

Les histiocitosis de cèl·lules no de Langerhans en el nen: Contribució al seu coneixement mitjançant estudis clínics, histològics, immunohistoquímics i ultraestructurals en una revisió de 153 casos

Ramon Grimalt Santacana

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

LES HISTIOCITOSIS DE CÈL·LULES NO DE LANGERHANS EN EL NEN:

**CONTRIBUCIÓ AL SEU CONEIXEMENT MITJANÇANT
ESTUDIS CLÍNICS, HISTOLÒGICS, IMMUNOHISTOQUÍMICS I
ULTRAESTRUCTURALS
EN UNA REVISIÓ DE 153 CASOS**



TAULA XIV:

RESULTATS DE L'ESTUDI IMMUNOHISTOQUÍMIC

Malaltia	S100	CD1a	PGM1 (CD68)	25F9	Cat.D	Cat.E
XGJ	-	-	+++	+++	+	-
XP	-/+	-	+++	+++	+	-
HCB	-/+	-	++	-/+	+	-/+
HEG	-/+	-	++	-/+	+	-/+
HCL	+	+	-/+	-	-/+	+

HCB: histiocitosi cefàlica benigna, HEG: histiocitoma eruptiu generalitzat, XP: xantoma papulós, XGJ: xantogranuloma juvenil, HCL: histiocitosi de cèl.lules de Langerhans.

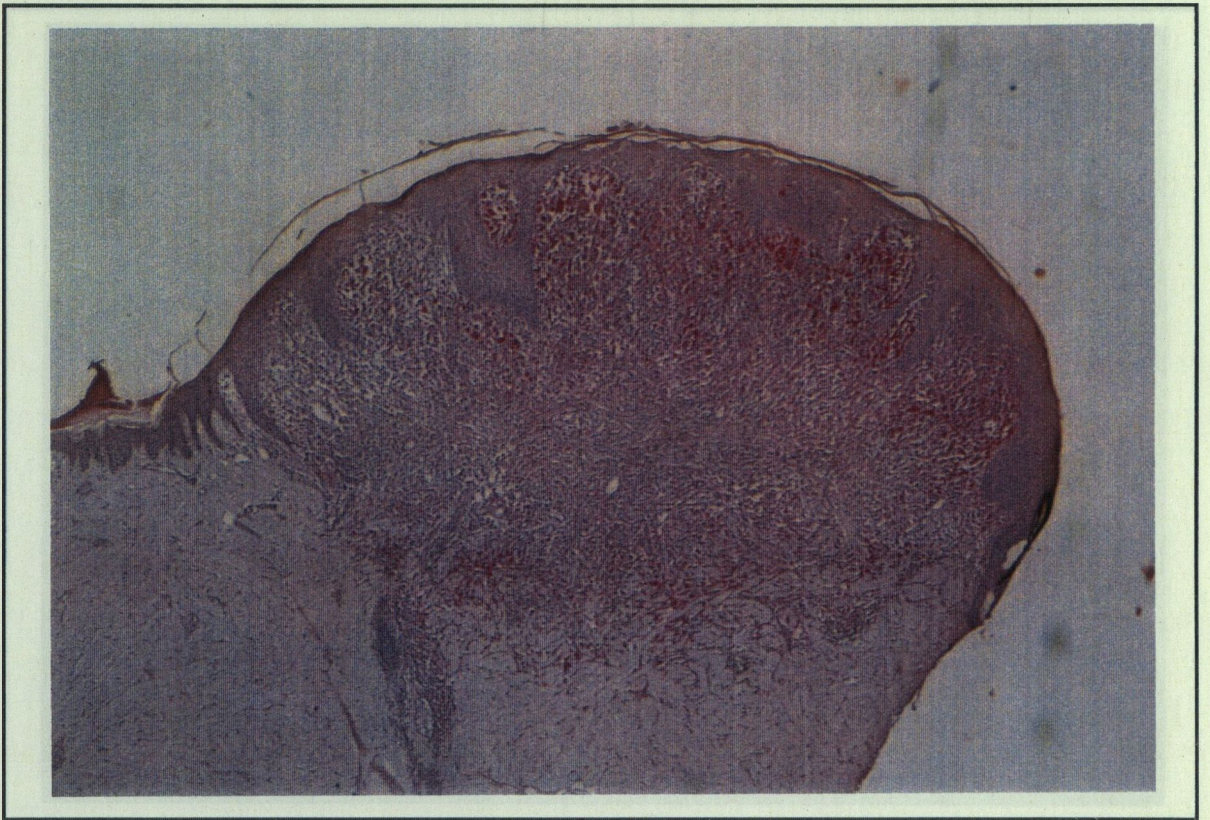


Fig. 23- Xantogranuloma juvenil madur, xantomitzat amb el marcador immunohistoquímic PGM1.

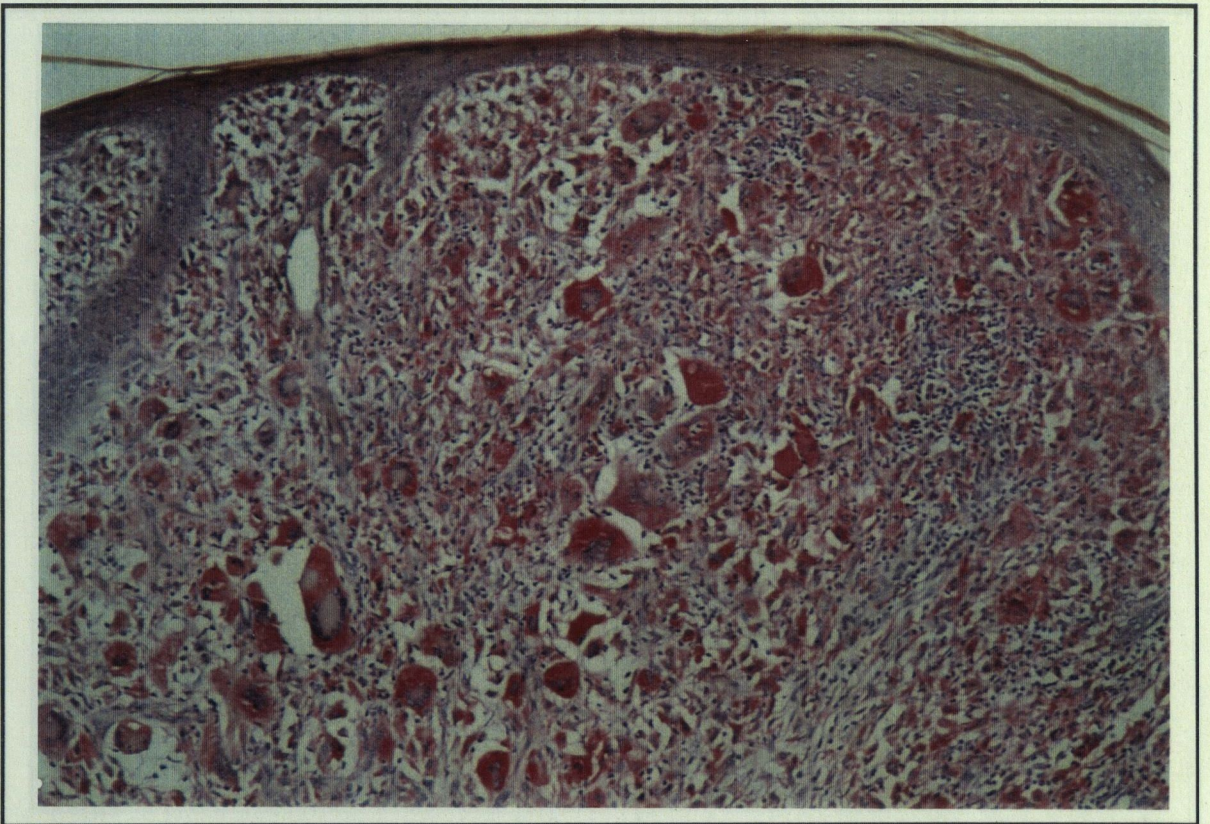


Fig. 24 - Les cèl.lules gegants, en el xantogranuloma juvenil marcaven intensament amb l'anticòs monoclonal PGM1 (CD68).

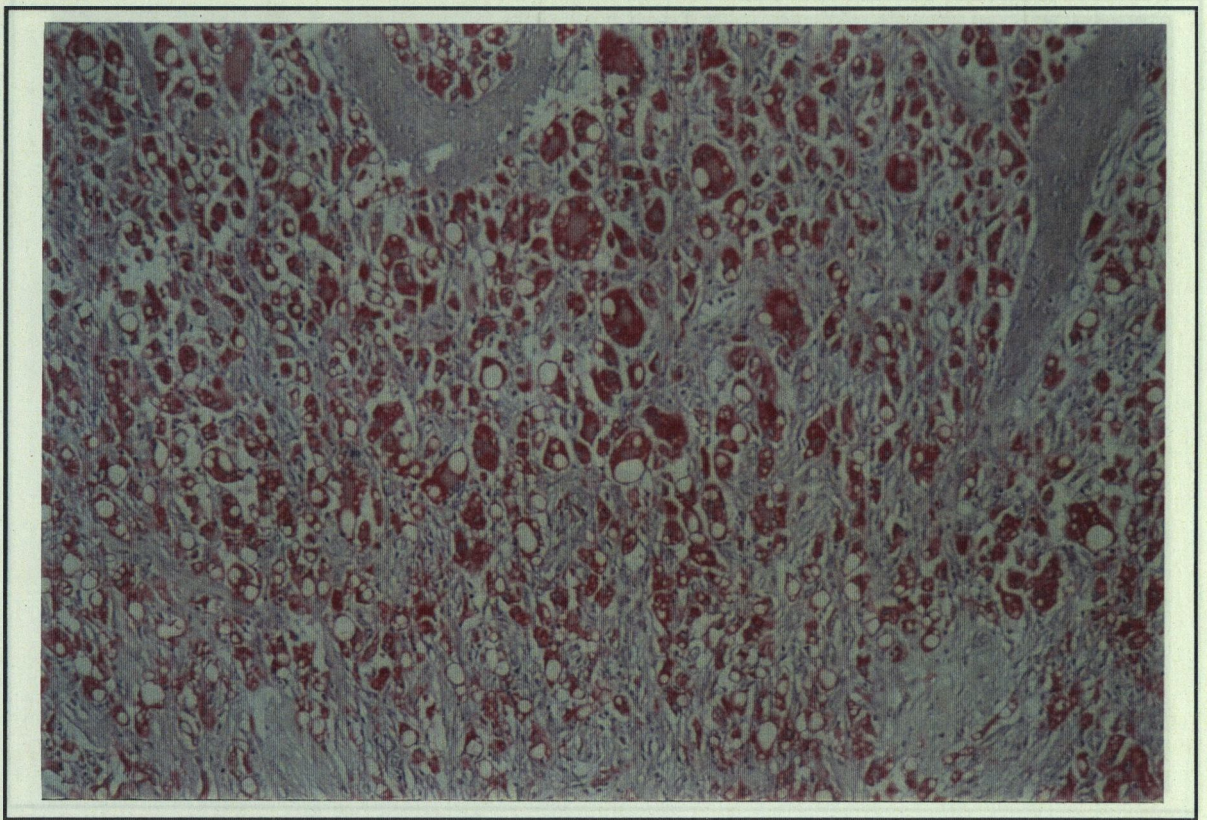


Fig. 25 - Xantoma papulós. Aspecte immunohistoquímic. El PGM1 (CD68) era intensament positiu.

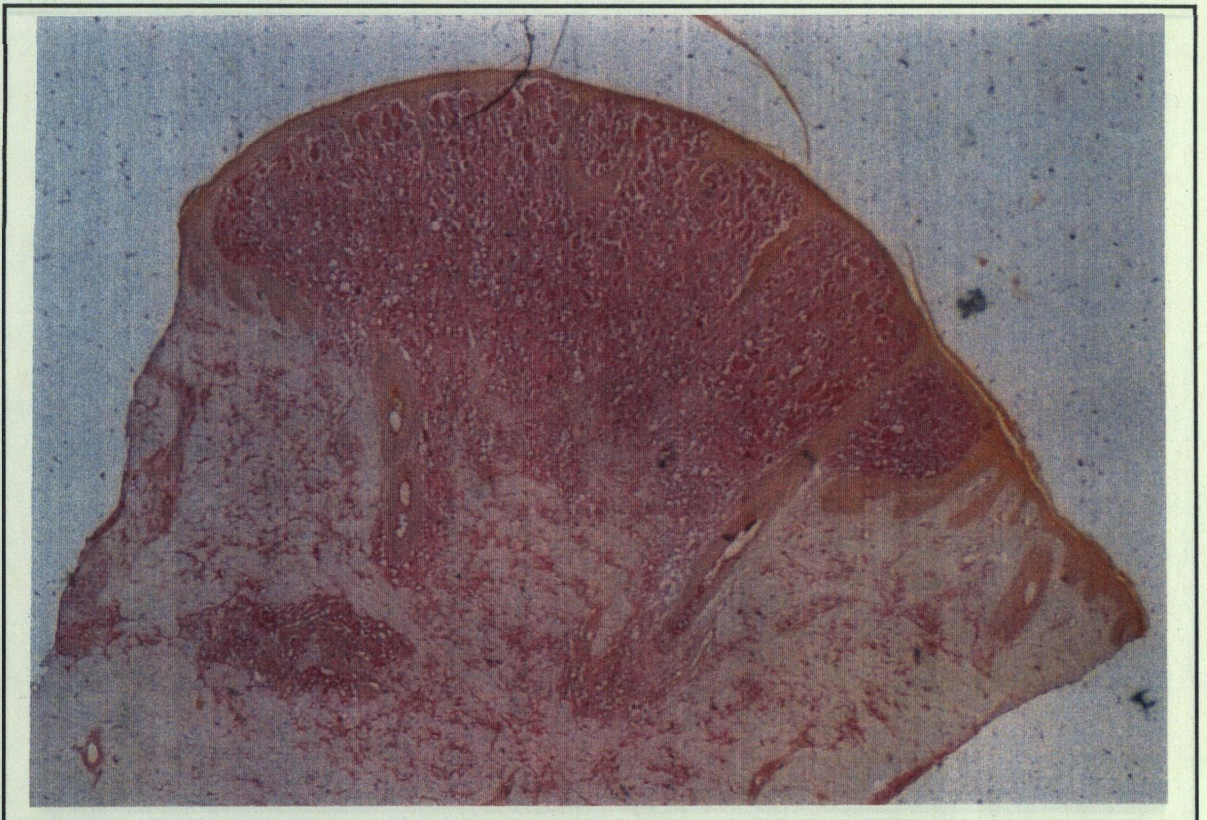


Fig. 26 - Xantoma papulós. Aspecte immunohistoquímic. La Cathepsina D també era positiva.

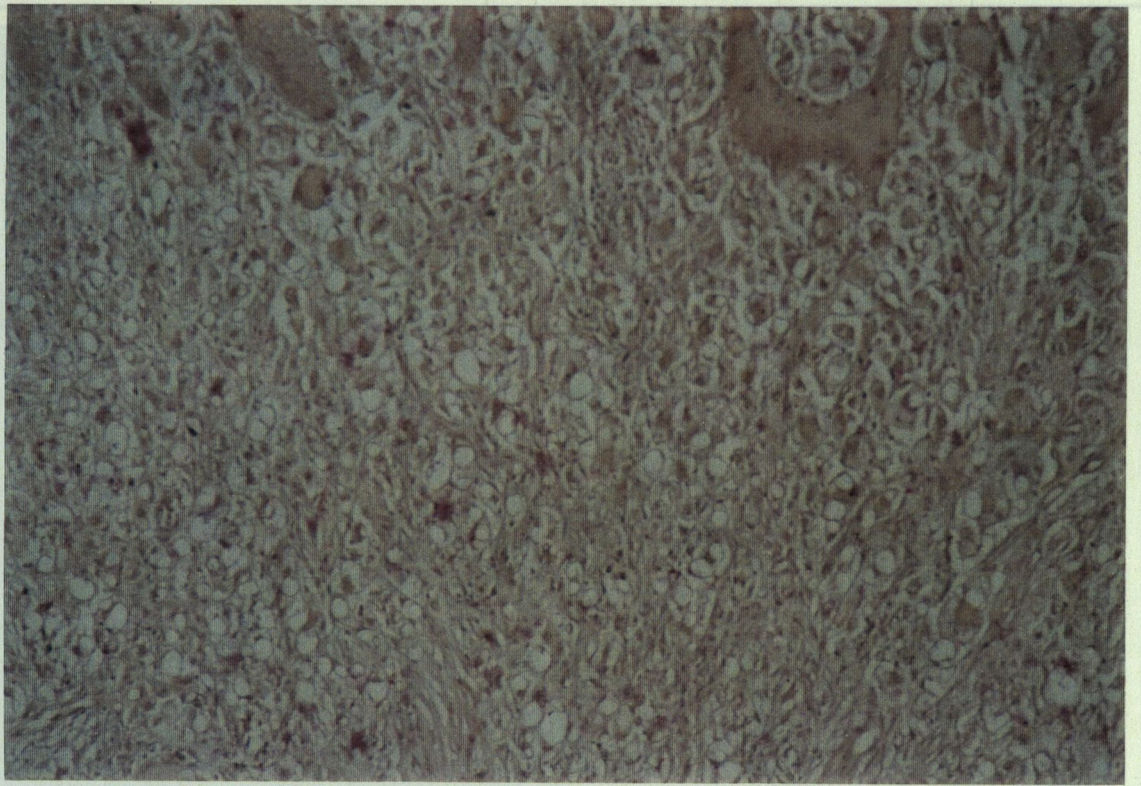


Fig. 27 - Xantoma papulós. Aspecte immunohistoquímic.
La Catepsina E era negativa.

