

Os histiócitos e as histiocitoses não Langerhans em Dermatologia*

*Histiocytes and non-Langerhans cell histiocytoses in dermatology**

Flávio Barbosa Luz¹
Neide Kalil-Gaspar³

Antônio Pedro Gaspar²
Márcia Ramos-e-Silva⁴

Resumo: Atualmente, os histiócitos não são mais compreendidos como células únicas, mas como um grupo heterogêneo de células com o mesmo aspecto histológico, mas com características e funções distintas entre si. Várias doenças proliferativas de histiócitos, conhecidas como histiocitoses, são descritas. Tais doenças são raras, e seu estudo costuma ser difícil. Este artigo objetiva simplificar o entendimento desse grupo de doenças, adequando-o a esse novo paradigma da heterogeneidade dos histiócitos. Palavras-chave - Histiocitoses; histiocitoses não Langerhans; histiócitos; macrófagos.

Summary: *Histiocytes are no longer recognized as singular cells. The term 'histiocyte' now refers to a heterogeneous group of cells with unique histologic morphology, but with singular functions and characteristics. Histiocytoses are a group of different diseases caused by proliferative histiocytes. Such diseases are rare and their study usually tends to be difficult. The objective of this paper is to simplify the study of these diseases under the novel paradigm of histiocyte heterogeneity.*

Key words: *Histiocytosis; non-Langerhans cell histiocytoses; histiocytes; macrophages.*

INTRODUÇÃO

As histiocitoses formam um grupo de doenças extremamente raras e incompreendidas. Tão poucos foram os estudos realizados sobre essas entidades, que raras perguntas podem ser facilmente respondidas. Grande parte das informações é isolada, e estudos prospectivos duplo-cego, controlados, randomizados ou comparativos são de realização virtualmente impossível. Desconhecem-se modelos animais experimentais. As investigações etiopatogênicas e terapêuticas, sobretudo, sofrem com o viés das amostras, extremamente reduzidas.

INTRODUCTION

Histiocytoses are a group of extremely rare diseases that are poorly understood. So few studies have been made of these entities that only a bare minimum of questions about them may be answered easily. For the most part, information is isolated. Prospective double-blind, controlled, randomized or comparative studies are virtually impossible to perform. Experimental animal models are unknown. Etiopathogenic and therapeutic investigations especially suffer from the obliquity of extremely reduced samples.

Recebido em 02.01.2002. / Received in January, 02nd of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in July, 31st of 2002.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense e da Universidade Federal do Rio de Janeiro. / Work done at Dermatology Service of "Universidade Federal Fluminense" and "Universidade Federal do Rio de Janeiro".

¹ Mestre em Dermatologia - UFF, doutorando em Dermatologia - UFRJ / Masters Degree in Dermatology - UFF, doctoral candidate in Dermatology - UFRJ.

² Professor Adjunto - Serviço de Dermatologia, HUAP-UFF / Adjunct Professor - Dermatology Service, HUAP-UFF

³ Professora Titular - Serviço de Dermatologia, HUAP-UFF / Professor - Dermatology Service, HUAP-UFF

⁴ Professora Adjunta - Serviço de Dermatologia, HUCFF-UFRJ / Adjunct Professor - Dermatology Service, HUCFF-UFRJ

Atualmente, inúmeros avanços têm sido feitos no campo da imunologia da pele, em particular no que tange ao sistema monocítico-macrofágico e às células dendríticas cutâneas. O entendimento do histiócito - enquanto uma grande família de células, e não como célula única - é fundamental para compreensão mais abrangente das ditas doenças histiocíticas.

A visão dessa doença sob o paradigma da heterogeneidade dos histiócitos é um dos norteadores deste trabalho.

Este estudo consta de uma revisão bibliográfica, na qual poderão ser encontradas informações sobre os histiócitos e as histiocitoses não Langerhans de interesse dermatológico.

DISCUSSÃO

Os Histiócitos

Em 1913, Aschoff e Kiyono¹ descreveram como histiócitos grandes células mononucleares fagocíticas encontradas nos tecidos. Em 1924, Aschoff² utilizou o mesmo termo para denominar determinadas células do tecido conjuntivo, que possuíam algumas características morfológicas em comum, considerando-as pertencentes ao sistema reticuloendotelial, com função fagocítica. Em maio de 1986, Headington³ chamou atenção para o fato de o termo histiócito, na realidade, referir-se a células com características morfológicas em comum, mas com origem e funções bastante distintas. Ele sugeriu que o termo histiócito fosse abandonado devido à heterogeneidade desse grupo celular. Mais atualmente, Wood e Haber⁴ utilizaram o termo histiócito para se referir a todos os tipos de macrófagos derivados da medula óssea e demais células dendríticas relacionadas ao sistema imune.

A percepção da heterogeneidade dos histiócitos não parece depor contra a existência desse termo, principalmente se se considerar que não há outro disponível para substituição adequada.

Além disso, as histiocitoses passam a ter maior identidade entre si sob o contexto dos vários subgrupos de células histiocitárias. A denominação histiócito para se referir morfolologicamente a um grupo celular parece ser válida e apropriada. Neste trabalho será utilizado o termo histiócito tal como apregoado por Wood e Haber.⁴

A dificuldade na definição de termos como macrófago e histiócito é grande, e vários autores divergem em suas utilizações. Ackerman,⁵ em seu livro *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*, preferiu manter-se longe dessa discussão, considerando macrófagos e histiócitos sinônimos e definindo-os do ponto de vista puramente morfológico. Parish⁶ também considera macrófago e histiócito sinônimos, ressaltando que o termo histiócito é usualmente reservado para os macrófagos que são "fixos" ao tecido. Novamente citando Aschoff,² os histiócitos seriam as células do sistema reticuloendotelial que se localizam nos tecidos conjuntivos. Morfolologicamente, tais células apresentam um núcleo oval ou reniforme com diâmetro celular que

Innumerable advances have been made in the field of skin immunology, in particular in what relates to the monocytic-macrophagic system and to cutaneous dendritic cells. Understanding the histiocyte - albeit as a large family of cells, and not a single cell - is fundamental for the broader grasp of the aforementioned histiocytic diseases.

Establishing an overview of this disease under the paradigm of histiocyte heterogeneity is one of the guidelines used for this work.

This study contains a bibliographical review, in which information may be found on histiocytes and non-Langerhans histiocytoses that should be of dermatological interest.

DISCUSSION

Histiocytes

In 1913, Aschoff and Kiyono¹ described large mononuclear phagocytic cells found in the tissues as histiocytes. In 1924, Aschoff² used the same term to denominate determined cells of conjunctive tissue, having a number of morphological characteristics in common, considering them as pertaining to the reticuloendothelial system, with a phagocytic function. In May 1986, Headington³ called attention to the fact that the histiocytic term really referred to cells having morphological characteristics in common, but with very distinct origins and functions. He recommended the term histiocyte be abandoned due to the heterogeneity of this cellular group. Yet Wood and Haber⁴ currently use the term 'histiocyte' to refer to all of the types of macrophages that are derived from the bone medula and other dendritic cells related to the immune system.

Perception of the heterogeneity of histiocytes does not appear to bear witness against the existence of the term, provided that one consider there is no other term available to substitute it adequately.

Moreover, histiocytoses end up having greater identity among themselves under the context of various subgroups of histiocytic cells. When used to morphologically refer to a cellular group, the name histiocyte seems to be valid and appropriate. In this paper the term histiocyte will be employed in accordance with Wood and Haber.⁴

*The problem with defining terms such as macrophage and histiocyte is significant, and many authors disagree on its uses. In his book, *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*, Ackerman⁵ prefers to stay away from this discussion. He considers macrophage and histiocyte as synonyms, defining them from the purely morphological point of view. Parish⁶ also considers macrophage and histiocyte as synonyms, emphasizing that the term histiocyte is usually reserved for macrophages that are "bound" to tissue. Citing Aschoff² again, histiocytes would be cells of the reticuloendothelial system that are located in conjunctive tissues. Morphologically, such cells show an oval or reniform nucleus with a cellular diameter varying from 10 to 25 mm, and a nucleo/cytoplasm ratio of*

varia de 10 a 25mm e relação núcleo/citoplasma de 1:1. Os macrófagos, segundo Doval e Toribio,⁷ são as células derivadas do monócito que deixam a circulação e se diferenciam adquirindo grande capacidade fagocítica.

Em 1990, Foucar e Foucar⁸ utilizaram a expressão sistema mononuclear fagocítico e imunorregulador (M-PIRE, *Mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector system*) para se referir ao conjunto de células mononucleares do sistema imune, antes denominado sistema reticuloendotelial.² O M-PIRE seria composto pelos macrófagos e pelas células dendríticas (ou células imunes acessórias). Utilizar-se-á o termo histiócito para referência às células pertencentes ao sistema M-PIRE (macrófagos e dendrócitos).

A definição dos termos adotados para as células histiocíticas encontra-se resumida no quadro 1.

Macrófagos

Os macrófagos podem ser indistinguíveis, pelas colorações de rotina, de fibroblastos e células endoteliais, exceto por sua localização e atividade fagocítica. Seus diâmetros variam de 20 a 80mm, e eles possuem um núcleo vesiculoso, pobremente corado e alongado, com membrana nuclear facilmente visível.⁹ Entre os anticorpos que reagem com os macrófagos, Doval e Toribio⁷ citam MAC 387,

1:1. Macrophages, according to Doval and Toribio,⁷ are cells derived from the monocyte which leave the blood circulation. Through the process of differentiation they acquire a large phagocytic capacity.

In 1990, Foucar and Foucar⁸ used the expression Mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector system (M-PIRE) to refer to the conjunction of mononuclear cells of the immune system, previously called the reticuloendothelial system.² M-PIRE would consist of macrophages and dendritic cells (or accessory immune cells). The term histiocyte was used in reference to cells pertaining to the M-PIRE system (macrophages and dendrocytes).

The definition of terms adopted for histiocytic cells is found in summarized form in box 1.

Macrophages

Macrophages may be indistinguishable, by routine staining, from fibroblasts and endothelial cells, except for their location and phagocytic activity. Their diameters vary from 20 to 80 mm, and they have a vesicular nucleus, light pink and elongated, with the nuclear membrane clearly visible.⁹ Among the antibodies reacting with macrophages, Doval and Toribio⁷ cite MAC 387, CD11c (Ki-

Quadro 1: A abrangência do termo Histiócito* / *Box 1: The referential scope of the term Histiocyte**

Histiócitos / <i>Histiocytes</i> -	todos os tipos de macrófagos derivados da medula óssea e as células dendríticas relacionadas ao sistema imune / <i>all types of bone marrow-derived macrophages and immune-related dendritic cells.</i>
Macrófagos / <i>Macrophages</i> -	histiócito essencialmente fagocítico, com moderada função de apresentação de antígenos. Na pele, localiza-se na derme. / <i>a type of histiocyte with a major phagocytic role as well as antigen presentation activity. On the skin, it is located within the dermis.</i>
Células dendríticas da pele - <i>Dendritic cells in the skin</i>	células de morfologia dendrítica e provável origem comum com os macrófagos. Compreendem as células de Langerhans, as células indeterminadas e os dendrócitos dérmicos. É aceita a existência de outras células dendríticas ainda desconhecidas na pele. / <i>probably have a common origin with macrophages and a dendritic appearance. Includes Langerhans cells and indeterminate cells. May be another unknown type of dendritic cells.</i>
Dendrócito dérmico - <i>Dermal dendrocyte</i>	histiócito com funções de apresentação de antígenos e de manutenção da homeostase local / <i>antigen-presenting histiocyte responsible for local homeostasis.</i>
Células de Langerhans - <i>Langerhans cells</i>	células apresentadoras de antígenos localizadas na epiderme. Apresentam à microscopia eletrônica em seu citoplasma, os característicos grânulos de Birbeck. / <i>epidermal antigen-presenting cells. Cytoplasmatic Birbeck granules are seen by an electron microscopy.</i>
Células indeterminadas - <i>Indeterminate cells</i>	imunofenotipicamente semelhantes as células de Langerhans, localizam-se na derme papilar e não apresentam os grânulos de Birbeck. Podem representar células de Langerhans emigrantes ou imigrantes da epiderme. / <i>express the same immunohistochemistry markers as Langerhans cells, are located within the papillary dermis and do not have Birbeck granules. May be emigrant or immigrant Langerhans cells.</i>

*Wood e Haber (1993) / *based on Wood and Haber (1993)*

CD11c (Ki-M1), CD68 (Ki-M1P, Ki-M6, Ki-M8, Kp-1, PG-M1), Max.1, Max.2, Max.3, Max.11 e HAM56. Segundo Wallace e Smoller,¹⁰ os macrófagos também reagem com os anticorpos vimentina, fator XIIIa (apenas os macrófagos alveolares) e CD4. A função principal dos macrófagos é a fagocitose de corpos estranhos, podendo também atuar como célula apresentadora de antígenos.⁷

Células dendríticas da pele

As células dendríticas de Langerhans foram identificadas em 1868 por Paul Langerhans e consideradas células neurais. Só mais recentemente é que sua origem histiocítica e seu papel imunológico na pele foram evidenciados (Silberg-Sinakin *et al.*, 1976, *apud* Teunissen *et al.*, 1997).¹¹

Em 1982, o Comitê de Nomenclatura da Sociedade Reticuloendotelial (Tew *et al.*, 1982, *apud* Wood *et al.*, 1985)¹² considerou células dendríticas do ser humano as células cutâneas indeterminadas, interdigitantes paracorticais, dendríticas foliculares e de Langerhans.

