

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

Histiocitosis X

Manifestaciones óseas en el niño

Por los Dres.:

ESPERANZA BARROSO,^(*) ZALMEN FRÜCHTER,^(**) SPIRIDON POPESCU,^(***)
LILIANA ENACHESCU^(**) Y MELANIA SPÖDHEIM^(**)

Barroso Esperanza, et al. *Histiocitosis X. Manifestaciones óseas en el niño.*
Rev. Cub. Ped. 43: 4, 1971.

Se han revisado 30 casos portadores de histiocitosis X entre 10 meses y 15 años de edad, ingresados en un período de 11 años en el Hospital Infantil Grigore Alexandrescu de Bucarest, Rumanía. Se mencionan las características radiológicas de la lesión esquelética fundamentalmente osteolítica, con predominio de las lesiones múltiples de la localización preferente en huesos planos y entre ellos, más frecuente en el cráneo. No se observan en manos o pies. Se constata la vértebra plana en estos procesos. No se aprecia correlación absoluta anatomorradiológica entre sus diferentes formas histológicas. Se informan formas intermedias desde el punto de vista anatómico y evolutivo que apoyan la tesis unitaria. Se apunta el valor en el diagnóstico de estas afecciones: del estudio radiológico y anatomopatológico en colaboración con el resto del cuadro.

Las lesiones granulomatosas esqueléticas constituyen una de las principales manifestaciones del cuadro clínico en la reticuloendoteliosis, interesante tema que ha despertado grandes polémicas desde los primeros informes y que ha sido interpretada por muchos autores: la enfermedad de *Hand-Schüller-Christian* (H.S.C.), la de *Letterer-Siwe* (L.S.) y el granuloma eosinófilo (G.E.), patologías independientes. No obstante, cada día cobra auge la concepción unitaria que incluye estas enfermedades como formas anatomoclínicas de una misma entidad.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 30 casos portadores de reticuloendoteliosis con lesiones óseas de traducción radiológica; éstos fueron atendidos en el Hospital Grigore Alexandrescu de Bucarest, Rumanía, durante los años 1953-1964. Se catalogaron como: *Letterer-Siwe*, *Hand-Schüller-Christian*, granuloma eosinófilo o sus formas intermedias.

A todos los pacientes se les hizo historia clínica, estudio óseo, biopsia de las lesiones y a varios de ellos se les practicó, además, un estudio histoquímico de las mismas.

RESULTADOS

De los pacientes revisados 20 eran varones y 10 hembras, todos de la raza blanca. Las edades fluctuaron entre 10 meses y 15 años. Ninguno de ellos refería incidencia familiar conocida;

(*) Radiólogo, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Vedado, La Habana y Hospital Infantil "Pedro Borrás Astorga", Vedado, La Habana.

(**) Radiólogos Hospital Infantil "Grigore Alexandrescu" Bucarest, Rumanía.

(***) Anatomopatólogo Hospital Infantil "Grigore Alexandrescu", Bucarest, Rumanía.

6 relacionaban el inicio de su afección con un antecedente traumático.

INCIDENCIA

	No. de Casos	%
Edad		
0-15 años	20	66.6
6-10 ..	7	23.3
10-15 ..	4	13.3
Sexo		
Masculino	20	66.6
Femenino	10	33.3
Raza		
Blanca	30	100
A. P. F.	0	0
Ant. traum.	6	20

El signo más frecuente en los hallazgos clínicos fue el tumor localizado en el sitio de la lesión (18 casos). Sólo en 3 de los casos existía una tumoración más o menos evidente del estado general. Uno de los pacientes, con el tumor localizado en la bóveda craneal y silla turca, era portador de la triada clásica: diabetes insípida, exoftalmos y defectos óseos del cráneo. Otro caso que ingresó por tumor del maxilar inferior con destrucción de una rama e histología de *Hand-Schüller-Christian* evolucionó hacia un *Letterer-Siwe*, presentando entonces lesiones cutáneas típicas, agravaamiento y muerte. Por último, dos pacientes presentaron eosinofilia evidente en el hemograma.

RADIOLOGIA

La imagen esquelética más característica que hemos observado en cualquier localización, única o múltiple, es la del área osteolítica, no productiva, la cual se presentó en todos los casos.

La lesión fue única en 11 casos y múltiple en 19. La localización más frecuente correspondió a los huesos planos, 38, distribuidos en este orden: cráneo, iliaco, omóplato, cuerpos vertebrales y maxilares. En los huesos tubulares, 19: fémur, costillas, húmero, tibia y cúbito.

LESIONES OSEAS

Localización	Número
H. PLANOS	
Cráneo	20
Iliaco	9
Omóplato	4
Vértabras	3
Mandíbula	2
H. LARGOS	
Fémur	7
Costillas	5
Húmero	3
Tibia	3
Cúbito	1

No encontramos lesión radiológica en los huesos de manos o pies. En el cráneo se presentaron 8 lesiones redondeadas u ovales pequeñas (Fig. 2) 12 lesiones extensas o en mapas geográficos (Fig. 2). De ellos, una con destrucción de la silla turca (Fig. 3) y una con imagen de secuestro óseo (Fig. 4). En los dos casos con lesión del maxilar se observaron los dientes sin apoyo óseo con el aspecto clásicamente descrito de que parece que "flotan" (Fig. 5).