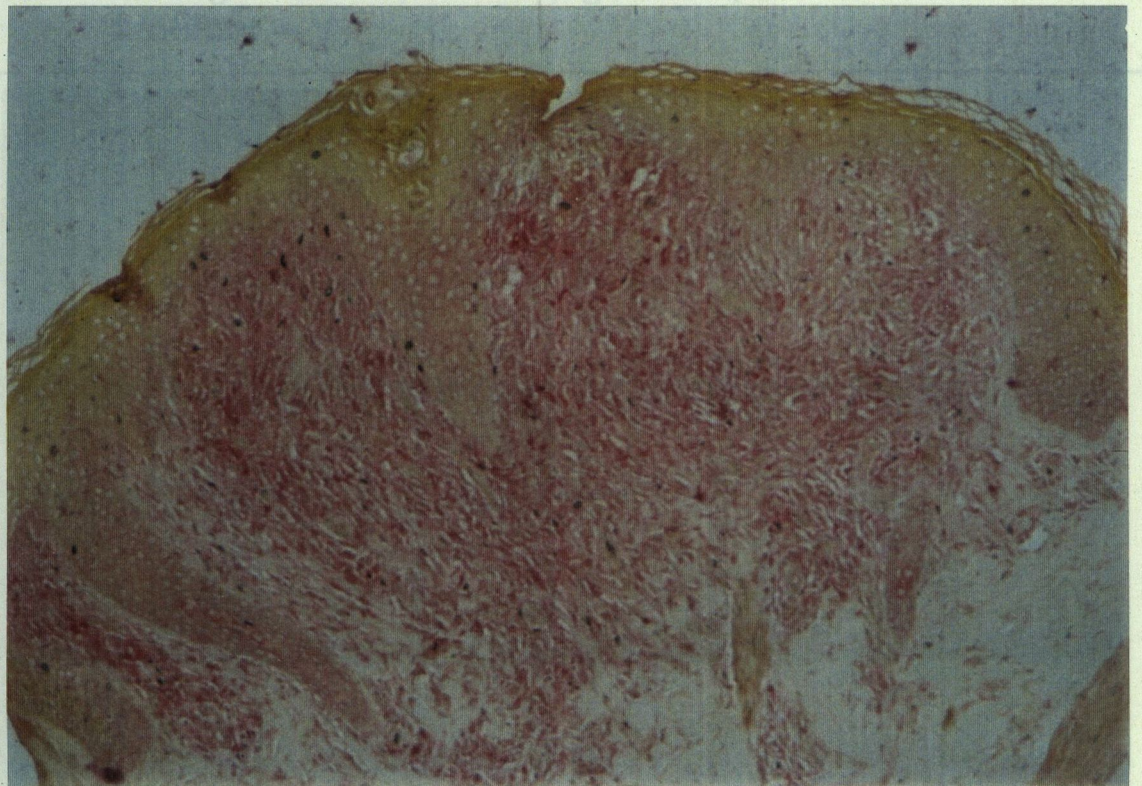


Fig. 28 - Histiocitosi cefàlica benigna. Aspecte immunohistoquímic.
La Catepsina D és positiva.

Fig. 30 - En els casos control d'histiocitosi de cel·lules de Langerhans
el Mab 010 és intensament positiu.

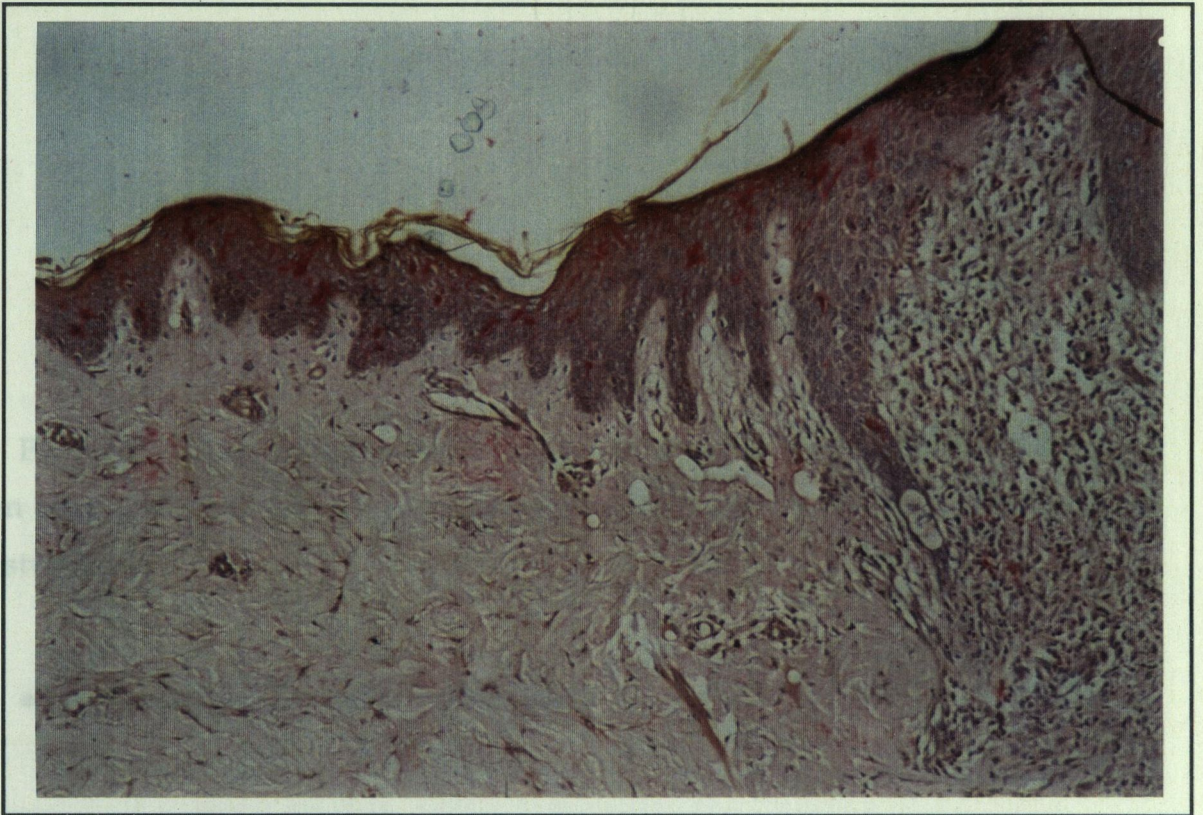


Fig. 29 - Mab 010. (Cd1a en parafina). Vegeu la situació normal de les cèl.lules de Langerhans de l'epidermis en un cas de xantogranuloma juvenil. Negativitat per les cèl.lules de l'infiltrat.

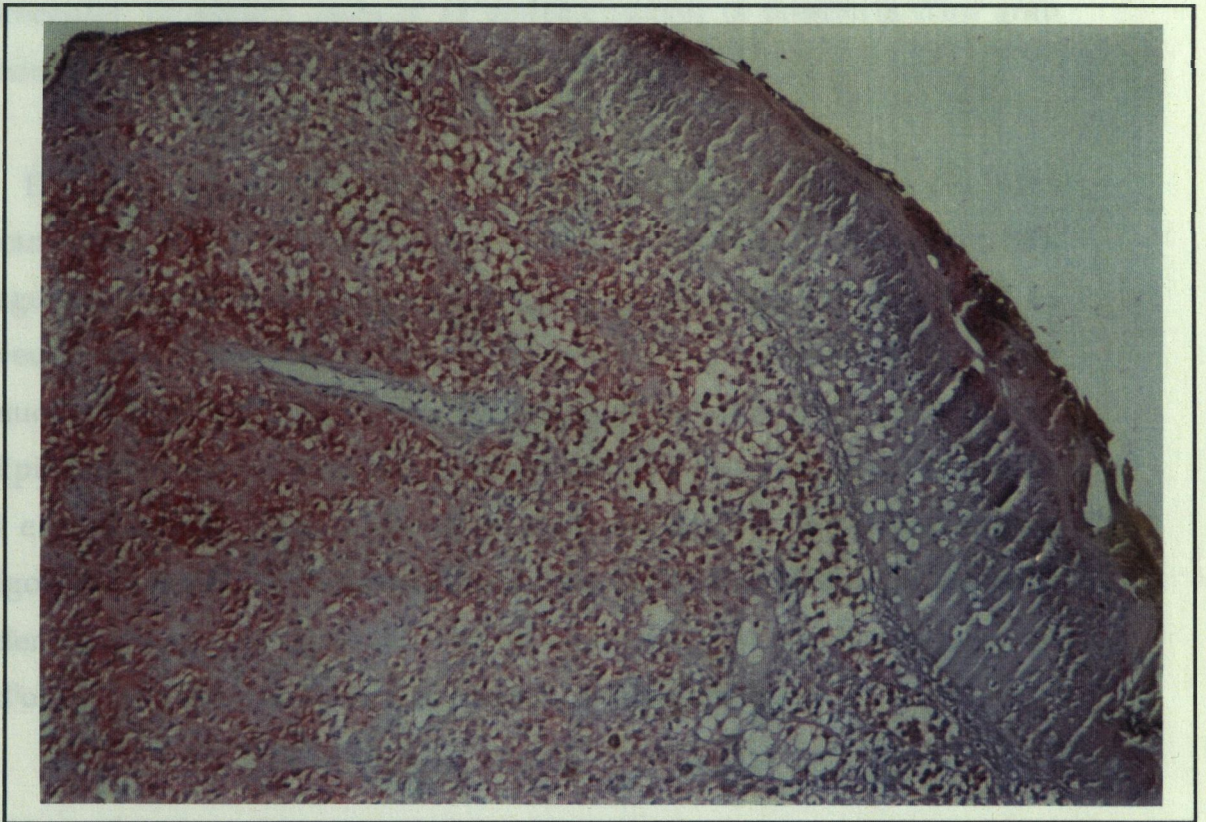


Fig. 30 - En els casos control d'histiocitosi de cèl.lules de Langerhans el Mab 010 és intensament positiu.

Resultats de l'estudi ultraestructural

Els resultats de l'estudi ultraestructural seràn analitzats a continuació en base a les troballes microscòpiques en cada una de les histiocitosis estudiades.

• XANTOGRANULOMA JUVENIL

Vint-i-cinc casos de XGJ van ser estudiats mitjançant el microscopi electrònic.

En les **lesions inicials** de XGJ, els histiòcits contenen un nucli irregular. En alguns casos es va poder observar la presència d'un gran nombre de cossos en forma de coma.

En les **lesions madures** de XGJ predominen les cèl.lules xantomitzades. El seu citoplasma és plè de vacuoles lipídiques (Fig. 31), agulles de colesterol i cossos mieloides. Les cèl.lules de Touton al ME es veuen com a cèl.lules enormes que habitualment contenen més d'un nucli. A la seva perifèria, aquestes cèl.lules contenen gran quantitat de lípids, mentres que a la zona central es poden observar els mitocondris i els lisosomes. A part de les vacuoles lipídiques sense membrana (gotes de greix), també es podien observar cossos mieloides i cossos densos i multivesiculars. En cap dels camps estudiats va ser possible d'observar cossos en forma de coma ni grànuls de Birbeck.

- **XANTOMA PAPULÓS**

Cinc dels deu casos van ser estudiats mitjançant el microscopi electrònic.

En tots cinc l'infiltrat estava predominantment compost per cèl.lules grosses amb molts processos villosos (*villous processes*). Els nuclis d'aquestes cèl.lules eren freqüentment multilobulats amb cromatina fina i dispersa. L'abundant citoplasma d'aquestes cèl.lules contenia tant reticle endoplasmàtic llis com rugós, mitocondris arrodonits o ovalats i ocasionalment filaments de 70 a 100 Å de gruix. El citoplasma estava totalment plè de cossos mieloides, inclusions lisosomals i vacuoles lipídiques sense membrana. Les inclusions lisosòmiques mostraven ocasionalment els cossos laminats vistos també a la HEG. En cap dels camps estudiats va ser possible d'observar cossos en forma de coma ni grànuls de Birbeck.

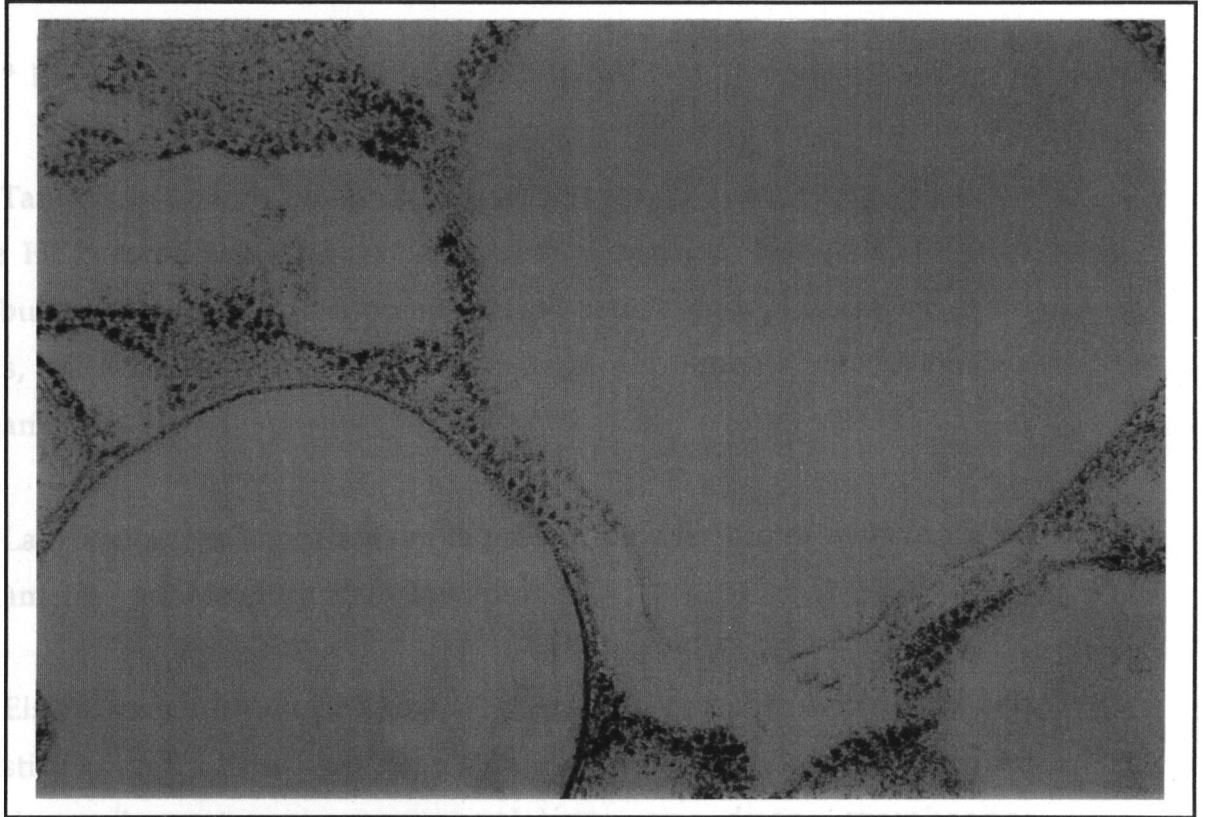


Fig. 31- Ultraestructura. Típiques vacuoles lipídiques en un cas de xantogranuloma juvenil.

Aquest aspecte no és característic i es pot apreciar en qualsevol tipus de xantomatosi o d'histiocitosi amb xantomització.

• HISTIOCITOSI CEFÀLICA BENIGNA

Tant en les lesions noves com en les lesions madures de tots els casos de HCB estudiats, l'infiltrat estava compost per histiòcits de nucli lobulat i un abundant citoplasma amb reticle endoplasmàtic rugós i llis, mitocondris, lisosomes, fagosomes i filaments de 70 nm de diàmetre.

La troballa més important era la presència de les *coated vesicles* d'un diàmetre variable entre 500 i 1500 nm.

Els cossos en forma de coma (Fig. 32) eren presents en un 30% dels histiòcits en 5 casos, però només en el 5% dels histiòcits en els altres casos. Aquests cossos consistien en dues membranes electrònicament-denses d'uns 60 nm separades per una zona menys densa d'uns 80 nm. Algunes vegades era possible d'observar una connexió directa entre un d'aquests cossos en forma de coma i el reticle endoplasmàtic rugós de la cèl.lula.

En cap dels camps estudiats, va ser possible d'observar cossos de Birbeck ni tampoc cossos regularment laminats, ni gotes de greix.

