

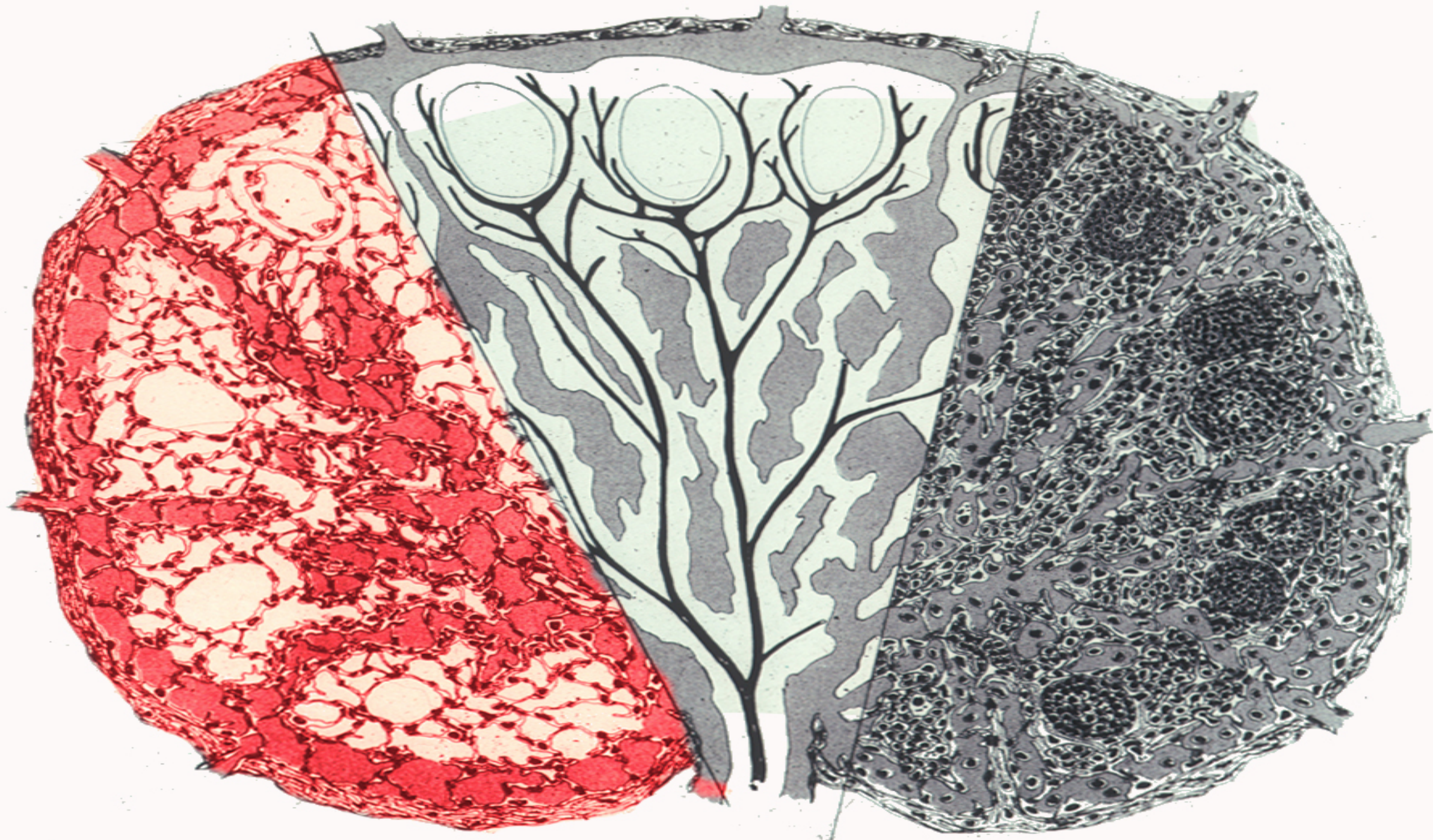
HISTIOCITOSIS

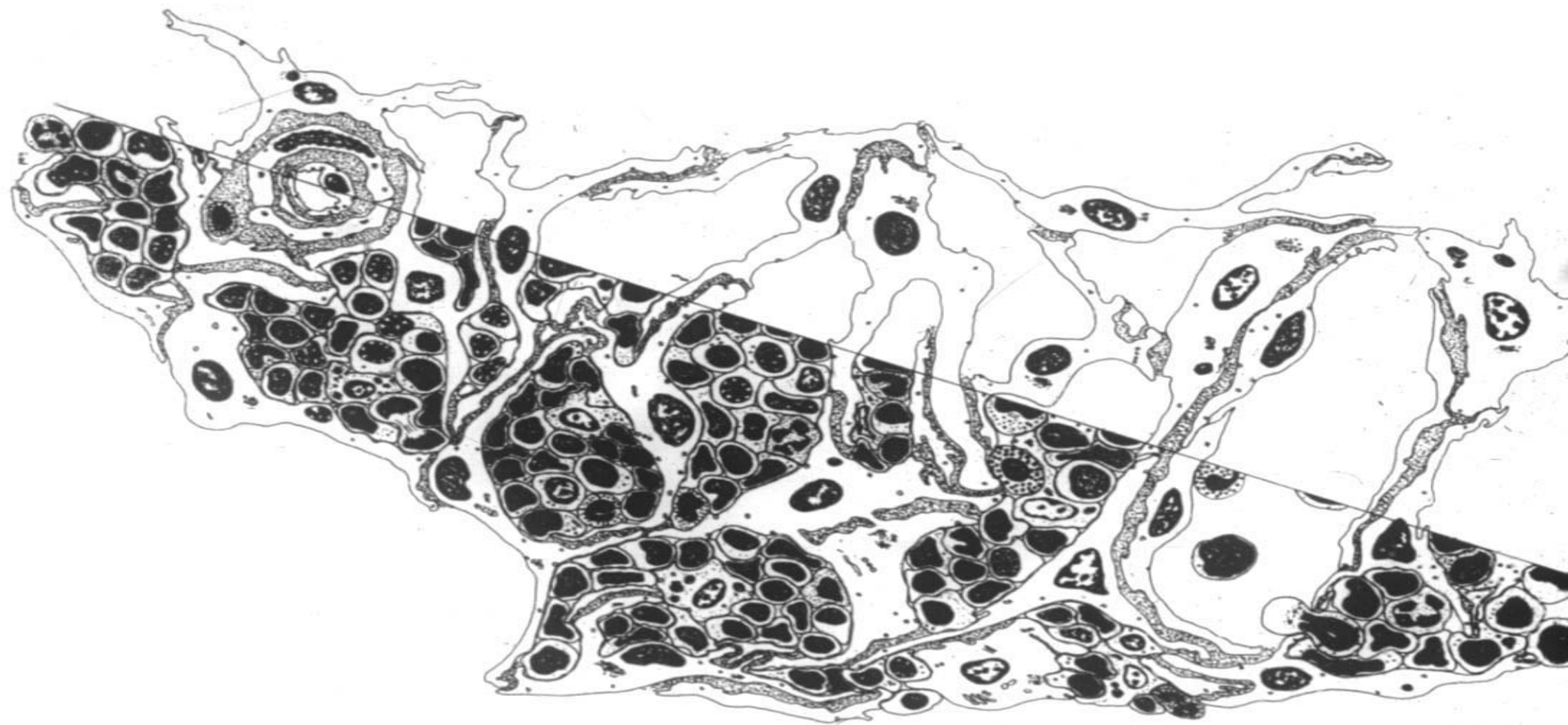
Dr. Luis Velozo Papez
Patólogo
Hospital de niños Roberto del Río



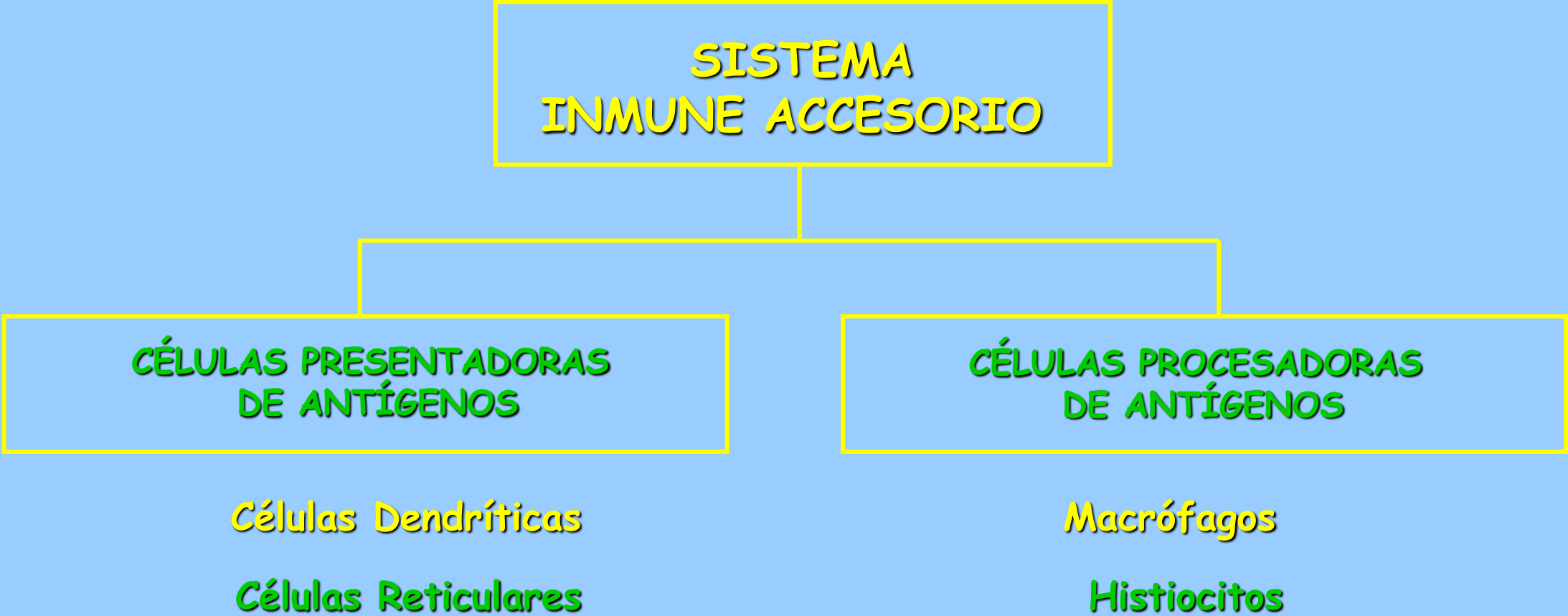
Temario:

- Introducción histórica
- Histiocito → MPS (*mononuclear phagocytic system*)
- Histiocitosis
- HCL
- Otras histiocitosis





SISTEMA INMUNE ACCESORIO



```
graph TD; A[SISTEMA INMUNE ACCESORIO] --> B[CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS]; A --> C[CÉLULAS PROCESADORAS DE ANTÍGENOS]; B --> D[Células Dendríticas]; B --> E[Células Reticulares]; C --> F[Macrófagos]; C --> G[Histiocitos];
```

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Células Dendríticas

Células Reticulares

CÉLULAS PROCESADORAS DE ANTÍGENOS

Macrófagos

Histiocitos

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS (DENDRÍTICAS/RETICULARES)

- Célula dendrítica folicular
- Célula dendrítica interdigitante
 - Célula de Langerhans
 - Célula Velada
 - Dendrocito dérmico
- Célula reticular fibroblástica
(dictiocito/celúla mioide)
 - Célula reticular queratina-positivo (CIRC)
- Célula reticular histiocítica

HISTIOCITO

- Previamente se creía que todos descendían de un precursor monocítico común.
- Se sabe que el MPS abarcan 3 células
 - Monocitos
 - Células dendríticas
 - Macrófagos
- El término histiocito actualmente abarca 2 **líneas** celulares:
 - Macrófagos
 - Células dendríticas



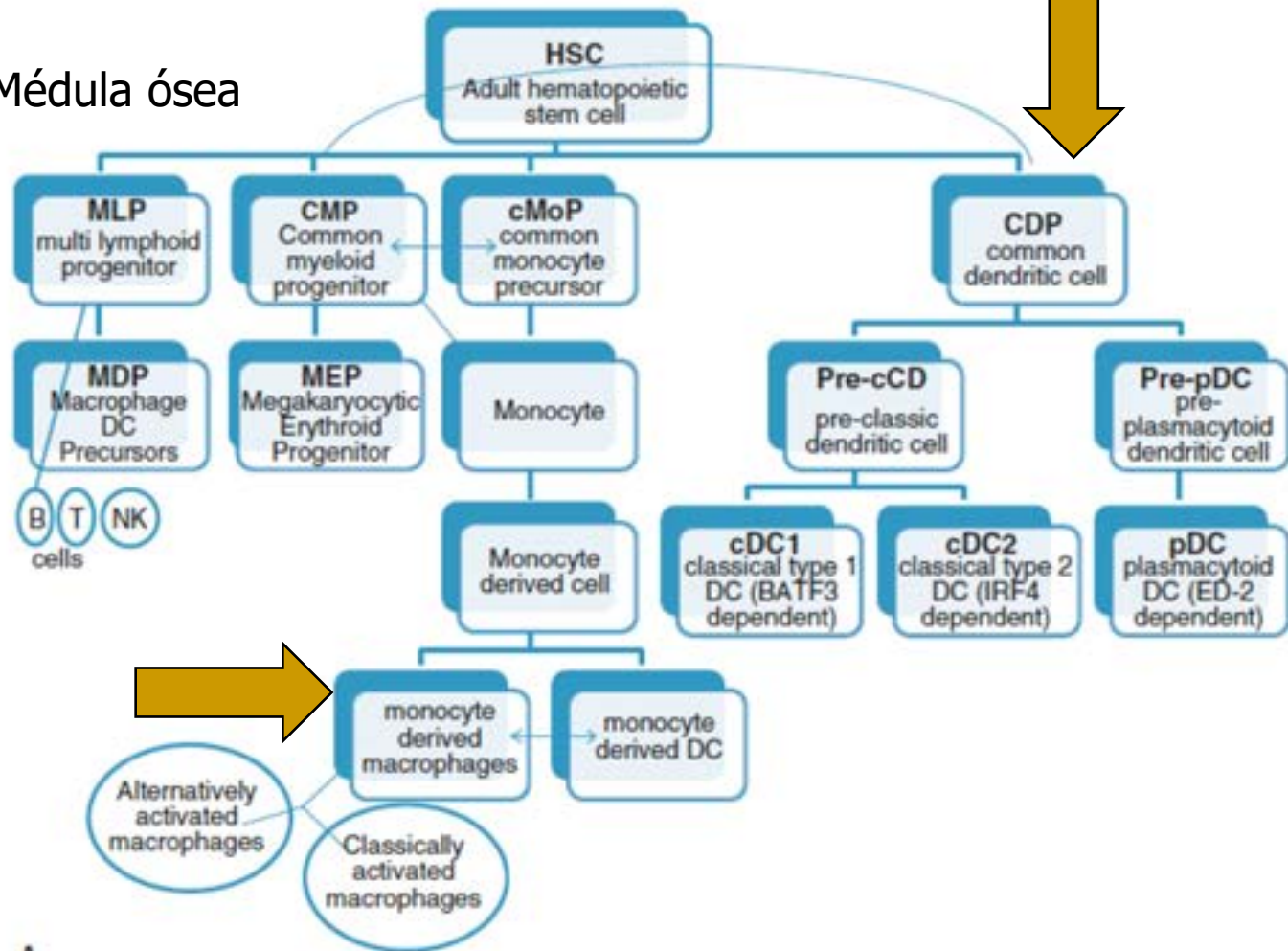
NEWS & ANNOUNCEMENTS

November 19, 2018

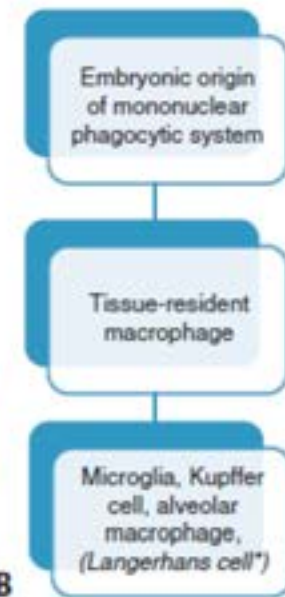
2019 Annual Meeting Announced - November
4-5, 2019 in Memphis, TN USA

SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR (MPS)

Médula ósea



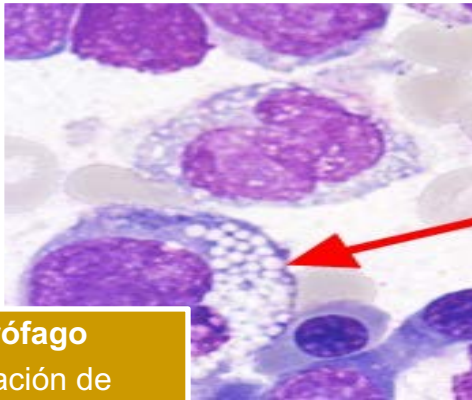
Macrófagos tisulares



Macrófagos de senos en GL y bazo
Mesangio
Hofbauer

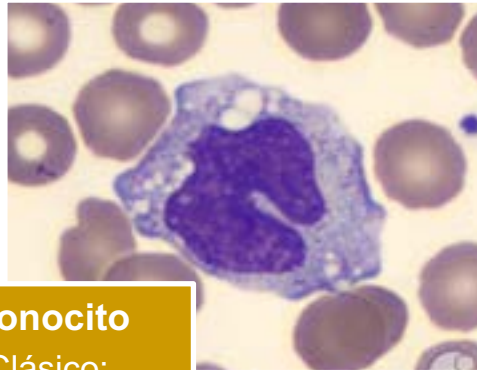
A
FIG. 19.1

MPS



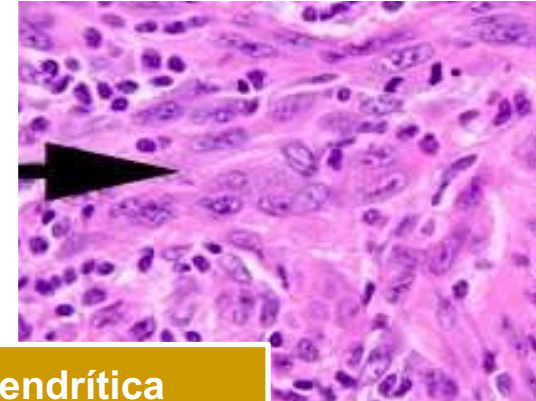
Macrófago

Generación de macrófagos desde monocitos estimulada por IL-1, IL-3, M-CSF, y GM-CSF.



Monocito

Clásico:
CD14+/CD16-
Intermedio:
CD14+/CD16+
No clásico
CD14-/CD16+



Célula dendrítica

Generación desde monocito mediada en parte por IL-4, GM-CSF, TNF- α .
Pueden cambiar su fenotipo para adaptarse a la respuesta

RECONOCIMIENTO HISTIOCITOS

- Se puede hacer seguimiento según marcadores expresados

TABLE 19.2

Antibodies and Enzymes Informative for Histiocytes in Tissues

Cell Type	Marker
Macrophages	CD14, CD163, acid phosphatase, nonspecific esterase
Macrophages and dendritic cells	CD68 (PGM1 in bone marrow), HLA-DR, S100
DCs CL	CD1a, Langerin
Mature DCs	CD83, DC-LAMP, hi-fascin
Dermal macrophages	Factor XIIIa, CD163
Plasmacytoid DCs	CD123
Follicular DCs	CD21, CD35, clusterin

DC, Dendritic cell.

HISTIOCITOSIS

- grupo **heterogéneo** de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (MPS) en diferentes órganos y sistemas.
- puede ser localizada (lesión afectando únicamente piel o una lesión aislada en hueso) o bien generalizada, afectando varios órganos o sistemas.
- Existen condiciones fisiológicas donde existe proliferación de histiocitos, pero se excluyen dentro de este término.

CLASIFICACIÓN

- La primera clasificación de histiocitosis se hizo en 1987 Por el Comité de Trabajo de la Sociedad del Histiocito.
- Consistía en 3 categorías:
 - Histiocitosis de células de Langerhans (LCH)
 - Histiocitosis No células de Langerhans (N-LCH)
 - Histiocitosis Malignas (MH).

Tabla 1. Clasificación de las Histiocitosis (Histiocyte Society)

Histiocitosis Tipo I: Histiocitosis de células de Langerhans.

Histiocitosis tipo II*: Histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis céfalica benigna, Xantogranuloma juvenil, Xantoma disseminatum, Xantoma papular, Xantogranuloma juvenil, Histiocitoma eruptivo generalizado, Reticulohistiocitoma
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva)
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Histiocitosis tipo III: Histiocitosis malignas.

- Leucemia aguda monocítica (FAB M5)
- Histiocitosis maligna
- Linfoma histiocitario verdadero

* En nuestra opinión en este grupo habría que añadir el histiocitoma nodular progresivo, la histiocitosis mucinosa hereditaria, el xantogranuloma necrobiótico, el xantoma plano disseminado y la reticulohistiocitosis multicéntrica.

CLASIFICACIÓN HISTIOCITOSIS

- En base a hallazgos genéticos y moleculares, el año 2016 se cambió la clasificación, en 5 categorías.
- En cerca de 20% de los pacientes la dicotomía LCH/N-LCH era cuestionable
- Esta incluye las histiocitosis y las neoplasias derivadas de las células originadas del MPS

CD207 neg

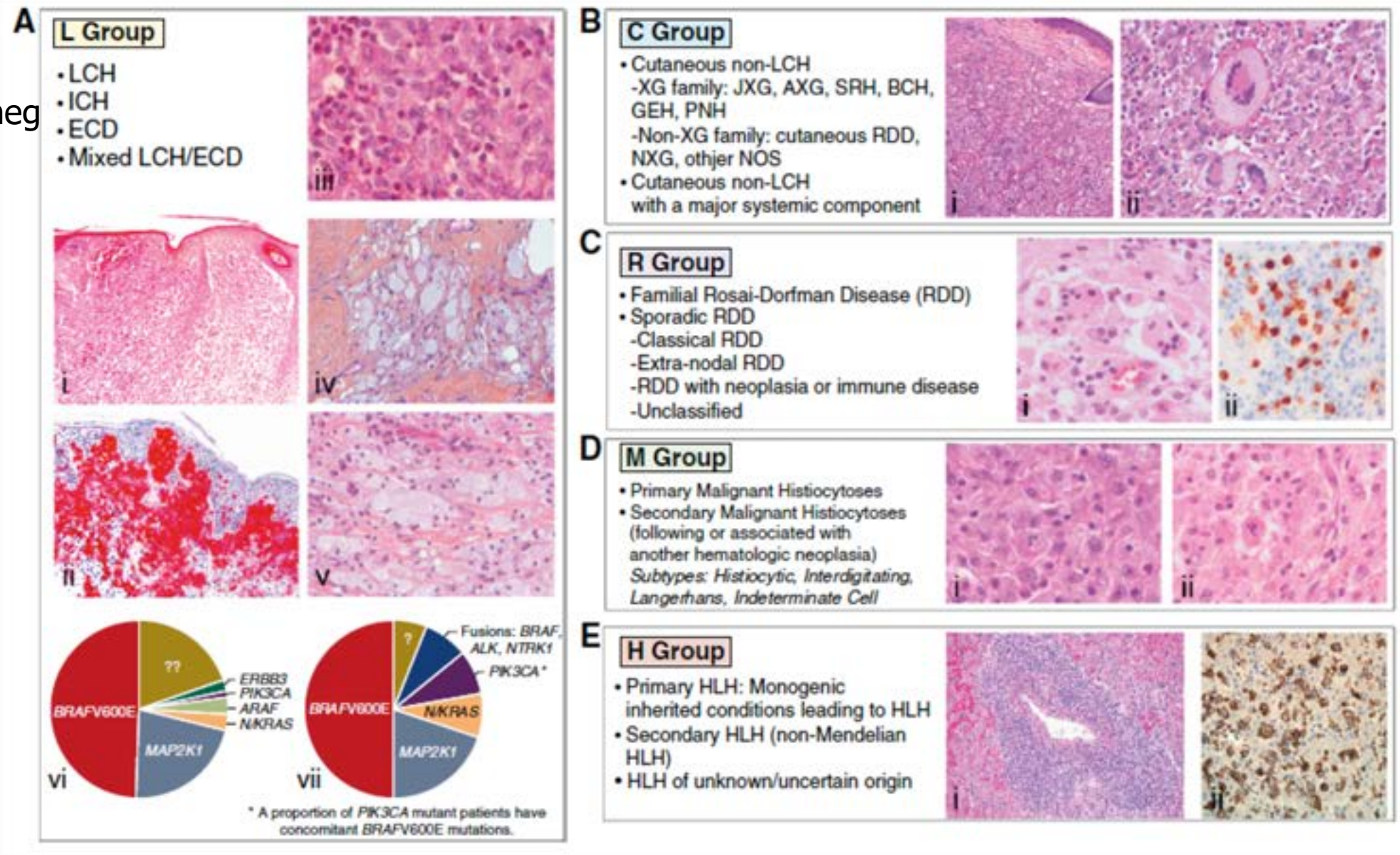


Figure 1. Histology and somatic mutations of histiocytoses of group L, C, R, M, and H. (A) L group: Histology of LCH (skin [i-i] and bone [ii]) and of ECD (perirenal [iv-v]). Pie chart of relative frequencies of activating kinase mutations in LCH (vi) and ECD (vii). (B) C group: Histology of JXG (i-ii). (C) R group: Histology of RDD (meningeal with high IgG4⁺ plasma cell infiltration [i-ii]). (D) M group: Histology of MH (i-ii). (E) H group: Histology of inherited HLH (liver [i-ii]). Staining with CD1a (Lii in red), IgG4 (Rii in brown), CD163 (Hii in brown), or hematoxylin and eosin (all others). NOS, not otherwise specified.

GRUPO L

Table 1. Histiocytoses of the L group

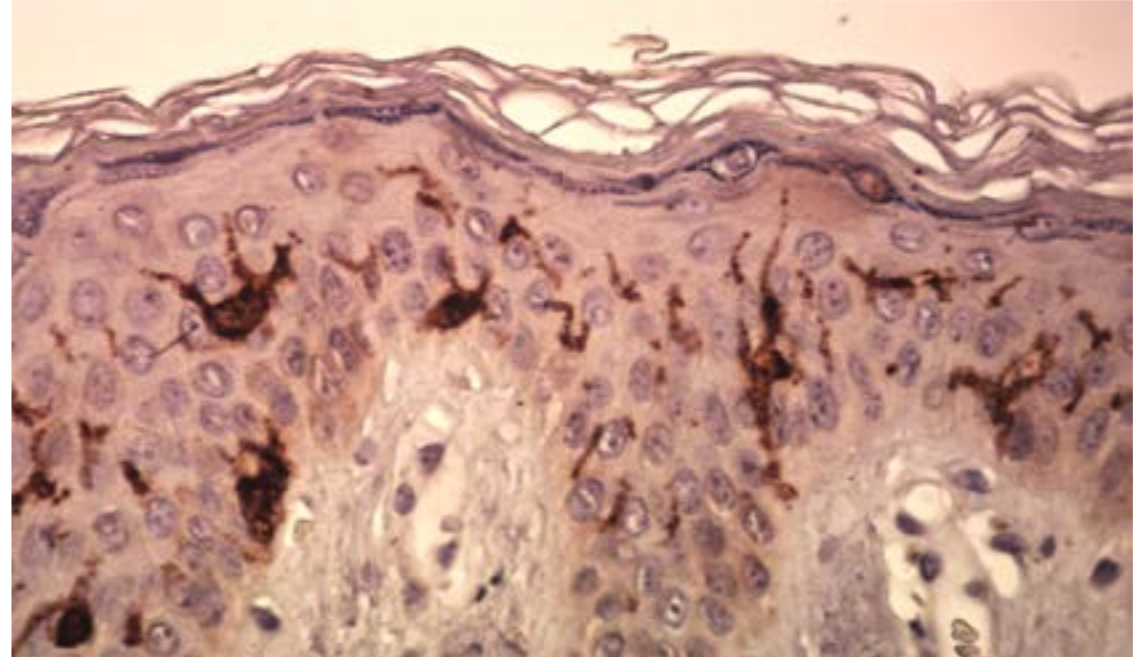
Disease	Subtypes
LCH	LCH SS LCH lung ⁺ LCH MS-RO ⁺ LCH MS-RO ⁻ Associated with another myeloproliferative/ myelodysplastic disorder
ICH	
ECD	ECD classical type ECD without bone involvement Associated with another myeloproliferative/ myelodysplastic disorder Extracutaneous or disseminated JXG with MAPK- activating mutation or ALK translocations
Mixed ECD and LCH	

ECD, Erdheim-Chester disease; ICH, indeterminate cell histiocytosis; LCH, Langerhans cell histiocytosis; MS, multiple system; RO, risk organ; SS, single system.

