

UN CAZ DE TRANZIȚIE A HISTIOCITOZEI „X” LA UN COPIL DE 3 ANI

dr. Ecaterina *Ajtai-Puskás*, dr. Bianca *Indig*, dr. V. *Mulfay*,
dr. Etelka *Várhelyi*, dr. V. *Nagy*

Prezentăm un caz de histiocitoză „X” care a debutat la vârsta de 11 luni cu tablou clinic de granulom eozinofil (localizarea exclusiv craniană) și care generalizîndu-se pînă la vârsta de 3 ani s-a transformat în boala Hand—Schüller—Christian.

Histiocitoza „X” este relativ rară și interesează mai ales populația tînără. Simptomatologia clinică este polimorfă, ceea ce îngreunează în majoritatea cazurilor stabilirea unui diagnostic precoce și precis.

Indiferent de forma clinică, îmbolnăvirile au caracter de sistem, cu participarea oaselor, pielii și a viscerelor dintre care sînt interesate în primul rînd plămînul, ficatul, splina și aparatul limfoganglionar.

Denumirea de histiocitoză „X” preconizată de *Lichtenstein* este comună pentru trei entități anatomo-clinice, boala *Letterer—Siwe*, *Hand—Schüller—Christian* și granulomul eozinofil, ele aparținînd grupei reticuloendoteliozelor. Cele trei afecțiuni reprezintă variantele clinice ale unui complex patologic înrudit (*Bader*, *Dumermuth*, *Fontan*, *Jaffé*, *Rovinski*, *Szinay*): proliferarea fără caracter neoplazic a histiocitelor (*Arseni*, *Enriquez*, *Turiaf*), cu etiologie încă neclarificată și cu prognostic incert.

Bolnavul B. A. de sex masculin, născut la 15 decembrie 1967. Boala debutează la vârsta de 11 luni cu neliniște psihomotorie, insomnie, anorexie, tumefieri dureroase în regiunea temporoparietală și retroauriculară stîngă, respectiv cu otită medie acută purulentă, otoree stîngă rebele la tratamentul conservativ, stare febrilă prelungită. La vârsta de 1½ ani, cu suspiciunea de otomastoidită sau tumoare a apofizei stîngi, s-a efectuat antrotomie într-un spital teritorial. Examenul histopatologic (21. 06. 1969) pune în evidență din piesa operatorie leziuni caracteris-

tice de granulom eozinofil (proliferarea celulelor reticuloendoteliale, infiltrații cu celule eozinofile, alternînd cu zone de necroză și pe alocuri semne de fibroză.

La vîrsta de 3 ani se internează la clinica noastră (sept. 1970) pentru prezența unor zone osteolitice craniene multiple de mărimi diferite, decelabile prin palpate și ușor dureroase, otită medie purulentă cronică stîngă cu otoree, exoftalmie bilaterală cu predominanță stîngă, asimetrie facială (fig. nr. 1), dezvoltarea staturo-ponderală și psihică ușor retardată, anorexie, insomnie, polidipsie-poliurie tranzitorie. Examenul radiologic cranian confirmă rezultatele examenului clinic, punînd în evidență focare osteolitice multiple, destul de extinse pe întreaga calotă craniană, precum și la nivelul omoplatului drept și semne de reticuloză pulmonară (fig. nr. 2 și 3). Rezultatele examenelor paraclinice sînt cuprinse în tabelul nr. 1 și 2. Examenul histopatologic al materialului biopsic prelevat dintr-un focar cranian (19. 10. 1970) arată proliferarea celulelor limforeticulare, cu semne de atipie. S-a recurs la efectuarea cariogramei pentru a cerceta fragilitatea cromozomială, avînd în vedere posibilitatea unei eventuale etiologii virotice. Cariograma (din cultură de sine periferic) a fost normală sub aspect numeric și structural.

În cazul nostru anamneza, examenul clinic, radioscoopia craniană și toracică, precum și examenul histopatologic pledează nu numai pentru generalizarea granulomului eozinofil, ci și pentru trecerea lui în boala Hand—Schüller—Christian. În cursul internărilor ulterioare, copilul beneficiază de cortico- și radioterapie, după care atît simptomele clinice cît și cele radiologice manifestă o tendință de ameliorare cu excepția exoftalmiei și a procesului pulmonar, care stagnează, respectiv se agravează progresiv. La vîrsta de 4 ani, deces subit la domiciliu.