Les lesions en fase de regressió contenien cèl.lules gegants multinucleades plenes de fagosomes però sense gotes de greix. Unions simil-desmosomes de 580 a 680 nm de diàmetre s'observaven freqüentment entre els histiòcits. (Fig. 33)

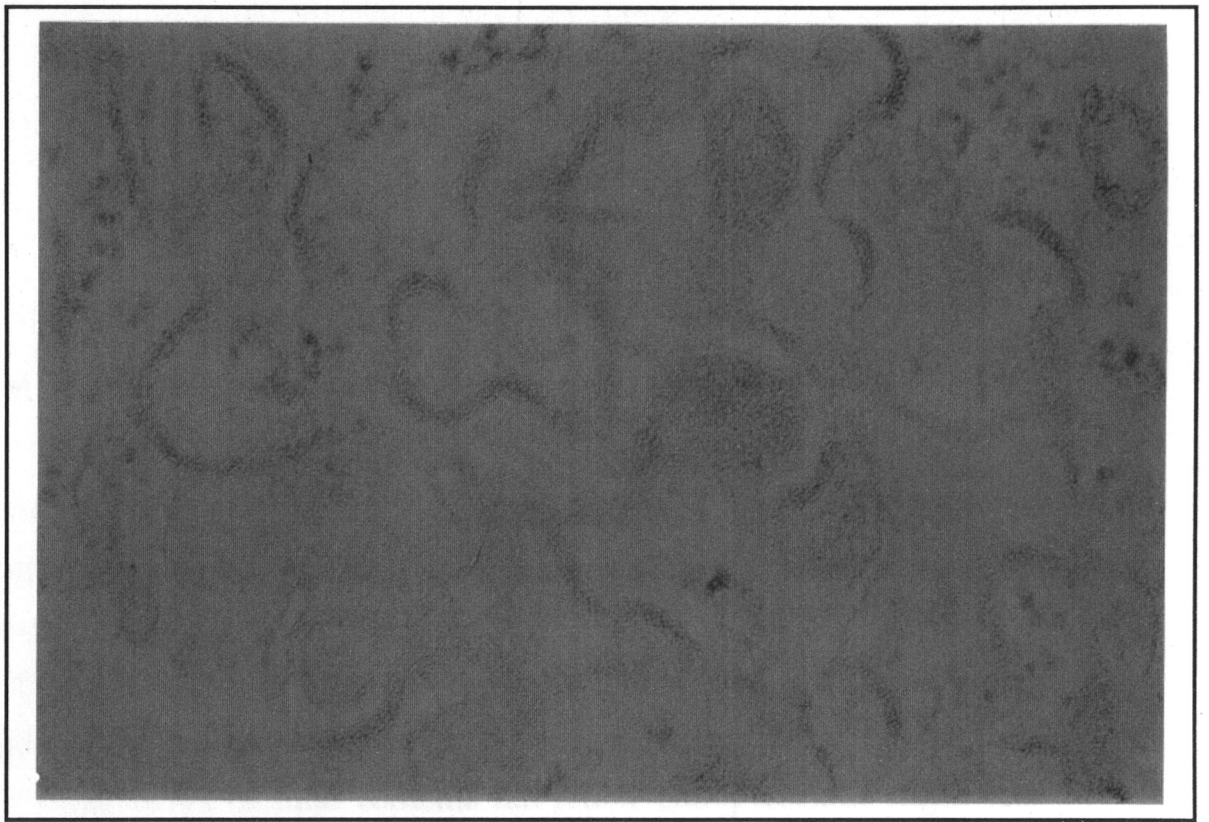


Fig. 32 - Ultraestructura. Histiocitosi cefàlica benigna. Cossos en forma de coma. Aquestes estructures no són exclusives d'aquesta patologia.

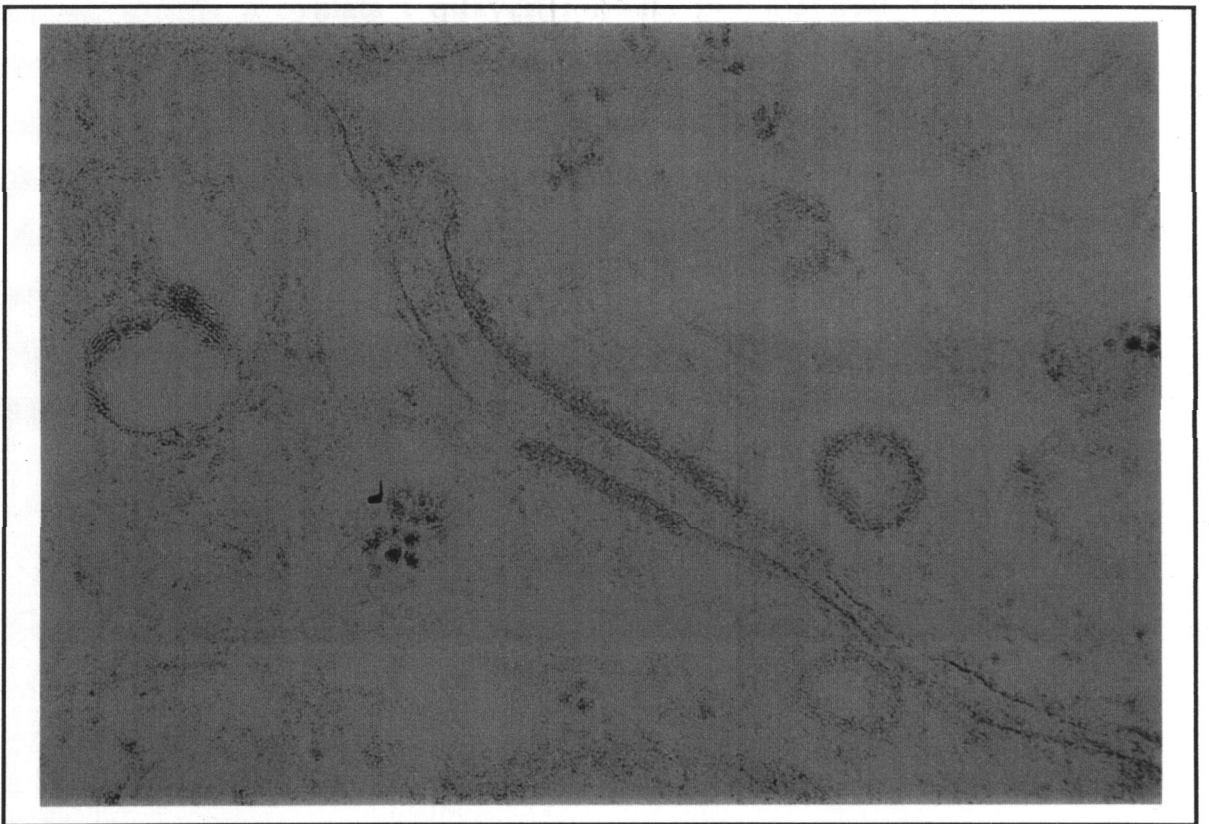


Fig. 33 - Ultraestructura. Histiocitosi cefàlica benigna. Unions *desmosoma-like*.

- **HISTIOCITOMA ERUPTIU GENERALITZAT**

En tots els casos de HEG estudiats, l'infiltrat estava compost per cèl.lules grosses amb uns contorns irregulars i freqüentment en contacte entre elles.

El nucli d'aquestes cèl.lules era oval o lobulat i mostrava una banda perifèrica d'heterocromatina.

El citoplasma cel.lular contenia tan reticle endoplasmàtic rugós com llis i algunes vegades microfilaments de 70 a 100 Å de gruixària. Els orgànuls intracitoplasmàtics més prominents eren els cossos densos, els quals variaven en nombre de cèl.lula a cèl.lula. La majoria d'ells eren arrodonits o ovalats i estaven formats per material finament granulat i envoltats d'una membrana limitant externa.

Ràrament els cossos densos contenien membranes disposades concèntricament (cossos laminats) o vesícules.

En algunes cèl.lules van ser observats els famosos cossos en forma de coma.

En cap dels camps estudiats, va ser possible d'observar cossos de Birbeck ni tampoc inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques.

RESUM DELS RESULTATS

Per tal d'agilitzar i facilitar la lectura d'aquesta tesi, en aquest apartat farem un petit resum de les dades obtingudes i que han estat àmpliament analitzades en el capítol dels resultats,.

Comencem analitzant el resum dels resultats clínics.

RESUM DELS RESULTATS CLÍNICS:

Potser el que més crida l'atenció d'aquests resultats, és la **similitut clínica que hi ha entre les diferents lesions aïllades de cada tipus d'histiocitopatia estudiada.**

És a dir, si agafem una lesió inicial de XGJ encara no xantomitzada i una lesió clàssica de HEG o de HCB, o fins i tot de XP, ens podrem trobar amb que no hi ha cap tipus de diferència. Totes elles són lesions papuloses, inicialment rosades i poc grogues, de mitjana solen tenir un diàmetre similar, i el temps d'evolució és també molt semblant amb variacions discretes.

Pel que fa a la **distribució de sexes, no hem trobat cap tipus de diferència significativa** (vegeu taula III pag. 54).

Vistes globalment, el **nombre de lesions varia discretament però tampoc no hi ha cap tipus de diferència significativa**: les xifres varien des d'una sola lesió a més de 100 elements.

El **color de les lesions és principalment groc a totes les histiocitosis estudiades.** Potser en els casos de HEG o de HCB les lesions són més rosades i menys grogues, però això també passa en les lesions inicials dels XGJ i dels XP, i per tant aquest fet no ajuda a diferenciar-les.

El **tipus de lesió també és pot considerar igual** des d'un punt de vista estadístic. En alguns casos predominen les màcules i en altres les pàpules i fins hi tot es pot arribar a parlar de nòduls en alguns XGJ, però en tota la patologia estudiada podem dir que **les lesions elementals primeres són màculo-pàpules.**

La distribució de les lesions, és potser el fet més diferencial si s'analitza juntament amb el número de lesions. De totes maneres no hi ha diferències evidents entre la distribució de les lesions, ja que aquestes es localitzen predominantment al cap i al tronc.

El temps d'evolució de les lesions, ha estat potser la dada clínica més difícil d'estudiar, ja que molts malalts s'han perdut en el seguiment i altres s'han curat sense deixar cap senyal ni a la pell ni a la memòria dels malalts. Però en general podem afirmar que **totes les lesions varen desaparèixer en un temps variable entre els 3 mesos y els 9 anys.**

Atenent-nos a aquests resultats clínics, hem cregut oportú de crear un denominador que permetes agrupar les quatre formes aquí estudiades sota un nom comú: **Histiocitosis màculo-papuloses autoressolutives.**



RESUM DELS RESULTATS HISTOLÒGICS:

Resumint podem dir que les dades obtingudes de l'estudi cec de les seccions histològiques han demostrat que **la majoria de casos de HCB presenten uns patrons de proliferació totalment superposables als de la HEG.**

En canvi, en el patró papilar de la HCB, el tipus d'infiltrat era molt semblant i pràcticament indistingible del tipus d'infiltrat observat en les formes inicials micronodulars de XGJ quan encara no eren xantomitzades.

De fet, només les lesions clínicament madures, normalment úniques, ja xantomitzades de XGJ, i els casos de XP poden ser fàcilment diferenciats de la HCB o de la HEG.

Les típiques lesions histològiques del XP presentaven els clàssics histiòcits escumosos amb el nucli ben centrat totalment diferents del histiòcits presents en els infiltrats de les HCB.

Així doncs i atenent-nos als patrons de proliferació histiocitària, la HCB presenta caràcters histològics sobreposables a la HEG i al XGJ.

RESUM DELS RESULTATS IMMUNOHISTOQUÍMICS:

Els resultats immunohistoquímics ens porten a afirmar que no hi ha cap tipus de marcador dels utilitzats que ens permeti diferenciar els quadres histiocitaris estudiats (formes d'HCNL) en aquesta Tesi.

Per altra banda i analitzant globalment els resultats, podem afirmar que amb les catepsines hem obtingut una nova arma de valuós poder diagnòstic per diferenciar les formes de HCL (Catepsines E i D positives) de les HCNL (Catepsina D positiva i Catepsina E negativa) i que podrà ser utilitzada a pràctica diagnòstica rutinaria.

RESUM DELS RESULTATS ULTRAESTRUCTURALS:

Els nostres resultats ens demostren que mitjançant l'ultraestructura no es pot arribar a un diagnòstic diferencial entre les formes histiocitàries aquí estudiades, ja que els marcadors considerats característics per algunes d'elles quan inicialment van ser descrites, han estat també observats en altres formes.

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ CLÍNICA

En aquest apartat discutirem els resultats obtinguts en aquest estudi, valorant sobretot les diferències obtingudes entre les formes histiocitàries estudiades. Comentarem també altres publicacions, i enfocarem les conclusions que seràn aprofundides en l'últim capítol.

• XANTOGRANULOMA JUVENIL

Tal i com hem pogut veure en l'apartat dels resultats, el XGJ constituïex la HCNL més freqüent en la infància. De fet, en els últims vint anys hem tingut la oportunitat d'observar 109 nens amb XGJ, 66 amb la **forma micronodular** (61%) i 43 amb la **forma macronodular** (39%). Les lesions en ambdues formes de XGJ consistien en nòduls solitaris o múltiples (en nombre molt variable, de 1 a més de 100) que inicialment es presentaven amb un color vermell-marronós i que ràpidament canviava cap a un tò més groguenc. Les lesions eren normalment asimptomàtiques i desapareixien en 3-6 anys.

La majoria de lesions úniques varen ser extirpades per a fer el diagnòstic i d'aquests casos no en podem treure un seguiment clar. Alguns pacients tampoc no tornaren a control i per tant no va ser possible d'establir-ne l'evolució. Podem dir, examinant tots els casos en el que el seguiment fou complet (49 casos), que el temps d'evolució de les lesions és molt variable oscilant de 7m a 6 anys amb una mitjana de 4 anys.

En cap dels casos estudiats vàrem observar afectació mucosa.

Tots els casos eren totalment asimptomàtics i les lesions inicials al

guarir deixaven una màcula hiper o hipopigmentada que resolia en alguns mesos.

Del que hi ha escrit a la literatura es pot deduir que en un gran percentatge de casos les lesions comencen abans del 9è mes de vida. En els nostres casos vàrem trobar 51 nens (un 48%), amb lesions abans del 9è mes de vida.

Revisant la literatura existent (38,43,59) ens trobem en que un 30% dels casos es presenten amb lesions congènites. En els nostres casos només vàrem trobar-ne un 6% (7 nens).

En la nostra casuística d'aquests vint anys hem tingut l'oportunitat d'observar 4 casos de XGJ molt especials. Una **forma fatal de XGJ**; una **forma mixta de XGJ**, en la que la mateixa pacient presentava la simultانيتat de lesions micronodulars i macronodulars; un cas molt particular que vàrem anomenar "**clustered XGJ**" o XGJ agrupat o "en plaque", en el que la petita pacient presentava un grup de XGJ agrupats al clatell, sense cap altre XGJ al cos. Un "**XGJ gegant amb nas de Cyrano**" que consistia en una lesió congènita a la punta del nas (154).

La "forma fatal de XGJ" va ser molt interessant: tot i que les lesions eren típiques de XGJ des d'un punt de vista histològic i ultraestructural, l'aspecte clínic del pacient (gran quantitat de nòduls que el desfiguraven, amb perfil lipídic aixecat, anèmia i plaquetopènia de causa desconeguda, i una hipertensió endocranial que el portà a la mort) no apuntaven cap a un XGJ "clàssic". Aquest cas demostra una vegada més la complexitat de les histiocitopaties.

De la literatura es pot deduir que un 20% de nens amb XGJ presenten una història familiar de neurofibromatosi (NF) o que, com a mínim, tenen algunes taques café-au-lait (TCL) aïllades sense tenir

una NF evident (64-66). De tots els nostres casos, només 5 nens (4'5%) tenien TCL, i d'ells un presentava una forma de NF de tipus I (NF-1). En cap d'ells però, no hi havia història familiar de NF.

La leucèmia mieloide crònica (LMC) es pot trobar associada en un 25% aprox. dels nens amb XGJ i NF. En la meitat d'aquests casos l'erupció cutània precedeix o es concomitant al desordre hematològic (55-57). L'associació de LMC amb XGJ en absència de NF és excepcional.

Es però interessant de constatar que TCL amb història familiar de NF es poden trobar en un 7% de les persones amb LMC an absència de XGJ associats (67-69).

Tot i que el tant per cent dels pacients amb TCL i XGJ que desenvoluparan una LMC és baix, la literatura recomana controls periòdics incluint una hematoquímica, una fórmula i una sang perifèrica durant els primers dos anys després de l'aparició dels XGJ, període que sembla ser el de major risc per a desenvolupar la leucosi.

La manifestació extracutània més freqüent del XGJ són els xantogranulomes oculars (49,54-57,59,64-69,156,157). Aquestes lesions típicament afecten l'iris i el cos ciliar, són quasi sempre unilaterals i poden ser enormement vascularitzades. El gran risc d'aquestes lesions recau en eventuais hemorràgies a la cambra anterior de l'ull (*hyphema*) amb el resultat glaucoma que pot portar a la ceguesa del pacient. Aquestes manifestacions oculars agudes del XGJ esdevenen típicament durant el primer any de vida, en pacients amb o sense lesions cutànies.

Xantogranulomes epibulbars (corneals, conjuntivals i esclerals) així com xantogranulomes de l'os orbitari amb proptosi de l'ull, són

manifestacions oculars del XGJ molt més rares dins del primer any de vida. La retina i l'uvea posterior no s'afecten quasi mai.

Una manifestació extracutània del XGJ en la seva variant papulosa, rara però greu, és l'afectació del sistema nerviós central, amb la presència de múltiples lesions que ocupen espai i que es poden fàcilment observar amb una tomografia axial computeritzada (60-62).

