

Données ultrastructurales nouvelles dans l'histiocytose «X»

Structures d'aspect tubulaire dans un granulome
dermique de Letterer-Siwe

Par

L. SCHÖNGUT, Anna KÁDÁR, I. HÜTTNER, Françoise BASSET et E. CSERHÁTI

Clinique de Pédiatrie N° I et Institut d'Anatomie Pathologique N° II de l'Université Médicale de Budapest, et Chaire de Pathologie Respiratoire de la Faculté de Médecine de Paris, Hôpital Bichat

(Reçu le 15 Mars, 1967)

Le terme d'histiocytose «X» est dû à LICHTENSTEIN [9] qui, en 1953, a réuni sous cette dénomination commune le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schuller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe. Mais déjà bien avant lui, en 1940, WALLGREN [19] avait attiré l'attention sur les traits communs qui existent entre ces affections. Depuis, des travaux multiples, dont nous ne mentionnerons ici que ceux d'auteurs hongrois (HARANGHY [8], SZINAY et JELLINEK [15]), ont été consacrés à ce sujet et on a décrit des localisations nouvelles et surtout des formes de transition existant entre ces trois maladies.

En 1965 et 1966 des études faites au microscope électronique par BASSET et TURIAF [4], BASSET et coll. [3], TURIAF et BASSET [17, 18] ont permis d'aborder l'ensemble du problème sous un nouvel angle. Ces auteurs, en examinant un granulome pulmonaire, ont trouvé dans le cytoplasme d'histiocytes

pathologiques des structures tubulaires particulières, et se basant sur la morphologie de cette formation, et sur l'aspect hélicoïdal qu'elle présente, ont soulevé l'hypothèse que ces structures d'aspect tubulaire correspondent à des virus. Ces constatations ont été étayées par des examens au microscope électronique pratiqués sur les prélèvements de malades d'autres auteurs, où on a retrouvé des structures analogues dans les granulomes osseux et pulmonaires (MALLET et coll. [10], ROSSIER et coll. [12], SCHWEISGUTH et coll. [14], CHRÉTIEN et coll. [7]). Ces auteurs rendaient compte de 8 cas (3 adultes, 5 nourrissons et enfants). Dernièrement, BASSET et coll. ont réussi à mettre en évidence ces mêmes structures dans 10 nouveaux cas d'histiocytose «X» [2]. Toutes ces descriptions proviennent de localisations pulmonaires ou osseuses, et, à notre connaissance, on n'a pas réussi à retrouver jusqu'ici ces formations dans des granulomes cutanés.*

* C'est après la rédaction de ce travail que nous avons appris que des auteurs hollandais (L. DE BEUKELAAR, L. J. DOOREN, J. J. VAN GEMUND et M. K. POLANO: *Huidafwijkingen als eerste symptoom van histiocytosis bij twee zuigelingen. Maandschr. Kindergeneesk.* 34, 125, 1966) ainsi que BASSET et NÉZELOF dans un de leurs cas encore non publié ont également constaté la présence de structures semblables dans des granulomes cutanés de Letterer-Siwe.

BASSET et NÉZELOF [1] lors de leurs recherches ultérieures ont pu constater que ces structures particulières ont survécu dans des explants et se sont même multipliées. Néanmoins, ils n'ont pas apporté encore d'arguments décisifs quant à leur nature virale.

Notre propre observation concerne un nourrisson de 18 mois qui présente des altérations cutanées depuis l'âge de cinq mois. De nombreuses affections de nature infectieuse (otite, bronchopneumonie) traitées aux antibiotiques, ont précédé leur apparition. A son admission il présente des éléments, maculo-papuleux, entourés d'éléments squameux sur tout le corps, mais prédominant sur le tronc. Les ongles sont épaissis et déformés, les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume, le foie et la rate sont normaux, les poumons et le squelette ne présentent pas d'altérations décelables.

L'examen histologique de la lésion cutanée a confirmé le diagnostic clinique d'histiocytose «X» (Maladie de Letterer-Siwe). En effet il existait dans le tissu conjonctif sous-épidermique des granulomes formés par des histiocytes pathologiques, des cellules géantes, et des cellules inflammatoires en quantité variable (figure 1).

L'examen au microscope électronique a été pratiqué après fixation dans du glutaraldéhyde, post-fixation dans l'acide osmique, inclusion dans l'araldite. Le matériel a été coupé au microtome L.K.B., contrasté par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb et examiné au microscope électronique JEM 6 CM.