A nivel de los cuerpos vertebrales observamos: en dos casos, lesiones osteolíticas sin aplastamiento; en dos, vértebras planas (Figs. 6 y 7); y en uno, lesiones mixtas de osteolisis, vértebras cuneiformes y planas en diferentes cuerpos vertebrales (Figs. 8-A y 8-B).

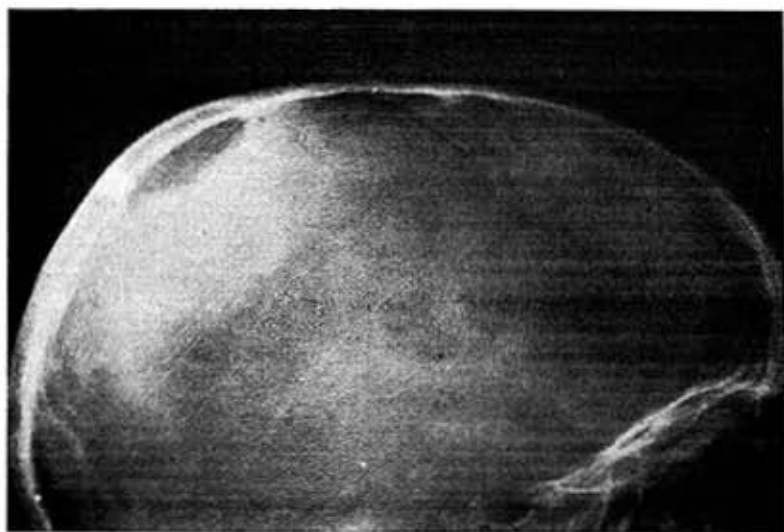


Fig. 1.—St. M. 7 a. F. Tumoración parietal izquierda. Rx: Se observa osteolisis redondeada de contornos no esclerosos. Biopsia: de granuloma eosinófilo con áreas xantomatosas. Est. histoquímico: lípidos neutros y ácidos grasos no saturados y fosfolípidos.

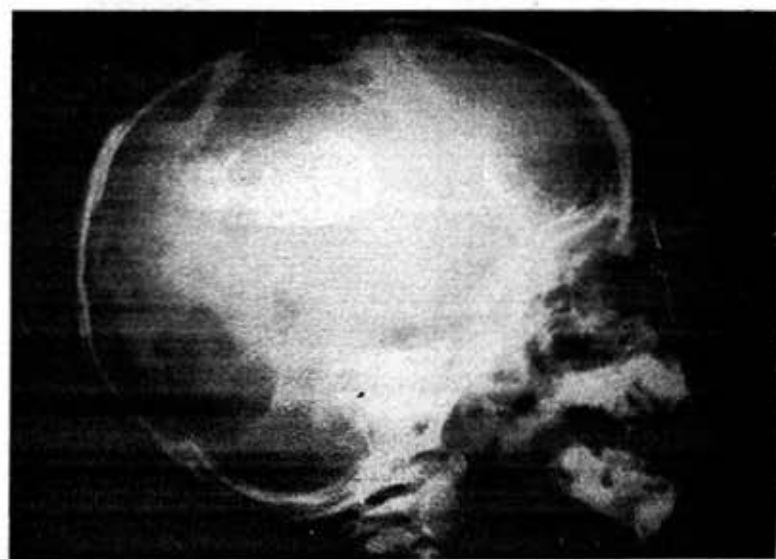


Fig. 2.—N.G. 3 a. F. Tumoración occipital y parietal blanda indolora. Rx: numerosas zonas de osteolisis en la bóveda confluentes en región occipital y temporal en forma de mapas geográficos. Biopsia: reticulo-histiocitosis lipóidica, tipo H.S.C.



Fig. 3.—O. V. 2 a. F. Sin antecedentes, ingresa por exoftalmo y diabetes insípida Rx: destrucción completa de la silla turca. Dos áreas de osteolisis parietales. Biopsia: reticulohistiocitosis lipoidica, típica de H.S.C.



Fig. 4.—M.I. 10 a. M. Hace un año, traumatismo fronto-orbitario. Desde hace 4 meses, tumefacción en la región de 3 cm. de diámetro, blanda, fluctuante, dolorosa. Se palpa falta de sustancia ósea subyacente. Rx: osteolisis en ángulo superoexterno de la órbita izquierda que se extiende al frontal de bordes bien definidos e imagen de secuestro óseo en su interior. Biopsia: en un fragmento de la lesión, reticulohistiocitosis no lipoidica y en otro, granuloma eosinófilo.