Em 1975, Steinman, *apud* Doval e Toribio,⁷ identificou na epiderme de rato um grupo de células distintas dos macrófagos e dos linfócitos, com morfologia dendrítica, capacidade pequena para fagocitose e grande poder para ativação de linfócitos "T" nativos, denominando-as "células dendríticas". De acordo com Wood *et al.*,¹² as células dendríticas, provavelmente, possuem origem comum com os macrófagos e monócitos. Em 1986, Headington¹³ identificou no ser humano uma célula dérmica com características que sugeriam ter importante função imunológica e fagocítica, denominando-a "dendrócito dérmico". Tal célula apresentava-se indistinguível, pela microscopia óptica, de um fibroblasto, mas, imunofenotipicamente, assemelhava-se às células do sistema monocítico-macrofágico.

Desde então, vários autores vêm estudando os dendrócitos dérmicos e seu papel na imunologia da pele.^{11,14-28}

Doval e Toribio⁷ supõem que tais células possam representar tanto uma única célula com vários subtipos quanto células distintas. Segundo esses mesmos autores, existem vários tipos de células dendríticas, além das células de Langerhans, dos dendrócitos dérmicos tipo I (fator XIIIa+) e tipo II (CD34+) e de outros extracutâneos, como as células dendríticas foliculares (S-100- e CD1a-, localizadas nos folículos linfáticos), as interdigitantes (S-100+ e CD1a-, localizadas nas regiões paracorticais dos linfonodos), as células linfóides esplênicas, sinoviais, tireoideanas, cardíacas, pulmonares, circulantes (presentes no sangue) e aquelas que se localizam nos vasos aferentes linfáticos, as células em véu.

Mais recentemente, Cuzzi-Maya *et al.*²⁹ descreveram um novo tipo de célula dendrítica da pele, caracterizada imuno-histoquimicamente pela expressão de trombo-modulina e pela ausência dos marcadores para CD68, CD34 e fator XIIIa. Estudando essas células em pele normal e psoriásica, esses autores sugeriram que elas participem do processo de reparação tissular, atuando conjunta-

M1), CD68 (Ki-M1P, Ki-M6, Ki-M8, Kp-1, PG-M1), Max.1, Max.2, Max.3, Max.11 and HAM56. According to Wallace and Smoller,¹⁰ macrophages also react with the vimentine antibodies, factor XIIIa (only the alveolar macrophages) and CD4. The main function of macrophages is the phagocytosis of foreign bodies, possibly performing as cells showing antigens.⁷

Dendritic skin cells

*Langerhans dendritic cells were identified in 1868 by Paul Langerhans and considered neural cells. Their histiocytic origin and immunological role related to skin have only recently been evidenced (Silberg-Sinakin *et al.*, 1976, *apud* Teunissen *et al.*, 1997).¹¹*

*In 1982, the Nomenclature Committee of the Reticuloendothelial Society (Comitê de Nomenclatura da Sociedade Reticuloendotelial) (Tew *et al.*, 1982, *apud* Wood *et al.*, 1985)¹² considers the dendritic cells of human beings as indeterminate cutaneous cells, intradigital paracorticais, follicular dendrites and Langerhans cells.*

*In 1975, Steinman, *apud* Doval and Toribio,⁷ identified a group of distinct macrophage and lymphocyte cells in the epidermis of a rat with dendritic morphology, a low capacity for phagocytosis and a high power for activating native T-lymphocytes, named "dendritic cells". According to Wood *et al.*,¹² the dendritic cells probably share a common origin with macrophages and monocytes. In 1986, Headington¹³ identified a dermal cell in human beings with characteristics that suggest they hold an important immunological and phagocytic function, naming it "dermal dendrocyte". Under the optical microscope, such a cell cannot be distinguished from a fibroblast, but immunophenotypically, it resembles the cells of the monocytic-macrophagic system.*

Ever since then, many authors have studied dermal dendrocytes and their role in skin immunology.^{11,14-28}

Doval and Toribio⁷ assume that such cells represent a single cell with various subtypes as well as distinct cells. According to the same authors, there exist various types of dendritic cells apart from Langerhans cells, namely type I (factor XIIIa+) and type II (CD34+) dermal dendrocytes and other extracutaneous cells, like follicular dendritic cells (S-100- and CD1a-, located in the lymphatic follicles), intradigital cells (S-100+ and CD1a-, located in the paracortical regions of the lymphnodes), splenic, synovial, thyroidal, cardiac, pulmonary and circulating (i.e. present in the blood) lymphoid cells, and those that are located in afferent lymphatic vessels, i.e. 'veiled' cells.

*More recently, Cuzzi-Maya *et al.*²⁹ have described a novel type of dendritic skin cell, immuno-histochemically characterized by the expression of thrombomodulin and by the absence of markers for CD68, CD34 and factor XIIIa. Studying these cells in normal and psoriatic skin, the authors have suggested that the cells participate in the reparational process of tissues, jointly performing with type*

mente com os dendrócitos dérmicos tipo I na regulação da homeostase da trombina extravascular, em condições normais e patológicas.

As histiocitoses não Langerhans

Várias denominações e definições têm sido adotadas para as histiocitoses. A mais ampla considera que o termo histiocitose identifica um grupo de doenças caracterizado pela proliferação de células do sistema mononuclear-fagocítico e dendrítico (van Furth, 1970, *apud* Goyal *et al.*, 1998).³⁰ Gianotti e Caputo³¹ e Ringel e Moschella,³² entre outros, denominam, síndromes histiocíticas e dermatoses histiocíticas primárias, respectivamente, limitando as histiocitoses àquelas de causa desconhecida. Mesmo adotando esse conceito mais restrito, permanecem algumas contradições, pois doenças tão distintas, como o dermatofibroma e a sarcoidose, preenchem critérios de inclusão nesse grupo, ao passo que as doenças incluídas diferem amplamente entre si.

De acordo com o consenso da Sociedade Histiocítica,³³ são separados três grupos de histiocitoses, compreendendo as constituídas por células de Langerhans, as malignas e as não Langerhans. Neste trabalho, serão abordadas as histiocitoses não Langerhans de interesse para o dermatologista (Quadro 2).

Desses três grupos de histiocitoses, talvez o mais intrigante, controverso e desconhecido seja o das histiocitoses não Langerhans. Várias doenças enquadram-se nessa denominação, grande parte delas rara, e muitas de comprovação duvidosa, todas consideradas idiopáticas. Atualmente, são aceitas nesse grupo as seguintes doenças com manifestação predominantemente cutânea:³¹

- xantogranuloma juvenil
- xantoma disseminado
- xantoma papuloso
- retículo-histiocitoma e sua forma sistêmica, a retículo-histiocitose multicêntrica
- histiocitose benigna cefálica
- histiocitoma eruptivo generalizado
- histiocitose nodular progressiva
- histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça.

O próprio dermatofi-

I dermal dendrocytes in the homeostatic regulation of the extravascular thrombin, under normal and pathological conditions.

Non Langerhans histiocytoses

*Various names and definitions have been adopted for histiocytoses. The broadest ones consider the term 'histiocytosis' as identifying a group of diseases characterized by the proliferation of cells of the mononuclear-fagocytic and dendritic system (van Furth, 1970, *apud* Goyal *et al.*, 1998).³⁰ Gianotti and Caputo,³¹ and Ringel and Moschella,³² among others, name them 'histiocytic syndromes' and 'primary histiocytic dermatoses', respectively, limiting histiocytoses to those whose cause is unknown. Even adopting this more restricted concept, a few contradictions remain, because such distinct diseases, like dermatofibroma and sarcoidosis, fulfill the criteria for inclusion in the group, provided that the diseases included differ widely amongst themselves.*

In accordance with the consensus reached by the Histiocytic Society, three groups of histiocytoses are separated,³³ including those consisting of Langerhans cells, malignant cells and non Langerhans cells. In this paper, non Langerhans histiocytoses of particular interest for the dermatologist are examined (Box 2).

In these histiocytosis groups, perhaps the most intriguing, controversial and unknown ones are non Langerhans histiocytoses. Various diseases fit this category. Most of them are rare, while many others are dubiously confirmed, though all are considered idiopathic. Currently, the following diseases with a predominantly cutaneous manifestation are accepted into this group:³¹

- juvenile xanthogranuloma
- disseminated xanthoma
- papulous xanthoma
- reticulohistiocytoma and its systemic form, multicentric reticulohistiocytosis
- benign cephalic histiocytosis
- generalized eruptive histiocytosis
- progressive nodular histiocytosis
- sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy

Quadro 2: Classificação das histiocitoses segundo a Sociedade Histiocítica* / Box 2: Histiocytosis classification according to the Writing Group of the Histiocyte Society*

CLASSE I / CLASS I

Histiocitoses de células de Langerhans / *Langerhans cell histiocytosis*

CLASSE II / CLASS II

Histiocitoses de fagócitos mononucleares outros (não-Langerhans) / *Histiocytoses of mononuclear phagocytes other than Langerhans cells*

- Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça / *Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy*
- Linfocitose hemofagocítica: familiar e reativa / *Haemophagocytic lymphohistiocytosis, familial and acquired type*
- Xantogranuloma juvenil / *Xanthogranuloma*
- Retículo-histiocitoma / *Reticulohistiocytoma*

CLASSE III / CLASS III

Doenças histiocíticas malignas / *Malignant histiocytic disorders*

- Leucemia monocítica aguda / *Acute monocytic leukemia*
- Histiocitoses malignas / *Malignant histiocytosis*
- Linfoma histiocítico verdadeiro (sarcoma histiocítico) / *True histiocytic lymphomas (histiocytic sarcomas)*

*Chu *et al.* (1987) / based on Chu *et al.* (1987)

broma apresenta semelhanças com essas doenças, porém, por ser mais aceita como tumoração benigna, é assim enquadrado.

Apesar de não ser idiopática e de manifestações cutâneas raras, Chu *et al.*³³ incluem a linfo-histiocitose eritrofagocítica (familiar e reativa) nesse grupo.

Ringel e Moschella³² propõem outra classificação para as histiocitoses, na qual consideram três outros grupos, compreendendo variedades malignas, pseudomalignas e benignas (Quadro 3). Essa classificação, embora de grande utilidade prognóstica, não leva em consideração a natureza das doenças, mantendo em um mesmo grupo doenças distintas do ponto de vista de sua origem imunofenotípica.