Au cours de nos examens au microscope électronique, nous avons retrouvé dans le cytoplasme des histiocytes pathologiques (figure 2), les structures d'aspect tubulaire, décrites par BASSET, TURIAF et coll. Les caractères morphologiques de ces structures sont les suivants: formations apparemment tubulaires délimitées par une membrane à trois couches — «unit membran» — se présentant sous la forme de deux traits denses séparés par une zone claire centrale. Ces formations possèdent un axe central et une striation transversale. La longueur de ces particules est variable; elle dépend de l'incidence de la coupe, mais leur diamètre est pratiquement constant, autour de 400 Å. Dans certaines structures l'axe est parfaitement visible (figure 3/A); dans d'autres par contre on ne peut pas les mettre en évidence et ceci diffère des constatations faites par les auteurs français (figure 3/B). Ces structures ont été retrouvées dans presque tous les histiocytes, particulièrement nombreuses dans certaines cellules, et présentent souvent des incurvations importantes (figure 4/A). Comme les auteurs français, nous avons, nous aussi, retrouvé le rapport qu'elles présentent avec la membrane cellulaire; la membrane qui les délimite se continue par la membrane de la cellule (figure 3/C). Dans certains territoires on trouve des champs présentant un dessin de quadrillage (figure 3/C); par contre nous n'avons pas trouvé de contours à double anneau que l'on rencontre habituellement lorsqu'il s'agit de virus à morphologie tubulaire. Il y a lieu de supposer que

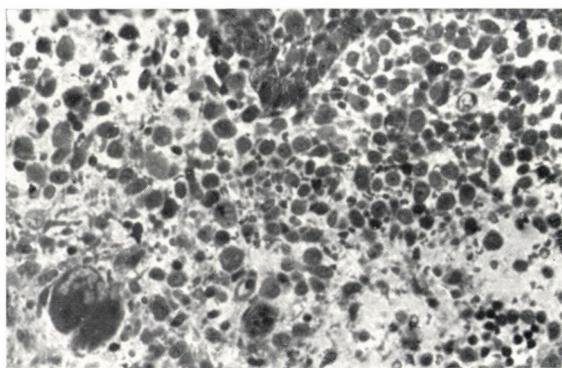


FIG. 1. Fragment de granulome cutané. Coupe demi-fine. Microscope optique. Le granulome est situé dans le tissu conjonctif sous-épithélial; il est formé par des histiocytes pathologiques à cytoplasme étalé; par endroits des cellules géantes (coin inférieur gauche de la figure) et par différentes cellules inflammatoires sur la partie supérieure de la figure; au milieu on voit l'épithélium papillaire. Coloration: bleue de méthylène. Gr.: $\times 480$