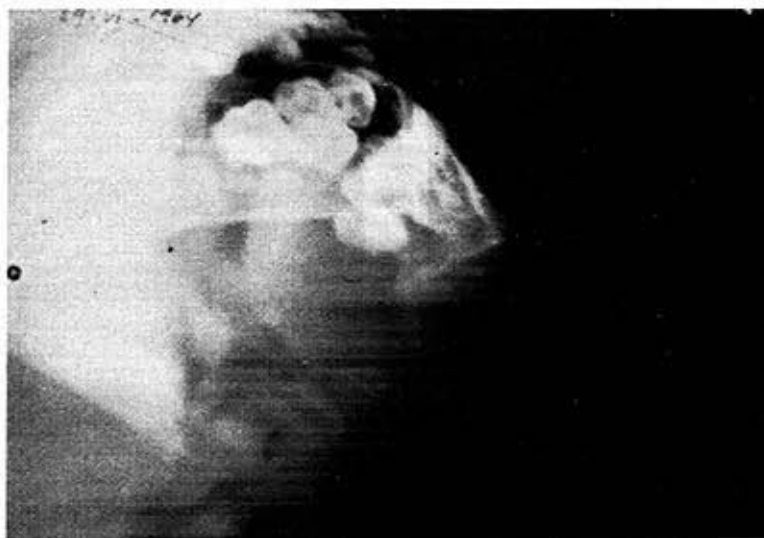


Fig. 5.—M.G. 1½ a. M. Desde hace 6 meses aumento progresivo de la mejilla izquierda. Tumoración dura con zonas más blandas, no dolorosa. Adenopatías submaxilares y cervicales grandes. Limitación de los movimientos de la articulación temporomaxilar. Rx: osteolisis con destrucción total de la rama izquierda del maxilar inferior. Los dientes aparecen libres de las estructuras óseas. Biopsia: reticulohistiocitosis con carga lipoidica típica de H.S.C. Evolucionó a Letterer-Siuce.



Fig. 6.—C.V. 5 a. M. Dolor dorso-lumbar y escoliosis. Rx: vértebra en cuña en D6, vértebra plana en D11, osteolisis de L1. Biopsia: granuloma eosinófilo.

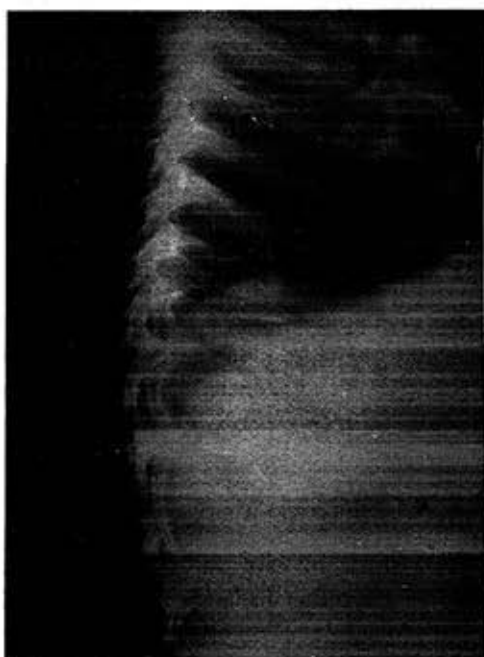
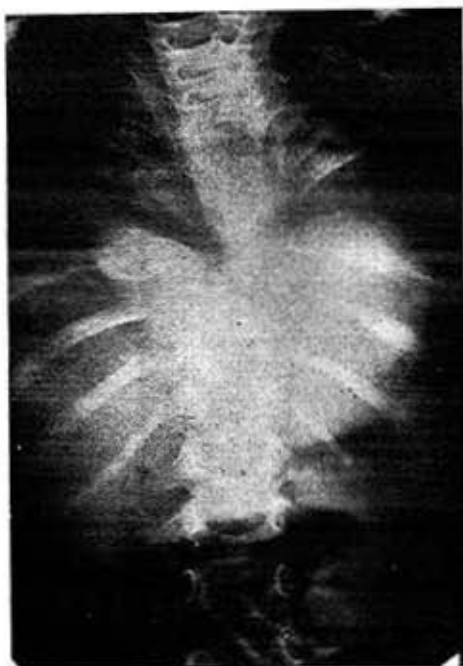


Fig. 7.—F.C. 2½ a. M. Hace 1½ año, tumoración del cráneo. Desde hace un año no puede flexionar la columna. Rx: vértebra plana en D10. Biopsia: reticulohistiocitosis con transformación granulomatosa y tendencia a la xantomatosis.



Figs. 8-A y 8-B:—M.P. 3 a. F. Antecedente de trauma hace 4 meses. Desde entonces, dolor y tumor dorsal que crece progresivamente. Ahora es de 3 cm., enrojecida, caliente y drena pus. Cifoescoliosis. Rx: Destrucción de 7D a D10 con deformidad en cuña y D9 plana. El eje de la columna dispuesto en balloneta. Osteolisis de 9, 10 y 11 arco costal izq. y de 8 y 9 der. Cifosis.