- Tanto en LCH como ECD se han observado mutaciones MAPK hasta 80%
- Monocitos circulantes con las mismas mutaciones
- Manifestaciones sistémicas presentes en ambas:
 - ❑ Diabetes insípida
 - ❑ Enfermedad neurodegenerativa

CÉLULA DE LANGERHANS

- Fueron por primera vez descritas en 1868 por Paul Langerhans, como células de forma dendrítica que se ubicaban en el epitelio escamoso de la epidermis
- Normalmente se ubican en la piel y en órganos linfoides (paracorteza).
- Su función es la de protección de piel y vías respiratorias superiores
 - ❑ Microscopia electrónica:
gránulos de Birbeck, un gránulo bilaminar en forma de raqueta de tenis en el citoplasma
 - ❑ IHQ: marcador S100, CD1a positivos, CD 207 o langerina



HCL, Definición:

- Proliferación clonal de histiocitos anormales con fenotipo CD1a y Langerina, pero sin precursor común a las de la piel, sino mieloide.
- Neoplasia inflamatoria mieloide derivada, con mutación BRAF-V600E en precursores de la MO y mielocitos-monocitos circulantes . Se ha descrito en 50% a 64% de los casos.
- Patogenie basada en el momento de la activación de la vía MAPK/ERK en la mielopoyesis

MODELO PATOGENICO HCL

MAPK mitogen activated protein kinasa

Extracelular regulated kinasa

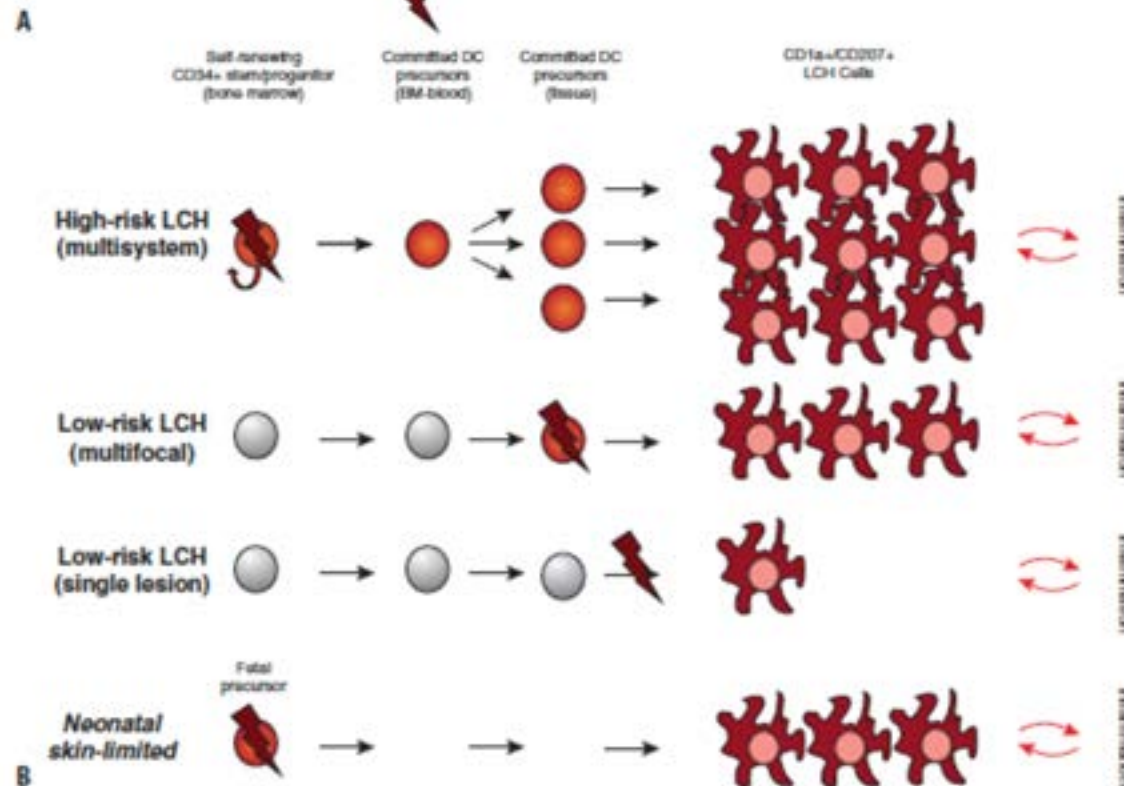
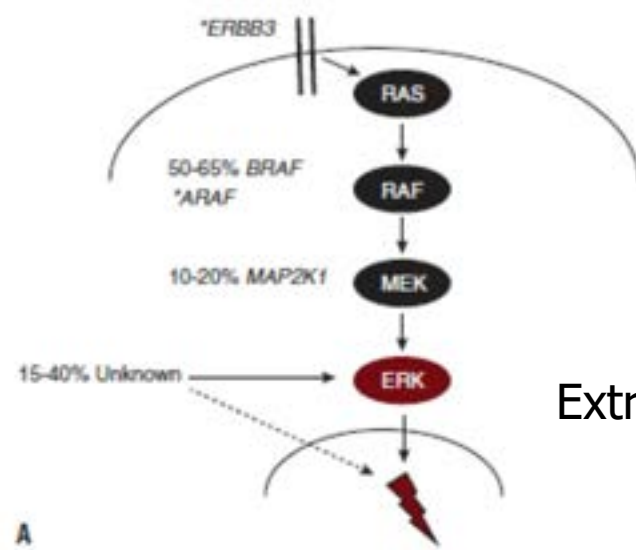


FIG. 19.10

HCL

- Incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas en niños y adultos, con lesiones que van desde autolimitadas a enfermedad diseminada que compromete la vida
- Afecta a órganos y a sistemas de forma aislada o múltiple.
- Presenta una gran variabilidad clínica, desde formas localizadas monosintomáticas, con buena evolución, hasta formas de afectación multisistémica con evolución fulminante.
- La incidencia anual en niños menores de 15 años es de 5 a 9/1 millón
- En mayores de 15 años la incidencia es 1 en un millón
- Se han reportado casos familiares, pero no se ha identificado susceptibilidad genética.
- LCH pulmonar se ha asociado al fumar

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Leve predominancia masculina 1,2 a 1
- HCL puede afectar cualquier órgano del cuerpo.
- En niños lo más afectado es:
 - Óseo (80%)→ principalmente cráneo (49%) y huesos largos (30%)
 - Piel (33%)
 - Glándula pituitaria (25%)
 - Hígado, bazo sistema hematopoiético y pulmones 15%
 - Gánglios linfáticos (5%-10%)
 - SNC (2%-4% excluyendo pituitaria)
- En adultos el compromiso pulmonar es más frecuente.

CLASIFICACIÓN

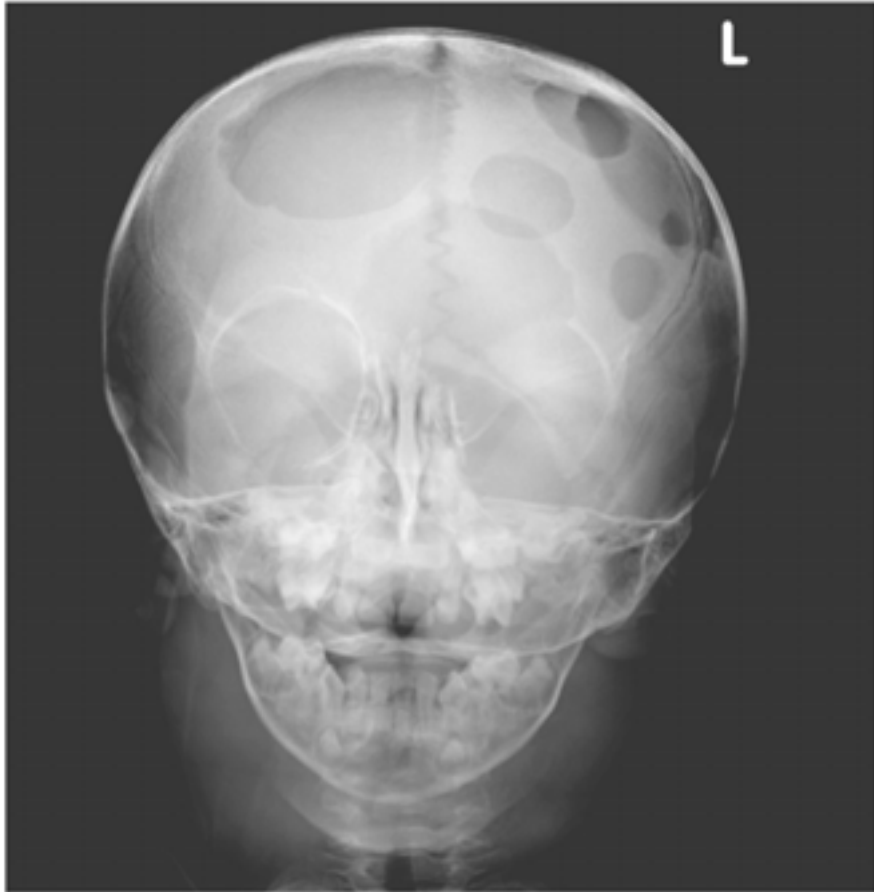
- Se debe evaluar extensión de la enfermedad
 - Existen 3 órganos de riesgo (RO):
 - Hígado
 - Bazo
 - MO
 - Se definen 4 grupos diferentes, dependiente del número de órganos comprometidos:
 - LCH sistema único
 - LCH múltiples sitios – sin RO
 - LCH Múltiples sitios – con RO
-
- LCH pulmonar

NOMENCLATURAS

- *Neonatal skin-only papular disease, may be self-limited (“Hashimoto-Pritzker disease”)*
- *Systemic disease (MS-LCH), <2 years, often with risk organ involvement (“Letterer-Siwe disease”)*
- *Multiple bone, soft tissue disease (MS-LCH), 2 to 10 years (“Hand-Schüller-Christian disease”)*
- *Solitary bone or soft tissue disease (SS-LCH), 5 to 15 years (“eosinophilic granuloma”)*

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

- Lesiones óseas demarcada líticas

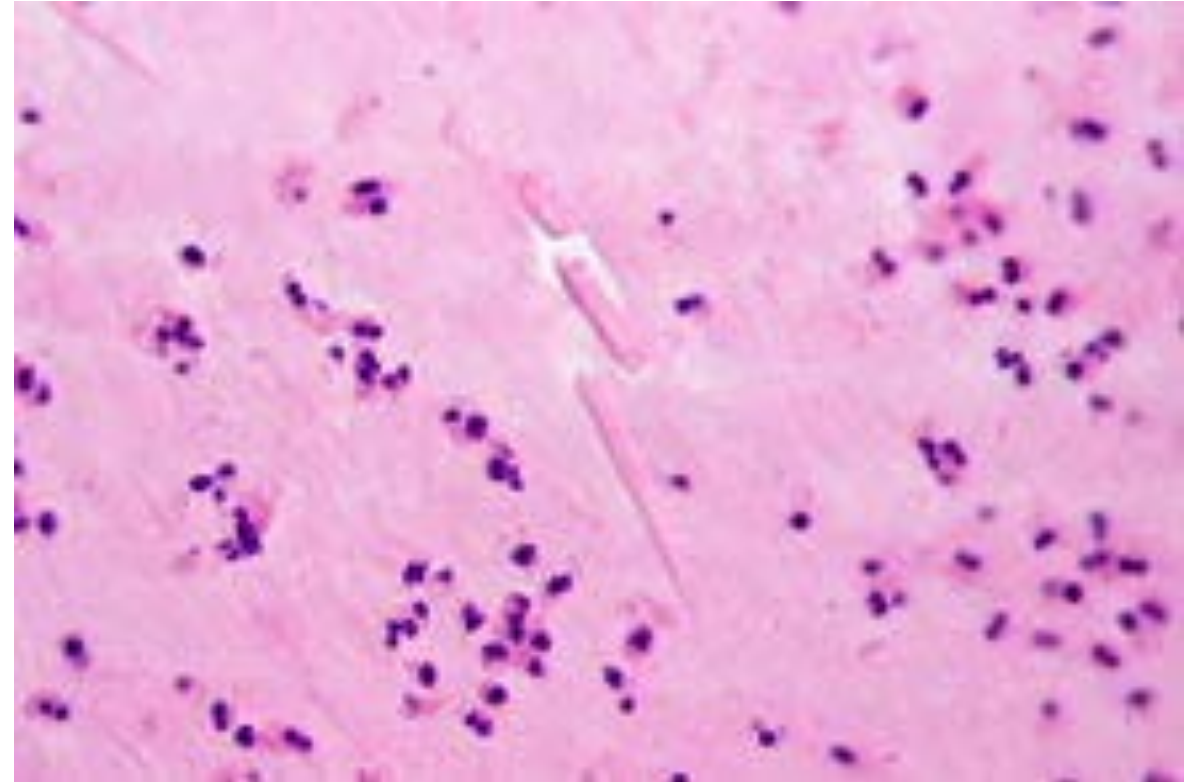


HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

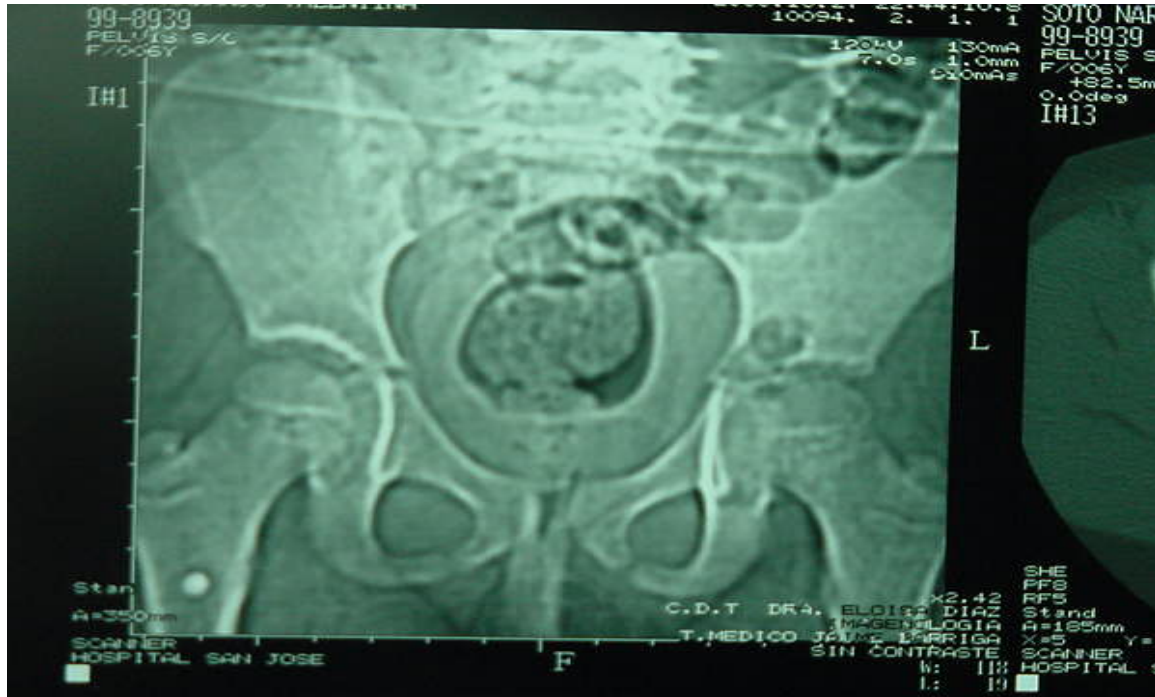
- Células de tamaño moderado a grande (20 to 25 μm), ovaladas, sin forma dendrítica.
- Núcleo con escotadura $\rightarrow$ grano de café; o plegamiento nuclear complejo
- Generalmente solo un núcleo, pero pueden verse hasta 3 por célula
- Se observan células multinucleadas tipo-osteoclasto en múltiples sitios, que pueden tener el núcleo plegado de la LCH

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

- Citoplasma abundante y pálido y puede tener gránulos finos
- Mitosis variables, NUNCA atípicas
- Eosinófilos variables, desde ausentes a presentes en gran cantidad, con microabcesos con cristales de Charcot-Leyden