Esses mesmos autores propõem também uma classificação baseada em suas manifestações clínicas (Quadro 4), mantendo o mesmo problema verificado na classificação anteriormente citada, ao reunir doenças com origens imunofenotípicas e etiologias distintas sob um mesmo grupo. Por outro lado, esta última é extremamente útil para auxiliar na formulação dos diagnósticos diferenciais.

Dermatofibroma itself shows similarities with these diseases. However, it is thus classified to be better accepted as a benign tumor.

In spite of neither being idiopathic nor having rare cutaneous manifestations, Chu et al.³³ include (familiar and reactive) erythrophagocytic lymphohistiocytosis in this group.

Ringel and Moschella³² propose another classification for the histiocytoses, in which three other groups are considered, including malignant, pseudomalignant and benign strains (Box 3). While having great prognostic use, this classification does not consider the nature of these diseases. It maintains diseases within a single group which are distinct from the point of view of their immunophenotypic origin.

The authors go on to propose classification based on its clinical manifestations (Box 4), maintaining the same problem found in the previously cited classification, i.e. bringing together diseases whose immunophenotypic origins and distinct etiologies are filed within a single group. By contrast, the latter is extremely useful to aid in formulating different diagnoses.

Quadro 3: Histiocitoses malignas, pseudo-malignas e benignas* / *Chart 3: Histiocytoses: malignant, pseudo-malignant and benign**

Malignas / Malignant

Histiocitoses malignas / *Malignant histiocytoses*

Síndrome eritrofagocítica associada a linfomas malignos / *Erythrophagocytic syndrome associated with malignant lymphomas*

Fibrohistiocitoma maligno / *Malignant fibrohistiocytoma*

Histiocitose de células de Langerhans (variante de Letterer-Siwe) / *Langerhans cell histiocytoses (Letterer-Siwe variant)*

Pseudo-malignas / Pseudo-malignant

Linfocitose eritrofagocítica familiar / *Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis*

Síndrome hemofagocítica associada a vírus / *Virus-associated hemophagocytic syndrome*

Paniculite citofágica / *Cytophagic panniculitis*

Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça / *Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy*

Histiocitose atípica regressiva / *Atypical regressive histiocytosis*

Fibroxiantoma atípico / *Atypical fibroxanthoma*

Histiocitose de células de Langerhans (variante de Hand-Schüller-Christian) / *Langerhans cell histiocytosis (Hand-Schuller-Christian variant)*

Benignas / Benign

Retículo-histiocitose multicêntrica / *Multicentric reticulohistiocytosis*

Distrofia dermo-condro-corneal familiar / *Familial dermo-condro-corneal dystrophy*

Dermato-artrite histiocítica familiar / *Familial histiocytic dermatoarthritis*

Xantoma disseminado / *Disseminated xanthoma*

Histiocitoma eruptivo generalizado / *Generalized eruptive histiocytoma*

Histiocitose nodular não-Langerhans / *Nodular non-Langerhans histiocytosis*

Retículo-histiocitose cutânea generalizada / *Generalized cutaneous reticulohistiocytosis*

Xantogranuloma necrobiótico / *Necrobiotic xanthogranuloma*

Xantoma papuloso / *Papular xanthoma*

Xantogranuloma juvenil / *Juvenile xanthogranuloma*

Histiocitose benigna cefálica / *Benign cephalic histiocytosis*

Retículo-histiocitose congênita auto-resolutiva / *Self-healing congenital reticulohistiocytosis*

* Ringel e Moschella (1985), com permissão / *Ringel and Moschella (1985), used with permission*

Essas duas classificações, apesar de possuírem valor limitado para fins de pesquisa e para o estudo dessas doenças, são bastante úteis na investigação e na condução de um caso em particular.

Burgdorf³⁴ desenvolveu sua própria classificação (Quadro 5), baseado na do Writing Group of the Histiocytic Society,³³ considerando dois grupos adicionais, o da doença relacionada às células dendríticas indeterminadas - a histiocitose de células indeterminadas (S-100+, CD1+ sem grânulos de Birbeck) - e o da doença relacionada às células dendríticas processadoras de antígenos nos linfonodos - a histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (S-100+, CD1- sem grânulos de Birbeck).

Mais recentemente, Zelger *et al.*³⁵ propuseram uma subclassificação para as histiocitoses não Langerhans, baseada no aspecto histológico, imunofenotípico e de microscopia eletrônica das lesões (Quadro 6). Essa classificação parece ser útil tanto do ponto de vista do diagnóstico diferencial histopatológico quanto de estudo, devido à correlação encontrada pelos autores entre os aspectos da microscopia óptica e os achados da microscopia eletrônica e da imuno-histoquímica.

Histiocitose benigna cefálica

Descrita originalmente por Gianotti *et al.*,³⁶ é doença autolimitada caracterizada clinicamente por lesões papulonodulares, eritemato-amareladas, variando de dois a três milímetros de diâmetro, acometendo sobretudo crianças em seu primeiro ano de vida. Suas lesões localizam-se preferencialmente no couro cabeludo, podendo progredir em movimento descendente até os ombros e membros superiores (MMSS), sempre poupando as mucosas (Figura 1). Histologicamente, há predomínio de histiócitos vacuolados e linfócitos esparsos, sendo que, em lesões mais antigas, aumenta a quantidade de linfócitos e surgem algumas células gigantes. O infiltrado é bem circunscrito e intimamente relacionado à epiderme.³⁷ Apesar de diferir do xantogranuloma pela ausência de lipídios no interior de suas células, Zelger *et al.*³⁵ acreditam que a histiocitose benigna cefálica seja uma variante daquele.

Xantogranuloma

Descrito em 1905 por Adamson,³⁸ o xantogranuloma é considerado a mais comum das histiocitoses não Langerhans, segundo Hernandez-Martin *et al.*³⁹ A maior parte dos xantogranulomas surge durante o primeiro ano de vida, apesar de não ser rara sua observação já ao nascimento. Mais raramente, pode-se observar seu aparecimento na idade adulta, com pico de incidência entre a terceira e a quarta décadas de vida. Usualmente, o xantogranuloma apresenta-se como pápula cupuliforme amarelada, bem delimitada, única ou múltipla e com diâmetro variando de cinco a 20mm, que, com o tempo, se torna amarelo-acastanhada com telangiectasias em sua superfície (Figura 2). As localizações mais comuns são a cabeça e o pescoço, apesar de já terem sido descritos em praticamente todas as regiões

In spite of having only limited value for research ends and the study of the diseases, the two classifications remain very useful for investigating and conducting one case in particular.

Burgdorf³⁴ developed his own classification (Box 5), based on the Histiocytic Society Writing Group,³³ which considers two additional groups, namely: the disease group related to indeterminate dendritic cells - indeterminate cell histiocytosis (S-100+, CD+ without Birbeck granules) - and the disease group related to antigen-processing dendritic cells in the lymphnodes - sinusal histiocytosis with soft lymphadenopathy (S-100+, CD1- without Birbeck granules).

More recently, Zelger et al.³⁵ proposed a subclassification for non Langerhans histiocytoses, based on the histological, immunophenotypic and electron microscope aspects of the lesions (Box 6). This classification seems useful from the point of view of the histopathologic diagnosis differential as well as from the point of view of the study, owing to the correlation found by the authors between the optical microscope aspects and the electron microscope and immuno-histochemical findings.

Benign cephalic histiocytosis

Originally described by Gianotti et al.,³⁶ this is a self-limiting disease clinically characterized by papulonodular, erythematous brownish lesions, varying from two to three millimeters in diameter. It especially affects children in their first year of life. Its lesions are commonly located on the scalp, possibly progressing in a descending movement until reaching the shoulders and upper limbs (MMSS), while always sparing the mucoses (Figure 1). Histologically, there is a predominance of vacuolated histiocytes and sparse lymphocytes, given that in older lesions the quantity of lymphocytes increases and some giant cells form. The infiltrate is well circumscribed and intimately related to the epidermis.³⁷ In spite of differing from xanthogranuloma by the lack of lipids within its cells, Zelger et al.³⁵ believe that benign cephalic histiocytes are a variant of the latter.

Xanthogranuloma

Described in 1905 by Adamson,³⁸ xanthogranuloma is considered to be more common than non Langerhans histiocytoses, according to Hernandez-Martin et al.³⁹ Most xanthogranulomas arise during the first year of life, albeit its observation upon birth is not rare. More rarely, its appearance during adult age may be observed, with a peak of incidence occurring between the third and fourth decades of life. Usually, xanthogranuloma appears as a well-delimited, unique or multiple yellow cupuliform papule with a diameter varying from five to 20 mm. As time passes, it becomes yellow-brownish with telangiectasias on its surface (Figure 2). The most common sites are the head and throat, despite of already being described over practically the whole body. It rarely affects the mucoses. In most

Quadro 4: Dermatoses histiocíticas primárias: Diagnóstico diferencial * / Chart 4: Primary histiocytic dermatoses: Differential diagnosis*

Eritrofagocitose proeminente / Prominent erythrophagocytosis

Histiocitoses malignas / *Malignant histiocytoses*
 Síndrome hemofagocítica associada a vírus / *Virus-associated hemophagocytic syndrome*
 Paniculite citofágica / *Cytophagic panniculitis*
 Síndrome eritrofagocítica associada a linfomas malignos / *Erythrophagocytic syndrome associated with malignant lymphomas*
 Linfocitose eritrofagocítica familiar / *Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis*

Lesões solitárias / Solitary lesions

Fibroxioma atípico / *Atypical fibroxanthoma*
 Fibrohistiocitoma maligno / *Malignant fibrohistiocytoma*

Acometimento cutâneo-articular / Cutaneous and articular affliction

Retículo-histiocitose multicêntrica / *Multicentric reticulohistiocytosis*
 Distrofia dermo-condro-corneal familiar / *Familial dermo-condro-corneal dystrophy*
 Dermato-artrite histiocítica familiar / *Familial histiocytic dermatitis and arthritis*

Lesões cutâneas benignas múltiplas em adultos / Multiple benign cutaneous lesions in adults

Histiocitoma eruptivo generalizado / *Generalized eruptive histiocytoma*
 Histiocitose nodular não-Langerhans / *Non-Langerhans nodular histiocytosis*
 Xantogranuloma necrobiótico / *Necrobiotic xanthogranuloma*
 Xantoma papular / *Papular xanthoma*
 Xantoma disseminado / *Disseminated xanthoma*
 Retículo-histiocitose cutânea generalizada / *Generalized cutaneous reticulohistiocytosis*

Lesões cutâneas benignas múltiplas em crianças / Multiple benign cutaneous lesions in children

Xantogranuloma juvenil / *Juvenile xanthogranuloma*
 Histiocitose benigna cefálica / *Benign cephalic histiocytosis*
 Retículo-histiocitose congênita auto-resolutiva / *Self-healing congenital histiocytosis*
 Xantoma disseminado / *Disseminated xanthoma*
 Retículo-histiocitose cutânea generalizada / *Generalized cutaneous reticulohistiocytosis*

* Ringel e Moschella (1985), com permissão / *Ringel and Moschella (1985), used with permission*

do corpo. Raramente acomete mucosas. Na maioria dos casos, o xantogranuloma é doença exclusivamente cutânea. As lesões extracutâneas localizam-se sobretudo nos olhos, pulmões e fígado.

Zvulonov *et al.*⁴⁰ confirmaram a observação de associação acima do acaso entre xantogranuloma, neurofibromatose tipo I e leucemia mielóide crônica juvenil, situação considerada indicativa da necessidade de investigação de possível leucemia subjacente em crianças com xantogranuloma e estigmas ou história familiar de neurofibromatose. As lesões de xantogranuloma usualmente regridem após período que varia de três a seis anos, deixando cicatriz atrófica e hiper-crômica. Do ponto de vista histopatológico, o xantogranuloma é considerado o padrão das histiocitoses não Langerhans, apresentando-se como denso infiltrado histiocítico pleomórfico, com predomínio de células vacuoladas no início e xantomatosas posteriormente. À medida que a lesão envelhece, torna-se mais fácil encontrar as características, mas não específicas, células xantomatosas multinucleadas tipo Touton, com disposição de seus núcleos em cocar.

case, xanthogranuloma is an exclusively cutaneous disease. Extracutaneous lesions are located, above all, in the eyes, lungs and liver.