Las lesiones de los huesos tubulares: en tres se observó el aspecto insuflado (Fig. 9); en uno el manguito denso perióstico característico (Fig. 10); y en otro, la disposición del mismo en hojas de cebolla (Fig. 11) alrededor de la zona osteolítica central. Los restantes fueron lesiones osteolíticas de diferente extensión.

ANATOMIA PATOLOGICA

Se realizó el estudio histológico por biopsia en todos los casos y se efectuó en algunos de ellos dos o tres tomas biópsicas en distintas lesiones con el siguiente resultado: G.E. típico: 11 casos; H.S.C.: 7 casos; formas interme-

dias: 8 casos; reticulohistiocitosis sin precisar variedad: 3 y 1 de forma especial en la cual junto a los elementos de proliferación reticulohistiocitarios se encontraron frecuentes células plasmocitiformes que predominaban en el cuadro histológico y los cuales plantearon la duda de un mieloma, pero presentaron vasos de neoformación y escasas células xantomatosas.

Entre los casos con formas intermedias o transicionales los hallazgos fueron:

1) *Una forma mixta de reticulohistiocitosis no lipóidica y granuloma eosinófilo.* Se tomaron varias muestras de

VARIEDADES HISTOLOGICAS DE NUESTROS CASOS

	No. de CASOS	%
Granuloma Eosinófilo	11	36.6
Hand-Schüller-Christian	7	23.3
Formas Intermedias	8	26.6
Retic. sin precisar variedad	3	10.
Forma Especial	1	3.3



Fig. 9.—F.C. 2-1/2 a. M. Antecedentes de tumoración del cráneo. Desde hace un año, deformidad de la columna e imposibilidad de flexión, extensión y rotación de ésta. Rx: Osteolisis de la bóveda, D10 plana, lesiones en pelvis y como se aprecia en la figura, osteolisis diafisaria de la tibia que insufla el hueso, con reacción perióstica vecina. Biopsia: reticulohistiocitosis con tendencia a la xantomatosis.



Fig. 10.—R.M. 6 a. F. Tumoración en brazo derecho con fractura patológica. Rx: la destrucción del hombro, en isquión y como muestra la figura, hay en fémur derecho, osteolisis subtrocanterea envuelta en un grueso manguito perióstico. Biopsia: reticulohistiocitosis no lipóidica en un fragmento del húmero y en otro, granuloma eosinófilo.



Fig. 11.—C.I. 4 a. M. Aumento de volumen del muslo derecho, doloroso. Rx: Osteólisis medio-diafisaria del fémur con gran reacción perióstica fusiforme en la que se aprecia aposición de láminas en forma de hojas de cebolla. Biopsia: granuloma eosinófilo típico con discreta carga grasa.

biopsias bien en lesiones de diferente localización o en diferentes zonas de la misma lesión, las cuales presentaban el aspecto de granuloma eosinófilo en unas muestras y de reticulohistiocitosis no lipóidica en otras.

2) *Forma Mixta reticulohistiocitosis lipóidica y granuloma eosinófilo.* Un caso con muestras del contorno óseo y del contenido de partes blandas, en una lesión que arrojó reticulohistiocitosis lipóidica y muestras del contorno óseo y de partes blandas en una lesión de clavícula, típico de granuloma eosinófilo.

3) *Forma intermedia entre granuloma eosinófilo y reticulohistiocitosis lipóidica.* Dos casos con lesiones reticulohisto-

citarias ricas en eosinófilos y con xantomatosis acentuada.

4) *Forma de transición de Hand-Schüller-Christian y Letterer-Siwe.* Un niño de año y medio que ingresó con un cuadro típico de *Hand-Schüller-Christian* presentaba radiológicamente grandes lesiones destructivas de maxilar inferior (Figs. 5 y 12), calota, pelvis y costillas e histología de *Hand-Schüller-Christian*.

Dos semanas más tarde hizo una erupción cutánea (Fig. 13) generalizada en tórax y abdomen, conjuntamente a un agravamiento del estado general. Se realizó biopsia de una lesión de la piel (Fig. 14) y de adenopatías inguinales ofreciendo caracteres típicos de *Letterer-Siwe*.

En los tres casos en que se realizó el estudio histoquímico se encontró, coincidiendo con las observaciones de *Moe*,¹⁷ especialmente colesterol y ésteres de colesterol unido en proporción más reducida con grasas neutras y en cantidad muy pequeña con fosfolípidos.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Caracteres Histológicos

Desde los primeros informes de estas afecciones^{8,13} que hacían referencia a la llamada enfermedad de *Hand-Schüller-Christian*, la cual describieron ellos entre 1823 y 1921 y luego la de la enfermedad de *Letterer-Siwe* (1933) que hicieron *Abt* y *Denenholtz* al citar los trabajos de dichos autores,^{2,18} hasta el informe del granuloma eosinófilo,^{13,15} que ofrecieron *Jaffe* y *Lichtenstein* en 1940 y aún desde entonces hasta nuestros días ha sido debatida la interpretación de las mismas, siendo para unos formas diferentes de expresión de un proceso básico^{9,14,18,25,26} y para otros



Fig. 12.—M.G. 11.2 a. M. Tumoración de la mejilla con adenopatías vecinas. Rx: osteolisis maxilar (ver Fig. 5). Evolucionó a Letterer-Siwe.