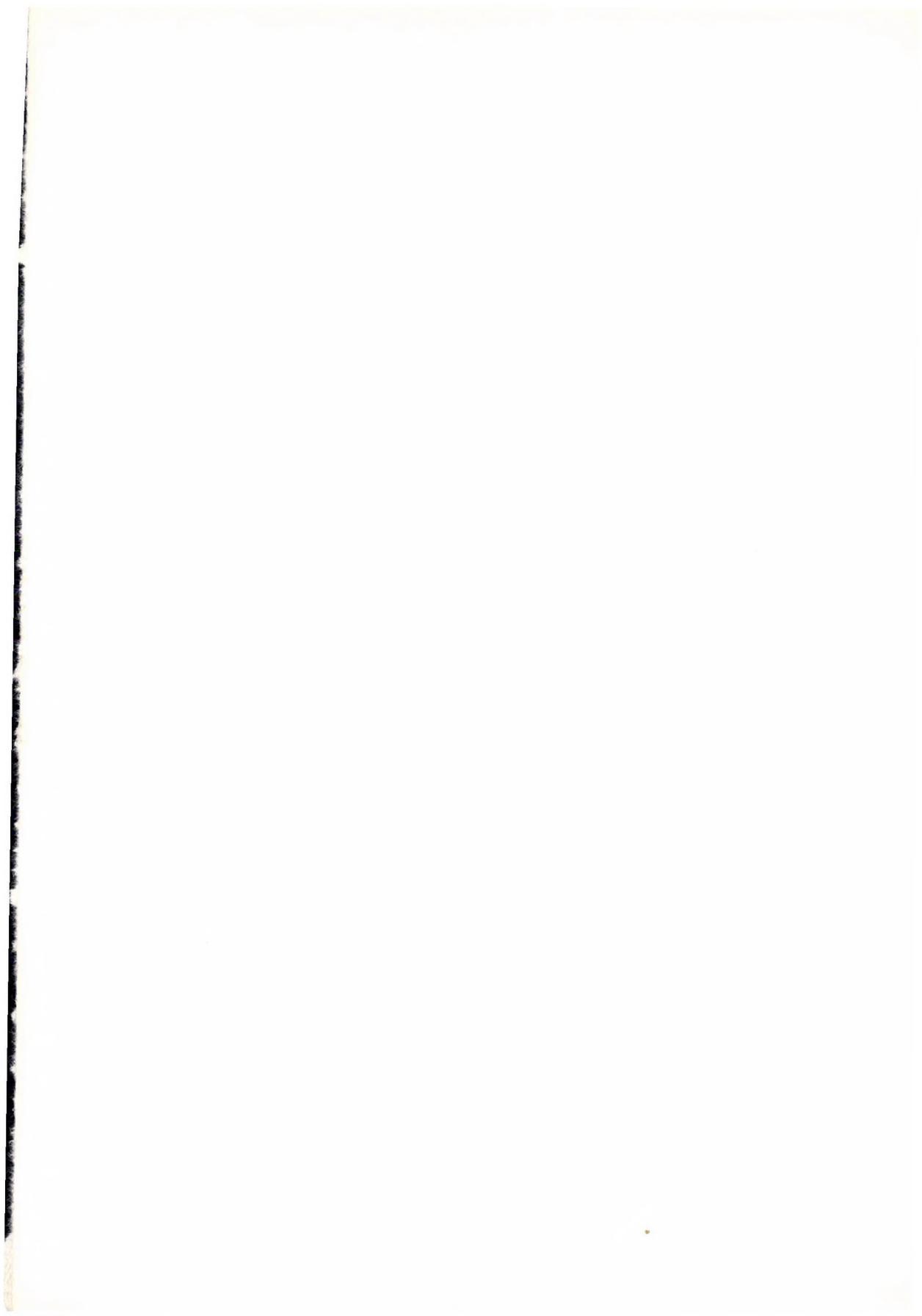
