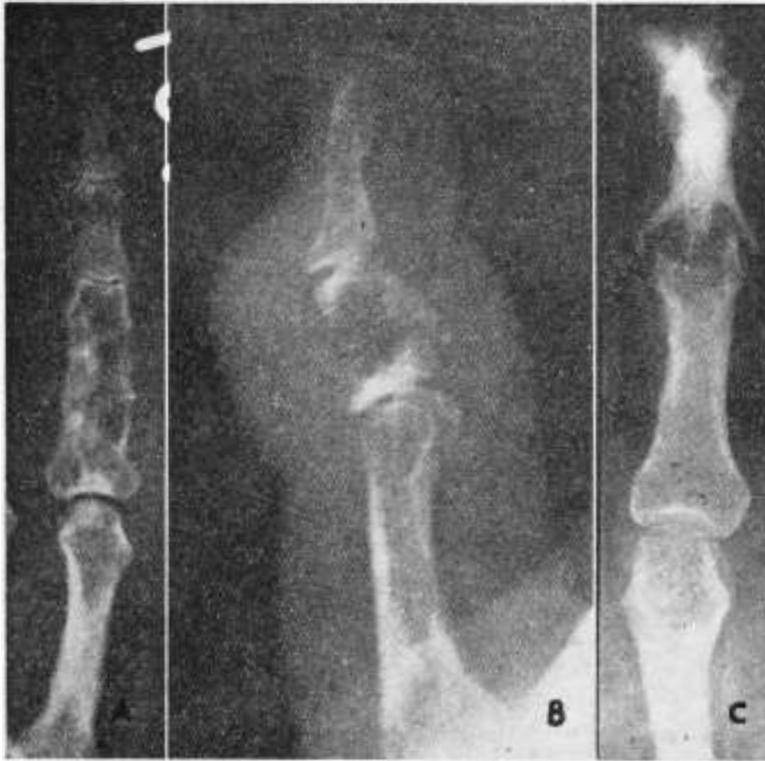


Fig. 6.— Imágenes radiolucientes de las falanges: A) geodas múltiples de la tercera falange del 5º dedo de la mano derecha; B) gran sacabocado de la tercera falange del 5º dedo de la mano izquierda; C) estallido en estrella de las epífisis falángicas de la segunda articulación del 3er. dedo de la mano izquierda.

los huesos de las manos y de los pies, particularmente los de las falanges, sobre todo de las falanges mediana y distal. Se desconoce la causa de este curioso fenómeno.

Sus síntomas capitales, cuando afectan los huesos de las manos, son los siguientes: ausencia de dolor, pero sensación de ardor y de quemazón en los territorios afectados; los tejidos blandos se tornan rojizos y tumefactos, etapa en la cual los dedos

tienen el aspecto de morcillas. En su agravación la piel muestra coloración violácea o violáceo-negrusca; todo el territorio de la falange, comprendiendo los tejidos blandos, puede llegar a la necrosis y el dedo se amputa espontáneamente (fig. 5).

El examen radiográfico es de alto valor y se le considera patognomónico pues destaca como hechos importantes: lesiones múltiples y osteolíticas de las falanges y metacarpianos, sin reacción osteogénica. Llamen la atención por la diversidad de sus aspectos radiolucientes (fig. 6) que se combinan entre sí. Las imágenes más comunes son "en moteado difuso", "en geoda solitaria o múltiple", "en sacabocado" periférico, simulando la "spina ventosa" o en "trama reticular". Se estima que es rara la invasión articular, pero hemos estudiado lesiones donde se comprometen ambos extremos epifisarios, los cuales muestran el "estallido en estrella". No hay osteogénesis reaccional, carácter importante que la diferencia de las ósteomielitis comunes.

En su localización ósea, la evolución es crónica y suele tener tendencia a la regresión espontánea. La curación puede ser notablemente favorecida por el empleo del ácido hidroxifenilcincónico (600 mg.), vitamina D₂, cortisona y ACTH.