Clínicament aquestes lesions es poden presentar amb una diabetis insípida, convulsions, sufusions subduralis recurrents o fins i tot amb una ataxia cerebellar. Recentment ha estat descrit un cas en el que la primera manifestació de l'afectació del sistema nerviós central va ser una pèrdua de memòria cavalcant (63).

Les lesions a nivell del sistema nerviós central són poc sensibles a cap tipus de tractament i en alguns casos els pacients han arribat a l'èxitus (62), com en un dels casos viscut a la nostra clínica i ja publicat anteriorment. No se sap segur si les lesions descrites com a XGJ a nivell del sistema nerviós central són realment XGJ o bé malformacions associades a una NF.

L'associació de XG amb la malaltia de Nieman-Pick ha estat descrita (158), però probablement respòn a una associació casual.

Una altra peculiar associació descrita del XGJ, és amb el xantoma plà. De fet, Gibert i cols (159), descriuen un cas en el que les dues lesions coexisteixen. Aquests autors hipotitzen que poden ser provocades pel mateix mecanisme etiopatogènic.

El XGJ pot també afectar una gran diversitat d'òrgans i teixits (160-161), entre ells els més freqüents són (vegeu taula I a la pàg. 22):

músculs, periosti, pericardi, pulmons, fetge, melsa, testicles, glàndules salivals.

A la literatura la majoria de casos amb afectació sistèmica són de tipus nodular, mentre que els casos amb afectació ocular eren normalment papulosos. Aquestes lesions viscerals o sistèmiques normalment són del tot asimptomàtiques i es descobreixen casualment en l'estudi rutinari dels pacients ingressats. Es per això que la literatura aconsella de fer un *screening* general a tots els malalts amb formes macronodulars i un estudi ocular en aquells amb formes micronodulars (43,44,59). En els nostres casos aquesta afectació visceral només l'hem trobada en un pacient que presentava una infiltració xantogranulomatosa a nivell testicular. Degut a aquesta baixa incidència d'afectació visceral que nosaltres hem comprovat, hem deixat d'aplicar tècniques invasives per a l'estudi d'aquests nens que només excepcionalment tenen lesions viscerals, i que per altra banda són intractables.

De fet, dels nostres casos amb XGJ nodular, només un d'ells presentava una afectació sistèmica (la forma testicular) i de les formes micronodulars dos varen tenir una afectació ocular.

Le cèl.lules de Touton no són específiques del XGJ i es poden trobar en altres patologies, com en el dermatofibroma (provablement una altra variant d'histiocitosi no X) i en el xantogranuloma necrobiòtic. Però cal recordar que per fer el diagnòstic histològic de XGJ no cal trobar les cèl.lules de Touton i que aquestes no són tampoc necessàries per confirmar un dermatofibroma o un xantogranuloma necrobiòtic.

Les lesions molt velles de XGJ, extremadament riques en cèl.lules de Touton, es poden confondre també des d'un punt de vista histopatològic amb les lesions del xantoma disseminat, amb les del xantoma papulós, així com amb les de altres xantomatosis cutànies eruptives normolipèmiques (162) i amb el xantogranuloma múltiple de cèl.lules indeterminades (163).

En el xantoma papulós normalment no es troba l'infiltrat inflamatori que es pot trobar en les XGJ, però si la fase del XGJ és prou avançada aquestes dues lesions seràn del tot indistingibles.

Tant les lesions de les xantomatosis cutànies eruptives normolipèmiques (162) com les del xantogranuloma múltiple de cèl.lules indeterminades (163) mostren canvis histològics idèntics als del XGJ mirant seccions exclusivament tenyides amb hematoxilina i eosina.

La presència de gotes lipídiques a dins de les cèl.lules endotelials mitjançant el microscopi electrònic, ajuden a fer el diagnòstic de xantomatosis hiperlipidèmica (164).

El cas descrit per Fowler sota el títol de "*cutaneous non-X histiocytosis*" (163) representa un bon exemple del que es tendeix a anomenar xantogranulomes múltiples de cèl.lules indeterminades o histiocitosis indeterminada, pel fet de que presenta una positivitat al OKT6 (propi de les HCL) però, en canvi, no presenta els típics grànuls de Birbeck al ME (que confirmarien el diagnòstic de HCL), el que ens demostra fins a quin punt arriba a ser enrabassat el camp de les histiocitosis.

El XGJ és considerat el principal tipus de HCNL i com a tal, hauria de ser per força benigne. Però tal i com ja hem vist anteriorment s'ha

descriu sovint associat a infiltracions oculars que de vegades porten a la ceguesa del pacient, a infiltracions testiculars, amb esterilitat secundària permanent, a infiltracions hepàtiques, pulmonars i de molts altres òrgans. Si considerem aquestes malalties infiltratives, proliferatives, però no neoplàstiques, ¿és just considerar al XGJ una de les histiocitopaties més benignes?. O millor dit, és que tots els XGJ es comporten de la mateixa manera? O és que potser no són una única malaltia?. S'han descrit des de XGJ gegants, passant per altres de micronodulars molt petits i difusos, fins a lesions úniques de pocs mil·límetres.

Al 1991 Shapiro i col.laboradors (165) descriuen 17 casos de XGJ sense cèl.lules de Touton. Fins aquell moment la major part dels estudiosos i els propis autors així ho confessen, creien que el diagnòstic de XGJ es basava en la presència d'aquestes famoses cèl.lules. Aquests 17 casos (tots en edat molt jove) no tenien cèl.lules de Touton però els autors consideraven que tan mateix es tractaven de XGJ. Per a fer aquest diagnòstic els autors es basaren en els tres criteris següents:

1- "Aquests 17 casos compartien algunes característiques histològiques amb les descrites en els XGJ" tot i no presentar cèl.lules de Touton (criteri fonamental en el diagnòstic de XGJ). Des del nostre punt de vista, els altres aspectes histològics els poden fer del tot indistingibles d'altres histiocitopaties.

2- "Clínicament semblaven idèntiques a les del XGJ" . Ja hem vist que clínicament el XGJ pot semblar moltes entitats patològiques diferents.

3- "En la meitat dels casos en que es va poder seguir l'evolució, la

lesió va desaparèixer espontàniament, tal com fan els XGJ" . Però com de fet fan totes les anomenades HCNL.

Aquests autors proposen de crear una nova variant de XGJ sense o amb poques cèl.lules xantomitzades ni cèl.lules de Touton i amb més mitosis del que és habitual en els XGJ.

Podria ser que tractant-se de lesions en pacients molt joves, encara no haguéssin tingut temps de xantomitzar. Potser hi havia més mitosis perquè eren lesions inicials. Shapiro i cols (165) no varen trobar cap mitosi atípica.

Un any després, el Dr. Andersen de Nova York, (166) va descriure una altra variant de XGJ que era positiva per a un dels coneguts marcadors de la HCL, el CD1 (OKT6). En la discussió comenten el treball de Wood del 1985 (167) i pretenen que el seu cas no ha de ser inclòs dins del grup de les "proliferacions de cèl.lules indeterminades" descrites per Wood.

Wood en el seu treball (167), descriu que hi ha histiocitosis que no són ni HCL ni HCNL sinò que cal que siguin considerades indeterminades. Andersen rebut, que ell n'ha trovat altres que tampoc no son ni HCL ni HCNL però que creu que difereixen de les de Wood i que per tant no son "indeterminades". Andersen per demostrar la seva hipòtesi, presenta un altre cas de la literatura que creu igual al seu: Kolde i Brocker (168) van descriure un XGJ que era OKT6 positiu, però no tenia grànuls de Birbeck i va ser classificat com una histiocitosi de cèl.lules indeterminades. Andersen, no satisfet, opina que havien d'haver fet l'S100 que hauria estat negatiu i aquell cas s'assemblaria més al seu.

Molt recentment un equip francès (169) descriu un altre cas de XGJ sense cèl.lules gegants ni de Touton. Es tractava també d'un nen molt petit (4 mesos) i creuen que és molt important de fer el diagnòstic diferencial amb la forma autoressolutiva de Hashimoto-Pritzker. Perquè, tal i com va demostrar en un treball anterior el grup de Cambazard (170), en la forma autoresolutiva de Hashimoto-Pritzker les cèl.lules proliferants son CD1a i S-100 positives i per tant aquests autors (170) afirmen que són proliferacions del sistema de les cèl.lules de Langerhans. Claudy i cols (169), però, confirmen que alguns XGJ poden tenir positivitat per l'S-100 i consideren que aquest fet és "casual". Aquests autors, proposen un nou anticòs, el HAM56, que consideren molt més específic per a proliferacions histiocitàries, i que pot ser molt útil, segons ells, per a diferenciar aquestes formes atípiques.

• XANTOMA PAPULÓS

Fins al 1990 només hi havia descrits casos de XP a l'adult (113). Potser la principal diferència trobada en els 16 casos estudiats, és que al nen, al contrari que a l'adult, el XP es comporta com una xantomatosi auto-resolutiva.

El diagnòstic diferencial més important és amb la forma micronodular de xantogranuloma juvenil que des del nostre punt de vista és clínicament totalment indistingible. En totes dues malalties (XGJ i XP) les lesions inicials són una o poques, rosades o grogues i normalment papuloses. En totes dues histiocitosis les lesions duren alguns anys i desapareixen totes soles. Però només les lesions del XP deixaran, en alguns casos, cicatrius anetodèrmiques.

L'afectació ocular del XP no ha sigut mai descrita, essent també molt infreqüent en la forma micronodular del XGJ (2 casos dels 109 nostres). Tampoc l'associació de taques de cafè amb llet amb el XP no ha estat descrita (nosaltres en tenim un cas molt recent encara no publicat).

El diagnòstic de XP es pot confirmar histològicament per l'absència d'una fase histiocitària pura, per la presència de cèl.lules inflamatòries i per l'escàs nombre de cèl.lules de Touton. Sanchez considera que el ferro pot ser útil per diferenciar el XP del XGJ. Per a ell, seria positiu en el primer, i negatiu en el segon. L'experiència de la nostra clínica no ens ha portat a les mateixes observacions.

El XP es diferencia del XD perquè en el XP les pàpules no tendeixen a unir-se en plaques i no es tornen de color marronós, els plecs no

s'afecten mai en el XP, i tampoc no hi ha diabetis insípida com es pot veure en el 40% de casos de XD (37).

El XP pot ser de vegades difícil de diferenciar clínicament de les lesions xantomitzades que es poden veure en la forma crònica progressiva de HCL (13,145). De totes maneres, tant la localització de les lesions, com l'absència d'afectació òssia i de diabetis insípida, i les diferents troballes immunohistoquímiques permeten diferenciar entre una forma i l'altra. Efectivament, mitjançant aquesta tesi, hem pogut demostrar que l'ús de les Catepsines pot ser fonamental pel que fa al diagnòstic diferencial entre aquestes formes de XP i de HCL. En el XP trobariem una positivitat per a la catepsina D i una negativitat per la E, juntament amb una negativitat de la proteïna S-100 i del CD1a; en canvi, a les HCL trobariem una catepsina E positiva, una D dèbilment positiva, i un CD1a i una proteïna S-100 intensament positives.

Es molt fàcil diferenciar histològicament el XP de la HEG i de la HCB, ja que aquestes dues últimes no tenen (quasi mai) cèl.lules que contenen lípids al seu interior.

• HISTIOCIITOSI CEFÀLICA BENIGNA

Quan el *Prof. Gianotti* va descriure la HCB (131) donà uns criteris per fer el diagnòstic que són els que segueixen:

- 1- Aparició durant els primers tres anys de vida
- 2- Localització principalment al cap, sense afectació de mucoses, ni de palmells ni plantes, ni de cap òrgan intern.
- 3- Regressió espontània durant l'infantesa sense deixar cicatrius.
- 4- Infiltrat monomorf que és S100 i OKT6 negatiu, localitzat en el derma papilar, i sense presència de lípids dins de les cèl.lules en cap estadi d'evolució de la malaltia.

Ultraestructuralment era important la presència de les "*coated vesicles*" en tots els histiòcits, els quals contenen també en un nombre variable (de 5 a 30%) cossos en forma de coma.

En l'article original els mateixos autors ja reconeixen que els cossos en forma de coma no són patognomònics de la malaltia com s'havia pensat inicialment (13) sinó que es poden veure en multitud d'altres histiocitosis, com ara a la histiocitosis del sinus amb limfadenopatia massiva, en les LCH (70), en el reticulohistiocitoma congènit autoresolutiu (171), en el xantogranuloma juvenil (70,73,74,172), en el limfoma (133,173), en el xantoma disseminat (70), i també en l'histiocitoma eruptiu generalitzat (174).

Per a diferenciar la forma micronodular del xantogranuloma juvenil de la HCB, els autors observaren que en el primer les lesions es troben en tot el cos (també ho hem trobat en casos de HCB i en

canvi hem vist alguns casos de forma micronodular de XGJ exclusivament localitzats al cap). Alguns casos de XGJ presentaven afectació ocular (nosaltres l'hem trobada només dues vegades, per tant no és útil per a fer el diagnòstic diferencial), i a l'histologia sempre es veien les típiques cèl.lules de Touton i la xantomització, del tot absent en la HCB. De fet, tal i com han suggerit els nostres estudis (58), la HCB podria ser una forma abortiva de XGJ que no arriba a xantomitzar. Altres autors (175) també consideren al XGJ i la HCB entitats estretament relacionades.

Per a fer el diagnòstic diferencial amb les pàpules de la HCL és important de valorar la localització sobretot al cuir cabellut i al tronc, l'afectació visceral, la immunohistoquímica i la presència o no dels grànuls de Birbeck.

El diagnòstic diferencial entre la HCB i la HEG pot suposar alguns problemes, tal i com ja va ser suggerit pels propis autors quan van descriure la malaltia. Gianotti i col.laboradors en la primera observació van utilitzar una sèria de criteris per a diferenciar-la de la HEG, seguint l'exemple de Winkelmann en el seu article original de la HEG de l'any 1963 (143)). Aquests criteris actualment podrien ser posats en dubte:

1- la diferent distribució de les lesions; 2- la possible afectació de les mucoses en la HEG; 3- l'absència de lesions purament maculars en la HEG; 4- l'inici d'aquesta malaltia quasi sempre en adults i 5- les diferents troballes en la HCB al ME (no tenen *coated vesicles* ni cossos en forma de coma (exceptuant alguns casos com el de Ferrando et al (148)), però tenen cossos laminats).

El **primer criteri** de Gianotti, és a dir, la **diferent distribució** de les lesions a la HCB en la que s'hauria d'afectar exclusivament al cap i en la HEG que afectaria sobretot el tronc, potser no s'ajusta prou a la realitat, perquè molts casos de HCB, si bé comencen pel cap (148), progressivament es poden estendre al cos. De fet 9 dels 13 casos originals de HCB tenien a més a més de l'afectació del pol cefàlic també afectació d'altres parts del cos, i en 7 d'ells l'erupció arribava fins i tot a les cames.

És també molt interessant de destacar que dels nostres 7 casos de HEG, 5 d'ells (71%) tenien afectació del pol cefàlic. Són dades que demostren que aquest criteri no és prou estricte.

És també molt interessant de recordar el cas descrit per Aliaga i cols (147) en el que un cas de HCB acaba evolucionant vers una forma de HEG. Des del nostre punt de vista la HCB pot representar només una forma localitzada de HEG.

El **segon criteri** no s'ha confirmat mai, ja que **no hi ha publicat cap cas de nen amb HEG i afectació mucosa**.

En el **tercer criteri** l'autor es basava en una observació meticulosa dels pacients, que el va portar a suposar que **les lesions en la HCB podien ja d'inici ser maculars**, totalment planes i sense cos, mentres que aquest fet no es veia mai, si més no inicialment, a la HEG. El seguiment dels pacients ens porta a creure que aquestes fases interpretades per Gianotti com a fases inicials maculars, basant-se en la història clínica referida pels familiars, poden ser perfectament fases residuals d'un procés papulós anterior poc evident o poc cridaner.

El **quart criteri** és purament estadístic i segons la nostra opinió, poc relevant. És interessant d'assenyalar la publicació de Ferrando i cols (148) on descriuen un cas típic de HEG en un adult, en el que les lesions van començar a nivell de la cara, la qual cosa els va fer pensar en primera instància en la primera *forma de HCB de l'adult* descrita.

El **cinquè criteri**, el criteri ultraestructural, va ser desmentit pel mateix Gianotti juntament amb Caputo no gaires anys més tard (13).

Creiem doncs que cap dels cinc criteris proposats inicialment pels autors en descriure la HCB permeten diferenciar-la de la HEG, i que per tant aquestes dues formes clíniques són en realitat una única entitat que entra a formar part juntament amb el xantogranuloma juvenil i amb el xantoma papulós del grup de les **histiocitosis màculo-papuloses autoressolutives**.

• HISTIOCITOMA ERUPTIU GENERALITZAT

Aquesta entitat va ser descrita inicialment per Winkelmann i Muller sota el nom de *Generalized Eruptive Histiocytoma* l'any 1963 (143) i des d'aleshores s'han publicat algunes dotzenes de casos (39,145,146,150,152,176-181). Normalment es considera al GEH com una HCNL no lipiditzant o no xantomatosa. Fins ara no s'ha trobat una relació entre aquesta entitat i el dermatofibroma solitari o histiocitoma fibrós (182). Alguns autors però, l'han relacionada amb la HCL clàssica (176), amb histiocitosis de cèl.lules indeterminades (150), i amb HCNL xantomitzades com el xantoma disseminat (40) o la reticulohistocitosis multicèntrica (183,184).