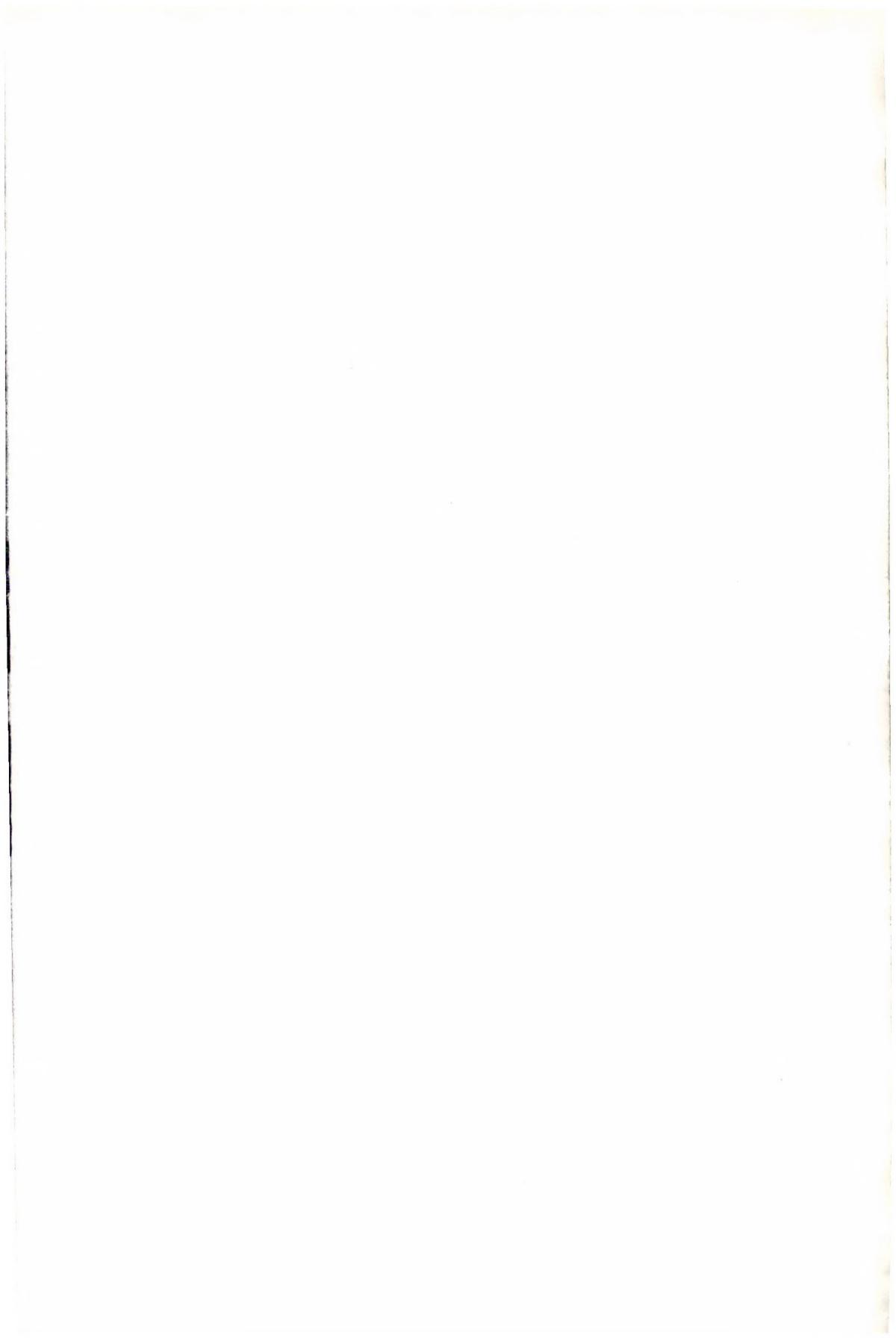