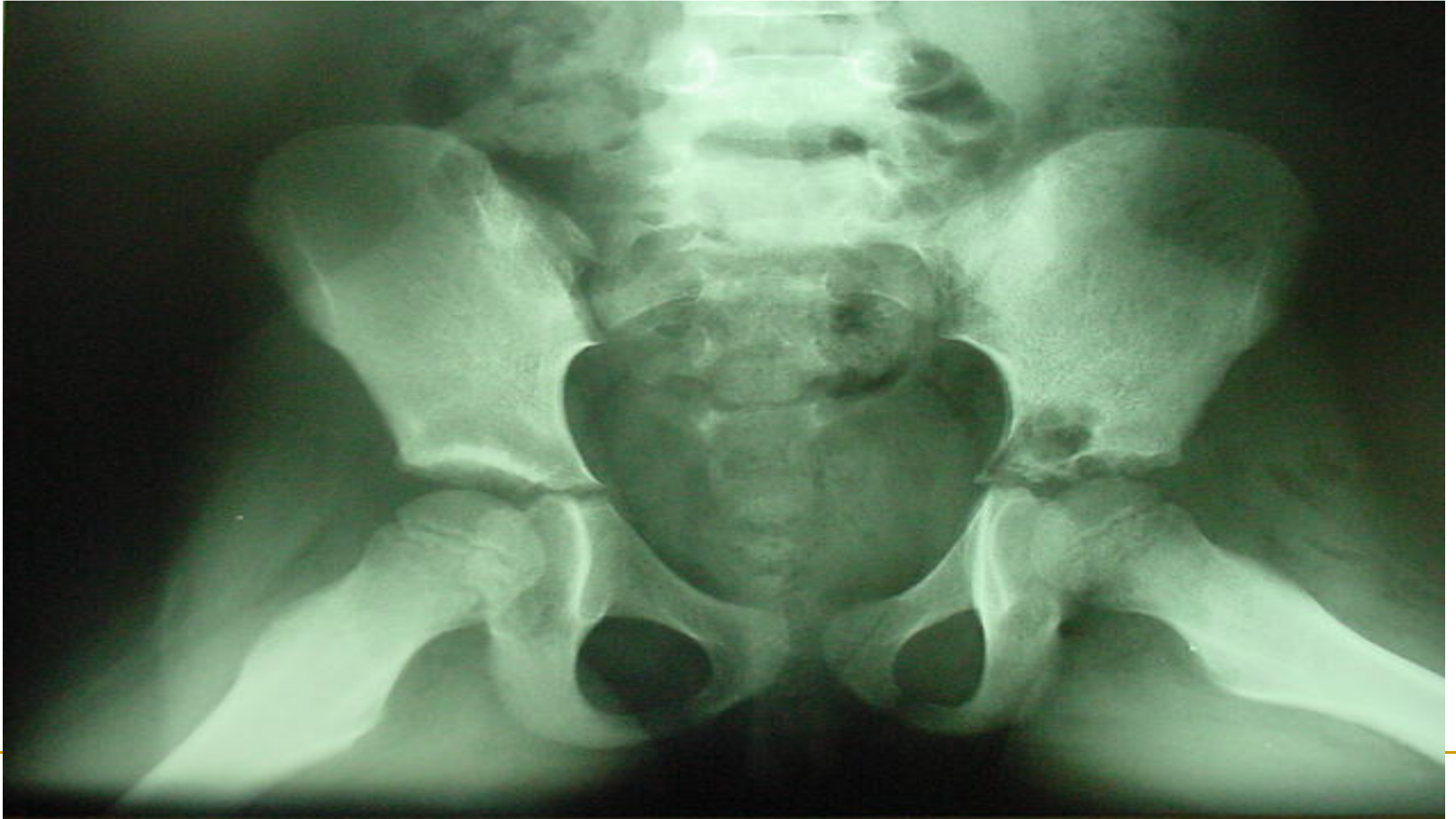


Lesión lítica cotilo izquierdo, niña, 6 años

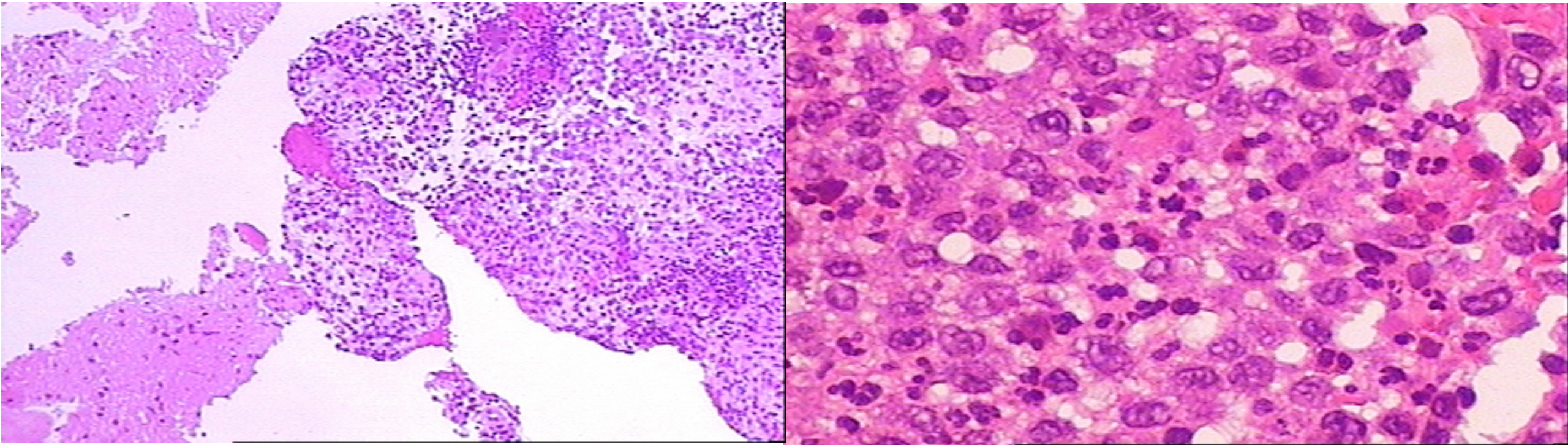


TAC

Lesión lítica cotilo izquierdo, niña, 6 años, Ewing ?

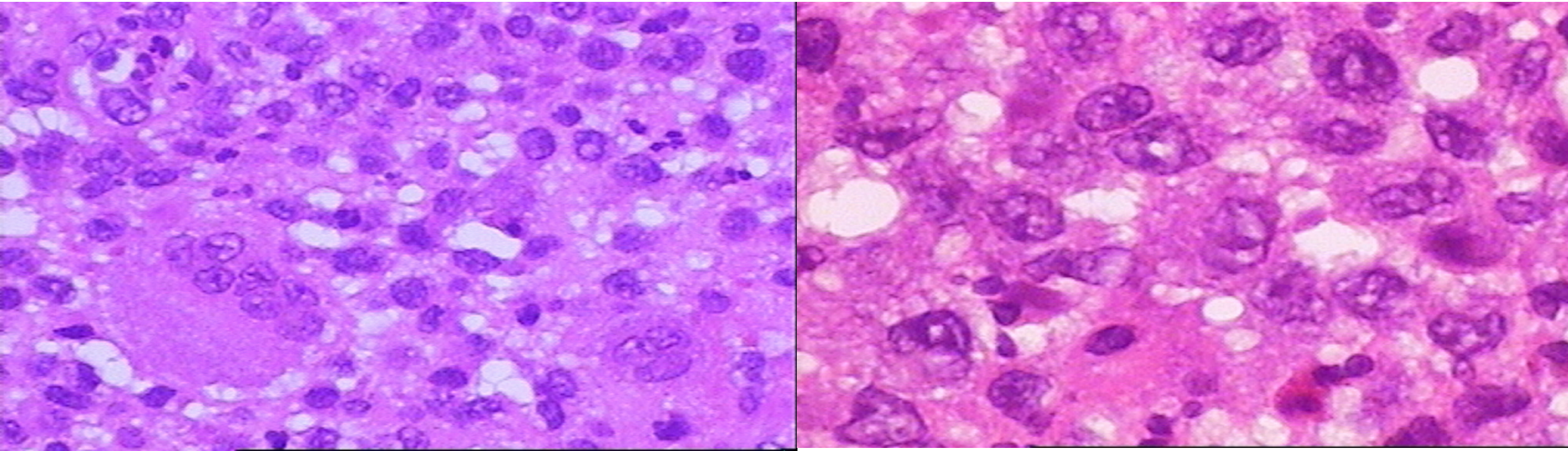


Lesión lítica cotilo izquierdo, niña, 6 años



Macro con material encefaloideo,
“purulento”

Histiocitosis de Células de Langerhans



Histiocitosis de Células de Langerhans

86 casos en 10 años, 1998

		Incidencia	Mortalidad
UN SISTEMA	60 %	52 % ÓSEO	0
		8 % PIEL	0
DOS SISTEMAS SIN DISFUNCIÓN	15 %		23 %
DOS SISTEMAS CON DISFUNCIÓN	25 %		62 %

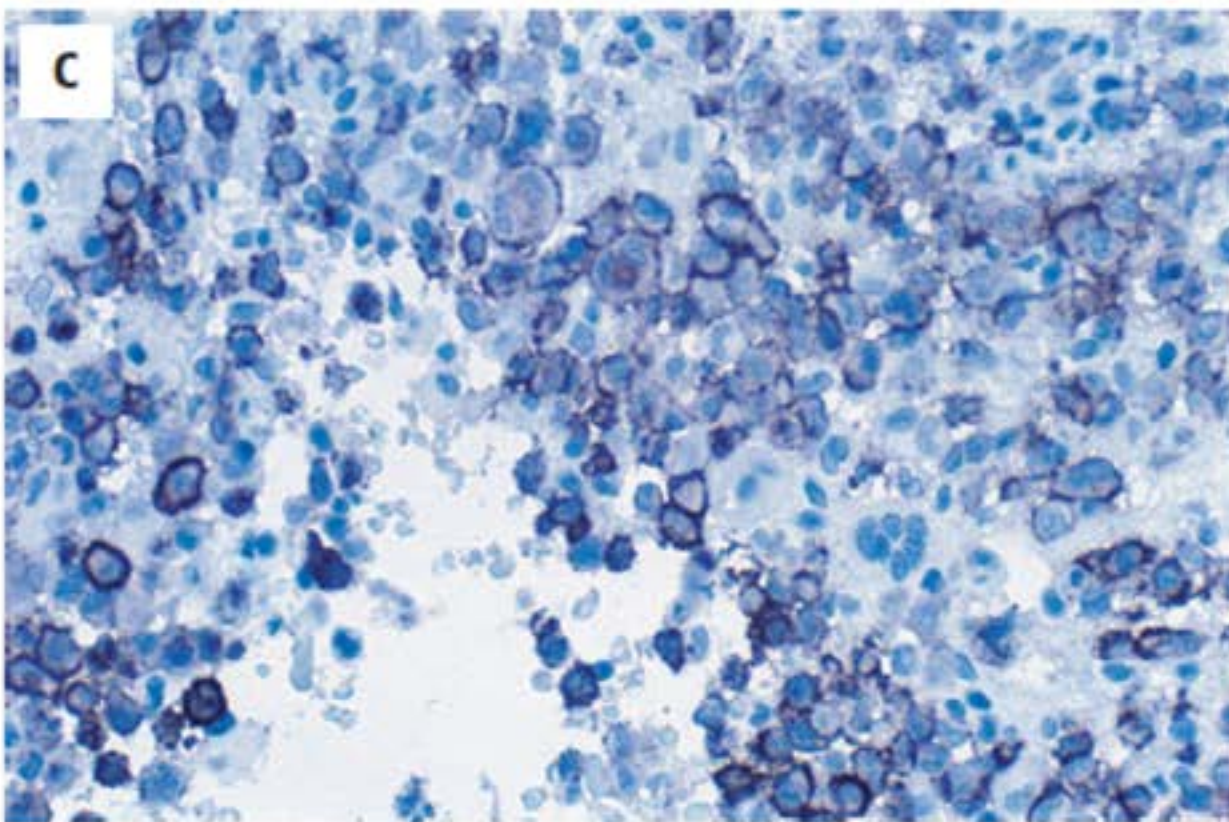
Hoy sobrevida 84% a 5 años

80 biopsias en 53 casos HCL Hospital R del Río, 2000-2019

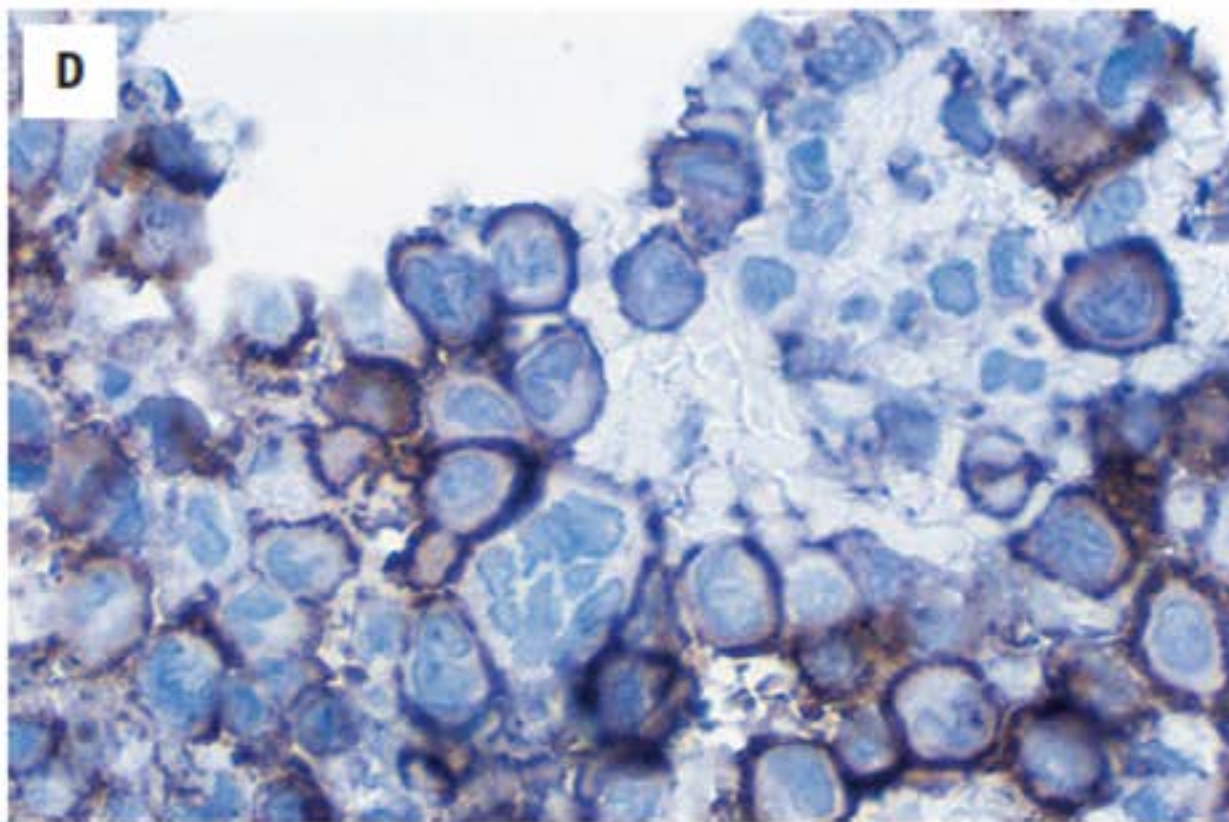
hueso		41	edad		promedio
		calota	10	2 a 14	8,75
		orbita	3	1 a 13	5,6
		mandíbula	2	5 y 9	7
		vertebra	6	3 a 8	4,6
		clavícula	2	11 y 6 m	6
		costilla	1		
		escapula	2		3
		húmero	3	2 a 12	8
		femur	6	1 a 11	5,6
		tibia	3	1 a 5	4,3
		iliaco	3	1 a 6	3
Un sistema		piel	1		
Poliostótica		calota y otro	4	1 a 10	4,3
multisistemica	Sin Riesgo 3	calota, piel, pu	1		10
		Vertebrast1-T	1		6
		piel, ganglio	1	5 meses	
multisistemica	Con Riesgo 4	MO, piel	1		1
		Piel, hígado, b;	1		1
		calota, piel, ba	1		2
		Vertebras, linf	1		1
			53		