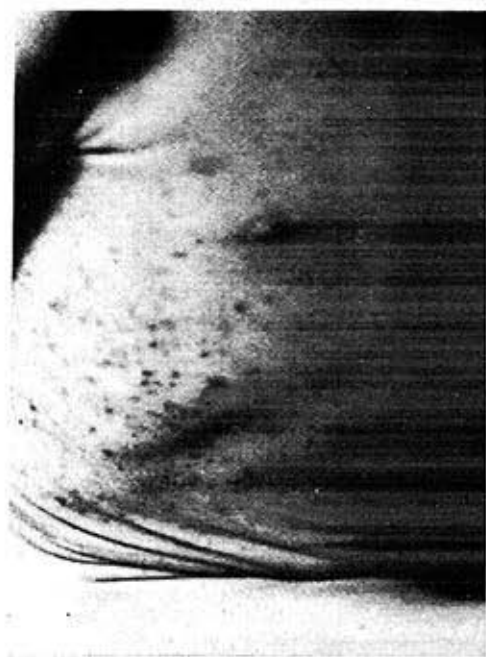


Fig. 13.—El mismo paciente (ver figs. 5 y 11) evoluciona con toma del estado general, visceral y como se muestra en la figura, con erupción cutánea del tórax y abdomen con nuevas máculas y petequias. Biopsia: reticulohistiocitosis del tipo Letterer-Siwe.

entidades completamente independientes.¹⁵

El enfoque de esta cuestión polémica debe basarse en el estudio histológico e histoquímico de los casos, en la observación de las características evolutivas del mismo y en la correlación de dicho estudio con el resto del cuadro del paciente.

Del análisis de nuestros casos nos orientamos a considerar estas afecciones con un criterio unitario, acorde con la interpretación actualmente aceptada.

Hemos observado, de acuerdo con los informes de otros autores,^{1,10,14,19,20,23} tres formas histológicas fundamentales:

1. Reticulohistiocitosis no lipóidica y sin aglomeración de eosinófilos.
2. Reticulohistiocitosis con aglomeración de eosinófilos (eosinocitos) sin o con ligera carga lipóidica.
3. Reticulohistiocitosis con carga lipóidica (xantomatosis) y sin aglomeración de eosinófilos.

FORMAS INTERMEDIAS O TRANSICIONALES EN NUESTROS CASOS

	No. de CASOS
Forma Mixta de Retic. No. Lip. y Granuloma Eosinófilo	4
Forma Mixta Lip. y Granuloma Eosinófilo	2
Forma Intermedia entre Granuloma Eosinófilo y Ret. Lip.	2
Forma Transicional de H. S. C. a Letterer-Siwe	1

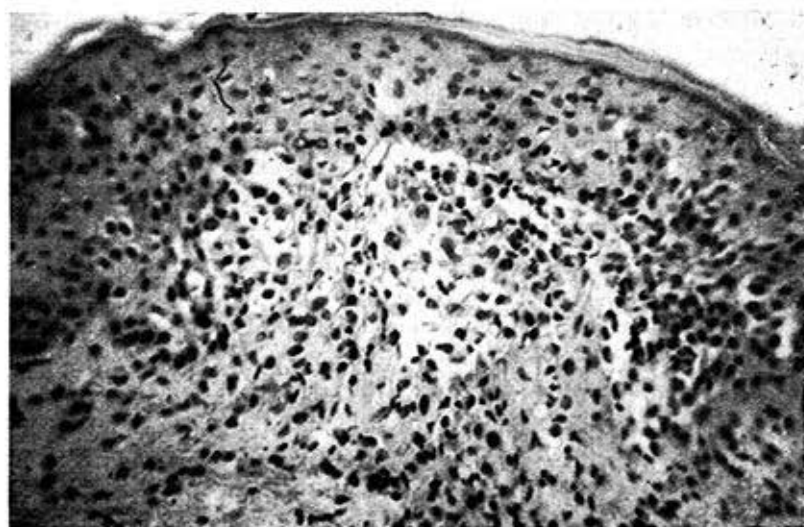


Fig. 14.—Biopsia de piel tomada a nivel de la erupción. Demuestra proliferación reticulohistiocitaria subepidérmica tipo Letterer-Siwe. *Oc. 10, Ob. 20.*

En el primer grupo: (reticulohistiocitosis no lipóidica sin aglomeración de eosinófilos), se aprecia hiperplasia reticulohistiocitaria en límites, citológicos y de benignidad, que suele asociarse a proliferación linfocítica y ocasionalmente escasos eosinófilos, plasmocitos, células gigantes multinucleadas. Adquiere caracteres granulomatosos por la presencia de vasos de neoformación. Este patrón es el que cuando se generaliza tomando

piel y vísceras con evolución aguda, constituye el síndrome de *Letterer-Siwe* (Fig. 14).