Zvulonov *et al.*⁴⁰ have confirmed the observation of the not unseldom association between xanthogranuloma, neurofibromatosis type I and chronic juvenile myeloid leukemia, a situation indicative of the need to investigate the possible underlying leukemia in children with xanthogranuloma and stigmas or family history of neurofibromatosis. Xanthogranuloma lesions usually regress after a period varying from three to six years, leaving an atrophied and hyperchromic scar. From the histopathologic point of view, xanthogranuloma is considered to be the standard for non Langerhans histiocytoses, appearing as a dense pleomorphic histiocytic infiltrate, with a predominance of vacuolated cells in the initial and later xantomatoses. As the lesions grows older, it gets easier to identify characteristics, though non specific, of Touton-type multinuclear xanthomatosis cells in a crest-like disposition of its nuclei.

Quadro 5: Histiocitoses - Classificação de acordo com a célula de origem* / *Chart 5: Histiocytoses - classification in accordance with the original cell*

S-100+, CD1a+, grânulos de Birbeck (células de Langerhans) / S-100+, CD1a+, Birbeck granules (Langerhans cells)

Histiocitoses de células de Langerhans / *Langerhans cell histiocytoses*

Retículo-histiocitose congênita auto-resolutiva / *Self-healing congenital reticulohistiocytosis*

S-100+, CD1a+, SEM grânulos de Birbeck (células indeterminadas) / S-100+, CD1a+, WITHOUT Birbeck granules (indeterminate cells)

Histiocitose de células indeterminadas / *Indeterminate cell histiocytosis*

S-100+, CD1a-, SEM grânulos de Birbeck (células interdigitantes do linfonodo) / S-100+, CD1a-, WITHOUT Birbeck granules (interdigitating cells in the lymphnode)

Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça / *Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy*

Marcadores macrofágicos+, S-100-, CD1a-, SEM grânulos de Birbeck (outros histiócitos) / Macrophagic markers+, S-100-, CD1a-, WITHOUT Birbeck granules (other histiocytes)

Xantogranuloma juvenil / *Juvenile xanthogranuloma*

Xantoma disseminado / *Disseminated xanthoma*

Xantogranuloma necrobiótico / *Necrobiotic xanthogranuloma*

Xantoma plano difuso normolipidêmico / *Plane diffuse normolipidemic xanthomas*

Xantoma verruciforme / *Verrucous xanthoma*

Reticulohistiocitoma (cutâneo localizado, cutâneo difuso e sistêmico) / *(Localized cutaneous, diffuse and systemic cutaneous) reticulohistiocytoma*

Histiocitose mucinosa progressiva hereditária / *Hereditary progressive mucinous histiocytosis*

Histiocitomas eruptivos / *Eruptive histiocytomas*

Histiocitose benigna cefálica / *Benign cephalic histiocytosis*

* Burgdorf (1997), com permissão / *Burgdorf (1997), used with permission*

Newman *et al.*⁴¹ caracterizaram, histopatológica e imuno-histoquimicamente, uma variedade de xantogranuloma não lipidizada que pode ser confundida com nevo melanocítico ou histiocitose de Langerhans. Eles concluíram que, além da histopatologia e da proteína S-100, a presença do fator XIIIa auxilia a diferenciação entre o xantogranuloma e essas outras entidades.

Zelger *et al.*⁴² não observaram diferenças significativas, tanto do ponto de vista histopatológico quanto imuno-histoquímico, que justificassem serem consideradas doenças distintas.

Histiocitoma eruptivo generalizado

Em 1963, Winkelmann e Muller⁴³ descreveram uma histiocitose que se apresenta como pápulas eritemato-hipercrômicas firmes, dispersas no tronco, face e superfícies proximais dos membros, medindo entre três e 10mm e que surgiam em surtos. As mucosas são habitualmente poupadas, bem como as vísceras. A doença costuma perdurar por alguns anos, desaparecendo de maneira espontânea. Histopatologicamente, pode-se observar infiltrado histiocítico monomórfico na derme superior e média, sem células espumosas ou gigantes, mas com alguns linfócitos. Zelger *et al.*³⁵ e Winkelmann⁴⁴ consideraram o histiocitoma eruptivo generalizado o estágio inicial indiferenciado de várias

Newman *et al.*⁴¹ histopathologically and immuno-histochemically characterize a variety of non lipid xanthogranuloma that may be confused with melanocytic nevus or Langerhans histiocytosis. They concluded that, beyond the histopathology and S-100 proteine, the presence of auxiliary factor XIIIa assists in the differentiation between xanthogranuloma and these other entities.

Zelger *et al.*⁴² have not observed significant differences from the histologic point of view nor from the immuno-histochemical point of view, which would justify considering them as being distinct diseases.

Generalized Eruptive Histiocytoma

In 1963, Winkelmann and Muller⁴³ described a histiocytosis that appeared as firm erythematous hyperchromic papules, dispersed over the trunk, face and surfaces close to the limbs, which measured from 3 to 10 mm, emerging through eruptive outbreaks. The mucosae are usually spared, as are the viscera. The disease tends to last several years and disappears spontaneously. Histopathologically, monomorphic histiocytic infiltrate may be observed in the superior and middle dermis, without spumous or gigantic cells, but with a few lymphocytes. Zelger *et al.*³⁵ and Winkelmann⁴⁴ consider the generalized eruptive histiocytoma as the initial undifferentiated state of various histo-

Quadro 6: Histiocitoses não-Langerhans: Subdivisão baseada em padrões histológicos e imunofenotípicos* *Chart 6: Non-Langerhans histiocytoses: Subdivision based on histologic and immunophenotypic patterns**

		Tipo de célula histiocítica predominante / <i>Predominant histiocytic cell type</i>					
		Vacuolada <i>Vacuolized</i>	Xantomizada <i>Xanthomized</i>	Fusifor-me <i>Fusiform</i>	Estrelado <i>Stellate</i>	Oncocítica <i>Oncocytic</i>	Misto <i>Mixed</i>
D o e n ç a s / D i s e r u p t i v o s	Xantogranuloma juvenil tipo mononuclear / <i>Juvenile xanthogranuloma mononuclear-type</i>	Xantoma papular <i>Papular xanthoma</i>	Xantoma disseminado / <i>Disseminated xanthoma</i>	Xantogranuloma de células fusiformes / <i>Fusiform-cell xanthogranuloma</i>	Xantoma disseminado / <i>Xantoma disseminado</i>	Reticulohistio-citose multicêntrica <i>Reticulohistio-citose multicêntrica</i>	Xantogranuloma juvenil / <i>Xantogranuloma juvenil</i>
	Histiocitose benigna cefálica / <i>Benign cephalic histiocytosis</i>		Histiocitose nodular progressiva (Reticulohistio-citose cutânea generalizada) / <i>Progressive nodular histiocytosis</i>				Xantogranuloma do adulto (incluin-do reticulo-histio-citoma solitário) / <i>Xantogranuloma do adulto</i> (incluin-do reticulo-histio-citoma solitário)
	Histiocitoma eruptivo generalizado / <i>Generalized eruptive histiocytoma</i>						

*ZELGER et al. (1996), com permissão / *ZELGER et al. (1996), used with permission*

síndromes histiocíticas, podendo preceder a apresentação clássica de um xantogranuloma, xantoma disseminado, histiocitose nodular progressiva, retículo-histiocitose ou histiocitose de células indeterminadas. Padilla e Sierra⁴⁵ consideram a retículo-histiocitose multicêntrica e o histiocitoma eruptivo generalizado variantes de uma mesma entidade.

cytic syndromes, which may precede the classic presentation of xanthogranuloma, disseminated xanthoma, progressive nodular histiocytosis, reticulohistiocytosis or indeterminate cell histiocytosis. Padilla and Sierra⁴⁵ consider multicentric reticulohistiocytosis and generalized eruptive histiocytoma as variants of a single entity.



Figura 1: Histiocitose benigna cefálica. Pápulas acastanhadas em um lactente (cortesia da professora Gabriela Lowy).
Figure 1: Benign cephalic histiocytosis. Brown papules in an infant. (Courtesy of Professor Gabriela Lowy).



Figura2: Xantogranuloma. Pápulas eritemato-amareladas confluido em placas na face de um pré-escolar (cortesia do professor Carlos José Martins) / *Figure 2: Xanthogranuloma. Erythematous yellowed papules converging with plaques on the face of a preschooler. (Courtesy of Professor Carlos Jose Martins)*

Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça

Descrita em 1969 por Rosai e Dorfman⁴⁶, é doença benigna e autolimitada, caracterizada por linfadenopatia cervical usualmente acompanhada por febre, leucocitose com neutrofilia e hipergamaglobulinemia policlonal. A linfadenopatia é bilateral, indolor e maciça, podendo também acometer outras cadeias linfáticas. Manifestações cutâneas ocorrem em 10% dos casos, usualmente como pápulas eritemato-acastanhadas ou eritemato-amareladas, localizadas ou disseminadas e sem localização particular (Figura 3).⁴⁷ É raramente observada após a segunda década de vida e não tem predileção por sexo. Apesar de a maior parte dos casos ser observada nas áreas mais pobres do globo terrestre, nenhum agente etiológico foi isolado. A resolução espontânea costuma ocorrer em poucos anos, apesar de existirem relatos de casos crônicos e até fatais. A microscopia ótica das lesões da pele revela denso infiltrado dérmico com histiócitos misturados a plasmócitos e linfócitos. Os histiócitos têm aparência usualmente espumosa, podendo ser multinucleados e efetuar emperipolese. Na emperipolese, diferentemente da linfocitose, os linfócitos são capturados pelos histiócitos mas não digeridos, encontrando-se intactos no interior dos mesmos. Os linfonodos apresentam fibrose capsular e seios nodais dilatados preenchidos por histiócitos espumosos.

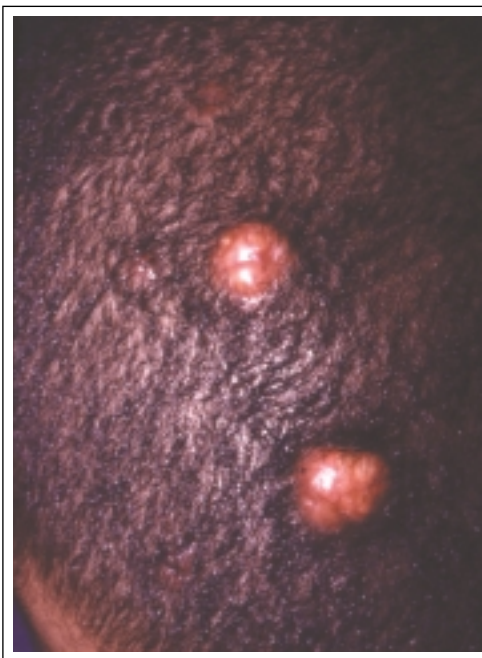
Tanto seu perfil imuno-histoquímico e ultramicroscópico (S-100+, CD1- sem grânulos de Birbeck) quanto sua localização primordial (linfonodos) levam a crer que a histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça seja uma proliferação de células dendríticas interdigitantes processadoras de antígeno nos linfonodos.³⁴ Entretanto, essa não é matéria definida, conforme os trabalhos de Perrin *et al.*⁴⁸ e Paulli *et al.*,⁴⁹ que sugeriram, origem superposta com as histiocitoses de Langerhans e com os dendrócitos dérmicos, respectivamente.

Xantoma papuloso

Descrito em 1980 por Winkelmann,⁵⁰ traduz-se por lesões papulosas, planas e amareladas, que ocorrem mais freqüentemente nas pálpebras, pescoço, tronco e extremidades de indivíduos normolipidêmicos. Inicialmente considerado específico do adulto, o xantoma papuloso pode ser observado também em crianças, em especial a partir dos cinco anos.³⁷ Do ponto de vista histopatológico, as lesões apre-

Figura 3: Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça. As lesões cutâneas ocorrem em 10% dos casos.