13%

CD1a



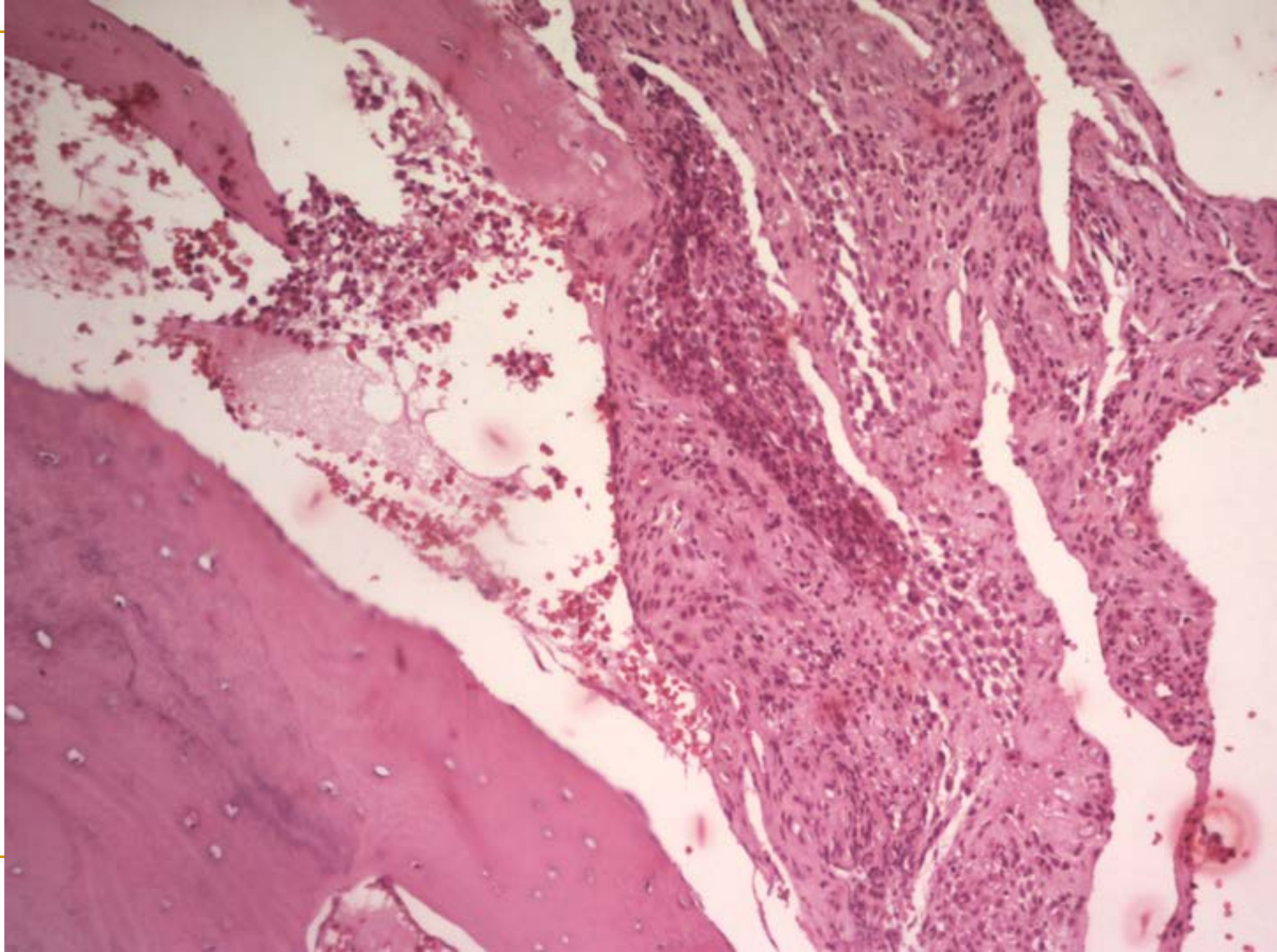
Langerina

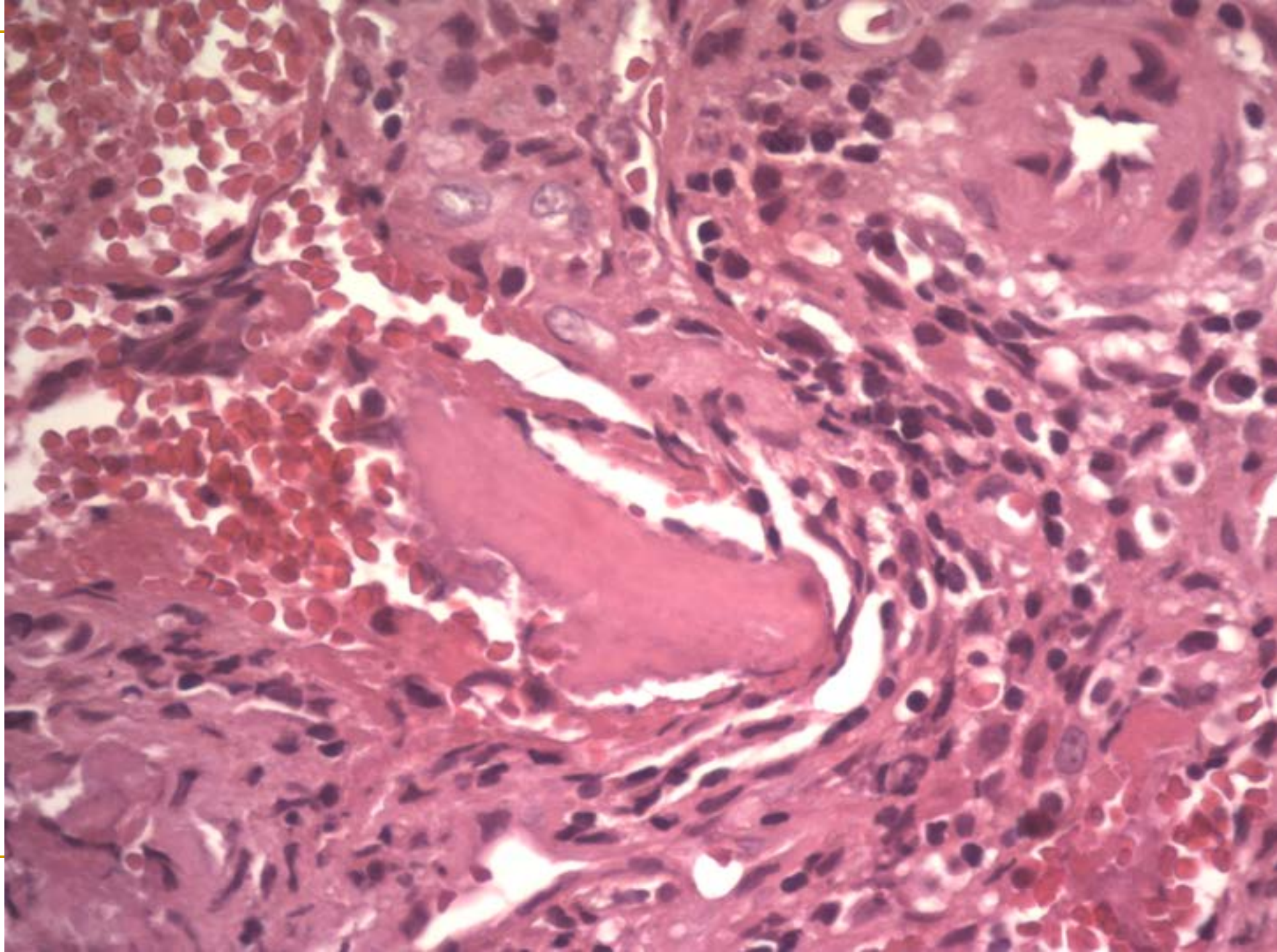


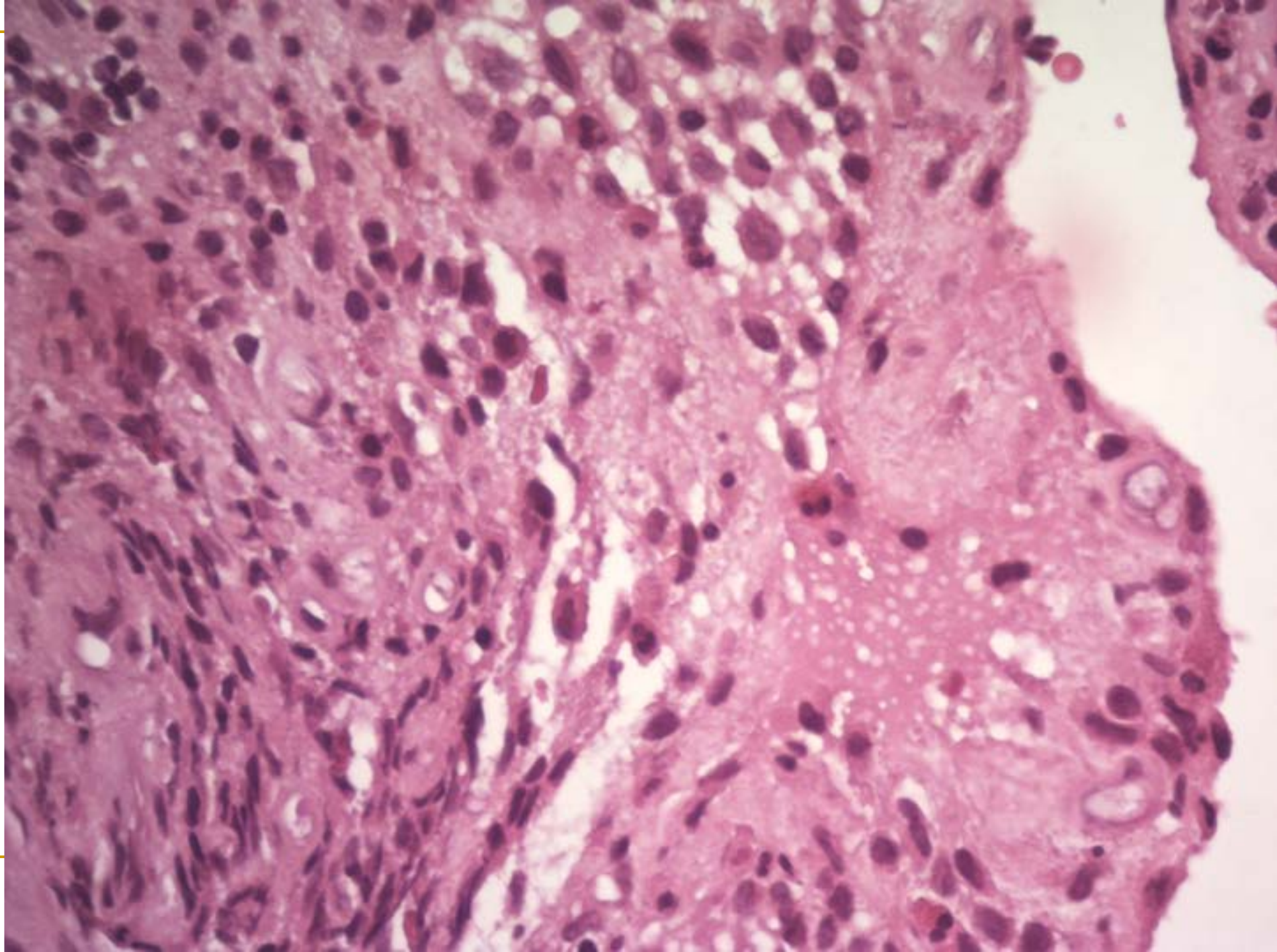
551-19
Niño, 8 años,
fémur proximal

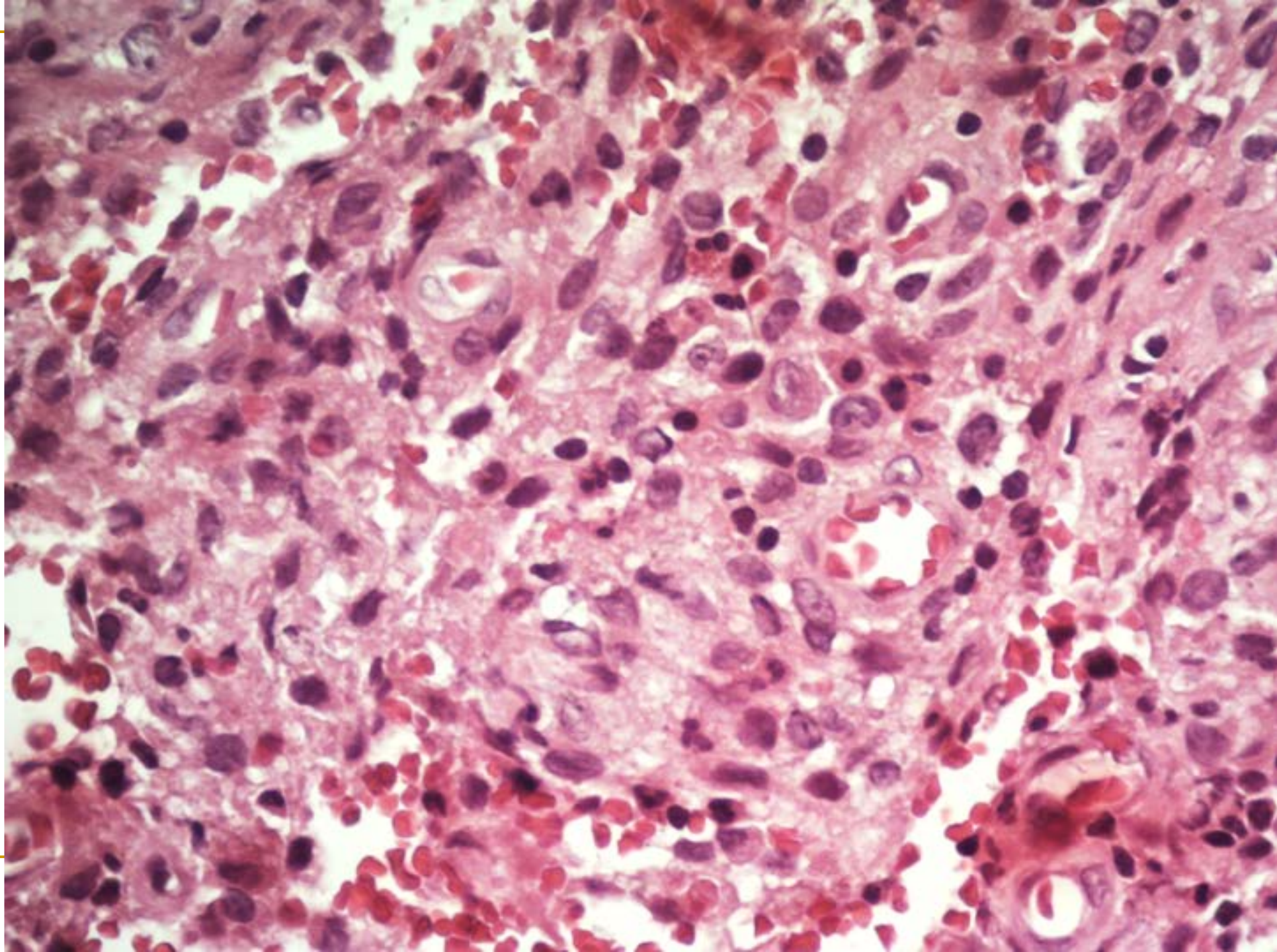