Els criteris diagnòstics establerts per l'article original de Winkelmann i Muller (143) eren els següents:

- 1- Presència de múltiples lesions, disseminades, relativament simètriques, distribuïdes principalment al tronc i a la part proximal de les extremitats, i rarament (només en adults) afectació mucosa.
- 2- Peculiar color de les pàpules variant del rosa al blau-vermellós i sense tendència a la confluència.
- 3- Desenvolupament progressiu de noves lesions, sense historia de traumatisme previ.
- 4- Ressolució espontània de les lesions, deixant hiperpigmentacions residuals transitòries o portant a una completa desaparició de les mateixes.
- 5- Aspecte histològic benigne caracteritzat per la presència de cèl.lules histiocitàries mononucleades.

Aquests criteris, que semblaven prou clars i estrictes quan es van descriure, han resultat difícilment aplicables en nombrosos casos (40,150,176,182-184) ja que, tal i com suggereixen els nostres estudis, moltes vegades aquestes síndromes no són pures, és a dir, que existeix una sobreposició entre elles.

Els casos estudiats de HEG presentaven una erupció assintomàtica distribuïda per tot el cos formada per petites pàpules rogenques. Les mucoses, palmells i plantes i les vísceres no estaven afectades. Les lesions regredien espontàniament en pocs mesos deixant cicatrius mínimes, però noves lesions apareixien constantment, tal i com succeeix també a la HCB, al XP o al XGJ difús micronodular.

Algunes d'aquestes lesions es xantomitzaven i per tant podien recordar encara més als casos ja xantomitzats d'inici, com el XP o els que ho fan més posteriorment, com els de XGJ. No es van demostrar alteracions en cap dels exàmens de laboratori. El desenvolupament físic i mental dels nens era totalment normal.

Els nostres casos de HEG difereixen dels descrits en l'adult en que en els nens les lesions no són simètriques, no afecten les mucoses, i algunes de les pàpules xantomitzen.

Quan Caputo i cols. varen revisar i publicar la casuística de la seva clínica l'any 1981 (152), ja varen posar dins del diagnòstic diferencial d'aquesta patologia al XGJ i al XP; segons els mateixos autors, aquestes dues histiocitosis es podrien descartar clínicament pel color de les lesions i histològicament per la presència de cèl·lules xantomitzades i de Touton.

La histiocitosi del Sinus amb limfadenopatia massiva és fàcil de

descartar per l'absència de l'adenopatia cervical, de febre i de la VSG elevada acompanyada de leucocitosi i d'hipergammaglobulinèmia policlonal.

Una urticària pigmentosa també és fàcil de distingir pel *signe de Darier* que urtica les lesions després del gratament.

Alguns autors (181) consideren que l'HGE pot ser difícil de diferenciar d'una forma difusa de molluscum contagiosum, ja que algunes lesions en la HGE poden ser discretament umbilicades.

La HCB pot representar segons Caputo (152) l'únic problema de diagnòstic diferencial, ja que histològicament hi ha una gran similitud amb la HEG.

La localització de les lesions al cap i coll, l'afectació exclusiva de nens, i alguns aspectes histològics podrien diferenciar una forma de l'altra, però tal i com s'ha discutit en l'apartat de discussió de la HCB (pàg. 123) aquests paràmetres de localització, d'edat i histològics no són suficients per a poder distingir aquestes dues formes histiocitàries.

En conclusió les nostres observacions confirmen que la HEG no només afecta adults i que en els nens les lesions es poden xantomitzar i acostumen a ser asimètriques. La presència des del principi de lesions xantomitzades en una histiocitosi no-lipídica pot ser senzillament un primer estadi en el curs normal de la malaltia en nens o pot demostrar que la HEG és la forma primitiva d'altres HCNL més desenvolupades, com el xantogranuloma juvenil, el xantoma papulós i el reticulohistiocitoma multicèntric, fet ja suggerit pel mateix Winkelmann al 1981. (12,38)

Les HCNL cutànies són unes síndromes poc freqüents, de classificació extremadament difícil, degut a que tots els criteris descrits o pregonats, tant clínics, histològics, ultraestructurals i immunohistoquímics, no són absoluts (39).

Cada vegada que a la literatura o en la pràctica diària ens trobem amb un cas que no compleix tots els criteris establerts, ens plantejem la possibilitat de parlar d'una nova entitat (185-187) o de descriure el cas com una "variant" d'alguna de les HCNL descrites fins al moment, tot i que no s'hi adapti del tot. Un bon exemple d'això, podria ser l'últim cas d'histiocitosi generalitzada eruptiva descrit l'agost del 1994 (182), en el que els criteris descrits per Winkelmann i Muller l'any 1963 (143) no s'adaptaven completament al cas estudiat, però, essent el tipus de HCNL al que més s'assemblava, i els autors (182) van optar per a classificar-lo com a "*cas únic i particular, amb algunes característiques de HEG*". Aquest cas, juntament amb altres de la literatura (40,150,176,182-184), demostren l'inoperància de la classificació actual, molt rígida i que no s'adapta a la realitat.

Amb això creiem que podem afirmar que lentament augmenta la convicció, de manera universal, de que les HCNL representen un ampli espectre d'entitats i que no són de cap manera malalties ben diferenciables tal i com es varen descriure inicialment.

CASOS CLÍNICS BORDER LINE

CAS CLÍNIC 1

Nen de 18 mesos d'edat, que vingué a l'hospital amb unes pàpules marrons, de poc cos, localitzades al voltant dels ulls i més discretament al front. Ningú al servei va dubtar abans de biopsiar-les que es tractava d'una clàssica HCB. Les tres tècniques (microscopia òptica, electrònica i immunohistoquímica) demostraren la sospita inicial. El nen va tornar a venir al cap de tres mesos, li havien sortit altres pàpules al tronc. Tots els metges van rectificar el diagnòstic a favor d'una HEG que havent començat pel cap, ens havia portat a error. Al cap de 3 mesos va tornar a control. Les lesions s'havien tornat groguenques i havien perdut consistència. Recordàven molt les lesions dels XGJ de tipus micronodular en fase resoluciva. Però aquesta transformació es molt improbable, perquè és sabut que ni la HCB ni la HEG no xantomitzen, per tant, no podia ser que aquelles papules grogues fóssin lesions xantomitzades d'una HEG. Es va tornar a biopsiar al nen. Amb sorpresa es va constatar que la lesió estava plena de cèl.lules de Touton, cèl.lules gegants i d'altres xantomitzades amb clara apariència de XGJ. Com interpretar un error diagnòstic tantes vegades consecutives, a un dels centres amb més experiència en histiocitopaties? És que poster no s'havien aplicat els criteris que hi ha descrits per fer el diagnòstic? O potser aquests criteris no són tant vàlids com semblen i cal acceptar que hi ha lesions inclassificables, i d'altres que passen d'un grup a un l'altre.

CAS CLÍNIC 2

Un cas encara més curiós fou el d'un nen que es va presentar als 2 anys de vida amb unes lesions papuloses groguenques per tot el cos. Es va biopsiar amb dos punchs de 4 mm de diàmetre per fer histologia, immunohistoquímica i ME. Els resultats portaren a afirmar que es tractava d'un clàssic cas de **XP**. Al cap de pocs mesos les lesions canviaren d'aspecte, eren menys grogues i es convertiren clínicament en lesions típiques de **HEG**. El nen va ser biopsiat de nou, i l'aspecte histològic, immunohistoquímic i ultraestructural corresponia a la **HEG** clàssica descrita en tots els tractats. És difícil d'imaginar que el nen hagués tingut les dues malalties, una darrera l'altra. Sembla potser més lògic convenir en que hi ha probablement vies de pas entre una i l'altra. En aquest cas el procés és més complexe, perquè es va passar d'una forma xantomitzada a una forma no xantomitzada, cosa que sembla (seguint l'evolució lògica de les histiocitopaties) molt més infreqüent que el pas lògic (de forma no xantomitzada a forma xantomitzada), ja descrit per Winkelmann (26). Aquest cas podria confirmar la possibilitat apuntada en aquesta tesi que algun tipus de **HCNL**, com ara la **HCB**, pot correspondre a una forma abortiva de **HCNL**, que no arriba a xantomitzar mai. És a dir, el procés d'evolució lògic de forma no xantomitzada a xantomitzada no cal que es compleixi sempre, tal com demostra aquest cas clínic.

Aquests dos casos no són els únics. A la literatura hi ha descrits altres casos border-line o no classificables dins dels canons pre-establerts (40,150,176,182-184).

Discussió de l'estudi histològic

En aquest estudi, s'han estudiat amb mètode "cec" sense tenir notícies clíniques, 54 biòpsies de HCNL. En veure que histològicament era impossible de diferenciar una forma de l'altra si no es disposava de dades clíniques, vàrem intentar unificar les biòpsies per "patrons" de proliferació. Així doncs, es vàren definir tres tipus de patrons histològics de proliferació histiocitària:

- **patró papilar**
- **patró difús**
- **patró liquenoide**

Com es veurà més endavant, alguns d'aquests patrons corresponien més freqüentment a algunes de les formes d'histiocitosis estudiades, però tampoc no ens permeten diferenciar-les histològicament.

Les dades obtingudes de l'estudi cec de les seccions histològiques han demostrat que **la majoria de casos de HCB presenten uns patrons de proliferació totalment superposables als de la HEG**. D'acord amb estudis precedents (146,155,188) les formes histològiques que nosaltres hem anomenat difuses o liquenoides de la HCB eren absolutament impossibles de diferenciar de les mateixes formes (patrons) histològiques de la HEG.

En canvi, en el patró papilar de la HCB el tipus d'infiltrat era molt semblant i pràcticament indistingible del tipus d'infiltrat observat en les formes inicials micronodulars de XGJ quan encara no eren xantomitzades. Només en el patró liquenoide del XGJ, i mitjançant l'estudi de seccions seriades, en alguns casos apareixien les típiques cèl.lules de Touton que ens permetien fer el diagnòstic i de diferenciar aquestes formes de XGJ de les d'una HCB.

De fet, només les lesions clínicament madures, normalment úniques i ja xantomitzades de XGJ, i els casos de XP poden ser fàcilment diferenciats de la HCB o de la HEG. Els XGJ madurs presenten un infiltrat quasi granulomatós plè de cèl.lules xantomitzades, de cèl.lules gegants de cos estrany, i de cèl.lules de Touton, juntament a múltiples histiòcits, limfòcits i eosinòfils distribuïts de manera difusa en el derma mitjà i fons. Les típiques lesions histològiques del XP presentaven els clàssics histiòcits escumosos amb el nucli ben centrat totalment diferents del histiòcits presents als infiltrats de les HCB.

Atenent-nos als patrons de proliferació histiocitària, la HCB presenta caràcters histològics sobreposables a la HEG i al XGJ. Les lesions difuses de HCB poden ser considerades equivalents a les formes clíniques localitzades de HEG, que han començat pel cap i que potser després s'estendran per tot el cos, tal i com hem vist en alguns casos clínics presentats anteriorment. Per altra banda els patrons papilars del XGJ en les seves formes inicials micronodulars no xantomitzades són del tot superposables a les formes papilars de la HCB. Així doncs, la HCB de patró papilar pot ser interpretada com una fase abortiva de XGJ que no té temps de xantomitzar, ja que no hi ha cap treball a la literatura que demostrï que formes de HCB han progressat a formes de XGJ.

Tot i que hi ha formes histiocitàries que d'alguna manera es poden associar a un tipus de patró concret, com per exemple la HCB normalment s'associa al patró papilar, aquesta diferenciació no ens ha permès de cap manera d'establir uns criteris que orientéssin vers una diferenciació purament histològica de les formes histiocitàries estudiades. L'única excepció en va ser el XP, que presentava, en les seves formes clàssiques, un tipus d'infiltrat que el feia del tot característic, tot i que també hi havia casos en els que era del tot impossible de diferenciar de lesions velles, ja molt madures, de XGJ.

Discussió de l'estudi Immunohistoquímic

Mitjançant les tècniques de la citoquímica aplicades hem intentat de trobar algun marcador que permetés diferenciar aquestes quatre formes histiocitàries. Previament Ferrando i cols en diversos treballs (189-192) intentàren trobar mitjançant l'estudi cromatogràfic, o mitjançant estudis ultraestructurals diferències en els diferents tipus de xantohistiocitosis. Tant Ferrando en els seus estudis (que el portaren a escriure la seva tesi doctoral) (192) com nosaltres mitjançant aquesta Tesi, hem arribat a la mateixa conclusió: ni amb tècniques histològiques, ultraestructurals, cromatogràfiques ni immunohistoquímiques no hi ha diferències significatives entre els diferents tipus d'histiocitosis xantomitzades.

La molècula **CD1a**, membre de la família d'antígens del CD1 és una glicoproteïna de superfície cel.lular relacionada amb la classe I del complex major d'histocompatibilitat (193-195). Es troba en els timòcits corticals (195,196-198), en les cèl.lules de Langerhans (195,199-201) i en les cèl.lules reticulades dendrítiques (201-204). Per tant, els anticossos monoclonals d'un clon de CD1a són útils per al diagnòstic de les HCL (204-206), ja que reconeixen les cèl.lules de Langerhans proliferants, i per a la classificació dels timomes (196) i de les neoplasies originades de precursors de la línia T (197,198,207).

La possibilitat d'utilitzar aquest nou clon del CD1a que **funciona en teixits fixats en formalina i inclusos en parafina** (208) (fins ara només era possible d'utilitzar-lo en teixits congelats, no sempre disponibles) ens ajuda enormement en el diagnòstic diferencial entre les formes de HCL (en les que el CD1a és positiu), i les formes de HCNL (CD1a

negatives).

El diagnòstic morfològic de HCL es basa en el reconèixer mitjançant la microscopia electrònica la presència de grànuls de Birbeck a l'interior del citoplasma de les cèl.lules de Langerhans i/o en base a un perfil immunohistoquímic típic. El CD1a és un marcador específic de les HCL però fins ara requeria material congelat, no sempre disponible. Tot i que les HCL són S-100 positives (marcador que es pot fer servir en teixits parafinats), aquest marcador moltes vegades no era suficient per a fer el diagnòstic degut a la seva multiexpressió tisular. Els nostres resultats demostren que el nou CD1a, que funciona en teixits parafinats (Mab 010), és com a mínim tant sensible com la proteïna S-100, però molt més específic que aquesta en la demostració de cèl.lules de Langerhans patològiques o normals en teixits fixats en Bouin o Formalina i inclosos en parafina.

Les nostres recerques immunohistoquímiques mitjançant l'ús dels anticossos policlonals de la família de les catepsines i concretament de la catepsina D i de la E, ens han portat a resultats molt interessants.

La catepsina E és una proteïnasa aspàrtica actualment purificada del moll d'os, de la melsa i de l'estómac (209-211). Recentment s'ha demostrat el seu paper fonamental en la processació antigènica mitjançant una línia cel.lular d'un limfoma B (212).

La catepsina D, una altra proteïnasa aspàrtica, ha estat implicada en la processació antigènica pels macròfags (213).

Estudis més recents (211,214,215) han revelat que la catepsina E es troba selectivament concentrada en les cèl.lules presentadores de

l'antígen, i en especial en les cèl.lules de Langerhans. Mitjançant l'ús del microscopi electrònic s'ha pogut veure que aquesta catepsina es troba concretament localitzada a les vesícules endosomials (incluint-hi els grànuls de Birbeck) i en el reticle endoplasmàtic de les cèl.lules de Langerhans. Un alt contingut de Catepsina E ha estat ja trobat en el curs de HCL cutànies (215). Curiosament la mateixa catepsina ha estat trobada en quantitat molt menor en l'equivalent a les cèl.lules de Langerhans a nivell dels nòduls limfàtics, amigdales i melsa (cèl.lules interdigitades reticulars), essent negativa en els macròfags d'aquestes mateixes localitzacions (214,215).

Una explicació per a aquest fet podria ser que **la catepsina E marca principalment les cèl.lules que processen l'antígen** però no aquelles que el presenten. És ben sabut que les cèl.lules de Langerhans a nivell epidèrmic desenvolupen principalment la funció processadora de l'antígen, però que és a nivell limfonodal on normalment presenten l'antígen.

En contrast, la catepsina D s'ha vist expressada ampliament a la majoria de cèl.lules de la línia macrofàgica (213,216,217).

En el nostre estudi immunohistoquímic, hem pogut veure (Taula XIV), que la catepsina D era fortament positiva en totes les HCNL estudiades. Hem pogut estudiar amplament aquest anticòs policlonal, pel fet de que es pot utilitzar sense triptinitzar els teixits i que funciona molt bé en teixits fixats en formalina i/o sol.lució de Bouin.

D'acord amb aquests resultats podem afirmar que en el futur la catepsina D utilitzada en comparació amb la catepsina E, ens permetrà diferenciar aquelles formes precoces d'histiocitosi en les que és difícil de fer un diagnòstic de certesa entre una forma de HCL i una de

HCNL. Així doncs la positivitat per la catepsina D en la majoria de cèl.lules, ens permetrà afirmar que es tracta d'una HCNL. I al contrari, la seva negativitat i la positivitat de la catepsina E, ens donarà el diagnòstic d'una HCL. De tota manera, tal i com veurem més endavant, aquest no és sempre un criteri estricte.

Els marcadors que fins ara hi havia al mercat per a diferenciar les histiocitosis entre HCL i HCNL (S100, Cd1a, etc) , deixaven dubtes moltes vegades. Les catepsines permeten diferenciar els casos dubtosos que fins ara la immunohistoquímica no permetia diferenciar.