Este paciente apresenta intensa linfadenopatia cervical (cortesia do professor José Alvimar Ferreira).



Sinusal histiocytosis with massive lymphadenopathy

Described in 1969 by Rosai and Dorfman⁴⁶ as a benign and self-limiting disease, characterized by cervical lymphadenopathy usually accompanied by fever, neutrophil leukocytosis and polyclonal hypergammaglobulinemia. The lymphadenopathy is bilateral, painless and massive, which can also affect other lymphatic chains. Cutaneous manifestations occur in 10% of cases, usually with erythematous brownish or erythematous yellowish papules, localized or disseminated, with no fixed site (Figure 3).⁴⁷ It is rarely observed after the second decade of life and has no predilection for any given sex. In spite of the fact that most cases have been observed in poorer areas of the planet, no etiological agent has been isolated. Spontaneous resolution usually occurs within a few years, in spite of certain cases being chronic and fatal. Optical microscopy of the skin lesions reveals dense dermal infiltrate with histiocytes mixed with plasmacytes and lymphocytes. Histiocytes usually have a spumous appearance that can be multinucleated and effect emperipolesis. In emperipolesis, as opposed to lymphophagocytosis, the lymphocytes are captured but not digested by histiocytes and are found intact within the latter. Lymph nodes show capsular fibrosis and dilated nodal sinuses filled with spumous histiocytes.

Both its immunohistochemical and ultramicroscopic profile (S-100+, CD1- without Birbeck granules) and primordial (lymphnode) site lead one to believe that massive lymphadenopathy sinus histiocytosis is a proliferation of intradigital dendritic cell processors of antigens in the lymph nodes.³⁴ Nonetheless, this is not a definite conclusion. As suggested by Perrin *et al.*⁴⁸ and Paulli *et al.*⁴⁹ in their papers, its origin overlap with Langerhans histiocytosis and dermal dendrocytes, respectively.

Papulous xanthoma

Described in 1980 by Winkelmann,⁵⁰ it is identified by papulous, plane and yellowish lesions, occurring more frequently on the forearms, neck, trunk and extremities of normolipidemic individuals. Initially considered specific to adults, papulous xanthoma may be observed in children as well, especially from the age of five onward.³⁷ From the histopathologic point of view, the lesions show an

Figure 3: Sinusal histiocytosis with massive lymphadenopathy. The cutaneous lesions occur in 10% of cases. This patient shows intense cervical lymphadenopathy. (Courtesy of Professor Jose Alvimar Ferreira).

sentam-se com abundância de histiócitos xantomizados, desde o início, localizados perivascularmente e sem fibrose ou células gigantes. Seu curso é tipicamente crônico e sempre benigno.³¹

Chen *et al.*⁵¹ detectaram presença do marcador CD68 nas células xantomatosas e ausência de proteína S-100, CD1a, CD56, lisozima, alfa 1- antitripsina e fator XIIIa.

Winkelman⁴⁴ acredita que o xantoma papuloso possa representar uma variedade de xantogranuloma do adulto.

De acordo com Magnin *et al.*,⁵² alguns casos estão associados a disproteinemias, leucemias, mieloma múltiplo ou RM.

Xantoma disseminado

Descrito em 1938 por Montgomery e Osterberg,⁵³ é forma rara e benigna de histiocitose que acomete a pele e as mucosas, estando inalterado o perfil lipídico (apesar de aumento transitório nos valores do colesterol e dos triglicérides séricos poder ser observado). Associa-se à diabetes insípida em 39% dos casos.⁵⁴ De acordo com Caputo *et al.*,⁵⁵ a erupção de centenas de pápulas, de início eritemato-acastanhadas, que evoluem para lesões francamente amareladas e espalhadas de forma simétrica por tronco, face, extremidades proximais e dobras, constitui a apresentação típica dessa doença. Pálpebras, conjuntivas, lábios, faringe e laringe podem estar infiltrados por placas amarelas ou eritematosas, sendo raro o acometimento de outros órgãos. Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, 60% dos casos surgem antes dos 25 anos de idade. Tanto as lesões cutâneas quanto a diabetes insípida resolvem-se espontaneamente em alguns anos. O aspecto histopatológico inicial é de infiltrado histiocítico com células espumosas e inflamatórias, predominando, posteriormente, as células espumosas. Seu perfil imuno-histoquímico é de células xantomatosas fator XIIIa e CD68 positivas, células gigantes CD68 positivas e ambas negativas para proteína S-100, MAC387, lisozima, alfa 1- antitripsina, CD34 e LN3 (HLA-DR).⁵⁶

Retículo-histiocitoma solitário

Descrito inicialmente por Zak,⁵⁷ em 1950, consiste em pequena pápula, usualmente solitária, nunca eruptiva, clinicamente semelhante a um dermatofibroma e apresentando quadro histológico considerado indistinguível da RM. Não há comprometimento de órgãos internos, nem associação com neoplasias malignas ou outras doenças.

Zelger *et al.*,⁵⁸ notaram uma série de diferenças entre o retículo-histiocitoma e a RM. O retículo-histiocitoma acomete de preferência homens jovens, sem sítio de predileção. Histologicamente, possui infiltrado mais denso e circunscrito do que o da RM, marcado imuno-histoquimicamente pelo fator XIIIa e pela actina muscular (HHF35), em geral negativos na RM. Esses autores concluíram que o retículo-histiocitoma é proximamente relacionado senão idêntico ao xantogranuloma disseminado.

*abundance of xanthomized histiocytes from the very onset of disease, located perivascularly without fibrosis or giant cells. Its course is typically chronic and always benign.*³¹

Chen et al.⁵¹ have detected the presence of the CD68 marker in xanthomatous cells and an absence of S-100 protein, CD1a, CD56, lysozyme, alpha-1 antitrypsin and factor XIIIa.

Winkelman⁴⁴ believes that papulous xanthoma could represent a variety of adult xanthogranuloma.

According to Magnin et al.,⁵² some cases were associated with disproteinemias, leukemias, multiple myeloma or MR.

Xanthoma Disseminatum

It was described in 1938 by Montgomery and Osterberg⁵³ as a rare and benign form of lymphocytosis affecting the skin and mucosae. The lipid profile was unchanged (in spite of a transitory increase in cholesterol and triglycerid serum values that may be observed). It is associated with insipid diabetes in 39% of cases.⁵⁴ According to Caputo et al.,⁵⁵ the eruption of hundreds of papules, erythematous brownish at the start, which evolve into very yellow lesions, symmetrically spreading on the trunk, face, proximal extremities and folds. They show the typical appearance of this disease. Forearms, conjunctivas, lips, pharynx and larynx may be infiltrated by yellow or erythematous plaques, though other organs are rarely affected. Notwithstanding the fact that the disease may occur at any age, 60% of cases appear prior to the age of 25. Cutaneous lesions as well as insipid diabetes are spontaneously resolved over a few years' time. The initial histopathological aspect consists of histiocytic infiltrate with spumous and inflammatory cells, with spumous cells predominating later. Its immuno-histochemical profile consists of xanthomatose cell factor XIIIa and CD68 positive, and CD68 positive giant cells, both of the CD68 cells are also negative for protein S-100, MAC387, lysozyme, alpha-1 antitrypsin, CD34 and LN3 (HLA-DR).⁵⁶

Solitary reticulohistiocytoma

Initially described by Zak⁵⁷ in 1950, this disease consists of small, usually solitary papules that are never eruptive. It is clinically similar to a dermatofibroma and shows a histologic condition considered as indistinguishable from MR. Internal organs are not affected, nor is there an association with malignant neoplasias or other diseases.

Zelger et al.⁵⁸ have noted a series of differences between reticulohistiocytoma and MR. Reticulohistiocytoma commonly affects young men, with no preference for a site on the body. Histologically, infiltrate can be denser and more circumscribed than for MR, which is an immunohistochemical marker due to factor XIIIa and muscular actine (HHF35), in general negative in MR. These authors have concluded that reticulohistiocytoma is closely related if not identical to xanthogranuloma disseminatum.

Snow e Muller⁵⁹ encontraram resultados semelhantes, tanto histopatológicos quanto imuno-histoquímicos, quando compararam o retículo-histiocitoma solitário com a RM, concluindo que correspondem a pólos opostos de um mesmo espectro nosológico.

Histiocitoma nodular progressivo (Retículo-histiocitose cutânea generalizada)

De acordo com Gianotti e Caputo,³¹ essa expressão deveria ser utilizada para descrever uma doença limitada à pele, caracterizada por erupção papulonodular, simétrica e disseminada, (Figura 4) apresentando desenvolvimento progressivo de lesões, envolvendo tipicamente a face e confluindo para conferir aspecto de fácies leonina. Apesar de Caputo³⁷ creditar a primeira descrição a Taunton *et al.*,⁶⁰ quatro anos antes, Rodríguez *et al.*⁶¹ procuraram extensivamente, sem sucesso, um agente etiológico para caso que se enquadrava nessa definição, denominando-o histiocitose reativa cutânea nodular. O primeiro caso, no entanto, foi descrito por três brasileiros, Absalom Lima Filgueira, Sylvio Fraga (†) e Antônio de Souza Marques, em 1969, sob a denominação de "histiocitomatose reumatóide".^{61b} Estudando um novo caso, Piette *et al.*⁶² consideraram essa entidade variedade exclusivamente cutânea da RM, intitulando-a retículo-histiocitoma múltiplo. Em 1982, Winkelmann *et al.*⁶³ relataram caso semelhante, considerando-o um estágio intermediário entre o histiocitoma eruptivo generalizado e a RM. Caputo,³⁷ em seu livro *Text Atlas of Histiocytic Syndromes. A Dermatological Perspective*, considera o histiocitoma nodular progressivo entidade à parte da retículo-histiocitose cutânea generalizada, a qual classifica como uma variedade da RM.

Retículo-histiocitose multicêntrica

A retículo-histiocitose multicêntrica (RM) é doença idiopática proliferativa de histiócitos, que, usualmente, se caracteriza por grave acometimento cutâneo-articular. Costuma desaparecer espontaneamente em período variável de seis a oito anos de evolução. Sequelas são freqüentes após sua cura. Seu início é em geral insidioso e progressivo. Rápida progressão na gravidade da inflamação articular, que após períodos de piora e melhora, com freqüência alcança uma artrite incapacitante, pode ser considerada um dos aspectos característicos da doença. Apesar de os sintomas articulares oscilarem durante o curso da doença, uma artrite deformante grave, conhecida como artrite mutilante, torna-se manifestação proeminente da doença em quase metade dos casos (45%), de acordo com Barrow e Holubar⁶⁴ e, em 11% deles, de acordo com Luz.⁶⁵

Desde a primeira descrição da RM por Weber e Freudenthal,⁶⁶ em 1937, menos de 200 casos foram publicados na literatura mundial. Acredita-se que uma minoria tenha sido diagnosticada e não publicada. Um número desconhecido, porém significativo de casos certamente permanece sem diagnóstico, principalmente em países do Terceiro Mundo. A

Snow and Muller⁵⁹ found similar histopathologic and immuno histochemical results when comparing the solitary reticulohistiocytoma with MR. They concluded that the opposing poles of a single nosologic spectrum end up corresponding.