En el segundo grupo: (reticulohistiocitosis con aglomeración de eosinófilos), se observa proliferación reticulohistiocitaria con caracteres granulomatosos, pero con aglomeración acentuada de eosinófilos por lo que se le conoce como granuloma eosinófilo (Fig. 15).

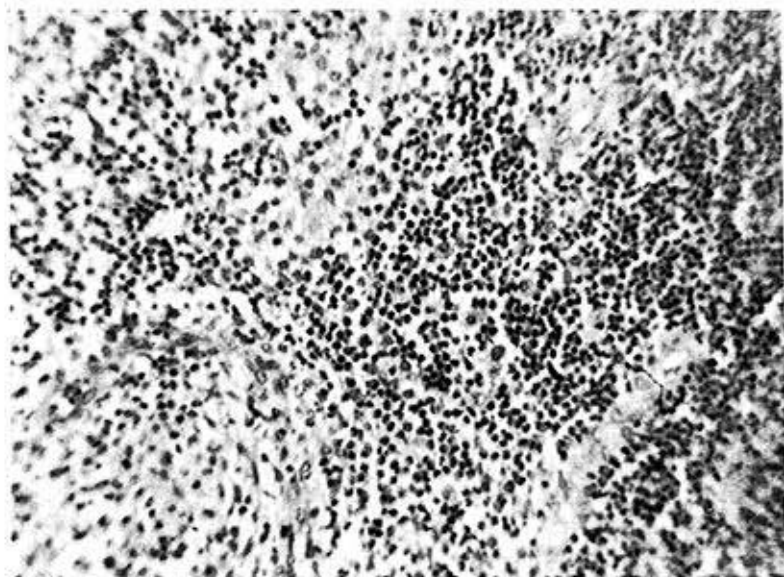


Fig. 15.—M.P. (corresponde al paciente de las figs. 3-A y 3-B). Granuloma eosinófilo. En el fondo de la proliferación reticulohistiocitaria, se ve (mitad derecha) aglomeración masiva de eosinófilos. Hay vasos de neoformación. Oc. 10, Ob. 20.

En el tercer grupo: (reticulohistiocitosis con carga lipóidica), se observa la misma proliferación reticulohistiocitaria de aspecto granulomatoso con carga lipóidica acentuada, células en espuma xantomatosas y a veces, se ven cristales de colesterol. Este aspecto histológico suele corresponderse con la forma clásica crónica de *Hand-Schüller-Christian*. (Fig. 16).

De hecho la separación de estas tres formas morfológicas es relativa y arbitraria porque en la evolución vemos que éstas se intrinca, se asocian entre sí y pasan de una a la otra como se ve en algunos de nuestros casos y los informes coincidentes de otros autores.^{14,15,26,18,20}

ASPECTO RADIOLOGICO

En el estudio de nuestros casos se puso énfasis en el aspecto radiológico de las lesiones óseas y su correlación anatómopatológica y no es raro que no se haya

informado ningún paciente portador del cuadro clásico de *Letterer-Siwe* el cual suele producir una muerte rápida aún antes de que las lesiones esqueléticas tengan expresión radiológica. Solamente referimos un caso de *Letterer-Siwe* que evolucionó hacia este cuadro típico y que inicialmente presentaba todas las características anatómicas y radiológicas de un *Hand-Schüller-Christian*.

En coincidencia con los datos de otros informes,^{3,5,6,7,11,12,16,21,24,25} en nuestros pacientes la lesión osteolítica característica que hemos observado se debe a la sustitución del tejido óseo normal por el de granulación radiotransparente, responsable de los aplastamientos vertebrales con cifosis, escoliosis y otras tantas secuelas ortopédicas, así como del aspecto insuflado en huesos tubulares.