El patró immunohistoquímic clàssic, en la Histiocitosis sinusal (HS) de Rosai Dorfman és la positivitat per la proteïna S100 i la negativitat del CD1a, en absència de grànuls de Birbeck. Actualment la HS es pot i cal considerar-la com una forma mixta, ja que expressa les dues catepsines de manera semblant.

En conclusió, podem dir que amb les catepsines hem obtingut una nova arma de gran poder diagnòstic per a diferenciar les formes de HCL (Catepsines E i D positives) de les HCNL (Catepsina D positiva i Catepsina E negativa) que podrà ser utilitzada en la pràctica diagnòstica rutinària.

Cal també recordar que el principal resultat del nostre estudi immunohistoquímic, és que no hi ha cap tipus de marcador dels estudiats que ens permeti diferenciar entre les formes histiocitàries d'HCNL estudiades en aquesta Tesi.

Discussió de l'estudi ultraestructural

L'estudi de la microscopia electrònica en aquesta Tesi ens ha demostrat que molts dels marcadors que d'alguna manera havien estat descrits com a específics per alguns tipus de patologia (com per exemple els cossos en forma de coma en la HCB), es poden també trobar en altres histiocitosis, i per tant no són útils per a fer d'ells un diagnòstic diferencial. Analitzem-ho en detall.

L'exàmen de l'iconografia obtinguda mitjançant el microscopi electrònic ens ha portat a la conclusió que els cossos en forma de coma (*comma-shaped bodies*) i les *coated vesicles* són més freqüents en la HCB, però també es poden trobar en la HEG.

Les unions *desmosoma-like* (Fig. 33) només les hem trobat en els casos de HCB. En les HEG els histiòcits contenien gran quantitat de cossos densos i de cossos laminars. Considerem que aquestes subtileses, no representen diferències de valor entre les dues formes estudiades.

En el XGJ, a part de les vacuoles lipídiques sense membrana (gotes de greix) també es podien observar cossos mieloides, cossos en forma de coma (73,172) i cossos densos-multivesiculars (43,74,75). Al contrari del que s'observa en les xantomatosis hiperlipidèmiques, les cèl.lules endotelials en el XGJ no contenien vacuoles lipídiques.

Tal com han suggerit altres autors (113), estem d'acord en que mitjançant l'ultraestructura no es pot diferenciar el XP d'altres xantomatosis normolipèmiques. Provablement els cossos laminats no poden ser considerats marcadors citoplasmàtics del XP, ja que han

estat descrits també en altres histiocitosis (74).

Així mateix s'ha demostrat que les vesícules "*coated*" o revestides son del tot inespecífiques, ja que es troben en tot tipus d'histiocitosis, i no són altra cosa que petites vesícules provablement provinents del reticle endoplasmàtic.

Tal i com es pot apreciar a les taules de diagnòstic diferencial de les histiocitopaties mitjançant els marcadors citoplasmàtics (pàgs. 145-7), els **cossos en forma de coma** a part de ser trobats en la HCB han estat també vistos en altres patologies ben diferents com en limfomes (133,173), en altres histiocitosis, com ara a la histiocitosi del sinus amb limfoadenopatia massiva, en les LCH (70), en el reticulohistiocitoma congènit autoresolutiu (171), en el xantogranuloma juvenil (70,73,74,172), en el xantoma disseminat (70), i també en l'histiocitoma eruptiu generalitzat (174). Fins ara no els hem pogut veure en el XP, però sembla una dada poc important; les **inclusions pleomòrfiques intracitoplasmàtiques** no han pogut ser trobades en cap dels 4 tipus d'HCNL estudiats i per tant tampoc serveixen per a fer un diagnòstic diferencial de certesa; els **cossos densos i multivesiculars** tot i ser més abundants en la HEG, han estat també trobats en les altres tres formes de HCNL estudiades; els **cossos regularment laminats** només els hem observat en els casos de HGE; els **cossos mieloides** els hem vist en totes quatre formes, tot i que eren lleugerament més abundants en les formes xantomitzades, és a dir, en el XGJ i en el XP; les **gotes de greix**, òbviament, només les hem trobat en les formes xantomitzades XGJ i XP; les **vesícules coated** o vestides, provablement no tenen cap mena d'importància i s'han descrit en totes les HCNL estudiades. Tal i com era d'esperar, cap dels casos de HCNL estudiats no presentava els **grànuls de Birbeck**, que

per altra banda són característics de les HCL.

En conclusió, podem afirmar que mitjançant l'ultraestructura no hem pogut arribar a un diagnòstic diferencial entre les quatre formes fins aquí estudiades i per tant, podrien tractar-se d'una única entitat. Ferrando i Bombí (164) en un estudi ultraestructural molt interessant de l'any 1979, van arribar a la conclusió que tant el xantoma disseminat com el xantogranuloma juvenil a nivell ultraestructural presentaven un dipòsit de lípids en el citoplasma provablement provocat per causes diverses, en comparació amb altres xantomatosis normolipèmiques, i que provablement representaven un procés histiocític que portaria a un augment en la capacitat funcional macrofàgica de l'histiòcit. Ferrando i Bombí en el mateix article, no van trobar cap diferència ultraestructural entre aquestes formes histiocítiques que permetés diferenciar-les, i s'inclinaren a acceptar una forma histiocítica única.

L'ultraestructura ha estat considerada històricament un element fonamental en el diagnòstic de les histiocitosis en general.

De fet, encara ara, el diagnòstic de HCL es basa (absurdament) en la presència o no d'unes petites vacuoles endosomials anomenades "cossos en forma de raqueta" o en honor del científic que per primera vegada les va observar, "grànuls de Birbeck".

Generalment s'accepta que les formes de HCL són formes agressives i amb un cert grau de "malignitat", mentre que les formes de HCNL (les que no tenen els grànuls de Birbeck) són benignes i autoresolutives. Però en realitat, algunes de les histiocitosis considerades de Langerhans són totalment benignes i no comporten cap mena de risc pel pacient, com per exemple la forma de

Hashimoto-Pritzker. Quan aquest autor japonès va descriure aquesta malaltia no va observar els característics grànuls de Birbeck a l'interior de les cèl.lules que constituïen l'infiltrat i com que era una malaltia benigna i auto-curativa, (el seu nom ja ho indica: "Histiocitosi autoresolutiva de Hashimoto-Pritzker") la va classificar dins del grup de les HCNL. Posteriorment es va descobrir que algunes d'aquestes cèl.lules contenien grànuls de Birbeck, i tothom va coincidir en que havia de ser classificada dins del grup de les HCL. És prou sabut que el fet de contenir aquests petits orgànuls a l'interior del citoplasma, que són generalment acceptats com el marcador principal de les CL, les convertien en un tipus de les malalties, en general de mal pronòstic, denominades HCL. Ara sabem que probablement els famosos GB no són altra cosa que petites invaginacions de la membrana plasmàtica que per endocitosi provoquen aquests "artefactes" al microscopi electrònic, i de fet també es troben en formes benignes d'HCL com en el granuloma eosinòfil, en la histiocitosis autoressolutiva i en la forma d'Illig-Fanconi.

Per altra banda algunes histiocitosis de les classificades dins del grup de les HCNL, com per exemple el XD, comporten infiltracions massives de la pell, poden afectar òrgans interns. S'accepta que en un 30% dels casos, l'infiltrat histiocitari (format per cèl.lules sense grànuls de Birbeck i per tant no malignes) afecta la tija de la glàndula pituitària i provoca una diabetis insípida. Alguns d'aquests pacients queden desfigurats per sempre, i una part d'ells no es curen de la seva patologia vasopressina dependent.

Fins a l'aparició de la immunohistoquímica el criteri fonamental per a distingir aquestes formes (les HCL de les HCNL) era exclusivament l'ultraestructural. Actualment, gràcies als nous marcadors immunohistoquímics, podem arribar a un diagnòstic potser menys morfològic i més bioquímic, però amb tota certesa, més fiable.

TAULA XV:

TAULES DE DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE LES HISTIOCITOSIS MITJANÇANT ELS MARCADORS CITOPLASMÀTICS AL MICROSCOPI ELECTRÒNIC

Xantogranuloma juvenil

Grànuls de Birbeck	-
Cossos en forma de coma	+
Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques	-
Cossos densos i multivesiculars	++
Cossos regularment laminats	-
Cossos mieloides	++
Gotes de greix	+++
Vesícules "coated"	+

Xantoma papulós

Grànuls de Birbeck	-
Cossos en forma de coma	-
Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques	-
Cossos densos i multivesiculars	+
Cossos regularment laminats	-
Cossos mieloides	++
Gotes de greix	+++
Vesícules "coated"	+

Histiocitosi cefàlica benigna

Grànuls de Birbeck	-
Cossos en forma de coma	+++
Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques	-
Cossos densos i multivesiculars	+
Cossos regularment laminats	-
Cossos mieloides	+
Gotes de greix	-
Vesícules "coated"	+++

Histiocitoma eruptiu generalitzat

Grànuls de Birbeck	-
Cossos en forma de coma	+
Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques	-
Cossos densos i multivesiculars	+++
Cossos regularment laminats	+++
Cossos mieloides	+
Gotes de greix	-
Vesícules "coated"	++

Histiocitosi X

Grànuls de Birbeck	+++
Cossos en forma de coma	+
Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques	-
Cossos densos i multivesiculars	+
Cossos regularment laminats	+ / ++
Cossos mieloides	++
Gotes de greix	+
Vesícules "coated"	+

TAULA XVI:
TAULA RESUM DELS MARCADORS CITOPLASMÀTICS
EN ELS DIFERENTS TIPUS D'HISTIOCITOSIS

	HCL	XGJ	HGE	HCB	XP
Gran. Birbeck	+++	-	-	-	-
Cossos en "coma"	+	+	+	+++	-
Incl. pleom. citop.	-	-	-	-	-
Cos. densos i multiv.	+	++	+++	+	+
Cos. regular. laminats	+ / ++	-	+++	-	-
Cos. mieloides	++	++	+	+	++
Gotes de greix	+	+++	-	-	+++
Vesícules "coated"	+	+	++	+++	+

Llegenda: Grànuls de Birbeck, Cossos en forma de coma, Inclusions pleomòrfiques citoplasmàtiques, Cossos densos i multivesiculars, Cossos regularment laminats, Cossos mieloides, Gotes de greix, Vesícules "coated", HCL : Histiocitosis de cèl.lules de Langerhans, XGJ: Xantogranuloma juvenil, HEG : Histiocitosis generalitzada eruptiva, HCB: Histiocitosis cefàlica benigna, XP: Xantoma papulós.

CONCLUSIONS

Dins del grup de les histiocitosis cutànies de cèl.lules no de Langerhans, hi figuren entre altres el xantogranuloma juvenil, el xantoma papulós, la histiocitosi cefàlica benigna i l'histiocitoma eruptiu generalitzat. La relació exacta entre aquestes entitats no ha estat encara ben determinada, i hi ha visions molt diferents segons els diferents investigadors.

Tenint l'ocasió de disposar d'una àmplia casuística (153 casos), hem cregut oportú afegir a l'estudi clàssic clínic, histopatològic, i ultraestructural, l'estudi de nous marcadors immunohistoquímics, no utilitzats fins ara en histiocitosis cutànies, entre els quals destaquem l'estudi de les catepsines.

Les nostres troballes d'investigació ens han permès d'arribar a les següents conclusions:

1. Des d'un punt de vista clínic:

•**1a** Les lesions clíniques inicials de la histiocitosi cefàlica benigna, encara que tendeixen a localitzar-se exclusivament al cap, són totalment indistingibles (vistes aïlladament) de les de l'histiocitoma eruptiu generalitzat, o de les d'un xantogranuloma juvenil micronodular en fase inicial. Així doncs creiem que la histiocitosi cefàlica benigna constituïx una forma localitzada d'histiocitoma eruptiu generalitzat.

•1b La forma múltiple micronodular de xantogranuloma juvenil, clínicament pot sobreposar-se a una histiocitosi cefàlica benigna o a un histiocitoma eruptiu generalitzat (depenent de la seva localització).

•1c Les formes tardanes, ja xantomitzades, de xantogranuloma juvenil poden ser totalment indistingibles del xantoma papulós.

Des del nostre punt de vista, la histiocitosi cefàlica benigna, l'histiocitoma eruptiu generalitzat, el xantogranuloma juvenil, i el xantoma papulós corresponen clínicament a diferents formes d'expressió (localitzades i disseminades, xantomitzades o no xantomitzades) de la mateixa entitat dins de les HCNL i que podria ser anomenada **histiocitosi màculo-papulosa autoressolutiva**.

2. Des d'un **punt de vista histològic**, i atenent-nos als patrons de proliferació histiocitària, podem afirmar que:

•2a La histiocitosi cefàlica benigna presenta caràcters histològics sobreposables a l'histiocitoma eruptiu generalitzat i al xantogranuloma juvenil.

•2b Els patrons papilars del xantogranuloma juvenil en les seves formes inicials, micronodulars i no xantomitzades, són del tot superposables a les formes papilars de la histiocitosi cefàlica benigna.

Així doncs, la histiocitosi cefàlica benigna amb patró papilar pot ser interpretada com una fase abortiva de xantogranuloma juvenil que no té temps de xantomitzar.

•2c El xantoma papulós presenta un caràcter histopatològic del tot peculiar, però que en algunes ocasions pot recordar les lesions de xantogranuloma juvenil madures, en les que manca el component inflamatori.

Per tant des del punt de vista histològic, el xantogranuloma juvenil, el xantoma papulós, la histiocitosi cefàlica benigna i l'histiocitoma eruptiu generalitzat presenten inicialment el mateix tipus d'infiltrat de cèl.lules histiocitàries. Hi ha formes localitzades (papilars), difuses o liquenoides i amb diferents graus de lipidització però histològicament pertanyen a un mateix procés de reacció cel.lular histiocitària.

3. Des d'un **punt de vista immunohistoquímic** podem afirmar que no hem trobat cap marcador citoquímic que ens permeti diferenciar una forma de HCNL d'una altra. Per contra, mitjançant l'ús de les catepsines i del CD1a en parafina hem arribat a les conclusions següents:

•**3a** Les catepsines permeten, per la seva selectivitat en la processació de l'antígen, diferenciar els casos dubtosos entre HCNL i HCL que fins ara la immunohistoquímica no permetia diferenciar.

Així doncs, la positivitat en la majoria de cèl.lules per la catepsina D, ens permetrà afirmar que es tracta d'una HCNL; i al contrari, la positivitat de la catepsina E, ens donarà el diagnòstic de HCL.

•**3b** El CD1a (Mab 010), per primera vegada utilitzat en teixits parafinats, ha permès d'augmentar les armes pel que fa al diagnòstic diferencial entre formes de HCNL de HCL. Així doncs, la positivitat del Mab 010 ens indicarà una forma de HCL, mentre que la seva negativitat serà suggestiva d'una forma de HCNL.

4. Mitjançant l'**estudi ultraestructural** hem pogut desmentir molts dels antics mites de "marcadors característics" per a algunes formes histiocitàries, i hem vist que la major part d'ells poden ser trobats a totes elles.

•**4a** Segons els nostres resultats, mitjançant l'ultraestructura no es pot diferenciar el xantogranuloma juvenil del xantoma papulós o d'altres xantomatosis normolipèmiques.

•**4b** Els **cossos en forma de coma** han estat trobats tant en la histiocitosi cefàlica benigna, com en l'histiocitoma eruptiu generalitzat, i en el xantogranuloma juvenil.

•**4c** Les **inclusions pleomòrfiques intracitoplasmàtiques** no han pogut ser trobades en cap dels quatre tipus d'histiocitosis de cèl.lules no de Langerhans estudiats i per tant, tampoc serveixen per a fer el diagnòstic diferencial.

•**4d** Els **cossos densos i multivesiculars** tot i ser més abundants en l'histiocitoma eruptiu generalitzat, han estat també vistos en les altres tres formes de d'histiocitosis de cèl.lules no de Langerhans estudiades.

•**4e** Els **cossos regularment laminats** només els hem trobat en els casos d'histiocitoma eruptiu generalitzat.

•**4f** Els **cossos mieloides** els hem vist en totes quatre formes, tot i que eren lleugerament més abundants en les formes xantomitzades.

•**4g** Les **gotes de greix**, òbviament, només les hem trobades en les formes xantomitzades: xantogranuloma juvenil i xantoma papulós.

•**4h** Les **vesícules "coated"** o vestides, provablement no tenen cap mena d'importància i de fet s'han observat en totes les HCNL estudiades.

•**4i** Tal i com era d'esperar, cap dels casos de HCNL estudiats no presentava els **grànuls de Birbeck**, característics de les HCL.

CONCLUSIÓ FINAL

El nostre estudi ens ha permès demostrar que actualment no es disposa de cap dada clínica, histològica ni ultraestructural, ni de cap tècnica citoquímica, capaç de diferenciar les quatre formes d'histiocitosis estudiades en aquesta Tesi. Per tant, el xantogranuloma juvenil, el xantoma papulós, la histiocitosi cefàlica benigna i l'histiocitoma eruptiu generalitzat poden considerar-se formes clíniques d'una mateixa entitat nosològica dins les HCNL que podria ser anomenada "histiocitosi màculo-papulosa autoressolutiva".