Progressive nodular histiocytoma (generalized cutaneous reticulohistiocytosis)

According to Gianotti and Caputo,³¹ this expression should be used to describe a disease limited to the skin, and characterized by symmetrical and disseminated papulonodular eruption, (Figure 4), which shows progressive lesion development, typically involving the face and converging to give an aspect of facies leonina. Notwithstanding the credit Caputo gives to Taunton et al.⁶⁰ for having been the first to provide a description of the disease, four years earlier Rodríguez et al.⁶¹ had extensively but unsuccessfully sought an etiological agent for a case fitting this definition. They had named it nodular cutaneous reactive histiocytosis. Meanwhile, the first case had been described by three Brazilians, namely Absalom Lima Filgueira, Sylvio Fraga (†) and Antônio de Souza Marques in 1969, under the heading of "rheumatoid histioyotomatosi".^{61b} While studying a novel case, Piette et al.⁶² considered this entity as an exclusively cutaneous variety of MR, naming it multiple reticulohistiocytoma. In 1982, Winkelmann et al.⁶³ reported a similar case, considering it as an intermediary stage between generalized eruptive histiocytoma and MR. In his book, Text Atlas of Histiocytic Syndromes. A Dermatological Perspective, Caputo³⁷ considers progressive nodular histioyotoma as an entity apart from generalized cutaneous reticulohistiocytosis, in relation to which it is classified as a variety of MR.

Multicentric reticulohistiocytosis (MR)

Multicentric reticulohistiocytosis is a proliferative idiopathic histiocytosis disease, usually characterized by severe cutaneous-articular affliction. It customarily disappears spontaneously in the course of six to eight years. Sequelae are frequent after its cure. Its onset is generally insidious and progressive. Following periods of aggravation and improvement, rapid progression in severity of articular inflammation frequently reaches an incapacitating arthritis, which may be considered one of the characteristic aspects of the disease. Apart from the articular symptoms oscillating during the disease course, a severe deforming arthritis, known as mutilating arthritis, becomes the prominent disease manifestation in almost half of all cases (45%), according to Barrow and Holubar,⁶⁴ and in 11% of cases, according to Luz.⁶⁵

Since Weber and Freudenthal⁶⁶ first described MR in 1937, less than 200 cases have been published in worldwide literature. A few cases are believed to have been diagnosed but not published. An unknown though significant number of cases certainly fail to be diagnosed, mainly in Third World countries. This is believed so because most cases published

razão para tal crença reside no fato de a maioria dos casos publicados ser oriunda de países desenvolvidos. A hipótese alternativa, a RM ser consequência do desenvolvimento, apesar de não poder ser descartada, não possui elementos que lhe ofereçam suporte. A observação de número crescente de casos descritos, principalmente em países do Terceiro Mundo, apresentando origens raciais e sociais diversas, sustenta a possibilidade de haver relevante contingente de indivíduos portadores de RM ainda por terem seus diagnósticos firmados, sobretudo nas áreas mais carentes do globo terrestre.

Apesar de muitos atribuírem a identificação da natureza reticuloendotelial da RM a Caro e Senear,⁶⁷ oito anos antes, três brasileiros, Hildebrando Portugal, Francisco Fialho e A. Milano,⁶⁸ já haviam definido a origem reticuloendotelial da RM pela comprovação da capacidade fagocítica de suas células. É interessante mencionar o fato de que, dado esse artigo ter sido publicado em uma revista argentina, algumas vezes a autoria do trabalho é remetida a pesquisadores vizinhos.

As pequenas pápulas de arranjo linear ao redor das unhas representam o sinal do "colar de contas", (Figura 5) inicialmente observado por Barrow.⁶⁹ A elevada frequência desse sinal na RM e o desconhecimento da presença dessas lesões em outras doenças justificam a impressão de ele ser patognômico da RM. A presença desse sinal deve ser sempre pesquisada em pacientes suspeitos de portarem RM. Até prova em contrário, sua presença parece constituir indicativo seguro desse diagnóstico.

É interessante relatar a opinião de alguns autores que preferem considerar a RM, a histiocitose nodular progressiva e o reticuloendotelial solitário parte do espectro de uma mesma doença, a retículo-histiocitose, só diferindo em sua proporção de acometimento, isto é, sua forma sistêmica, cutânea generalizada e isolada, respectivamente.^{70,71}

Revisão mais completa sobre a retículo-histiocitose multicêntrica já foi publicada nesta revista.

Outras doenças histiocíticas correlatas ou discutivelmente incluídas como histiocitoses não Langerhans

Retículo-histiocitose congênita auto-resolutiva

Foi descrita originalmente por Hashimoto e Pritzker em 1973,⁷² que a caracterizaram quanto à histopatologia como um acúmulo de células mono e multinucleadas com citoplasma apresentando o aspecto de "vidro moído", nas dermes média e superior, invadindo a epiderme. Essa moléstia é caracterizada por pápulas assintomáticas, firmes, eritemato-acastanhadas, dispersas pela pele, mais amiúde na face e no couro cabeludo, que estão presentes desde o nascimento e regridem em torno de um ano de idade (Figura 6).⁷³ Apesar do que seu nome possa sugerir, a presença dos típicos grânulos das células de Langerhans à microscopia eletrônica, os grânulos de Birbeck, e da proteína S-100 à imuno-histoquímica permite classificar a retículo-histiocitose congênita auto-resolutiva como histiocitose de células de Langerhans.^{74,75}

stem from developed countries. According to the alternative hypothesis, i.e. in which MR is a consequence of poor social development, supporting evidence is simply lacking despite the fact that it cannot be dismissed. The observation of the growing number of cases described, mainly in Third World countries, shows diverse racial and social origins. This sustains the possibility of there being a relevant contingency of MR carriers whose diagnosis is confirmed, especially in the most impoverished areas of the world.

The identification of the reticuloendothelial nature of MR by Caro and Senear notwithstanding, eight year earlier three Brazilians, Hildebrando Portugal, Francisco Fialho and A. Milano, had defined the reticuloendothelial origin of MR through confirmation of the phagocytic capacity of its cells. It is interesting to note that given the fact that this article had been published in an Argentine review, authorship of the paper is still at times credited to neighboring country researchers, instead of to Brazilians.

Small papules arranged in linear order around the nails appears as the "beaded neckless" (Figure 5), initially observed by Barrow. The high frequency of this appearance in MR and lack of knowledge as to the presence of these lesions in other diseases justifies the impression made of them as being MR pathognomic.⁶⁹ The presence of this pattern must always be search for in patients suspected of carrying MR. Until otherwise disproved, its presence seems to be a sure indicator of this diagnosis.

It is interesting to report that some authors, who prefer to consider MR, progressive nodular histiocytosis and solitary reticuloendothelial histiocytosis as part of the spectrum of a single disease, are of the opinion that reticulohistiocytosis would only differ in its proportion of afflictions, that is, its systemic cutaneous form, generalized and isolated, respectively.^{70,71}

A more complete revision of multicentric reticulohistiocytosis was already published in this review.

Other correlated or disputedly histiocytic diseases included as non Langerhans histiocytoses

Self-healing congenital reticulohistiocytosis

This variant was originally described by Hashimoto and Pritzker in 1973.⁷² They characterized it as histopathology as well as an accumulation of mono- and multinucleated cells with cytoplasm showing the "ground glass" aspect in the middle and superior dermis, and invading the epidermis. This affection is characterized by asymptomatic, firm, erythematous brownish papules, dispersed over the skin, but breaking out on the face and scalp. They are present ever since birth and regress in turn at one year of age (Figure 6).⁷³ Despite what its name may suggest, the presence of typical granules of Langerhans cells revealed by the electron microscope, i.e. Birbeck granules, and of S-100 protein revealed by the immunohistochemical test, classifies the self-healing congenital reticulohistiocytosis as Langerhans Cell Histiocytosis.



Figura 4: Retículo-histiocitose cutânea disseminada. Lesões papulonodulares confluentes no dorso. Este paciente não apresentava acometimento sistêmico. / *Figure 4: Disseminated cutaneous reticulo histiocytosis. Papulonodular lesions confluent on the back. This patient did not show systemic involvement.*



Figura 5: O sinal do "colar de contas" é patognomônico da retículo-histiocitose multicêntrica. / *Figure 5: The "beaded necklace" pattern is pathognomic of multicentric reticulo histiocytosis.*

Histiocitoses de células indeterminadas

Apresenta-se clínica e histopatologicamente indistinguível da histiocitose eruptiva generalizada, entretanto, evidência, imuno-histoquimicamente, positividade para S-100 e CD1, o que permitiu, entre outros aspectos, a Sidoroff *et al.*⁷⁶ considerá-la doença proliferativa de células indeterminadas, que foram localmente aprisionadas antes de, como células "em véu", deixar a pele em direção às áreas paracorticais dos linfonodos. A descrição do primeiro caso é atribuída a Wood *et al.*¹² O histiocitoma congênito de células indeterminadas parece representar a variante congênita da histiocitose de células indeterminadas. Levisohn *et al.*⁷⁷ também atribuem sua origem às células indeterminadas, lembrando que elas podem representar tanto precursores das células de Langerhans quanto suas formas mais maduras.

Histiocitoses não Langerhans de causas definidas - Dermatoartrite familiar histiocítica

Em 1973, Zayid e Farraj⁷⁸ descreveram uma síndrome que clinicamente se apresentava, do ponto de vista cutâneo-articular, indistinguível da RM, embora, por outro lado, dela se diferenciasse pela presença de lesões oculares, pela ausência das células típicas multinucleadas com material lembrando "vidro moído", pelo início na infância ou adolescência e, principalmente, por seu caráter familiar. Da mesma forma que as próximas duas doenças a serem descritas, sua natureza hereditária (autossômica dominante) a exclui do grupo das histiocitoses, se se levar em consideração o caráter idiopático destas últimas.

Com base em aspectos clínicos, histopatológicos e ultra-estruturais similares, observados em dois casos de dermatoartrite familiar histiocítica com a RM, Valente *et al.*⁷⁹ sugeriram que essas doenças traduzissem uma mesma entidade.

Indeterminate cell histiocytosis

It appears clinically and histopathologically indistinguishable from generalized eruptive histiocytosis. Nonetheless, immunohistochemically it evidenced positivity for S-100 and CD-1. This is one aspect among others that led Sidoroff et al.⁷⁶ to consider it as being a proliferative disease of indeterminate cells, imprisoned locally as "veiled cells" prior to migrating from the skin toward the paracortical areas of the lymphnodes. The description of the first case is attributed to Wood et al.⁷⁶ Indeterminate cell congenital histiocytoma seems to represent the congenital variant of indeterminate cell histiocytosis. Levisohn et al.⁷⁷ also attribute its origin to indeterminate cells, recalling that they may represent either precursors of Langerhans cells or its more mature forms.

Non Langerhans histiocytosis with defined causes - Familiar histiocytic dermatoarthritis

In 1973, Zayid and Farraj⁷⁸ described a syndrome clinically appearing to be indistinguishable from MR from the cutaneous-articular point of view. On the other hand, it differed from MR by the presence of ocular lesions and the absence of typical multinuclear cells with material resembling "ground glass", by its onset during infancy or adolescence and mainly by its familiar characteristics. In a manner similar to the next two diseases described, its (autosomic dominant) hereditary nature excluded it from the histiocytosis group when the idiopathic character of the latter is taken into consideration.

Based on the clinical, histopathological and similar ultra-structural aspects observed in two cases of familiar histiocytic dermatoarthritis with MR, Valente et al.⁷⁹ suggest that these diseases explain a single entity.

Figura 6: reticulo-histiocitose congênita auto-resolutiva. Apesar da aparente agressividade tanto do acometimento cutâneo quanto do quadro histopatológico, a doença regride sem seqüelas (cortesia da professora Gabriela Lowy).



Figure 6: Congenital self-healing reticulo histiocytosis. In spite of the apparent aggressivity of cutaneous involvement as well as the histopathologic condition, the disease regresses without sequelae. (Courtesy of Professor Gabriel Lowy).

- Distrofia dermocondrocorneal familiar

De acordo com Ringel e Moschella,³² foi descrita por François em 1949, sendo caracterizada pela presença de nódulos cutâneos no nariz, em orelhas e mãos associada com artrite e opacidades córneas. É autossômica recessiva.

- Familiar dermocondrocorneal distrophy

According to Ringel and Moschella,³² this was described by François in 1949. It is characterized by the presence of cutaneous nodules on the nose, ears and hands, and associated with arthritis and corneal opacities. It is autosomal recessive.