Boala Letterer—Siwe cu evoluție fatală (*Arseni, Sacrez*) este o formă diseminată „malignă“, întîlnită la sugari și copii sub 2 ani. Diagnosticul se bazează pe prezența leziunilor cutanate (*Esterley, Kiss, Winkellmann*), limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie, stare generală alterată, cu febră de tip septic, sindrom hemoragic, anemie gravă progresivă, trombo- și leucopenie (tablou de leucemie histiomonocitară acută malignă, de tip Cathala—Boulanger) (*Popescu, Gray, Rovinski*). Se mai adaugă leziuni osteolitice diseminate (*Freud, Szabó*), respectiv semne de reticuloză pulmonară Julien—Marie (*Bader, Fontan, Juberg, Gellis, Schneider*).

Boala Hand—Schüller—Christian sau granulomatoza difuză are simptomatologia, evoluția și prognosticul foarte variabile (*Bass*). Triada clasică a bolii nu este caracteristică și constantă. *Avery* și colab., dintre cele 29 de cazuri examinate au decelat această triadă numai în 3. Exoftalmia se întîlnește numai la aproximativ 40% a cazurilor (*Dumermuth*), diabetul insipid are o incidență de 60% (*Fanconi*), iar leziunile osoase au localizări foarte variate. Se mai pot asocia: limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, fibroză pulmonară bilaterală, ducînd chiar la pneumotorax spontan (*Blahd, Bonger, Popescu, Tóth*), otită medie cronică supurativă și disfuncții endocrine (nanism hipofizar, distrofie adipozogenitală). Mortalitatea este de 30—70% după *Arseni* și colab., fiind cauzată de trecerea bolii în forma prezentată mai sus sau de o boală intercurrentă.

Tabelul nr. 1

Data	Hemogramă eozinofile	Trombocite reticulocite	T. S.	T. C.	Medulogr.	VSH	Proteinemie	ELFO	Lipidogr.
IX. 1970	H: 3.890.000 Hgb: 72% L: 22.000 Eo: Ø	349.000 16%	1'45"	4'	aspect norm.	4/9	6,86 g%	Alb: 37,8% α ₁ gl: 7,3% α ₂ gl: 13,0% β gl: 24,6% μ gl: 17,3% A/G: 0,61	lipemie tot: 378 mg% α-lipoprot: 31% β-lipoprot: 69%
I. 1971	H: 3.720.000 Hgb: 9,25 g% L: 7.400 Eo: 3%	489.000 12%	1'20"	3'	—	28,58	8,37 g%	Alb: 35% α ₁ gl: 8,4% α ₂ gl: 20,4% β gl: 18,2% μ gl: 18,3% A/G: 0,54	—
VI. 1971	H: 4.200.000 Hgb: 12,4 g% L: 10.400 Eo: Ø	575.000 16%	3'25"	3'	aspect norm.	23/33	7,85 g%	Alb: 54% α ₁ gl: 8,2% α ₂ gl: 14,6% β gl: 12,8% μ gl: 10,4% A/G: 1,17	lipemie tot: 434 mg% α-lipoprot: 35% β-lipoprot: 65%
I. 1972	H: 4.000.000 Hgb: 69% L: 7.400 Eo: Ø	304.000 20%	—	—	—	14'25	—	—	—

Tabelul nr. 2

Data	Exoftalmometrie	Examcn O.R.L.	Radiografia craniiană	Radiografia toracică	Perimetru cranian	Lungimea corp.	Greutatea corp.	Tratament
IX. 1970	O.D. 11 mm O.S. 12 mm	otită medie cr. sup.	focare osteolitice multiple	reticuloză pulm. bilat.	50 cm	—	10000 kg	corticoterapie 2 mg/kg, die 60 zile
I. 1971	O.D. 12 mm O.S. 13,5 mm	"	"	"	51,5 cm	88 cm	11700 kg	—
VI. 1971	O.D. 14 mm O.S. 14 mm	"	"	"	52 cm	—	13000 kg	radioterapie 1650 R
I. 1972	O.D. 13,5 mm O.S. 16 mm	"	stagnarea procesului osos, semne de osif.	proces mai întins bila- teral	52 cm	92 cm	12700 kg	--