FIG. 2. Histiocyte pathologique: dans son cytoplasme étalé on voit les structures d'aspect tubulaire. N: noyau; C: cytoplasme. Gr.: $\times 13\ 500$. Dans la partie encadrée, en bas et à gauche, une structure à un grossissement de $102\ 000$



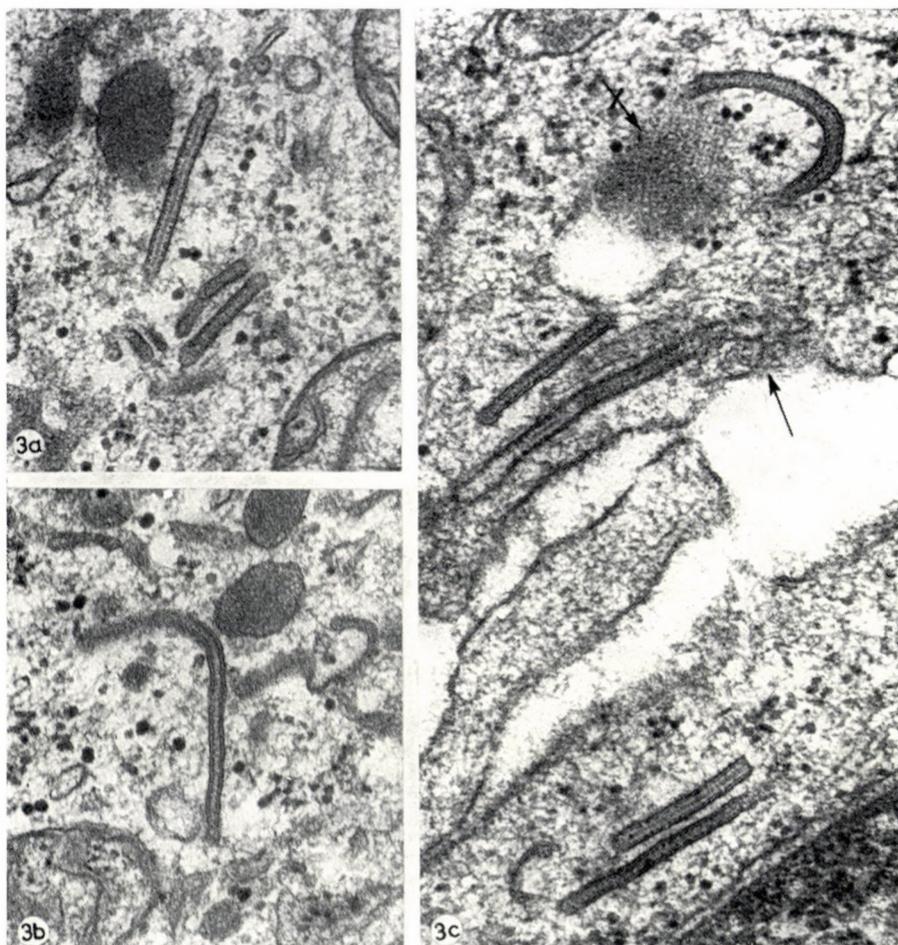
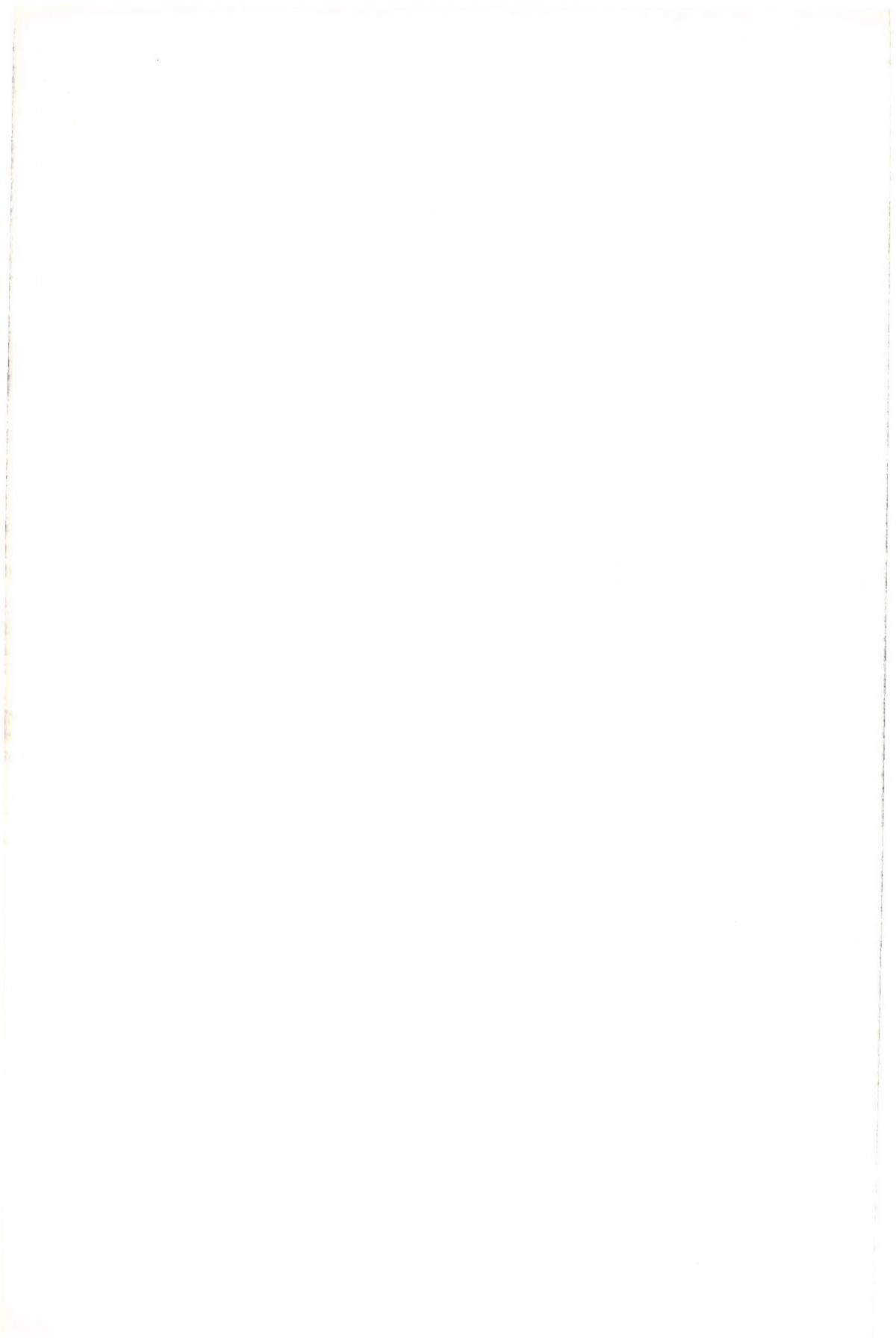