Correspondiendo la esclerosis de los bordes de las lesiones las reacciones pe-

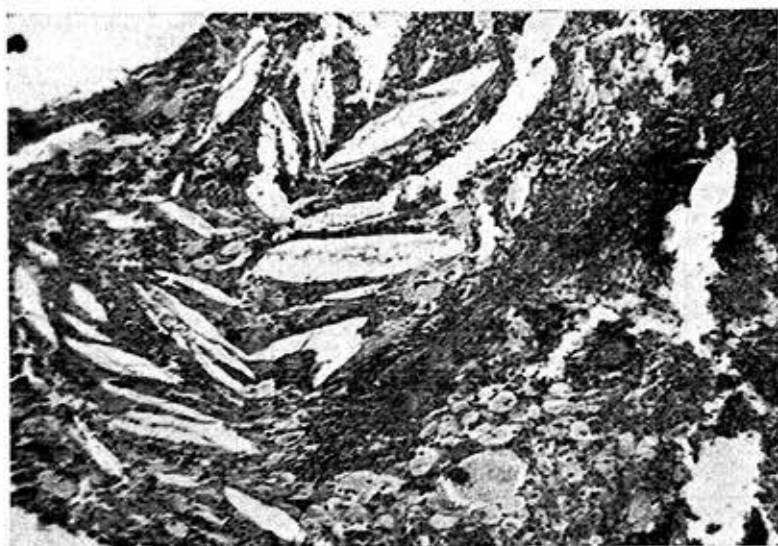


Fig. 16.—Reticulohistiocitosis lipóidica con áreas de células espumosas. En la parte inferior izquierda, siluetas de cristales de colesterol. *Oc. 10, Ob. 20.*

riósticas, etc. a evoluciones crónicas, e inclusive, en casos de curación, se asiste a la sustitución radiológica progresiva de la imagen radiotransparente por el hueso normal en la zona de la lesión.

CORRELACION ANATOMORRADIOLOGICA

Aún cuando en nuestros casos las lesiones múltiples han aparecido principalmente en los procesos crónicos con el cuadro histológico característico del

Hand-Schüller-Christian, frente a la imagen única más característica del granuloma eosinófilo y además, a pesar de que las lesiones grandes del cráneo o en mapas han sido más frecuentes en la xantomatosis, frente a la imagen redondeada u oval propia del granuloma eosinófilo, podemos decir que no existe un aspecto radiológico específico para cada variedad y ésto se hace más evidente si tenemos en cuenta la gran variedad de formas típicas intermedias que se presentan en nuestros casos.

SUMMARY

Barroso E., et al. *Histiocytosis X: Osseous manifestations in child.* *Rev. Cub. Ped.* 43: 4, 1971.

Thirty cases bearers of histiocytosis X, between 10 months and 15 years old, admitted during an 11-month period in the "Grigore Alexandrescu" Children Hospital of Bucharest, Rumania, are reviewed. The radiological characteristics of the skeletal lesion, fundamentally osteolytic, with predominance of multiple lesions and of preferent localization in flat bones and amongst them more frequently in the skull. Not observed in hands or feet. In these processes vertebra plana is found. An absolute anatomic-radiological correlation amongst its different histologic forms is not appreciated. Intermediate forms from the anatomic and evolutive point of view which sustain the unitary thesis are reported. The value of the radiological and anatomic-pathological study in the diagnosis of these affections, in collaboration with the rest of the picture, is pointed out.

RESUME

Barroso E., et al. *Histiocytose X: Manifestations osseuses chez l'enfant.*
Rev. Cub. Ped. 43: 4, 1971.

On passe en revue 30 cas porteurs d'histiocytose X, âges de 10 mois à 15 ans, entrés dans l'Hôpital Infantile "Grigori Alexandrescu", de Bucarest, Roumanie, pendant une période de 11 années. On mentionne les caractéristiques radiologiques de la lésion squelettique fondamentalement ostéolytique avec prédominance des lésions multiples, et de la localisation préférée dans les os plats et parmi eux, plus fréquemment dans le crâne. On ne les observe pas dans les mains ou les pieds. On constate la vertebra plana dans ces processus. On n'observe pas une corrélation anatomo-radiologique absolue entre ses différentes formes histologiques. On décrit des formes intermédiaires au point de vue anatomique et évolutive qui favorisent la thèse unitaire. On signale la valeur de l'étude radiologique et anatomopathologique dans le diagnostic de cette affection, en collaboration avec le reste du cadre.

РЕЗЮМЕ

Барросо Есперанза .и др . Гистiocитоз X. Коственные признаки у детей . Rev. Cub. Ped. 43, 4, 1971.

Анализовали 30 случаев носителей гистiocитоза X в возрасте от 10 месяцев до 15 лет , госпитализированных за период 11 лет в Детском Больнице "Григори Александреску" . Бухарест , Румыния . Описываются радиологические характеристики коственного повреждения в основном остеолитическим с преобладанием , множественные повреждения , локализоваться во первых в плотных костей и среди них , более часто в черепе . Не встречаются анатоморадиологической абсолютной соотношение между своими разными гистологическими формами . Показываем значение радиологического и анатомопатологического изучения с помощью с остальной-этих повреждения .