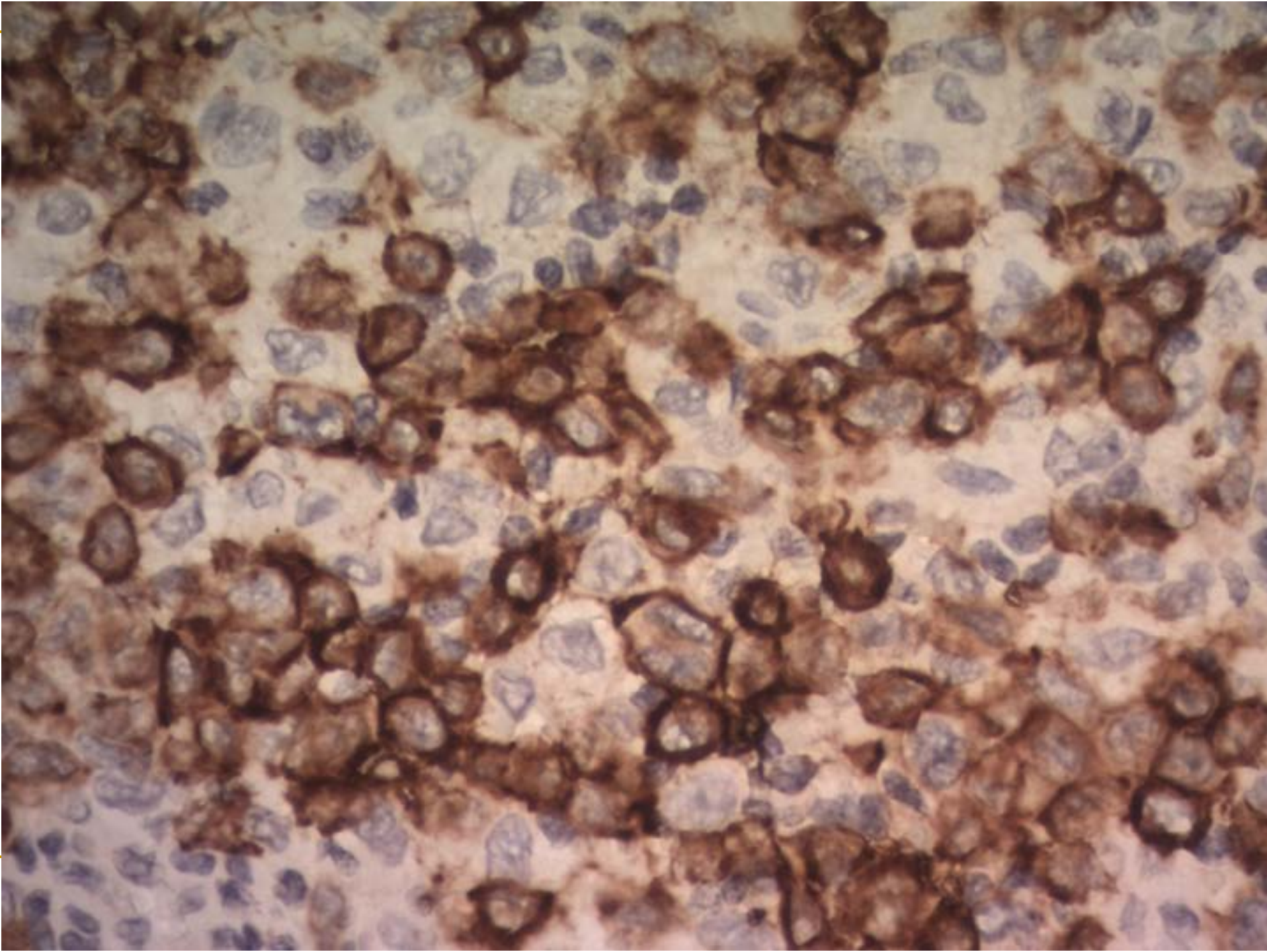
551-19
Niño, 8 años,
fémur
proximal



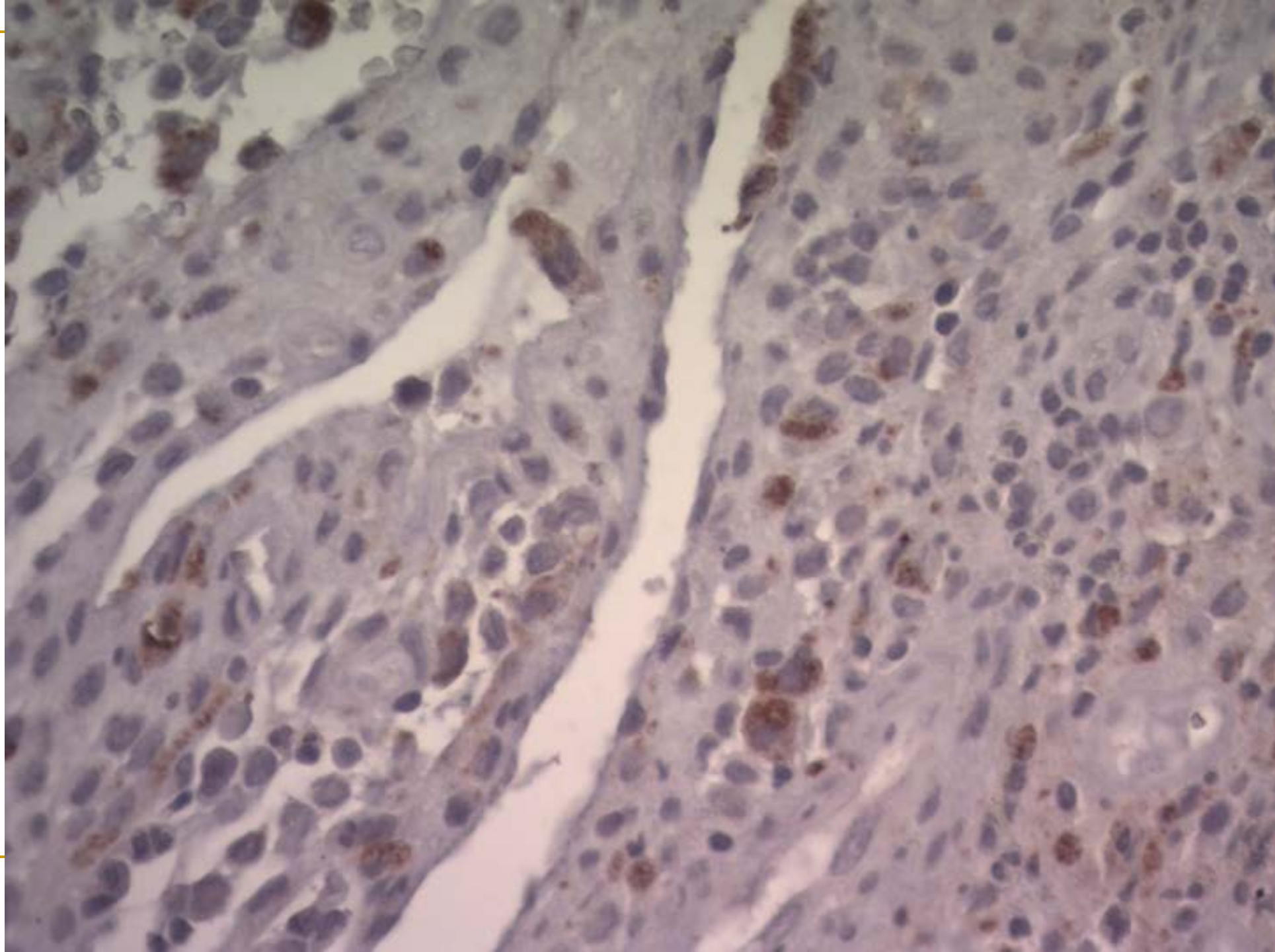


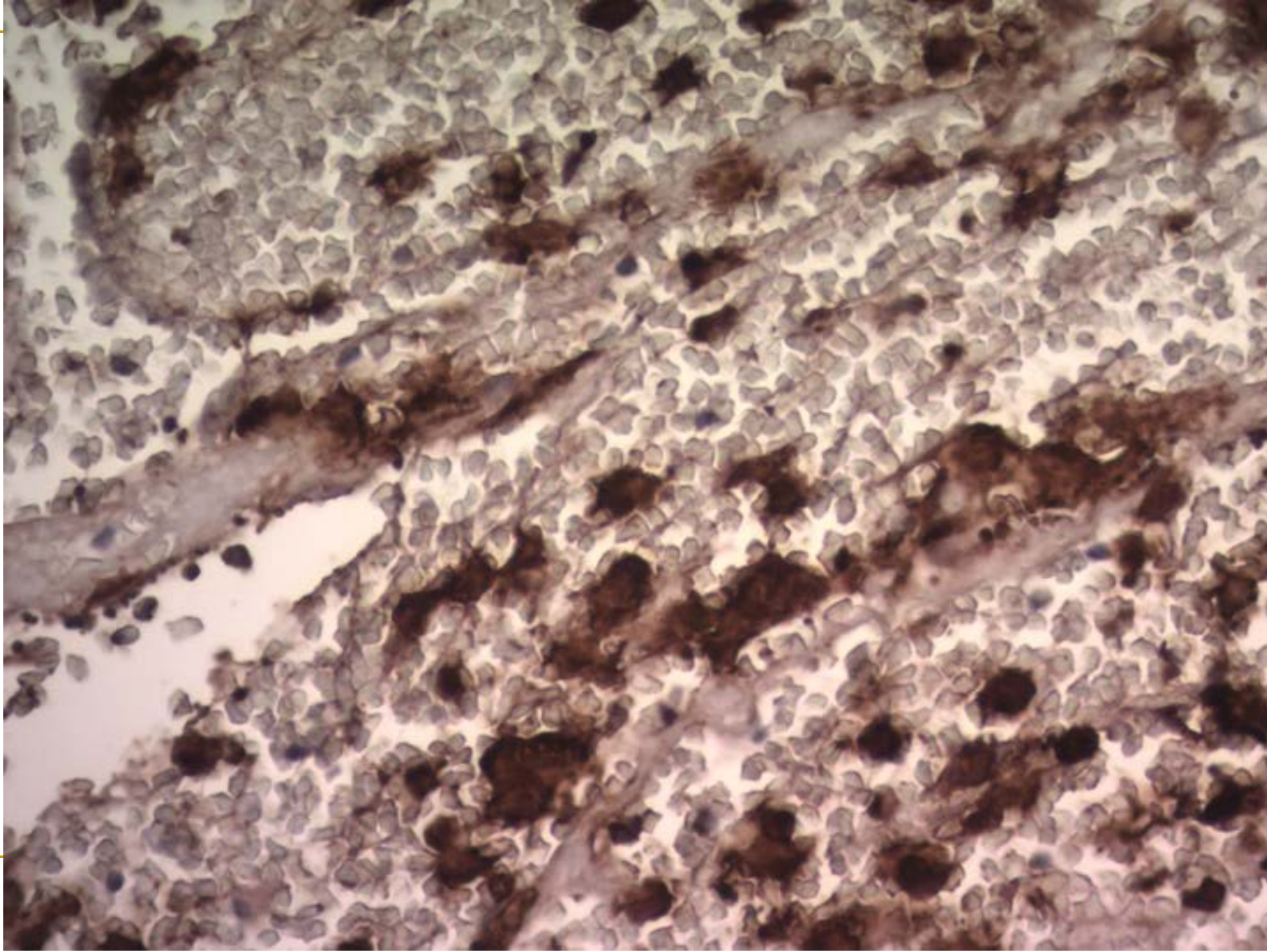






Cd1a



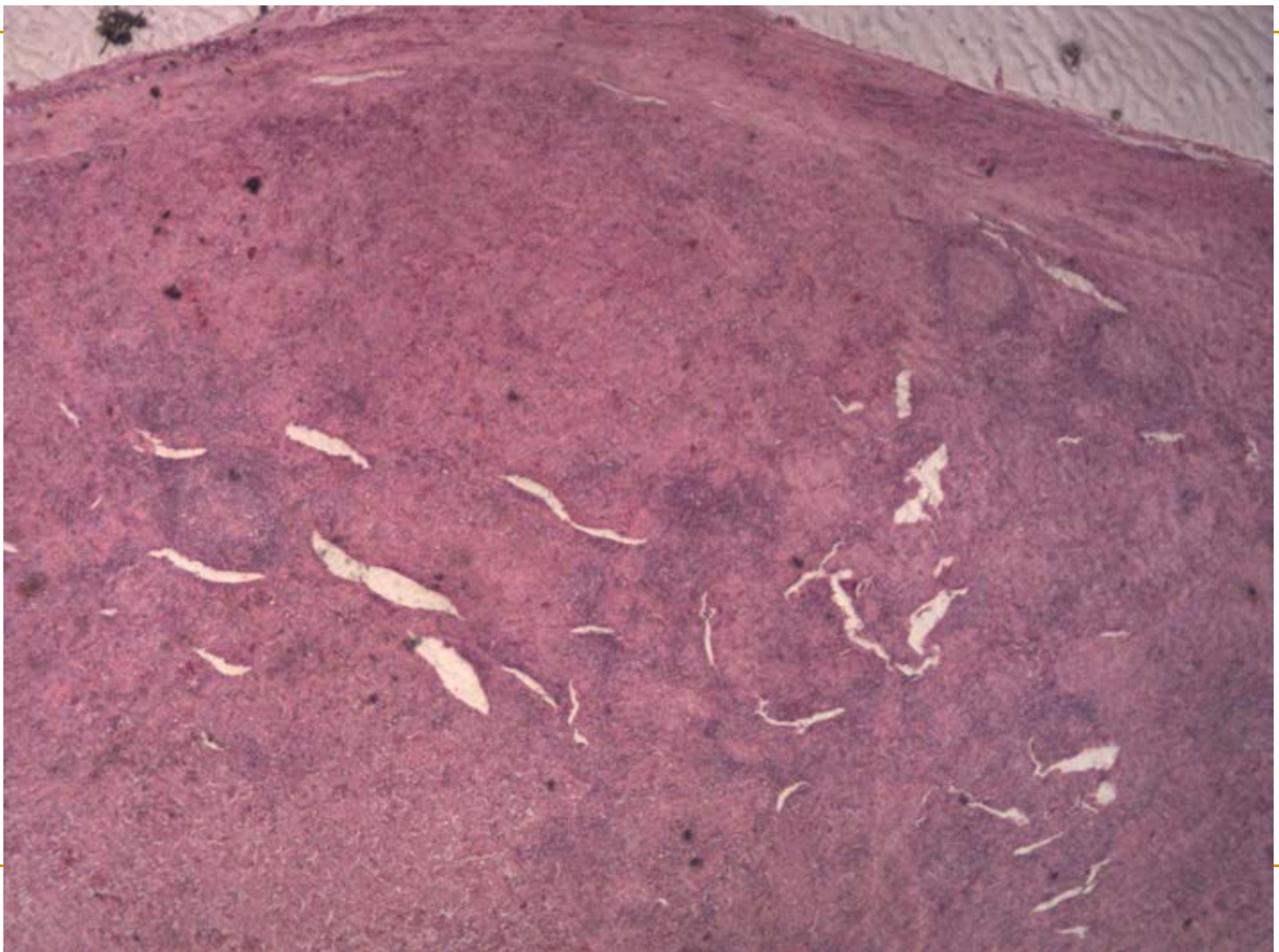