BIBLIOGRAFIA

- 1- Johnston RB. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988;318:747-751.
- 2- Unanue ER, Allen PM. The immunoregulatory role of the macrophage. *Hosp Pract* 1987;15:63-80.
- 3- Favara BE, Jaffe R. Pathology of langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:75-97.
- 4- Cerio R, Spaul J, Wilson Jones E. Histiocytoma cutis: a tumour of dermal dendrocytes (dermal dendrocytoma). *Br J Dermatol* 1989;120:197-206.
- 5- Headington JT. The dermal dendrocyte. In *Advances in Dermatology* (Callen JP, Dahl MV, Golitz LE, et al, eds. Vol I. Chicago: Year book Medical Publisher Inc. 1986:159-171.
- 6- Headington JT, Cerio R. Dendritic cells and the dermis: 1990. *Am J Dermatopathol* 1990;12:217-220.
- 7- Cerio R, Spaul J, Oliver GF, Wilson Jones E. A study of factor XIIIa and MAC 387 immunolabeling in normal and pathological skin. *Am J Dermatopathol* 1990;12:221-233.
- 8- Regezi JA, Nickoloff BJ, Headington JT. Oral submucosal dendrocytes: factor XIII a and CD 34 dendritic cell populations in normal tissue and fibrovascular lesions. *J Cutan Pathol* 1992;19:398-406.
- 9- Ferrando J, Estrach T, Bombí JA, Bassas S, Navarra E, Simon A. Histiocytosis X infantil antoinvolutiva (enfermedad de Illig-Fanconi). *Med Cutan Iber Lat Am* 1982;10:323-338.
- 10- Chu AC. Histiocytosis. In: Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. Blackwell pub. 5th Ed. 1992: 2041-2064.
- 11- Montgomery H, Ostenberg AE. Xanthomatous correlation of clinical, histopathologic and chemical studies of cutaneous xanthoma. *Arch Derm Syphilol* 1938;37:373-402.

- 12- Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis. Arch Dermatol 1981;117:667-672.
- 13- Gianotti F, Caputo R. Histiocytic Syndromes: A review. J Am Acad Dermatol 1985;13:383-404.
- 14- Zelger B, Cerio R, Orchard G et al. Histologic and immunohistochemical study comparing xanthoma disseminatum and histiocytosis X. Arch Dermatol 1992;128:1207-1212.
- 15- Altman J, Winkelmann RK. Xanthoma disseminatum. Arch Dermatol 1962;86:582-596.
- 16- Kalz F, Hoffman MM, Lafrance A. Xanthoma disseminatum. Clinical and laboratory observations over a ten year period. Dermatologica 1970;140:129-141.
- 17- Maize JC, Razzaque Ahmed A, Provost TT. Xanthoma disseminatum and multiple myeloma. Arch Dermatol 1974;110:758-761.
- 18- Mishkel MA, Cockshott WP, Nazir DJ et al. Xanthoma disseminatum. Clinical, metabolic, pathologic and radiologic aspects. Arch Dermatol 1977;113:1094-1100.
- 19- Kumakiri M, Sudoh M, Muira Y. Xanthoma disseminatum. Report of a case, with histological and ultrastructural studies of skin lesions. J Am Acad Dermatol 1981;4:291-299.
- 20- Blobstein SH, Caldwell D, Carter M. Bone lesions in xanthoma disseminatum. Arch Dermatol 1985;121:1313-1317.
- 21- Dootson G, Clarke J, Sarkany I. Xanthoma disseminatum. Br J Dermatol 1988;119 (suppl 33):106-107.
- 22- Szekeres E, Tiba A, Korom I. Xanthoma disseminatum. A rare condition with non X non lipid cutaneous histiocytopathy. J Dermatol Surg Oncol 1988;14:1021-1024.

23- Cerio R, Smith NP, Wilson Jones E. Xanthoma disseminatum and histiocytosis X: rare dermatosis easily confused. *Br J Dermatol* 1990;123 (suppl 37):16-17.

24- Knobler RM, Neumann RA, Gebhart W et al. Xanthoma disseminatum with progressive involvement of the central nervous and hepatobiliary systems. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:341-346.

25- Goodenberger ME, Piette WW, Macfarlane DE, Argenyi ZB. Xanthoma disseminatum and Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1015-1018.

26- Nanda A, Kanwar AJ, Kapoor MM et al. Xanthoma disseminatum. *Int J Dermatol* 1990;29:727-728.

27- Varotti C, Bettoli V, Berti E et al. Xanthoma disseminatum: a case with extensive mucous membrane involvement. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:433-436.

28- Soong VY, Rabkin MS, Thomas JM et al. Nodular lesions on the face and trunk. *Arch Dermatol* 1991;127:1717-1722.

29- Vignon-Pennamen MD, Verola O, Maziere JC et al. Xanthomatose cutanéomuqueuse de Montgomery et gammopathie monoclonale. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:821-823.

30- Kuligowski M, Gorkiewicz-Petkow A, Jablonska S. Xanthoma disseminatum. *Int J Dermatol* 1992;31:281-283.

31- Bromley GS, Grulian D. Xanthoma disseminatum: an unusual course of facial and limb deformity. *Plast and Reconstr Surg* 1983;72:552-556.

32- Chanudet MH, Le Clech C, Lancien G et al. Xanthomatose cutanéomuqueuse de Montgomery. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:1360-1362.

33- Beurey J, Lamaze B, Weber M et al. Xanthoma disseminatum (syndrome de Montgomery). *Ann Dermatol Venereol* 1979;106:353-359.

34- Moshey JR. Xanthoma disseminatum: its otolaryngological manifestation. *J Laryngol Otol* 1979;93:201-210.

35- Piñol Aguade J, Ferrando J, Castells Mas A, Castel T, Castells Rodellas A, Fernández N, Corominas A. Sobre la posición nosológica y el estado inmunitario del "Xanthoma disseminatum". *Med Cutan Iber Lat Am* 1973; 1:9-26.

36- Halprim KM, Lorincz AL. Disseminated xanthosiderohistiocytosis (Xanthoma disseminatum). *Arch Dermatol* 1960;82:171-182.

37- Caputo R, Veraldi S, Grimalt R et al. Xanthoma disseminatum. *Dermatology* 1995;190:19-24.

38- Winkelmann RK. Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis: A review of the macrophage-histiocyte diseases of the skin. *Arch Dermatol* 1981;117:667-672.

39- Coldiron B, Cruz PD Jr, Freeman RJ et al. Benign non-X histiocytosis: a unique cases bridging several of the non-X histiocytic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1282-1289.

40- Braun Falco O, Korting C, Zienicke H et al. Eruptive Histiocytome und Xanthoma disseminatum als Manifestationsformen derselben Erkrankung?. *Hautarzt* 1988;39:652-657.

41- Senear FE, Caro MR. Nevoxantho-endothelioma of juvenile xanthoma. *Arch Derm Syph* 1936;34:195-206.

42- Nomland R. Nevoxantho-endothelioma: A benign xanthomatous disease of infants and children. *J Invest Dermatol* 1954;22:207-215.

- 43- Gianotti F, Zina G. Xantho-granulomatoses juveniles. XIII Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française-Turin 1969. Masson, Paris, p103-138, 1971.
- 44- Gianotti F. Cutaneous proliferative histiocytoses in children. *Giorn Ital Derm Vener* 1980;115:59-66.
- 45- Campbell L, Mc Tighe MK, Esterly N, Rosenbaum M. Giant juvenile xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1988;124:1723-1724.
- 46- Magaña M, Vázquez R, Fernández J, Flores R, Cazarín J. Giant Congenital Juvenile Xanthogranuloma. *Pediatr Dermatol* 1994;11:227-230.
- 47- Cohen BA, Hood A. Xanthogranuloma: report on clinical and histological findings in 64 patients. *Pediatr Dermatol* 1989;6:262-266.
- 48- Resnick SD, Woosley J, Azizkhan RG. Giant juvenile xanthogranuloma: Exophytic and endophytic variants. *Pediatr Dermatol* 1990;7:185-188.
- 49- Rodriguez J, Ackerman AB. Xanthogranuloma in adults. *Arch Dermatol* 1976;112:43-44.
- 50- Vicente MA, Ferrando J, Bassas S. Xantogranuloma juvenil solitario del adulto. Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 6 casos. *Piel* 1991;6:8-11.
- 51- Ivars Amorós J, Gil Martín R, Ortiz de Frutos J, Postigo Llorente C, Guerra Tapia A, Iglesias Díez L. Xantogranuloma solitario del adulto: estudio histopatológico, inmunocitoquímico y ultraestructural de un caso. *Actas Dermosifilog* 1990;81:834-840.
- 52- Ferrando J. Xantogranuloma juvenil solitario. A propósito de tres observaciones. *Med Cutan Iber Lat Am* 1977;5:357-360.
- 53- Navarro Ch. Xanthogranuloma juvenile. Tesis Bordeaux, 1969.
- 54- Winkelmann RK. Adult histiocytic skin diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 1980;115:67-76.

55- Emery JL, Lorber J and Sheward JD. Mental retardation, pigmentation of the skin, xanthomatosis and leukemia. Arch Dis Child 1955;30:542-545.

56- Schaison G, Weisgerber C, Seligmann M et al. Les leucémies myelo-monocytaires avec xanthomes. Nouv Rev Fr Hematol 1970;10:284-288.

57- Cooper PM, Frierson HF, Kayne AL et al. Association of juvenile xanthogranuloma with myeloid leukemia. Arch Dermatol 1984;120:371-375.

58- Gianotti R, Grimalt R, Alessi E, Caputo R. Benign cephalic histiocytosis versus juvenile xanthogranuloma and generalized eruptive histiocytoma. A histopathological study. Abstracts from The 14th Colloquium of the International Society of Dermatopathology. Siena, April 1993. Am J Dermatopathol 1994;16:97-111.

59- Guinnepin MT, Puissant A. Juvenile Xanthogranuloma. G Ital Dermatol Venereol 1980;115:101-105.

60- Wolff HH, Vigl E, Braun-Falco O. Juveniles Xanthogranulom und Organmanifestationen. Hautartz 1975;26:268-272.

61- Chu AC, Wells RS, McDonald DM. Juvenile xanthogranuloma with recurrent subdural expressions. Br J Dermatol 1981;105:92-101.

62- Flach DB, Winkelmann RK. Juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesions. J Am Acad Dermatol 1986;14:405-411.

63- Botella-Estrada R, Sanmartin O, Grau M, Alegre V, Mas C, Aliaga A. Juvenile Xanthogranuloma with Central Nervous System Involvement. Pediatr Dermatol 1993;10(1):64--68.

64- Jensen NE, Sabharwal S, Walker NE. Naevoxanthoendothelioma and neurofibromatosis. Br J Dermatol 1971;85:326-330.

65- Newell GB, Stone OJ, Mullins JF. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. Arch Dermatol 1973;107:262.

66- Piñol Aguadé J, Ferrando J, Fernandez Morillo N. Xantogranuloma juvenil asociado a enfermedad de V. Recklinghausen. Actas Dermosifilog 1973; 64: 213-218.

67- Bader JL and Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. J Pediatr 1978;92:925-929.

68- Mays JA, Neerhout RC, Bagby GC et al. Juvenile chronic granulocytic leukemia: emphasis on cutaneous manifestations and underlying neurofibromatosis. Am J Dis Child 1980;134:654-658.

69- Morier P, Merot I, Paccaud D, Beck D and Frenk E. Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xanthogranuloma, and neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 1990;22:962-965.

70- Sonoda T, Hashimoto H and Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma: Clinicopathologic analysis and immuno-histochemical study of fifty-seven patients. Cancer 1985;56:2280-2286.

71- Seo IS, Min KW and Mirkin LD. Juvenile xanthogranuloma: Ultrastructural and immunohistochemical studies. Arch Pathol Lab Med 1986;110:911-915.

72-Farstasch M, Vignoswaran N, Diepgen TL, Hornstein OP. Immunohistochemical and ultrastructural study of histiocytosis X and non-X histiocytoses. J Am Acad Dermatol 1990;23:885-892.

73- Gianotti F, Caputo R. Ultrastructure des lesions cutanees du xanthogranulome, XIII Congrès de l'Association des Dermatologists et Syphilographes de Langue Francaise-Turin 1969. Masson, Paris, p.150-156, 1971.

- 74- Caputo R, Gianotti F. Cytoplasmic markers: Ultrastructural features in histiocytic proliferations of the skin. *G Ital Derm Venereol* 1980;115:107-120.
- 75- Gonzalez-Crussi F, Campbell RJ. Juvenile xanthogranuloma: Ultrastructural study. *Arch Path* 1970;89:65-72.
- 76- Ferrando J. Xantomatosis normolipémicas. Actualización y revisión histórica, propuesta de clasificación. *Actas Dermosifilog* 1978;69: 65-106.
- 77- Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous and tendon xanthomas. Diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:95-111.
- 78- Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic plane xanthoma. *Arch Dermatol* 1962;85:633-640.
- 79- Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1-30.
- 80- Walker AE, Snedon IB. Skin xanthoma following erythrodermia. *Br J Dermatol* 1968;80:580-587.
- 81- Gutierrez Ortega MC, Hasson Nisis A, Zamora Martinez E, Martin Moreno L, Barat Cascante A, De Castro Torres A. Xantomas planos normolipémicos. *Actas Dermosifilog* 1989;80:589-591.
- 82- James MP, Gold SC. Generalized plane xanthoma. *Br J Dermatol* 1976;95 (sup. 14):50-51.
- 83- Marks R, Wilson-Jones E. Light sensitivity and secondary plane xanthoma. *Br J Dermatol* 1971;85:297-298.
- 84- Lepeytree P, Chanu B, Seligman M, Morel P. Xanthome plan normolipémique-Myélome IgG-Kappa. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112: 737-738.

85- Escalier F, Dalac S, Lambert D, et al. Vascularité hipocomplémentémique, paraprotéinémie et xanthomes plans. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:713-716.

86- Rotteleur G, Gaveau D, Guieu M, et al. Xanthomatose diffuse normolipémique révélatrice d'un myélome IgG Kappa. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:175-178.

87- Sanchez P, LLamas R, Zarco C, Guerra A, Merino MV, Iglesias L. Xantoma plano generalizado asociado a parproteínia IgG L. *Actas Dermosifilog* 1989;80:1-5.

88- Bazex A, Dupre A, Abravanel M. Plasmocytome gamma xanthomateux plan normocholesterolémique. *Ann Dermatol Venereol* 1965;92:139-150.

89- Possick P. Plasma cell dyscrasia associated with diffuse normolipemic plane xanthomatosis; basal cell epitheliomatosis. *Arch Dermatol* 1969;100:252-254.

90- Russel-Jones R, Baughan ASJ, Cream JJ, Levantine A, Whicher JT. Complement abnormalities in diffuse plane xanthomatosis with paraproteinaemia. *Br J Dermatol* 1979;101:711-716.

91- Betlloch I, Mestre F, Pinazo I, Mas JM. Xantoma plano generalizado. Mieloma e hiperlipidemia. *Actas Dermosifilog* 1988;79:603-609.

92- Wilson CE, Flowers CM, Hershegold EJ, Eaton RP. Multiple myeloma, cryoglobulinaemia and xanthomatosis. *Am J Med* 1975;59:721-729.

93- Lacour JP, Aimar L, Ortonne JP. Xanthomes plans diffus normolipémiques du adulte et leucémie. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:455-458.

94- Weber G, Pilgrim M. Contribution to the knowledge of normolipaemic plane xanthomatosis. *Br J Dermatol* 1974;90:465-469.

- 95- Ferrando J, Lecha M, Estrach T, Piñol J. Xantoma plano con fotosensibilidad. *Med Cutan Iber Lat Am* 1975;3:23.
- 96- Piñol J, Ferrando J, Lecha M. Xantoma plano con fotosensibilidad. *Actas Dermosifilog* 1974;65:533.
- 97- Thannhouser SJ. An atypical case of disseminated xanthomas. Diffuse orange-yellow flat lesions covering almost the entire body. En: *Lipidoses*. Grune and Stratton, New York 1958, p 360.
- 98- Shelley WB, Rawnsley HM. Plasma cell granulomas in non-lipemic xanthomatosis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1975;55:489-492.
- 99- Coburn PR, Cream JJ, Johnson ML. Xanthomatosis and benign paraproteinaemia. *Br J Dermatol* 1983;109 (sup.24): 100.
- 100- Church RE. Plane xanthomata and monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1986;115(sup.30):90-91.
- 101- Feiwell M. Xanthomatosis in cryoglobulinaemia and other paraproteinaemias: report of a case. *Br J Dermatol* 1968;80:719-729.
- 102- Rivat MH, Colomb D, Normand J, Cavailles M. Xanthomes et dysglobulinémies myélomateuses. *Ann Dermatol Venereol* 1979;106:755-766.
- 103- Doutre MS, Conri C, Beylot C, et al. Xanthomes plans normolipémiques et myélome IgG à activité anti-lipoprotéine. *Dermatologica* 1985;170:157-164.
- 104- Van Der Schroeff JG, Bruns HM. Diffuse plane xanthomatosis. *Br J Dermatol* 1982;106:239-240.
- 105- Aniz Montes E, Valcuende Cavero F, Massmanian A, Castells Rodellas A. Xantomas planos difusos. *Actas Dermosifilog* 1989;80:715-718.