FIG. 3. A: structure pourvue d'axe. Gr.: $\times 73\ 000$. B: structure dépourvue d'axe. Gr.: $\times 70\ 000$. C: structures d'aspect tubulaire proches des membranes cellulaires, la membrane délimitant l'une des structures se continue directement par la membrane cellulaire (\rightarrow). Dans la partie supérieure de la figure un champ à dessin quadrillé (+). Gr.: $\times 73\ 000$



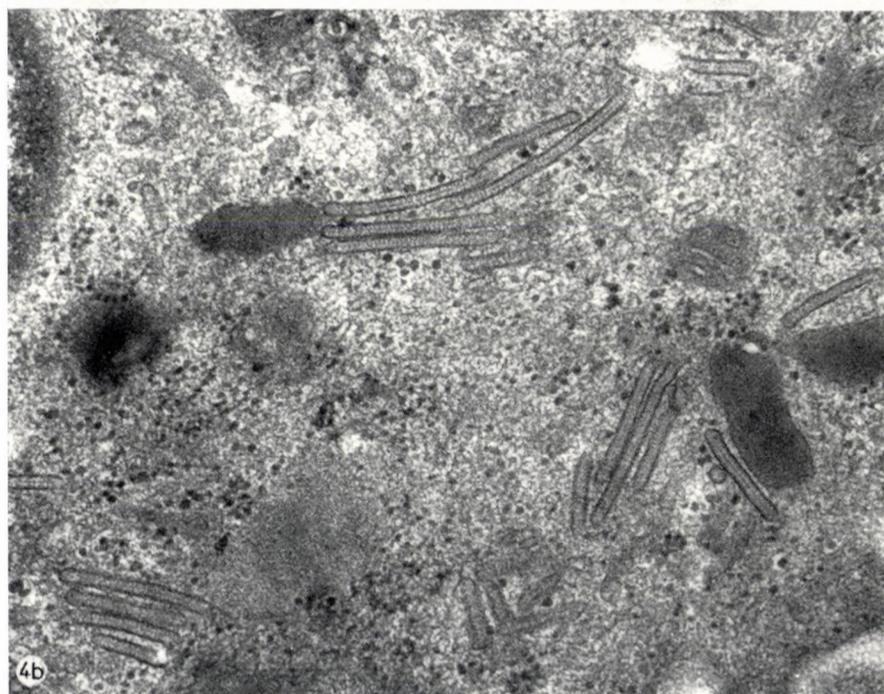
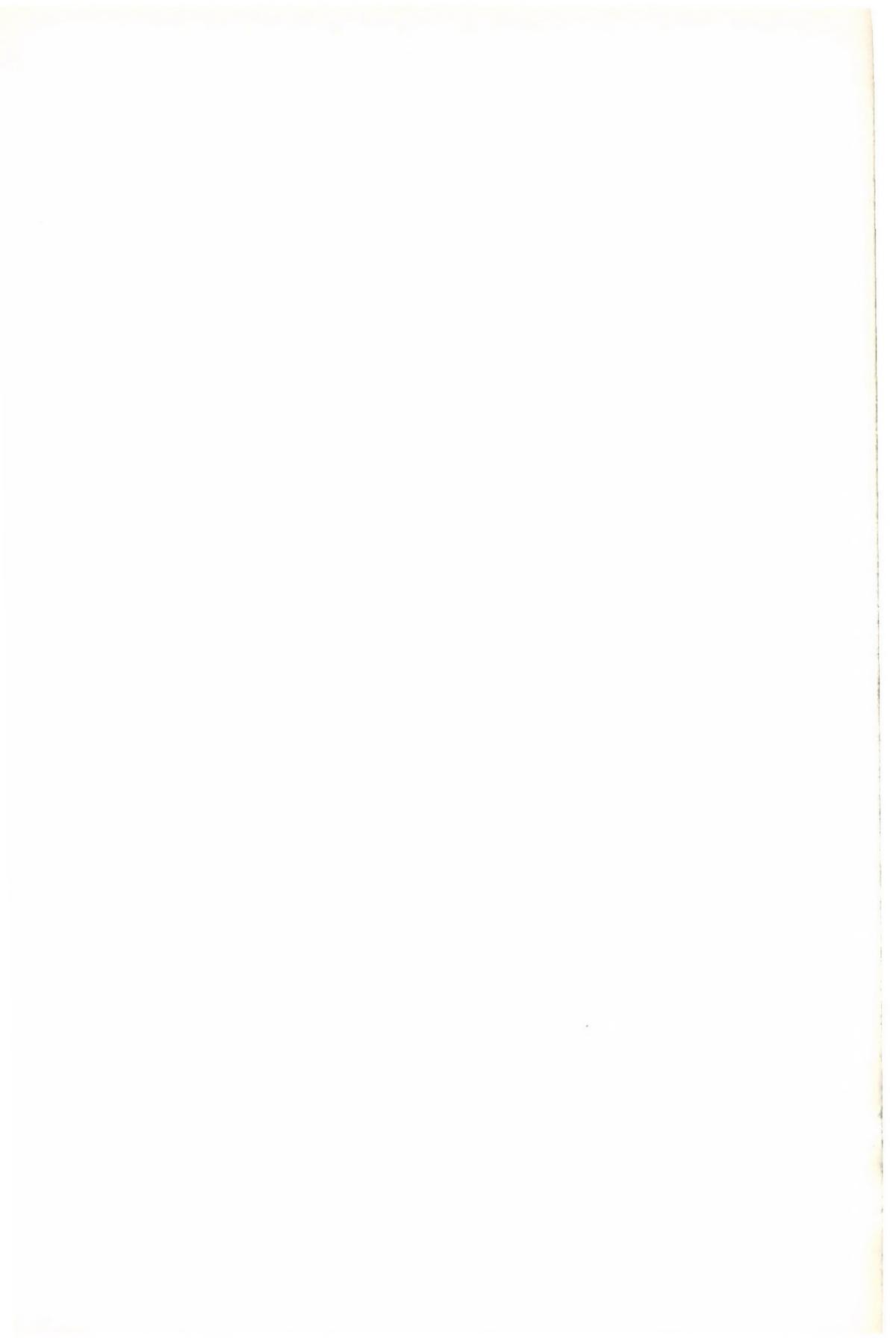