ECATERINA AJTAI PUSKÁS ȘI COLAB.: UN CAZ DE TRANZIȚIE
A HISTIOCITOZEI „X” LA UN COPIL DE 3 ANI



*Fig. nr. 1: Bolnavul B. A. în vîrstă
de 3 ani*



*Fig. nr. 2: Radiografia craniană.
Focare osteolitice*



*Fig. nr. 3: Radiografia craniană.
Focare osteolitice*

Granulomul eozinofil osos este boala vârstei tinere, pînă la 20 de ani, cu o frecvență crescută în jur de 4 ani, avînd o evoluție în general benignă și prognosticul cel mai bun din grupa histiocitozei „X”. Leziunea osoasă (osteoliza) poate fi solitară, localizată cu predilecție în oasele late (în special calota craniană) sau poate fi multiplă, formă care este considerată ca precursoră a bolii Hand—Schüller—Christian (*Sbarbaro*). De altfel procesul patologic poate invada și alte organe și poate evolua spre formele descrise anterior (*Dutt, Glanzmann, Sbarbaro, Wallgreen*). Forma cu localizare multiplă are un prognostic mai întunecat (*Fèvre*). Durerea și tumefacția regiunii atinse sînt simptome revelatoare. Deseori se asociază cu otită purulentă cronică, mastoidită și stomatită (*Franke, Kollár, Szabó*). Diagnosticul cert se bazează pe examenul histopatologic, deoarece tabloul radiologic nu este caracteristic.

Părerăa autorilor diferă în ceea ce privește încadrarea celor trei îmbolnăviri în această grupă nosologică. Bazîndu-se pe observații clinice *Bass, Farber, Gubler, Myles, Thannhauser, Wallgreen* sînt de părere că cele trei manifestări, diferite din punct de vedere clinic, pot fi considerate ca o reactivitate diferită a sistemului RES, în răspunsul lui dat la aceeași noxă etiologică. Pentru acest fapt pledează atît formele clinicopatologice de tranziție sau intermediare ale celor trei variante de histiocitoză „X” (*Bader, Dutt, Fontan, Grislain, Kintzen*), cît și leziunea histologică de bază, comună celor trei îmbolnăviri indiferent de forma clinică și anume: proliferarea celulelor reticulare cu orientare histiocitară și a histiocitelor diferențiate, urmate de semne de fibroză, după o evoluție îndelungată. Alții (*Letterer, Lieberman, Pliés, Siwe* — citați de *Schneider*) consideră nejustă teoria unicistă și susțin că aceste trei îmbolnăviri sînt entități separate, atît clinic cît și etiologic.

În legătură cu etiologia histiocitozei „X” au fost discutate multe posibilități, însă dintre factorii incriminați, pînă în prezent, nici unul nu s-a dovedit a fi factorul etiologic sigur. Boala poate să apară la orice vîrstă, fiind cunoscute chiar și cazuri congenitale (*Esterley, Hertz, Lahey, Nöller, Reid*). *Sacrez* și colab. relatează despre 23 cazuri de formă congenitală a bolii *Letterer—Siwe*, denumită de ei reticulohistocitoză malignă a nou-născutului. Boala poate cauza și mortalitate (*D'Ahn-gouist și Holyoke*). S-au descris cazuri familiale (*Bass, Falk, Miller, Polonowski, Stoeck*) și îmbolnăviri la gemeni univitelini (*Biermann*). *Juberg* și colab. consideră că unele forme de histiocitoză „X” sînt determinate genetic, de o singură genă autosomal-recesivă, cu penetranță redusă. Vîrsta la care boala se manifestă, precum și forma sa clinică depind și de alți factori familiari (genetici) și mezologici sau de combinarea acestora (*Forsmann*).

După părerea lui *Haranghy* și *Fodor* boala este de natură alergică și se datorește proliferării hiperergice a celulelor de origină mezenchimală. S-a pus în discuție și originea infecțioasă (*Dargeon, Farber, Glanzmann, Letterer, Lichtenstein*) sau neoplazică (*Blahd, Popescu, Siegel*), nici una dintre posibilitățile de mai sus neavînd însă criteriile etiologice certe.