- Linfo-histiocitose eritrofagocítica familiar

Segundo Roper e Spraker,⁸⁰ é doença autossômica recessiva, que costuma acometer crianças durante os três primeiros meses de vida, assemelhando-se, clinicamente, à histiocitose maligna. Tal como esta última, cursa em geral com febre, irritabilidade, hemorragias, hepatomegalia e evidências laboratoriais de disfunção hepática. Hipertrigliceridemia com ausência da alfa-lipoproteína pode ser encontrada, fato que, de acordo com Ansbacher *et al.* (1983), *apud* Ringel e Moschella,³² pode servir como marcador precoce da doença. Associação com defeitos na imunidade humoral e celular é comum.⁸¹ A morte costuma ocorrer em dois meses com infiltração difusa dos órgãos reticuloendoteliais por células histiocíticas com atividade fagocítica e benignidade citológica. Na pele, pode-se manifestar por erupção eritematosa generalizada com pápulas e vesículas.⁸²

- Familiar erythrophagocytic lympho-histiocytosis

According to Roper and Spraker,⁸⁰ this is an autosomal recessive disease that customarily affects children during the first three years of life. Clinically, it resembles malignant histiocytosis. Similar to the latter, it generally occurs with fever, irritability, hemorrhages, hepatomegaly and laboratorial evidence of hepatic dysfunctioning. Hypertriglyceridemia with a lack of alpha-lipoprotein may also be found. According to Ansbacher *et al.* (1983), *apud* Ringel and Moschella,³² this finding may serve as a marker of early disease. Association with humoral and cellular immunity defects is common.⁸¹ Death tends to occur within two months through diffuse infiltration of the reticuloendothelial organs by histiocytic cells with phagocytic activity and cytologic benignity. On the skin, it may be manifested by generalized erythematous eruptions with papules and vesicles.⁸²

- Linfo-histiocitose eritrofagocítica associada a vírus

Clinica e histologicamente semelhante à linfo-histiocitose eritrofagocítica familiar, porém dela diferindo por seu curso benigno, sua faixa etária mais ampla (acometendo até adultos) e pela freqüente associação com agentes virais. Infecções não virais também podem ser complicadas por uma síndrome eritrofagocítica.⁸³ Da mesma forma que as três entidades hereditárias acima, a presença de uma etiologia definida a exclui do grupo das histiocitoses primárias.

- Erythrophagocytic lympho-histiocytosis associated with the virus

This is clinically and histologically similar to familiar erythrophagocytic lympho-histiocytosis, though differing from the latter by its benign course, broader age range (affecting even adults) and its frequent association with viral agents. Non-viral infections may also be complicated by an erythrophagocytic syndrome.⁸³ Similar to the aforementioned three hereditary entities, the presence of a defined etiology excludes it from the primary histiocytosis group.

Histiocitoses controversamente aceitas como entidades autônomas

- Síndrome de ativação dos macrófagos

Apesar de definitivamente não se tratar de uma histiocitose, seu conceito pode facilitar o entendimento desta. Em revisão do assunto por Béraud *et al.*,⁸⁴ a síndrome de ativação dos macrófagos expressa-se clinicamente por quadro de febre elevada contínua, queda do estado geral com

Histiocitoses controversially accepted as autonomous entities

- Macrophage activation syndrome

Despite being unrelated in any way with a histiocytosis, the concept of this syndrome may facilitate the understanding of the latter. In a review of the topic by Béraud *et al.*,⁸⁴ macrophage activation syndrome is clinically expressed by a continuously high feverish condition, a decrease of the

astenia e anorexia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e edema generalizado, que pode mascarar o emagrecimento. A paniculite citofágica representa sua manifestação específica (descrita abaixo). A síndrome de ativação dos macrófagos pode ocorrer como complicação de uma série de doenças, como Aids, linfomas e leucemias, lúpus eritematoso e artrite crônica juvenil, infecções diversas e tratamentos imunossupressores. A ativação dos macrófagos parece ser decorrente da liberação de diversas citocinas produzidas por linfócitos "T" defeituosos ou reacionais a um processo infeccioso. O fator de necrose tumoral alfa parece ocupar lugar de destaque na indução das anomalias características dessa síndrome.

- **Paniculite citofágica**

Descrita em 1980 por Winkelmann e Bowie, *apud* Winkelmann,⁴⁴ essa síndrome caracteriza-se por quadro de febre, pancitopenia, nódulos subcutâneos e grave disfunção hepática que usualmente resulta em diátese hemorrágica. O estudo histológico desses nódulos evidencia paniculite profunda com histiócitos citologicamente benignos e fagociticamente ativos, ao lado de linfócitos e plasmócitos. Apesar de o curso habitualmente fatal e a substituição e não infiltração dos órgãos reticuloendoteliais pelos histiócitos fundamentarem a idéia de tratar-se de entidade maligna, a ausência de atipias citológicas a excluiria do grupo das histiocitoses malignas. Sua posição nosológica permanece controversa, bem como sua aceitação como entidade autônoma.

- **Xantogranuloma necrobiótico**

De acordo com Johnston *et al.*,⁸⁵ em 1980, Kossard e Winkelmann descreveram esse processo crônico e progressivo como caracterizado por pápulas e nódulos, variando do violáceo à cor da pele, que progredem lentamente para placas infiltradas medindo entre 0,3 e 25cm de diâmetro. Sua localização preferencial é a periorbital, e o aspecto da lesão madura é bastante semelhante ao da lesão de necrobiose lipóidica, com atrofia central, telangiectasias e coloração amarelada. O quadro histopatológico também se assemelha bastante ao da necrobiose lipóidica, dela diferindo, principalmente, pela maior quantidade de células espumosas. A maioria dos casos de xantogranuloma necrobiótico está associada com paraproteinemia, destacando-se o mieloma, a amiloidose e a macroglobulinemia. Permanece a discussão a respeito de o xantogranuloma necrobiótico representar um tipo específico de histiocitose não Langerhans, uma mera variante do xantogranuloma clássico ou, como preferem Johnston *et al.*,⁸⁵ o pólo mais grave de um espectro de doenças que iria do granuloma anular até o xantogranuloma necrobiótico, passando pela necrobiose lipóidica.

CONCLUSÃO

Excetuando-se as histiocitoses de células de Langerhans, que têm sua origem bem determinada, as his-

general state with asthenia and anorexia, hepatoesplenomegaly, lymphadenopathy and generalized edema, which may disguise weight-loss. Cytophagic paniculitis represents its specific manifestation (described below). Macrophage activation syndrome may occur as complication of a series of diseases, such as AIDS, lymphomas and leukemias, erythematous lupus and chronic juvenile arthritis, diverse infections and immunosuppressive treatments. Macrophage activation appears to result from the release of diverse cytokines produced by defective or reactional lymphocyte-T in an infectious process. Tumoral necrosis factor alpha appears to occupy a significant place in the induction of characteristic anomalies of this syndrome.

- **Cytophagic paniculitis**

Described in 1980 by Winkelmann and Bowie, apud Winkelmann,⁴⁴ this syndrome is characterized by a condition manifesting fever, pancytopenia, subcutaneous nodules and severe hepatic dysfunctioning, usually resulting in hemorrhagic diathesis. The histological test of these nodules evidenced profound paniculitis with cytologically benign and phagocytically active histiocytes, beside lymphocytes and plasmocytes. Despite the fact that the often fatal course of the disease and the substitution and non-infiltration of the reticuloendothelial organs by histiocytes justify the idea that a malign entity is being dealt with, the lack of atypical cytologic traits would exclude it from the malignant histiocytosis group. Its nosological position remains controversial, as well as its acceptance as an autonomous entity.

- **Necrobiotic xanthogranuloma**

In accordance with Johnston et al.,⁸⁵ Kossard and Winkelmann described this chronic and progressive process in 1980 as characterized by papules and nodules, varying from purple to skin-color and progressing slowly through infiltrated plaques measuring from 0.3 to 25 cm in diameter. Its most common site is the periorbital region. The mature aspect of the lesion is quite similar to that of lipoidic necrobiosis lesion, with central atrophy, telangiectasias and yellow coloring. The histopathologic condition is also quite similar to lipoidic necrobiosis, differing from the latter mainly by its higher amount of spumous cells. Most cases of necrobiotic xanthogranuloma is associated with paraproteinemia, especially mieloma, amiloidosis and macroglobulinemia. Discussion continues as to whether necrobiotic xanthogranuloma represents a specific type of non Langerhans cell histiocytosis, a mere variation of classic xanthogranuloma or, as preferred by Johnston et al.,⁸⁵ the severest pole of a spectrum of diseases stretching from annular granuloma to necrobiotic xanthogranuloma, including lipoidic necrobiosis.

CONCLUSIONS

With the exception of Langerhans cell histiocytoses, whose origins are well documented, histiocytoses consist

tiocitoses compõem um confuso e peculiar grupo de doenças heterogêneas que apresentam em comum proliferação não neoplásica de histiócitos. Para melhor compreensão dessas entidades é necessário que a origem de cada uma das doenças que fazem parte desse grande grupo nosológico seja precisamente determinada. A imuno-histoquímica parece representar técnica útil na identificação da célula proliferada causadora de cada uma dessas histiocitoses. É provável que algumas histiocitoses não representem entidades autônomas, e sim meras variantes. A identificação do tipo de histiócito proliferado em cada uma das histiocitoses permitirá posicioná-las nosologicamente de maneira mais acertada, abrindo espaço para a elucidação de seus mecanismos etiológicos e, conseqüentemente, para terapêuticas direcionadas e mais eficazes. É nessa linha que os autores estão continuamente trabalhando e esperando que outros também se interessem em tentar elucidar esse intrincado e fascinante campo de estudo. □

of a confused and peculiar group of heterogenic diseases that show a common non neoplastic proliferation of histiocytes. For a better understanding of these entities, it is necessary that the origin of every single disease belonging to this large nosologic group be precisely determined. The immunohistochemical test seems to be a useful technique for identifying the proliferative cell that causes each of these histiocytes. It is quite probable that some histiocytes do not represent autonomous entities, but mere variants. The identification of the proliferative histiocyte type in each of the histiocytes allows them to be correctly positioned nosologically, thereby opening a space for elucidating its etiological mechanisms and, consequently, for directed and more efficient therapies. It is in this sense that the present authors are continually working, hoping as they are that other medical professionals will become interested in trying to elucidate this intricate and fascinating field of study. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Aschoff L, Kiyono K. Zur Frage der grossen Mononukleärn. *Folia Haematol* 1913; 15: 383-390.
2. Aschoff L. Das Reticulo-endotheliale System. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1924; 26:1-119.
3. Headington JT. The Histiocyte: In Memoriam. *Arch Dermatol* maio 1986; 122: 532-533.
4. Wood GS, Haber RS. Novel Histiocytoses Considered in the Context of Histiocyte Subset Differentiation. *Arch Dermatol* 1993;129: 210-214.
5. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Randall MB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2a. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
6. Parish WE. Inflammation. In: Champion RH et al. *Textbook of dermatology*. 6.ed. Oxford, Blackwell Science, 1998.
7. Doval IG, Toribio J. El histiocito: conceptos actuales. *Actas dermosifiliogr* 1997;88:649-662.
8. Foucar K, Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7:4-18.
9. Murphy GF. Histology of the skin. In: Elder D. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8a. Ed. Filadélfia, Lippincott- Raven, 1997: 5-50.
10. Wallace ML, Smoller BR. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:163-83.
11. Teunissen MBM, Kapsenberg ML, Bos JD. Langerhans Cells and Related Skin Dendritic Cells. In: Bos JD. *Skin immune system (SIS)*. 2a. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1997:59-84
12. Wood GS, Turner RR, Shiurba RA, Eng L, Warnke RA. Human Dendritic Cells and Macrophages: In Situ Immunophenotypic Definition of Subsets That Exhibit Specific Morphologic and Microenvironmental Characteristics. *Am J Pathol* 1985: 119:73-822.
13. Headington JT. The Dermal Dendrocyte. In: Callen JP, Dahl UM, Golitz LE. *Advances in dermatology*. Vol. 1. Chicago, Year Book Medical, 1986:159-171.
14. Sontheimer RD, Matsubara T, Seelig LL. A Macrophage Phenotype for a Constitutive, Class II Antigen-Expressing, Human Dermal Perivascular Dendritic Cell. *J Invest Dermatol* 1989; 93:154-159.
15. Stingl G. Dendritic Cells of the Skin. *Dermatol Clin* 1990; 8:673-679.
16. Knight SC, Stagg A, Hill S, Fryer P, Griffiths S. Development and Function of Dendritic Cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99:33S-38S.
17. Headington JT. Dermal Dendrocytes. In: Nickoloff BJ. *Dermal Immune System*. 1a. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1993: 7-23.
18. Meunier L, Gonzalez-Ramos A, Cooper KD. Heterogeneous Populations of Class II MHC+ Cells in Human Dermal Cell Suspensions. *J Immunol* 1993; 151:4067-4080.
19. Nestle FO, Zheng X-G, Thompson CB, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of Dermal Dendritic Cells Obtained from Normal Human Skin Reveals Phenotypic and Functionally Distinctive Subsets. *J Immunol* 1993;151:6535-6545.
20. Petzelbauer P, Födinger D, Rappsberger K, Volk-Platzer B, Wolf K. CD68 positive epidermal dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1993; 101:256-261.
21. Streinlein JW. Dermal cells: underappreciated components of skin-associated lymphoid tissues (SALT). In: Nickoloff BJ. *Dermal Immune System*. 1a. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1993: 25-38.
22. Freudenthal PS, Wood GS. Human blood dendritic cells. In: Nickoloff BJ. *Dermal Immune System*. 1a. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1993: 39-66.
23. Sterry W, Boehncke W-H. Phenotypic heterogeneity of the dermal monocyte/macrophage system. In: Nickoloff BJ. *Dermal Immune System*. 1a. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1993:67-89.
24. Nestle FO, Nickoloff BJ. Dermal dendritic cells are important members of the skin immune system. In: Banchereau J, Schmitt D. *Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology*, Vol.2. New York: Plenum Press, 1995:111-116.
25. Richters CD, Hoekstra MJ, Baare JV, du Pont JS, Hoefsmit ECM, Kamperdijk EWA. Migratory properties and functional capaci-