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, W. A. D.: "Pathology" 4ta edición. Págs. 755, 955, 973-75, 989, 1177, 1235-37. Edit.: The C. V. Mosby Company (USA), 1961.
2. Borbolla, L.; Guernica, A. y cols.: Enfermedad de Letterer-Siwe Abt (Presentación de un caso). Rev. Cub. de Pediatría, Vol. 33, No. 10, 11 y 12: 239-246. Oct-Nov-Dic-1961.
3. Caffey, J.: Pediatrics X-Ray Diagnosis. Third Edition. Edit.: Year Book Publishers INC, Chicago, 1956.
4. Castelanos, A.; Beate Núñez, J.: Xantomatosis ósea curada rápidamente con dosis única masiva de Vit. A. Rev. Cub. Pediat. 22, (405), Junio 1950.
5. Caudhoun, J. D.; Thompson, S.: Vertebra Plana in Children Produced by Xantomatous Disease. Am. J. Roentgen. 82, 3: 482-89, 1959.
6. Compero, E. L.; Johnson, W. E. and Country, M. B.: Vertebra Plana (Calves Disease Due to Eosinophilic Granuloma). J. Bone and Joint Surg. 36-A: 969-80, Oct. 54.
7. Ferreau, J. C. y cols.: Eosinophilic Granuloma of Bone Radiologically Simulating a Malignant Lesion. Canada. Med. Ass. J. 26: 1169-73, Jun. 1962.
8. Feldioreanu, T. y cols.: Contributi la Studiul Clinic, Anatomopatologic si Terapeutic al Bolii Hand-Schüller-Christian. Pediatría (Buc.) 2: 157, 1959.
9. Fischer, R. H.: Multiple Lesions of Bones in Letterer-Siwe Disease Report of a Case with Culture of Paracolon Arizona Bacilli. From Bone Lesions and Blood, Followed by Response in Therapy. J. of Bone and Joint Surg. 35-A: 445, 1953.
10. Jarasch, K. H.: Hand Schüller Christian echo Krankheit beim Neugeborenen. Monatssch. E. Kinderheilk. 108, 11: 501, 1960.
11. Laurent, L. E.; Edgren, W.: Eosinophilic Granuloma of Bone: Report of a case Histologically Verified Case and of a Case with Vertebra Plana. Ann. Chir. Gynacc. Fenn. 51: 296-305, 1962.
12. Legessel et Benegam.: A propos des images des Granuloma Eosinophilis. J. de Radiologia 38, 3-4: 263, 1957.
13. Lichtenstein, L.: Eosinophilic Granuloma of Bone. Am. J. Path. 16: 595, 1940.

- 14.—*Lichtenstein, L.*: Histiocytosis X (Eosinophilic Granuloma of Bone, Letterer-Siwe Disease, and Hand-Schüller-Christian Disease) Further Observations of Pathological and Clinic Important. *J. Bone Joint Surg.* Vol. 46, No. 2: 76-90, Jun. 64.
- 15.—*McCauran, M. H.*; *Spady, H. A.*: Eosinophilic Granuloma of Bones. A Study of 28 cases. *J. Bone and Joint Surg.* 42-A, 6: 978-98, 1960.
- 16.—*McKrenzie*: Eosinophilic Granuloma of Femoral Shaft Simulating Ewing Sarcoma. *J. Bone and Joint Surg.* 39, 17: 408-13, 1957.
- 17.—*Melhem, R. E.*; *Jean-Jacque, H.* y cols. Histiocytosis X. A report of 15 cases in the Pediatric Age Group. *The Brit. J. of. Rad.* Vol. 37, No. 444: 898-909, Dic. 1964.
- 18.—*Moe, P. J.* et cols.: Reticuloendothelial Granuloma. *An. J. Dis. of Child.* 99: 21, 1960.
- 19.—*Nelson, W. E.* 7ma. Edición: Tratado de Pediatría. Tomo II, págs. 1170-71. Edit.: Cooperativa del Libro F.E.U. Habana, 1961.
- 20.—*Nezelof, Ch. Gibert* y cols.: L'histiocytose X. Nosologie et Pronostic. *Arch. Fr. de Ped.* Vol. 20 No. 9, 1963.
- 21.—*Paul, L. W.*; *John, B. J.*: The Essentials of Roentgen Interpretation. Págs.: 158-60, 691-92. Editorial: Medical Book Department of Harper and Brothers. 1959.
- 22.—*Pitaluga, Gustavo*; *Castellanos, Agustín*; *Galán Conesa, Enrique* y *Jiménez Juan.*: Rev. Cub. de Pediatría (Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría) — Tomo XVIII, No. 3, marzo 1946, págs. 125-49.
- 23.—*Popescu, M. S.*: (Comunicación personal) Dpto. Anatomía Patológica del Hospital Infantil "Grigore Alexandrescu", Bucarest, Rumania.
- 24.—*Pouyanne, L.*: La Vertebra Plana. Localisation Raemidienne du Granulome Eosinophilique. *Rev. Chir. Orthop.* 40: 25-31, 1954.
- 25.—*Sanchis-Olmos, I.*: Granuloma Eosinófilo Múltiple de la Columna Vertebral (Histiocytosis X en 3 Cuerpos Vertebrales). *Rev. Ort. y Traum. Madrid*, 2: 301-4, 1957.
- 26.—*Sbarbaro, J. L.*; *Keneth, C. F.*: Granuloma Eozinofilosos. in rev. *J.A.M.A.* Vol. 178, No. 7: 706, 1961.