Cercetările electronmicroscopice ale lui *Turiaf* și *Basset* din 1965, *Basset* și *Nezeloff* din 1966, au adus noi contribuții la etiopatogenia histiocitozei „X”. În cazurile de reticuloză pulmonară — *Julien—Marie* — și mai tîrziu, în leziunile osoase de granulom eozinofil și boala Hand—

Schüller—Christian, au găsit structuri specifice în celule histiocitare, structuri care, după aspectul morfologic, sînt asemănătoare virusurilor tubulare. Aceste structuri au fost semnalate și în leziunile cutanate determinate de boala Letterer—Siwe (*Benkelaar, Grislain, Mallet, Rossier, Schöngut*). Toți autorii remarcă un fapt interesant și anume că aceste structuri sînt vizibile exclusiv în celule de origine histiocitară. Natura exactă a structurilor descrise nu este încă elucidată, lipsesc argumentele (efectul citopatic, eșecul inoculației etc.) pentru afirmarea sigură a originii virale (*Basset, Caucilla, Nezeloff, Winkelmann*). Totuși această descoperire întărește justetea concepției unice în legătură cu etiologia celor trei manifestări clinice ale histiocitozei „X” (*Claman, Hüttner*).

Sosit la redacție: 17 mai 1973.

Bibliografie

1. *D'Ahngauist G., Holyoke F. G.*: J. Paediat. (1960), 57, 897; 2. *Arseni C., Marinescu V.*: Viața Med. (1969), 16, 22, 1521; 3. *Avery M. E., McAfre J. G., Guild U. G.*: Am. J. Med. (1957), 22, 636; 4. *Bader G., Köditz H.*: Ann. Paed. (Basel), (1963), 201, 2, 199; 5. *Bass M. H., Sapin S. O., Hodes H. L.*: Amer. J. dis. Child. (1953), 85, 4, 393; 6. *Basset F., Nezeloff C.*: Rev. Fr. et Clin. et Biol. (1969), 14, 1, 31; 7. *Biermann H. R., Lanman J. T., Dod D. S.*: J. Paediat. (1952), 40, 269; 8. *Blahd W. H., Levy M. S., Basset S. H.*: Ann. Int. Med. (1951), 35, 4, 927; 9. *De Benkelaar L., Chrétien J.*: Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris (1966), 117, 401; 10. *Caucilla P. A., Lahey M. E., Carhes W. H.*: Cancer (1967), 20, 1986; 11. *Claman H. N., Suvatte Yinai, Gillien J. H., Hathaway W. E.*: Pediatrics (1970), 46, 1 P. 89; 12. *Daves J. D. K.*: Journ. Laryng. Otol. (1954), 68, 9, 574; 13. *Dumermuth G.*: Helv. Paed. Acta (1958), 13, 1, 15; 14. *Dutt A. K., Lopez C. G., Ganesah S.*: Aust. Ann. Med. (1969), 18, 2, 135; 15. *Dargeon H. W. K.*: Rethiculoendotheliosis in childhood A clinical survey, Springfield Illinois Ch. C. Thomas, 1966; 16. *Enriquez P.*: Current Diagnosis (Conn and Conn) W. B. Saunders Co.; 17. *Esterley M. B., Swich H. M.*: Ammer. J. Dis. Child. (1969), 117, 2, 236; 18. *Fanconi G.*: Manual de pediatrie, Ed. Med., București, 1965; 19. *Farbers*: Am. J. Path. 141, 18, 625; 20. *Falk W., Gellei B.*: Acta Paed. Scand. (1957), 46, 471; 21. *Fodor Gy. J.*: Fogorv. Szemle (1953), 46, 1, 12; 22. *Fontan A., Verger P., Bentigeat J., Mulinier J., Mme Bonnin-Martin*: Ann. Péd. Paris (1961), 37, 27/5, 247, 253; 23. *Fontan A., Verger P., Martin Cl., Verin S.*: Arch. Fr. de Péd. (1952), 9, 5, 608; 24. *Fontan A., Verger P., Bantégeat J., Mme M. Lassierre, Batlin J.*: Ann. Péd. (1961), 37, 27/5, 247; 25. *Forsman, B. Rudberg*: Acta med. Scand. (1960), 468; 26. *Frankl Z.*: Gyermekgyógy. (1953), 4, 12, 372; 27. *Freud P.*: J.A.M.A. (1961), 175, 1, 82; 28. *Fèvre M.*: Rev. Chir. Orthop. et Réger L'App Moteur (1955), 41, 1, 3; 29. *Goodhill V.*: Laryngoscope (1956), 60, 1, 25; 30. *Grislain J. R., Tusgnes J. J., Beranger de P., Brodal G.*: Ped. (Lyonnaise), (1969), 24, 1, 87; 31. *Gubler, Ramon, Moreno*: Arch. Ped. (1962), 9, 1279; 32. *Gellis S. S.*: Year Book of Pediatrics 1967—1968, Chicago; 33. *Gray J. D., Taylor S.*: Cancer (1953), 6, 333; 34. *Haranghy L.*: Általános kóronctan, Medicina Kiadó, Budapest, 1959; 35. *Hertz Ch., Hambrich G. W.*: Amer. J. Dis. Child. (1968), 116, 5, 553; 36. *Hüttner J., Kádár A., Schöngut, Basset F.*