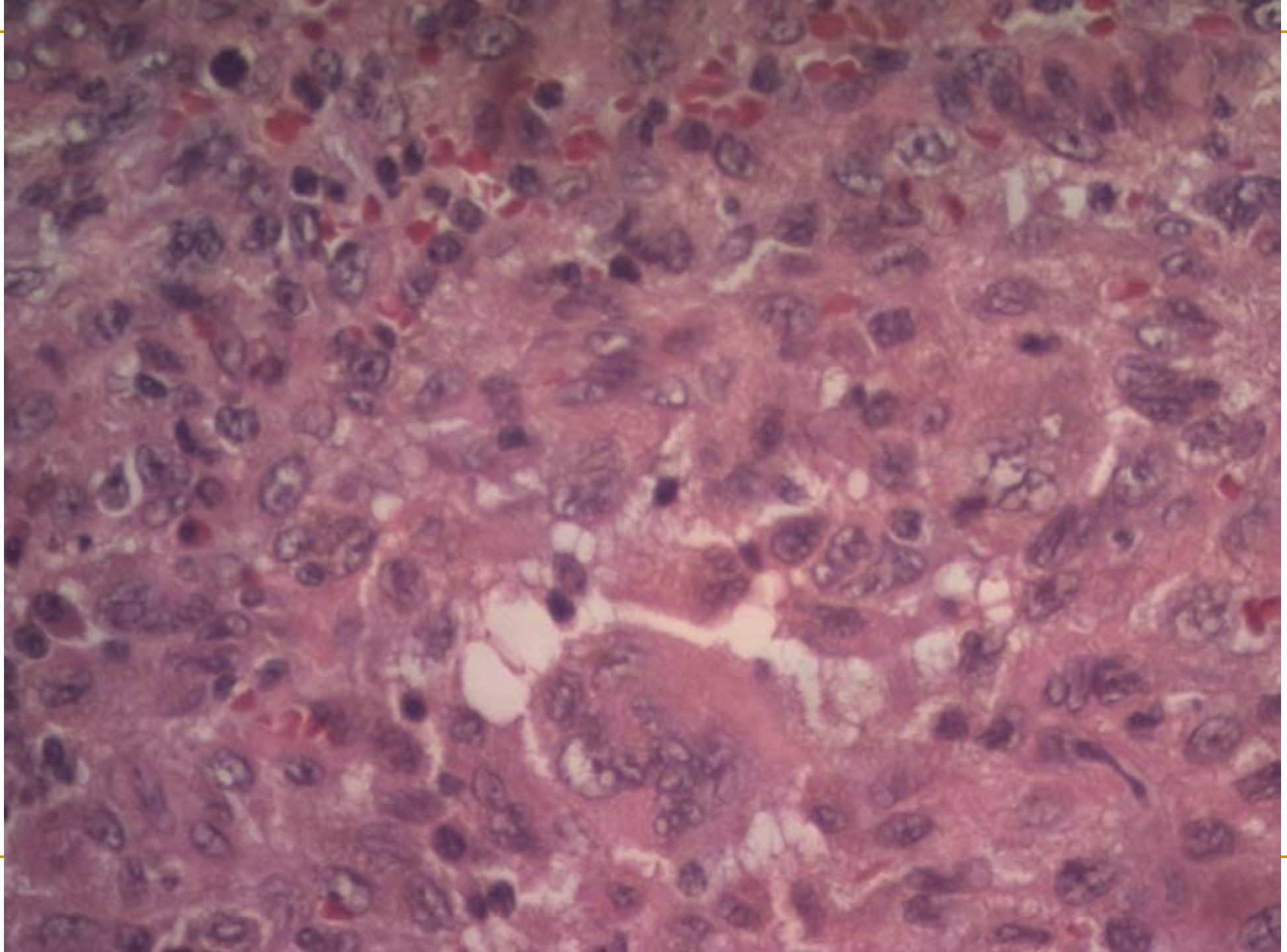
S 100
Inespecífico

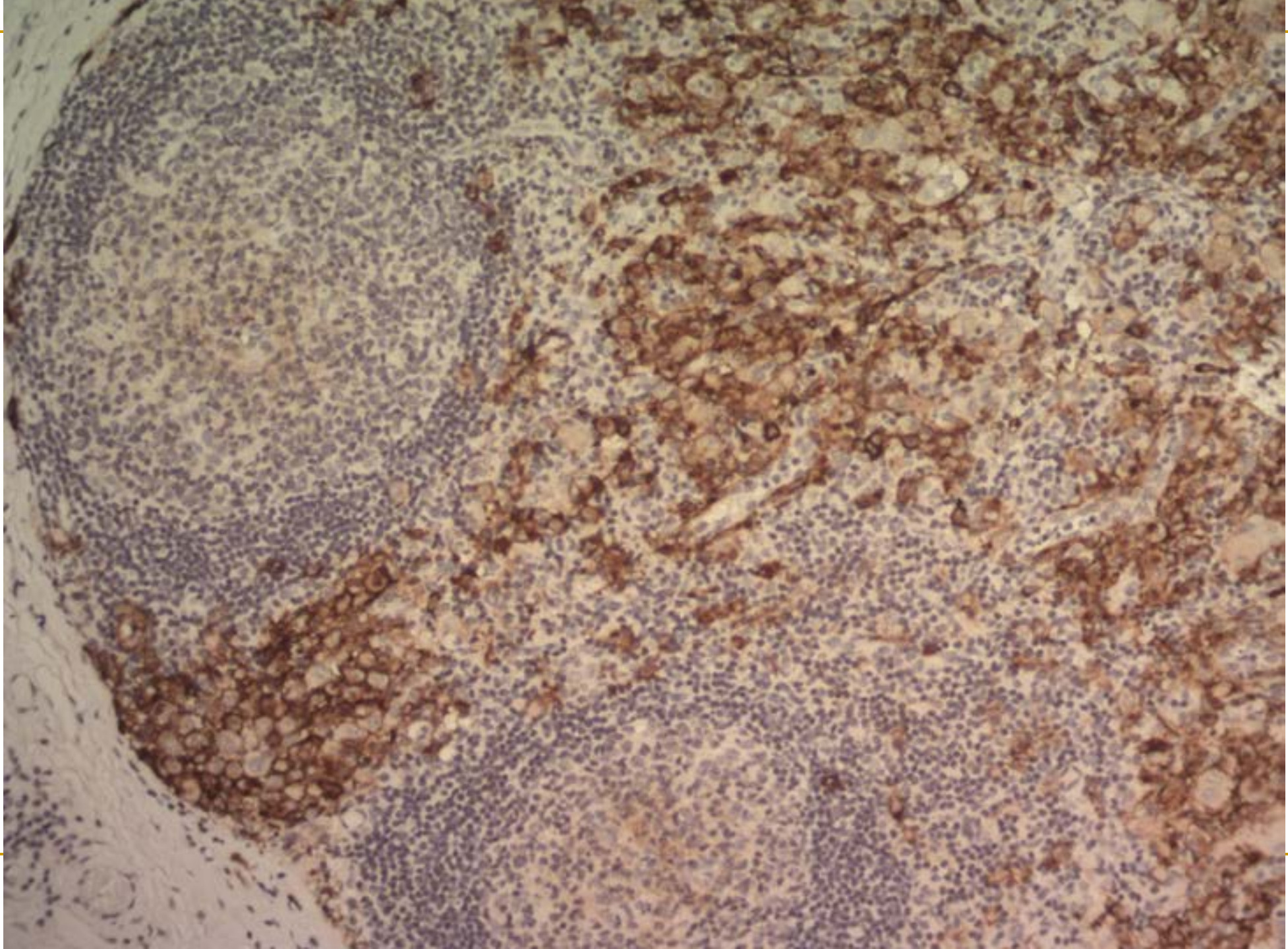
177-16

Niño, 1 año,

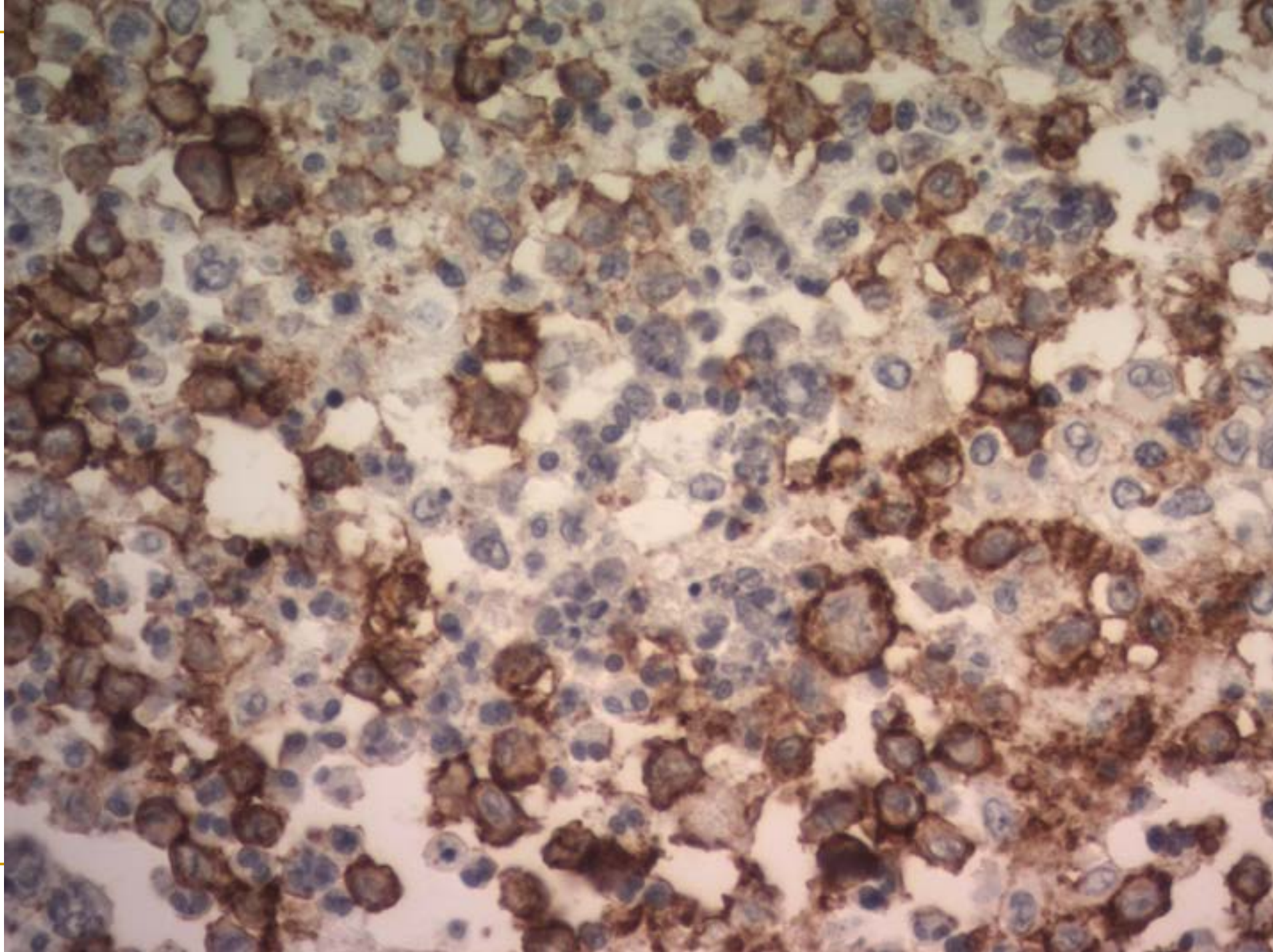
Ganglio inguinal
Multisistémica
con órgano de
riesgo, Hígado