- ties of human skin dendritic cells. *Br J Dermatol* 1995; 133:721-727.
26. Rowden G. Macrophages and Dendritic Cells in the Skin. In: Bos JD. Skin immune system (SIS). 2. Ed. Boca Raton: CRC Press, 1997:109-146.
 27. Murphy GF, Liu V. The Dermal Immune System. In: Bos JD. Skin immune system (SIS). 2. Ed. Boca Raton, CRC Press, 1997:347-364.
 28. Nestle FO, Filgueira L, Nickoloff BJ, Burg G. Human Dermal Dendritic Cells Process and Present Soluble. *J Invest Dermatol* 1998; 110:762-766.
 29. Cuzzi-Maya T, Sidbury R, Epstein WL, Fukuyama K. Thrombomodulin expression on dermal cells in normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290:233-239.
 30. Goyal A, Rani S, Singh T, Choudhury P, Dubey AP. Childhood Histiocytoses: A Review of Twenty Two Cases. *Indian Pediatrics* 1998;35:151-156.
 31. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes(A review. *J Am Acad Dermatol* 1985(13(383-404.
 32. Ringel E, Moschella S. Primary Histiocytic dermatoses. *Arch Dermatol* 1985; 121:1531-1541.
 33. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; I: 208-209.
 34. Burgdorf WHC. The Histiocytoses. In: Elder D. *Lever's Histopatology of the Skin*. 8a. ed. Filadélfia, Lippincott-Raven, 1997: 591-616.
 35. Zelger BWH, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans Cell Histiocytoses. *Am J Dermatopathol* 1996; 18:490-504.
 36. Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singulière histiocytosis infantile à cellules avec pericules vermiformes intracitoplasmiques. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilol* 1971;72:232.
 37. Caputo R. Text Atlas of Histiocytic Syndromes. A dermatological Perspective. 1a. ed. Londres, Martin Dunitz, 1998.
 38. Adamson NF. Congenital xanthoma multiplex in a child. *Br J Dermatol* 1905; 17:222-223.
 39. Hernandez-Martin A, Baselga E, Beth AD, Nancy BE. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:355-367.
 40. Zvulonov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile Chronicmyelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch Dematol* 1995; 131:904-908.
 41. Newman CC, Raimer SS, Sanchez RL. Nonlipidized juvenile xanthogranuloma: a histologic and immunohistochemical study. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:98-102.
 42. Zelger B, Cerio R, Orchard G, Wilson-Jones E. Juvenile and adult xanthogranuloma. A histological and immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* Fev. 1994; 18:126-135.
 43. Winkelmann RK, Muller SA. Generalized eruptive histiocytoma: A benign papular histiocytic reticulosis. *Arch Dermatol* 1963; 88:586-596.
 44. Winkelmann RK. Cutaneous Syndromes of Non-X Histiocytosis. *Arch Dermatol* 1981: 117:667-672.
 45. Padilla HC, Sierra OW. Histiocitoma eruptivo generalizado: su vinculacion com reticulohistocitosis multicentrica. *Rev Méd Hondur* 1981; 49:103-104.
 46. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A newly recognized benign disorder. *Arch Pathol* 1969; 87:63-70.
 47. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978; 114:191-197.
 48. Perrin C, Michiels JF, Lacour JP, Chagnon A, Fuzibet JG. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. An immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1993; 20:368-374.
 49. Paulli M, Fedler AC, Boveri E et al. Cathepsin D and E co-expression in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) and Langerhans' cell histiocytosis: further evidences of a phenotypic overlap between these histiocytic disorders. *Virchows Arch* 1994; 424:601-606.
 50. Winkelmann RK. Adult histiocytic skin diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 1980; 15:67-76.
 51. Chen C-G, Chen C-L, Liu H-N. Primary Papular Xanthoma of Children. A Clinicopathologic, Immunohistopathologic and Ultrastructural Study. *Am J Dermatopathol* 1997;19:596-601.
 52. Magnin PH, Eppinger M, Casas JG. Xanthoma plano generalizado y leucosis aguda monoblástica. *Rev Arg Derm* 1983; 64:160-164.
 53. Caputo R. Cutaneous Nonhistiocytosis X. In: Freedberg IM et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5a. ed. New York, McGraw Hill, 1999: 1892-1902.
 54. Altman J, Winkelmann RK. Xanthoma disseminatum. *Arch Dermatol* 1962; 86: 582-596.
 55. Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature. *Dermatology* 1995;190:19-24.
 56. Zelger B, Cerio R, Orchard G, Fritsch P, Wilson-Jones E. Histologic and immunohistochemical study comparing xanthoma disseminatum and histiocytosis X. *Arch Dermatol* 1992;128:1207-1212.
 57. Zak FG. Reticulohistiocytoma ("ganglioneuroma") of the skin. *Br J Dermatol* 1950; 62:351-354.
 58. Zelger B, Cerio R, Soyer HP, Misch K, Orchard G, Wilson-Jones E. Reticulohistiocytoma and multicentric reticulohistiocytosis. Histopathologic and immunophenotypic distinct entities. *Am J Dermatopathol* Dez. 1994; 16:577-584.
 59. Snow JL, Muller AS. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol* 1995(133(71-76.
 60. Taunton OD, Yeshurun D, Jarratt M. progressive Nodular Histiocytoma. *Arch Dermatol* 1978; 114:1505-1508.
 61. Rodriguez HÁ, Saúl A, Bello LG, Tay J, Peyro E. Nodular cutaneous reactive histiocytosis caused by an unidentified macroorganism: report of a case. *Int J Dermatol* 1974; 13:248-260.
 - 61b. Filgueira AL, Fraga S, Marques AS. Histiocitomatose reumatóide. *Rev Dermatol ILA* 1969; 3:255-260.
 62. Piette JC, Guillaume JC, Wechsler J, Dubertret L, Zahaf A, Revuz J, Touraine R. Reticulohistiocytose multicentrique avec splénomégalie et pancytopenie. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109:801-802.
 63. Winkelmann RK, Hu C-H, Kossard S. Response of Nodular Non-X Histiocytosis to Vinblastine. *Arch Dermatol* 1982; 118:913-917.
 64. Barrow MV, Holubar K. Multicentric Reticulohistiocytosis - A Review of 33 Patients. *Medicine* 1969; 48:287-305.
 65. Luz FB AP Gaspar, N Kalil-Gaspar, M Ramos-e-Silva. Multicentric reticulohistiocytosis: review of the literature. *JEADV* 2001; 15 (in press).
 66. Weber FP, Freudenthal W. Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercholesterolemia and atypical histological features. *Proc Roy Soc Med* 1937; 30:522.
 67. Caro MR, Senear FE. Reticulohistiocytoma of the skin. *Arch Derm Syph* 1952; 66: 701-713.
 68. Portugal H, Fialho F, Milano A. Generalized giant-cell histiocytomatosis. *Rev Argent Derm* 1944; 28:121-144.

69. Barrow MV. The nails in multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatoarthritis). *Arch Derm* 1967; 96: 200.
70. Goette DK, Odom RB, Fitzwater Jr JE. Diffuse Cutaneous Reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 1982; 118:173-176.
71. Toporcer MB, Kantor GR, Benedetto AV. Multiple cutaneous reticulohistiocytomas (reticulohistiocytic granulomas). *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:948-951.
72. Hashimoto K, Pritzker MS. Electron Microscopic Study of Reticulohistiocytoma - An Unusual Case of Congenital Self-Healing Reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 1973(107(263-270).
73. Calb, I, Larralde de Luna M, Larguia M. Reticulohistiocytosis autolimitada/Auto limited reticulohistiocytosis. *Rev argent Dermatol* 1988; 69:25-28.
74. Paquet P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Réticulohistiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker et les histiocytoses congénitales. *Arch Pédiatr* 1994; 1:578-581.
75. Schaumburg-Lever G, Rechowicz E, Fehrenbacher B, Moller H, Nau P. Congenital self-healing reticulohistiocytosis-a benign Langerhans cell disease. *J Cutan Pathol* 1994; 21:59-66.
76. Sidoroff A, Zelger B, Steiner H, Smith N. Indeterminate cell histiocytosis- a clinicopathological entity with features of both X- and non-X histiocytosis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 525-532.
77. Levisohn D, Seidel D, Phelps A, Burgdorf W. Solitary congenital indeterminate cell histiocytoma. *Arch Dermatol* 1993; 129:81-85.
78. Zayid I, Farraj S. Familial Histiocytic Dermatoarthritis. A new Syndrome. *Am J Med* 1973; 54: 793-800.
79. Valente M, Parenti A, Cipriani R, Peserico A. Familial histiocytic dermatoarthritis. Histologic and ultrastructural findings in two cases. *Am J Dermatopathol* 1987; 9:491-496.
80. Roper SS, Spraker MK. Cutaneous Histiocytosis Syndromes. *Pediatr Dermatol* 1985; 3:19-30.
81. Cline MJ. Histiocytes and Histiocytosis. *Blood* 1994; 84:2840-2853.
82. van der Valk P, Meijer CJLM. Cutaneous Histiocytic Proliferations. *Derm Clin* 1985; 3:705-717.
83. Dehner LP. Morphologic Findings in the Histiocytic syndromes. *Semin Oncol* 1991;18:8-17.
84. Béraud V, Kone-Paut I, Sebahoun G, Berbis PH. Syndrome d'activation des macrophages: Manifestations cutanées. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122:632-636.
85. Johnston KA, Grimwood RE, Meffert JJ, Deering KC. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia: an evolving presentation. *Cutis* 1997; 59:333-336.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:
Flávio Barbosa Luz
Rua Desembargador Izidro, 28 sala 606 - Tijuca
Rio de Janeiro RJ 20521-160
Telefone (21) 2298-2013
e-mail: flavioluz@dermatologista.net