FIG. 4. A: Structures d'aspect tubulaire groupées à l'intérieur d'un histiocyte pathologique. Une partie de ces formations présente une forme allongée fortement incurvée. Gr.: $\times 60\ 000$. B: Particules d'aspect tubulaire dans les cellules de Langerhans de la peau normale (nourrisson du même âge). Toutes ces formations sont pourvues d'axes, sont monomorphes, ne présentent pas d'incurvations. Gr.: $\times 60\ 000$



ces structures d'aspect tubulaire auraient en réalité la forme d'un disque, les coupes perpendiculaires au plan de ces formations discales donnant les formations d'aspect tubulaire, tandis que les champs montrant des structures en forme de quadrillage correspondraient aux coupes tangentielles parallèles à leurs plans.

Au cours des dernières années, on a décrit, dans certains types cellulaires de différents organes des structures ressemblant aux structures d'aspect tubulaire rencontrées dans les histiocytes pathologiques. BREATHNACH [5], BREATHNACH et WYLLIE [6], ZELICKSON [20] dans les cellules de Langerhans de la peau normale de l'homme, ainsi que TÖRÖ et coll. [16], ensuite RÖHLICH et TÖRÖ [13] indépendamment et avant eux, dans les cellules de Kupffer du foie de rats intacts, enfin OLÁH et coll. [11] dans les cellules encore non précisées du thymus de rat, ont en effet décrit des structures de morphologie et de constitution plus ou moins semblables.

Comme dans notre cas il s'agissait d'un prélèvement cutané, nous avons cru nécessaire de comparer nos structures d'aspect tubulaire avec celles que BREATHNACH [5, 6] et ZELICKSON [20] avaient mises en évidence dans les cellules de Langerhans de la peau humaine normale et qu'ils ont dénommé «Langerhans body» (figures 4/A et B). Les structures d'aspect tubulaire que nous avons retrouvées dans tous les cas en nombre très élevé dans le cytoplasme de la cellule cutanée de Langerhans présentent un aspect différent de celui des structures

que l'on rencontre dans les histiocytes pathologiques du granulome: 1. elles ont un aspect nettement plus monomorphe, 2. elles possèdent toujours un axe et 3. elles ne présentent pas dans nos préparations ces formes fortement incurvées et bizarres que nous avons observées dans les granulomes dermiques de Letterer-Siwe. De plus, les cellules de Langerhans de la peau normale se situent de préférence dans l'épiderme, tandis que, comme nous l'avons démontré également par nos coupes demi-fines, les structures d'aspect tubulaire proviennent d'histiocytes pathologiques constituant le granulome pathologique qui lui est situé dans le tissu sous-cutané. Nous pensons donc pouvoir exclure l'éventualité selon laquelle les structures d'aspect tubulaire trouvées dans les histiocytes pathologiques du granulome auraient pu être confondues avec les corpuscules trouvés dans les cellules de Langerhans de la peau normale.

Le fait que l'on a mis en évidence des structures semblables dans différents tissus de différents organismes réputés «intacts» semble plaider contre l'origine virale de ces formations. Mais d'une part, on est loin d'être absolument sûr qu'il s'agisse effectivement des mêmes structures, et d'autre part on n'ignore pas que, sur le plan ultrastructural, des dissemblances minimales peuvent correspondre à des différences essentielles, alors qu'observer et enregistrer ces «dissemblances minimales», reste aujourd'hui encore une tâche bien difficile.

A notre connaissance, on n'a pas encore mis en évidence les formations

structurales découvertes par TURIAF, BASSET et coll. dans le granulome cutané de la maladie de Letterer-Siwe et si la donnée nouvelle que nous rapportons ne fournit pas d'élément nouveau quant à l'étiologie de la maladie, sur le plan ultrastructural elle confirme son unité.

La structure tubulaire ou plus exactement la structure vraisemblablement discale, donnant à la coupe un aspect tubulaire, est une formation ultrastructurale qui (qu'il s'agisse d'un virus mésochymotrope ou d'une organelle cellulaire particulière) semble constituer un lien entre les cellules où on les a mises en évidence. Les observations selon lesquelles ces formations ont été retrouvées dans les cellules de Kupffer du foie ou dans certaines cellules encore non identifiées du thymus, dans les cellules de Langerhans d'origine non élucidée de la peau, et enfin dans les histiocytes pathologiques des granulomes pulmonaires, osseux et enfin cutanés de l'histiocytose «X», posent le problème d'une

origine commune réticulo-endothéliale.