- 106- Haqqani MT, Hunter RD, Lessana-Leibowitch M, et al. Normolipemic plane xanthoma and histiocytic lymphoma. *Arch Dermatol* 1976;112:1470.
- 107- Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:257-270.
- 108- Finnan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine* 1986; 65: 376-388.
- 109- MacFarlane AW, Verbov JL. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Br J Dermatol* 1985;114:241-250.
- 110- Finnan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Cutan Pathol* 1987;14:92-99.
- 111- Poiares-Baptista A, Gonçalo S, Figueiredo A. Xanthogranuloma necrobiótico con paraproteinemia. *Piel* 1990;5:122-126.
- 112- Finelli LG, Ratz JL. Plasmapheresis, a treatment modality for necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:351-354.
- 113- Caputo R, Gianni E, Imondi E, Carminati G, Gianotti R. Papular xanthoma in children. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1052-1056.
- 114- Tauriton OD, Yehurum D, Jarrat M. Progressive nodular histiocytoma. *Arch Dermatol* 1978;114:1505-1508.
- 115- Ferrando J, Martí Laborda RM. Histiocitosis (II) en: *Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas en Pediatría*. Fonseca E, Ed. Jarpyo Ed 1993 Madrid:8-9.
- 116- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87:63-70.

117- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A pseudo-lymphomatous benign disorder. *Cancer* 1972;30:1174-1188.

118- Lazar AP, Esterly NB, Gozalez-Crussi F. Sinus histiocytosis clinically limited to the skin. *Pediatr Dermatol* 1987;4:247-253.

119- Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of synus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978;114:191-197.

120- Lampert F, Lennart K. Synus histiocytosis with massive lymphadenopathy: fifteen new cases. *Cancer* 1977;37:783-789.

121- Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. Synus histiocytosis with massive lymphadenopathy: an analysis of 113 cases with special emphasis on its extranodal manifestations. *Lab Invest* 1977;36:349-350.

122- Chu P, LeBoit PE. Histologic features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): study of caases both with and without systemic involvement. *J Cutan Pathol* 1992;19:201-206.

123- Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Synus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer* 1984;54:1834-1840.

124- Penneys NS, Ahn YS, McKinney EC, et al. Synus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a case with unusual skin involvement and a therapeutic response to vinbalstine-loaded platelets. *Cancer* 1982;49:1994-1998.

125- Caro MR, Senear FE. Reticulohistiocytoma of the skin. *Arch Dermatol Syph* 1950;65:701-713.

126- Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis: a review of 33 patients. *Medicine* 1969;48:287-305.

- 127- Caputo R, Grimalt R. Solitary reticulohistiocytosis (reticulohistiocytoma) of the skin in children: report of two cases. *Arch Dermatol* 1992; 128: 698-699.
- 128- Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. *Medicine* 1969;48:287-305.
- 129- Catterall MD, White JE. Multicentric reticulohistiocytosis and malignant disease. *Br J Dermatol* 1978;98:221-224.
- 130- Zayid I, Farraj S. Familial histiocytic dermatoarthritis. A new syndrome. *Am J Med* 1973;54:793-798.
- 131- Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singulière histiocytose infantile à cellules avec particules vermiformes intracitoplasmiques. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1971;72:232.
- 132- Gianotti F. Cutaneous proliferative histiocytosis in children. *G Ital Dermatol Venereol* 1980;117:59-66.
- 133- Barsky BL, Lao I, Barsky S, Rhee HL. Benign cephalic histiocytosis. *Arch Dermatol* 1984;120:650-655.
- 134- Eisenberg EL, Bronson DM, Barsky S. Benign cephalic histiocytosis. A case report and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:328-331.
- 135- Pujol Vallverdú RM, Moreno Carazo A, Alomar A, De Moragas JM. Histiocitosis cefálica benigna. *Actas Dermosifiliograf* 1986;77:701-704.
- 136- Commens C, Jaworski R. Benign cephalic histiocytosis. *Australas J Dermatol* 1987;28:56-61.
- 137- Ayala F, Balato N, Iandoli R, Donofrio V, De Rosa G. Benign cephalic histiocytosis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1988;68:264-266.
- 138- Godfrey KM, James MP. Benign cephalic histiocytosis. A case report. *Br J Dermatol* 1990;123:245-248.

139- Aoki N, Shimizu N, Ito M, et al. A case of benign cephalic histiocytosis. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991;101:469-472.

140- Goday JJ, Ratón JA, Landa N, Eizaguirre X, Díaz-Pérez JR. Benign cephalic histiocytosis. Study of a case. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:280-282.

141- Peña-Penabad C, Unamuno P, Garcia J, Ludeña MD, Armijo M. Benign cephalic histiocytosis: Case report and literature review. *Ped Dermatol* 1994;11:164-167.

142- Lucky AW, Prendiville JS. An 18-month-old boy with a persistent papular eruption. *Pediatr Dermatol* 1993;10:195-197.

143- Winkelmann RK, Muller SA. Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytic reticulosis. *Arch Dermatol* 1963;88:586-596.

144- Muller SA, Wolff K, Winkelmann RK. Generalized eruptive histiocytoma: Enzyme histochemistry and electron microscopy. *Arch Dermatol* 1967;96:11-17.

145- Winkelmann RK, Kossard S, Fraga S. Eruptive histiocytoma of childhood. *Arch Dermatol* 1980;166:565-570.

146- Caputo R, Ermacora E, Gelmetti C et al. Generalized eruptive histiocytoma in children. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:449-454.

147- Aliaga A, Alegre VA, Hernández M, Febrer MI, Martínez A, Fortea JM. Benign cephalic histiocytosis vs generalized eruptive histiocytoma. *J Cutan Pathol* 1989;16:293-296.

148- Ferrando J, Ramirez E, Bombí JA, Mascaró JM. Histiocitoma eruptivo generalizado: su relación con otras histiocitosis no-X. *Derm Clin* 1993;3:135-141.

149- Ashworth J, Archard L, Woodrow D, Cream JJ. Multiple eruptive histiocytoma cutis in an atopic. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:454-456.

- 150- Saijo S, Hara M, Kuramoto Y, et al. Generalized eruptive histiocytoma: a report of a variant case showing the presence of dermal indeterminate cells. *J Cutan Pathol* 1991;18:134-136.
- 151- Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Foldès C, Bonvalet D, Cottenot F. Histiocytome éruptif généralisé: Histiocytose cutanée non X marquée par l'OKT 6. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:1027-1030.
- 152- Caputo R, Alessi E, Allegra F. Generalized eruptive histiocytoma: A clinical, histological, ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1981;117:216-221.
- 153- Caputo R, Ermacora E, Gelmetti C, Gianni E. Fatal nodular xanthomatosis in an infant. *Pediatr Dermatol* 1987;4:242-246.
- 154- Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C, Cottoni F. Unusual aspects of juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:868-870.
- 155- Gianotti, F, Caputo R, Ermacora E, Gianni E. Benign cephalic histiocytosis. *Arch Dermatol* 1986;122:1038-1043.
- 156- Zimmerman LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma. *Am J Ophth* 1965;60:1011-1036.
- 157- Shields CL, Shields JA, Buchanon HW. Solitary orbital involvement with juvenile xanthogranuloma. *Arch Ophtalmol* 1990;108:1587-1589.
- 158- Sibulkin D, Olichney JJ. Juvenile xanthogranuloma in a patient with Niemann-Pick disease. *Arch Dermatol* 1973;108:829-831.
- 159- Gibert E, Ferrando J, Mascaró JM. Xantogranuloma juvenil sobre xantoma plano. *Med Cutan Iber Lat Am* 1987;15:59-62.
- 160- Garcia Peña P, Mariscal A, Abellan C, Zuasnabar A, Lucaya J. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions. *Pediatr Radiol* 1992;22:377-378.

- 161- Eggli KD, Caro P, Quiogue T, Boal DKB. Juvenile xanthogranuloma: non-X histiocytosis with systemic involvement. *Pediatr Radiol* 1992;22:374-376.
- 162- Caputo R, Monti M, Berti E et al. Normolipemic eruptive cutaneous xanthomatosis. *Arch Dermatol* 1986;122:1294-1297.
- 163- Fowler JF, Callen JP, Hodge SJ et al. Cutaneous non-X histiocytosis: Clinical and histologic features and response to dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:645-649.
- 164- Ferrando J, Bombí JA. Ultrastructural aspects of Normolipidemic Xanthomatosis. *Arch Dermatol Res* 1979;266:143-159.
- 165- Shapiro PE, Silvers DN, Treiber RK et al. Juvenile xanthogranulomas with inconspicuous or absent foam cells and giant cells. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1005-1009.
- 166- Andersen WK, Knowles DM, Silvers DN. CD1 (OKT6)-positive xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:850-854.
- 167- Wood GS, Hu C, Beckstead JH, et al. The indeterminate cell proliferative disorder: report of a case manifesting as an unusual cutaneous histiocytosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1111-1119.
- 168- Kolde G, Brocker E. Multiple skin tumors of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:591-597.
- 169- Claudy AL, Misery L, Serre D, Boucheron S. Multiple juvenile xanthogranulomas without foam cells and giant cells. *Pediatr Dermatol* 1993;10:61-63.
- 170- Cambazard F, Kanitakis J, Zambruno G, et al. Histiocitose congenitale auto-involutive de Hashimoto-Pritzker. *Pédiatrie* 1988;43:213-217.

171- Hashimoto K, Pritzker MS. Electron microscopic study of reticulohistiocytoma: An unusual case of congenital self-healing reticulohistiocytosis. Arch Dermatol 1973;107:263-270.

172- Diaz Perez JL, Goday Bujan J, Garbazabal Garcia J, Zubizarreta Salvador J, Burgos Bretones J. Forma micronodular de xantogranuloma juvenil. Estudio de 3 casos. Actas Dermosifilog 1988;79:741-745.

173- Prunieras M, Lachard-Berger M, Durepaire RM. Etude sur les hémato-dermies. Ann Dermatol Venereol 1971;98:316.

174- Winkelmann RK, Muller SA. Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytic reticulosis. Arch Dermatol 1978;114:191-197.

175- Larralde de Luna M, Glikin I, Golbert J, Stringa S, Schroh S, Casas J. Benign cephalic histiocytosis: report of four cases. Pediatr Dermatol 1989;6:198-201.

176- Stables GI, Mackie RM. Generalized eruptive histiocytoma. Br J Dermatol 1992;126:196-199.

177- Sohi AS, Tiwari WD, Subramanian CSV, et al. Generalized eruptive histiocytoma. Dermatologica 1979;159:471-475.

178- Cramer H-J. Multiple Reticulohistiocytome der Haut ohne nachweisbare Zweiterkrankung. Hautarzt 1963;14:2987-302.

179- Shimizu N, Ito M, Sato Y. Generalized Eruptive Histiocytoma: an ultrastructural study. J Cutan Pathol 1987;14:100-105.

180- Arnold M-L, Wirth H, Anton-lamprech I, et al. Generalisierte eruptive Histiozytome. Hautarzt 1982;33:428-437.

181- Ashworth J, Archard L, Woodrow D, Cream JJ. Multiple eruptive histiocytoma cutis in an atopic. Clin Exp Dermatol 1990; 15: 454-456.

182- Goerdts, S, Bonsmann G, Sunderkötter C, et al. A unique non-Langerhans cell histiocytosis with some features of generalized eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:322-326.

183- Chevrant-Breton J. La reticulo-histiocytose multicentrique: revue de la literature recente (depuis 1969). *Ann Dermatol Venereol* 1977;104:745-753.

184- Magnin PH, Bomchil G, Cases JG. Reticulohistiocitosis multicéntrica e histiocitoma eruptivo generalizado. *Prensa Med Argentina* 1972;59:331-335.

185- Ermacora E, Portaleone D, Grimalt R, Caputo R. Non langerhans cell histiocytosis: a case for diagnosis. *Pediatr Dermatol* 1991;9:192.

186- Caputo R, Ermacora E, Gelmetti C, Grimalt R. Istiocitosi non X. Caso pro-diagnosi. *SIDEV Roma, Fuigi, Fonti Anticolari* 1992:20.

187- Caputo R, Grimalt R, Ermacora E, Cavicchini S, Portaleone D. An unusual case of non-Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:367-370.

188- Umbert I, Winkelman RK. Eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:958-964.

189- Ferrando J, Corominas Vilardell A, Piñol Aguadé J, Grimalt F, Castells Rodellas A. Estudio con cromatografía de lípidos en piel normal y en diferentes tipos de xantomatosis. *Med Cutan Iber Lat Am* 1973;5:349-358.

190- Ferrando J, Corominas Vilardell A. Estudio de la composición lipídica de piel normal. *Med Cutan Iber Lat Am* 1976;3:63-69.

191- Ferrando J, Corominas Vilardell A. Estudio de la composición lipídica de las lesiones cutáneas en diferentes tipos de xantomatosis. *Med Cutan Iber Lat Am* 1977;6:415-424.

192- Ferrando J. Xantomatosis. Contribución a su estudio mediante métodos clínicos, bioquímicos, cromatográficos, histológicos y ultraestructurales. Tesis doctoral. Barcelona 1978.

193- Van der Rijn M, Lerch PG, Knowles RW. The thinn differentiation markers T6 and M241 are unusual MHC, class I antigens. *J Immunol* 193;851:855.

194- Knowles RW. Immunochemical analysis of the T cell specific antigens. In: Reinherz EL ed. *Leukocyte Typing II: Human T lymphocytes*. volume I. New York: Springer-Verlag 1986:259-288.

195- Bousmell J. Cluster report: CD1. In: Knapp W ed. *Leucocyte typing IV. White cell differentiation antigens*. Oxford University Press, 1989:251-254.

196- Mahktar N. Lymphoid and epithelial components mirror the phenotype of animal thymus. *Hum Pathol* 1984;15:378-384.

197- Reinherz EL, Kung PG, Goldstein G, et al. Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocyte and leukemic lymphoblasts of T cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1588-1592.

198- Bradstock KF, Janossy G, Pizzolo G, et al. Sub-population of normal and leukemic thymocytes: an analysis with the use of monoclonal antibodies. *J Natl Canc Invest* 1980;65:33-42.

199- Tighian E, Kung P, Goldstein G, et al. Reactivity of Langerhans cells with hybridoma antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:2541-2544.

200- Murphy GF, Bhan AK, Sato F, et al. Characterization of Langerhans cells by the use of monoclonal antibodies. *Lab Invest* 1981;45:465-468.

201- Van der Oord JJ, de Wolf-Peters C. The paracortical area in dermatopathic lymphadenitis and other reactive conditions of the lymph node. *Virchows Arch* 1984;45:289-299.

202- Van der Valk P, Van der Loo EM. Analysis of lymphoid and dendritic cells in human lymph node, tonsil and spleen. *Virchows Arch* 1984;45:169-185.

203- Weiss ML, Reackstead JH. Leu-6 expressing cells in lymph nodes: dendritic cells phenotypically similar to interdigitating cells. *Human Pathol* 1986;17:179-184.

204- Cattoretti G, Nerti E, Mancuso A, et al. An MHC class I related family of antigens with widespread distribution on resting and activated cells. In: Mc Michel AJ ed. *Leucocyte typing III: White cell differentiation antigens*. Oxford University Press 1987:89-92.

205- Murphy GF, Harris TJ, Bhan AK. Distribution of cell surface antigens in histiocytosis X cells: quantitative immunoelectron microscopy using monoclonal antibodies. *Lab Invest* 1983;48:90-97.

206- Beekstead JLI, Wood GS, Turner RR. Histiocytosis X cells and Langerhans cells: enzyme histochemical and immunologic similarities. *Human Pathol* 1984;15:826-833.

207- Bernard A, Boumsell L, Reinherz EL et al. Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981;57:1105-1110.

208- Krenacs L, Tiszalvicz L, Krenacs T, Boumsell L. Immunohistochemical detection of CD1a antigen in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections with monoclonal antibody 010. *J Pathol* 1993;171:99-104.

209- Lapresle C, Webb T. The purification and properties of a proteolytic enzyme, rabbit cathepsin E, and further studies on rabbit cathepsin D. *Biochem J* 1962;84:455-462.

210- Puizdar V, Lapresle C, Turk V. Evidence for the presence of large amounts of cathepsin E in rat spleen. *FEBS (Lett.)* 1985;185:236-238.

211- Samloff IM, Taggart RT, Shiraishi T, et al. Slow moving proteinase. Isolation, characterization and immunohistochemical localization in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1987;93:77-84.

212- Bennet K, Levine T, Ellis JS, et al. Antigen processing for presentation by class II major histocompatibility complex requires cleavage by cathepsin- E. *Eur J Immunol* 1992;22:1519-1524.

213- Diment S, Stahl P. Macrophage endosomes contain proteases which degrade endocytosed protein ligands. *J Biol Chem* 1985;260:15311-15317.

214- Finzi G, Cornaggia M, Capella C, et al. Cathepsin E in follicle-associated epithelium of intestine and tonsils. *Histochemistry* 1993;99:201-211.

215- Solcia E, Paulli M, Silini E, et al. Cathepsin E in antigen-presenting Langerhans' and interdigitating reticulum cells. Its possible role in antigen processing. *Eur J Histochem* 1993;37:19-26.

216- Reid WA, Valler MJ, Kay J. Immunolocalization of cathepsin D in normal and neoplastic human tissues. *J Clin Pathol* 1986;39:1323-1330.

217- Whitaker JN, Rhodes RH. The distribution of cathepsin D in rat tissues determined by immunohistochemistry. *Am J Anat* 1983;166:417-428.



(043)98
GRI