CARACTERES HISTOLÓGICOS

Son totalmente diferentes de los descritos en los granulomas antes mencionados. En cambio, son idénticos a los de las localizaciones viscerales de la sarcoidosis. La médula ósea es el asiento primario del granuloma, donde alcanza mayor extensión que la señalada por el examen radiográfico. Se trata de un tejido inflamatorio representado por granulomas foliculares, ricos en células epitelioides (fig. 7) y habitualmente con células de tipo Langhans, a veces conteniendo cuerpos asteroides o las inclusiones laminares, descritas por Schaumann (1914), que no tienen el valor diagnóstico que éste les asignó. Los folículos están rodeados por una exudación rica en linfocitos y plasma-células, de predominio perivascular, que puede contener raras células gigantes. La necrobiosis no existe o es muy discreta. No se encuentran bacilos ácidosresistentes.

El diagnóstico debe ser el resultado de los hallazgos clínico-radiográfico e histológico; es aventurado hacerlo únicamente por el examen biopsico.

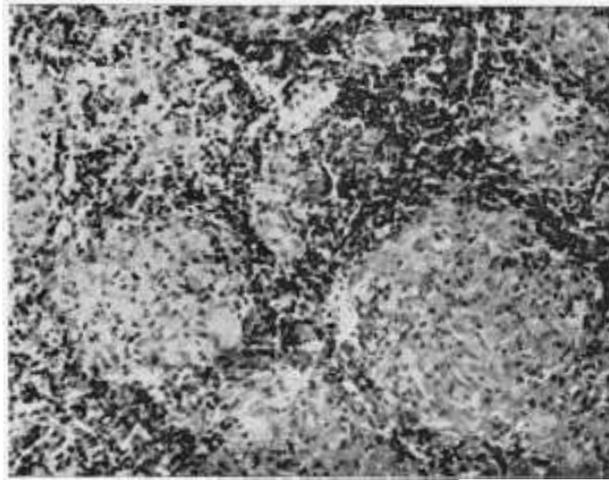


Fig. 7 (Reg. 858).—Granuloma sarcoidósico de las falanges de ambas manos; mujer de 45 años: tejido constituido por numerosos folículos formados por células epitelioides, separadas por un estroma rico en linfocitos.

REFERENCIAS

- CHRISTIAN, H. A.—Defects in membranous bones, exophtalmos and diabetes insipidus. "Contrib. to med. and biol. rescarch", 1: 390; 1919. Ed. Hoeber, New York.
- FARBER, S.—The nature of "Solitary or eosinophilic granuloma" of bone. "Am. J. Path.", 17: 625; 1941.
- FISHER, R. H.—Multiple lesions of bone in Letterer-Siwe disease. "J. Bone & Joint S.", 35-A: 445; 1953.
- FITZGERALD, P. and MEENAN, F. O. C.—Sarcoidosis of hands. "J. Bone & Joint S.", 40-B: 256; 1953.
- GLANZMANN, E.—Infektiöse Retikuloentheliose (Abt - Letterer - Siwe'sche Krankheit) und ihre Beziehungen zun Morbus Schüller-Christian. "Ann. Paediat.", 155: 1; 1940.
- GROSS, P.—Dis. "Am. J. Path.", 17: 627; 1941.
- GROSS, P. and JACOX, W.—Eosinophilic granuloma and certain other reticuloendothelial hiperplasias of bone. "Am. J. Med. Sc.", 203: 673; 1942.
- HOLT, J. F. and OWENS, W. M. L.—The osseous lesions of sarcoidosis. "Radiology", 53: 11; 1949.
- LETTERER, E.—Aleukämische Retikuloose. "Frankf. Zschr. f. Path.", 30: 377; 1924.
- LICHTENSTEIN, L.—Histioeytosis X, etc. "Arch. Path.", 56: 84; 1953.
- LICHTENSTEIN, L. and JAFFE, H. L.—Eosinophilic granuloma of bone, with report of case. "Am. J. Path.", 16: 595; 1940.

- OTANI, S. and EHRLICH, J. C.—Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm. "Am. J. Path.," 16: 479; 1940.
- SCHAUMANN, J.—On the nature of certain peculiar corpuscles present in the tissue of lymphogranulomatosis benigna. "Acta med. Scand.," 106: 239; 1941.
- SCHÜLLER, A.—Über ein eigenartiges Schädeldefekte im Jugendalter. "Fortsch. a. d. Gebiet. Röntgenst.," 23: 12; 1916.
- SIWE, S. A.—Die Retikuloendotheliose; ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. "Ztschr. f. Kinderheilk", 55: 212; 1933.
- WALLGREN, A.—Systemic reticuloendothelial granuloma: Nonlipoid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. "Am. J. Dis. Child.," 60: 471; 1940.