RÉSUMÉ

En examinant au microscope électronique le granulome dermique d'un nourrisson atteint de la maladie de Letterer-Siwe, les auteurs ont trouvé dans le cytoplasme d'histiocytes pathologiques des structures particulières qui correspondent aux formations d'aspect tubulaire trouvées par des auteurs français dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose «X». Bien que des examens morphologiques ne puissent suffire à trancher la question concernant la nature de ces formations d'aspect tubulaire (virus mésochymotrope ou bien organelle cellulaire particulière), les auteurs sont d'avis que le fait d'avoir constaté la présence de ces structures dans une nouvelle forme clinique, leur a permis de fournir une donnée sur le plan ultrastructural, à l'appui de l'unité des maladies réunies sous la dénomination commune d'histiocytose «X».

LITTÉRATURE

1. BASSET, F., NÉZELOF, C.: Présence en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose «X». Etat actuel de la question. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 413 (1966).
2. BASSET, F., NÉZELOF, C.: Communication personnelle.
3. BASSET, F., NÉZELOF, C., MALLET, R., TURIAF, J.: Nouvelle mise en évidence, par la microscopie électronique, de particules d'allure virale dans une seconde forme clinique de l'histiocytose «X», le granulome éosinophile de l'os. C. R. Acad. Sci. (Paris) **261**, 5719 (1965).
4. BASSET, F., TURIAF, J.: Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une histiocytose «X» pulmonaire. C. R. Acad. Sci. (Paris) **261**, 3701 (1965).
5. BREATHNACH, A. S.: The cell of Langerhans. Int. Rev. Cytol. **13**, 1 (1965).
6. BREATHNACH, A. S., WYLLIE, L. M.: Electron microscopy of melanocytes and Langerhans cells in human fetal epidermis at fourteen weeks. J. invest. Derm. **44**, 51 (1965).
7. CHRÉTIEN, J., ROUSSEL, G., BIGNON, J., BROUET, G.: Réticulose pulmonaire de l'adulte avec présence de particules

- d'aspect viral dans les lésions. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 401 (1966).
8. HARANGHY, L.: Lipoidgranulomatose der Weichteile. Acta med. Univ. Francisco-Josephina (Kolozsvár) **3**, 64 (1943).
 9. LICHTENSTEIN, L.: Histiocytosis (eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, Schuller-Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance. J. Bone Jt Surg. **41**, 76 (1964).
 10. MALLET, R., RIBIERRE, M., LABRUNE, H., REYROLE, L., NÉZELOF, C., BASSET FR.: Deux observations d'histiocytose «X» du jeune enfant. Présence dans les lésions osseuses de filaments intracytoplasmiques d'apparence virale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 385 (1966).
 11. OLÁH, I., DUNAY, Cs., RÖHLICH, P., TÖRÖ, I.: A special cell type in the rat thymus medulla. Acta biol. Acad. Sci. hung. (sous presse).
 12. ROSSIER, A., CALDERA, R., LE TAN VINH, NÉZELOF, C., BASSET, FR.: Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cyto-logiques. Effet de la vincalécoblastine. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 393 (1966).
 13. RÖHLICH, P., TÖRÖ, I.: Uptake of chylomicron particles by reticular cells of mesenterial lymphnodes of the rat. Electron Microscopy 1964. Proc. European Regional Conference, Prague 1965. Vol. B., P. 225.
 14. SCHWEISGUTH, O., NÉZELOF, C., BASSET, FR.: Deux cas d'histiocytose «X» du jeune enfant avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cyto-logiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 399 (1966).
 15. SZINAY, Gy., JELLINEK, H.: Besondere granulomatöse Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems. Acta morph. Acad. Sci. hung. **5**, 297 (1955).
 16. TÖRÖ, I., RUZSA, P., RÖHLICH, P.: Ultrastructure of early phagocytic stages in sinus endothelial and Kupffer cells of the liver. Exp. Cell. Res. **26**, 601 (1962).
 17. TURIAF, J., BASSET, FR.: Histiocytosis «X» pulmonaire: identification de particules de nature probablement virale dans un fragment pulmonaire prélevé pour biopsie. Bull. Acad. Méd. (Paris) **149**, 674 (1965).
 18. TURIAF, J., BASSET, FR.: Deux nouveaux cas d'histiocytose «X» à localisations pulmonaires et osseuses avec présence dans les lésions granulomateuses de particules tubulaires intracytoplasmiques suggérant une structure virale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **117**, 373 (1966).
 19. WALLGREN, A.: Systemic reticuloendothelial granuloma: non lipid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. Amer. J. Dis. Child. **60**, 471 (1940).
 20. ZELICKSON, A. S.: The Langerhans cell. J. invest. Derm. **44**, 201 (1965).

DR. L. SCHÖNGUT

Bókay J. u. 53.,

Budapest, VIII., Hongrie