Csernách E.: *Morph. Ig. Orv. Szemle* (1968), 8, 1, 1; 37. Jaffé H. L., Lichtenstein L.: *Arch. Path.* (1944), 37, 99; 38. Juberg R. C., Kloepfer H. W., Oberman H. A.: *Pediatrics* (1970), 45, 5, 753; 39. Kiss P., Király L.: *Gyermekgyógy.* (1969), 20, 4, 547; 40. Kintzen W. R., Weber: *Ann. Paed. (Basel)*, (1951), 177, 329; 41. Kollár D.: *F. O. G. gyógyászat* (1967), 3, 25; 42. Lahey E. M., Beier F. R., Pathcher G. L.: *J. Ped.* (1963), 63, 1087; 43. Lieberman P. H., Jones C. R., Dargeon H. W., K. C. F. Begg: *Medicine (Baltimore)*, (1969), 48, 5, 375; 44. Miller D. R.: *Pediatrics* (1966), 38, 986; 45. Myles Gibson R., Eisen A. A.: *J. Bone and Joint Surg* (1963), 45, B/3, 108; 46. Nöller S. J.: *Monatschr. Kinderheilk.* (1956), 104, 116; 47. Polonowski C., Seligman M., Zittoun R., Navarro J., Saada R.: *Ped.* (1968), 23, 1, 81; 48. Pongor F.: *Orv. Hetil.* (1958), 32, 1110; 49. Popescu E. R.: *Hematologie clinică, Ed. Med., București*, 1966; 50. Reid M. J., Gottlier B.: *Calif. Med.* (1969), 111, 4, 275; 51. Rossier M. J., Gottlier B.: *Calif. Med.* (1969), 111, 4, 275; 52. Rovinski J., Lannier M., Vincent L.: *Ped.* (1964), 19, 4, 494; 53. Sacrez R., Willard D., Levy J. M., Suarez J.: *Ped.* (1964), 19, 1, 103; 54. Sbarbaro J., Francis K.: *J.A.M.A.* (1961), 178, 706; 55. Schneider J., Berki E.: *Gyermekgyógy.* (1954), 5, 2, 60; 56. Siegel C. J. S., Coltman M. Ch. A.: *J.A.M.A.* (1966), 197, 6, 403; 57. Simkó J., Hollosi Katalin: *Gyermekgyógy.* (1959), 10, 4, 118; 58. Stoeck V. W., Peterson R. D. A., Good R. A.: *Pediatrics* (1963), 32, 1055; 59. Szabó H.: *Fogorv. Szemle* (1956), 49, 10, 322; 60. Szinay Gy., Jellinek H.: *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* (1955), 5, 297; 61. Thannhauser S. J., Magendanrz H.: *Ann. Tnt. Med.* (1938), 11, 1662; 62. Tóth J., Kádár P.: *Fogorv. Szemle* (1963), 56, 4, 107; 63. Turiaf J., Basset F.: *Münch. Med. Wschr.* (1967), 109, 15, 805; 64. Wallgreen A.: *Am. J. Dis. Child.* (1940), 60, 471; 65. Winkelmann R. K.: *Poumon. Coeur* (1969), 25, 7, 788.