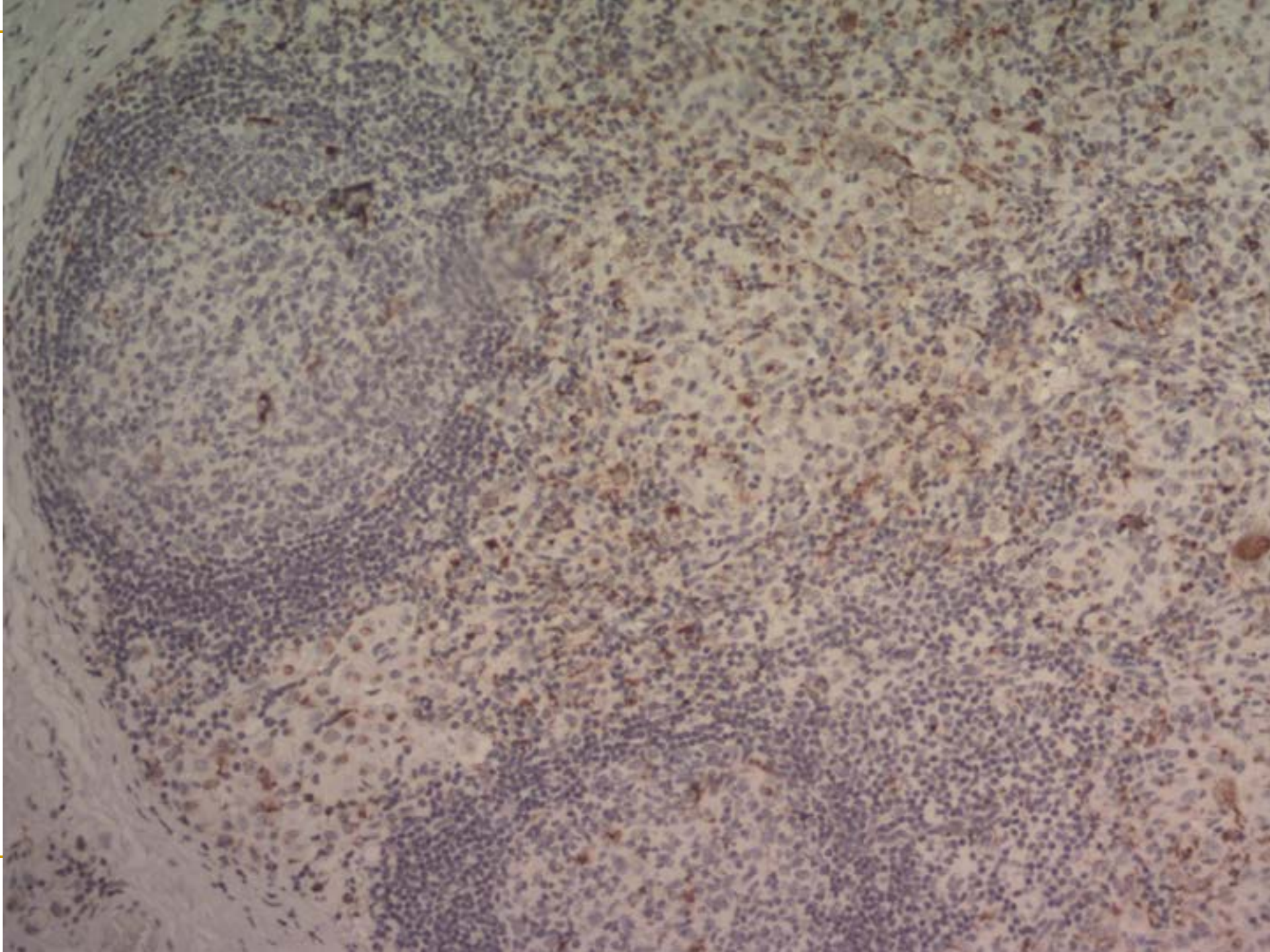




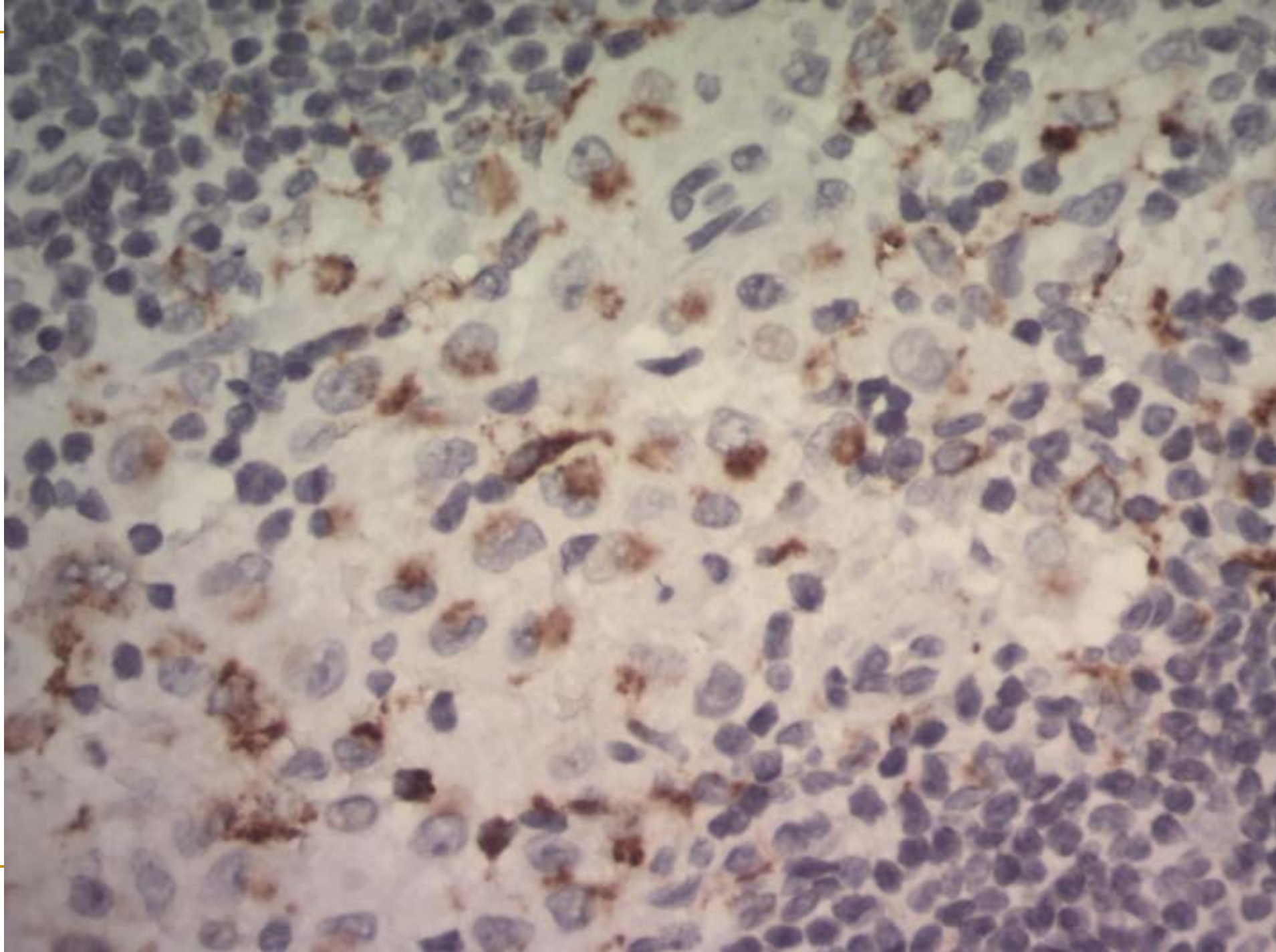
CD1a



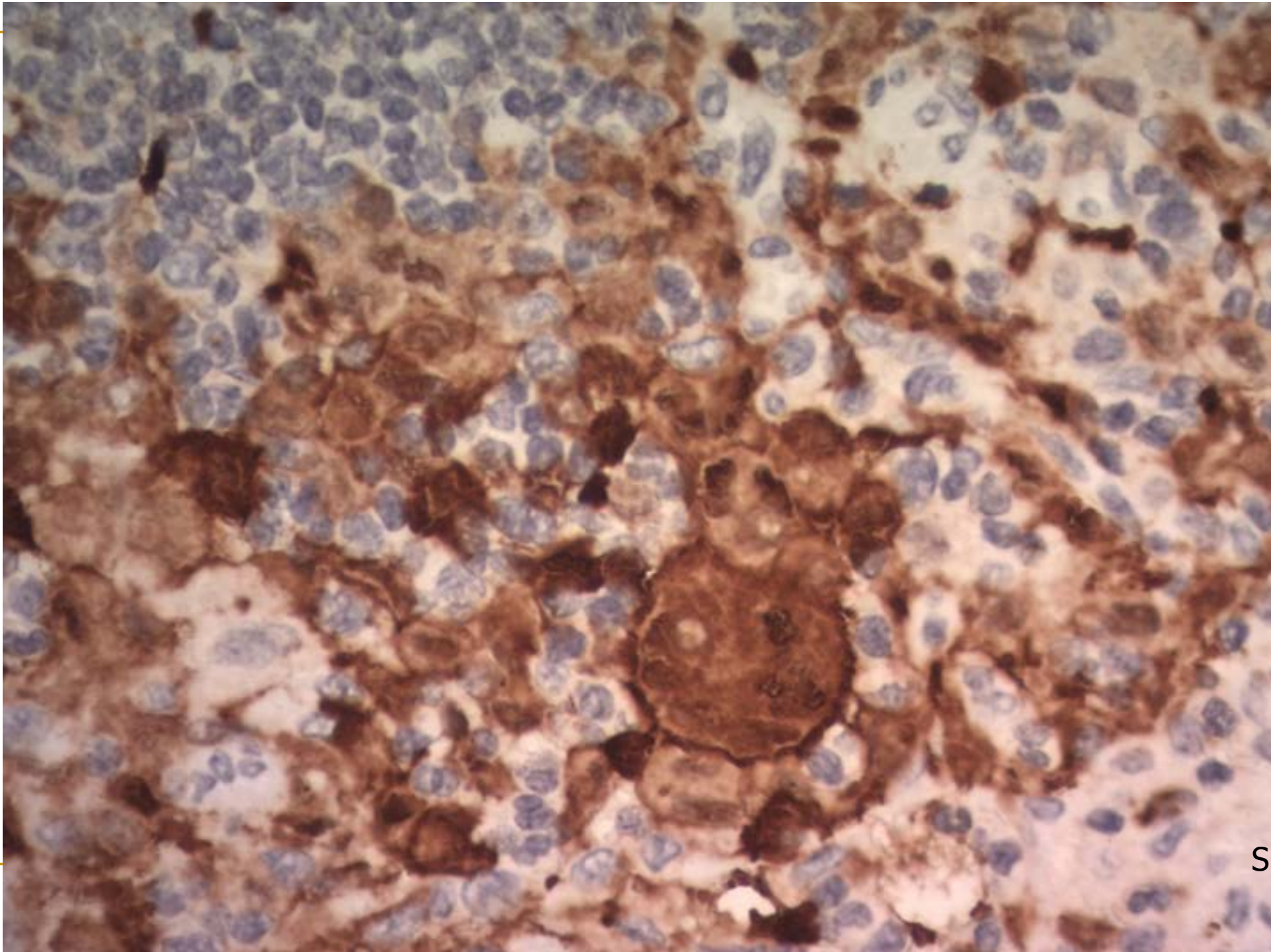
CD1a



CD 68 Paranuclear

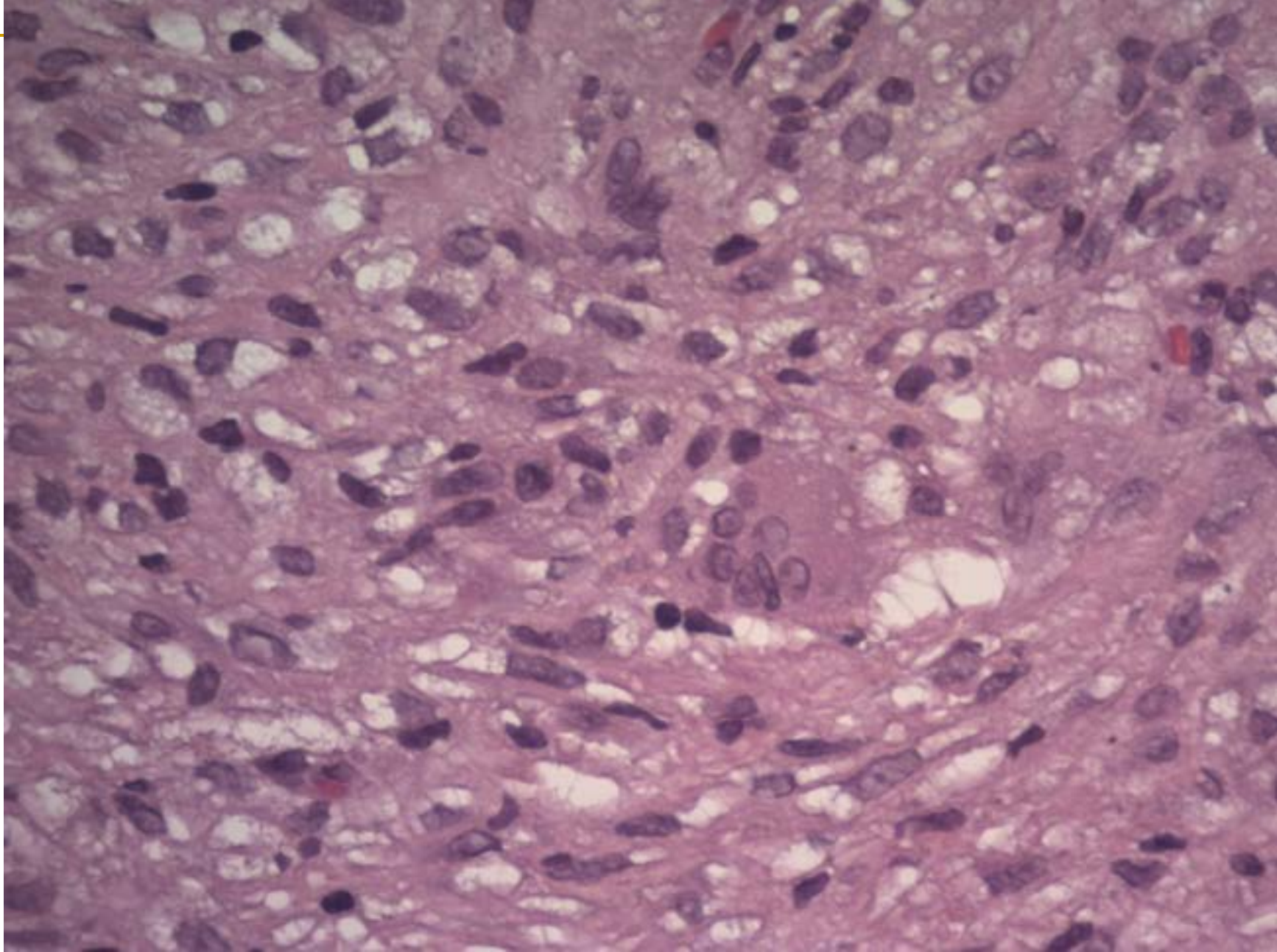


CD 68 Paranuclear

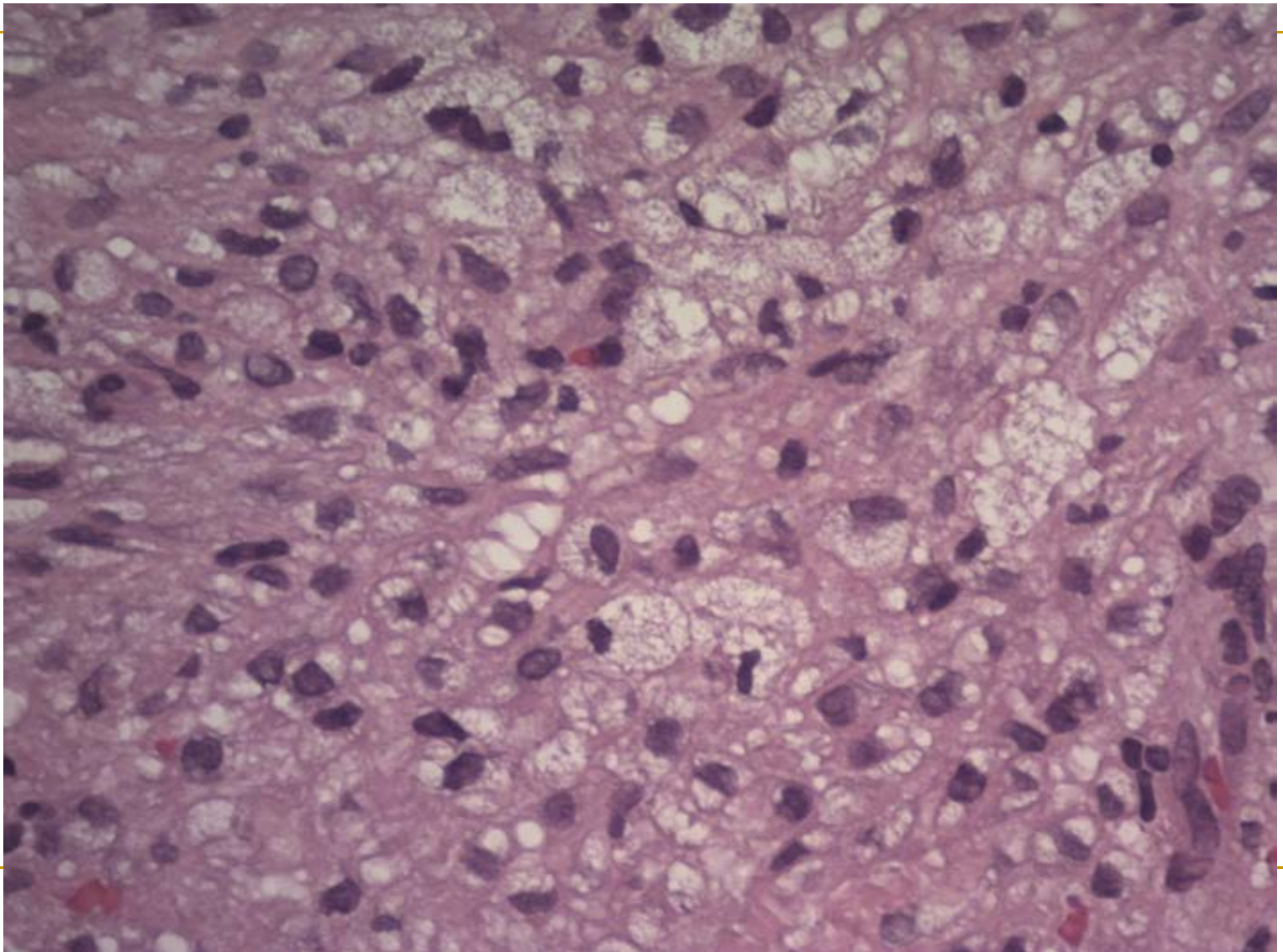


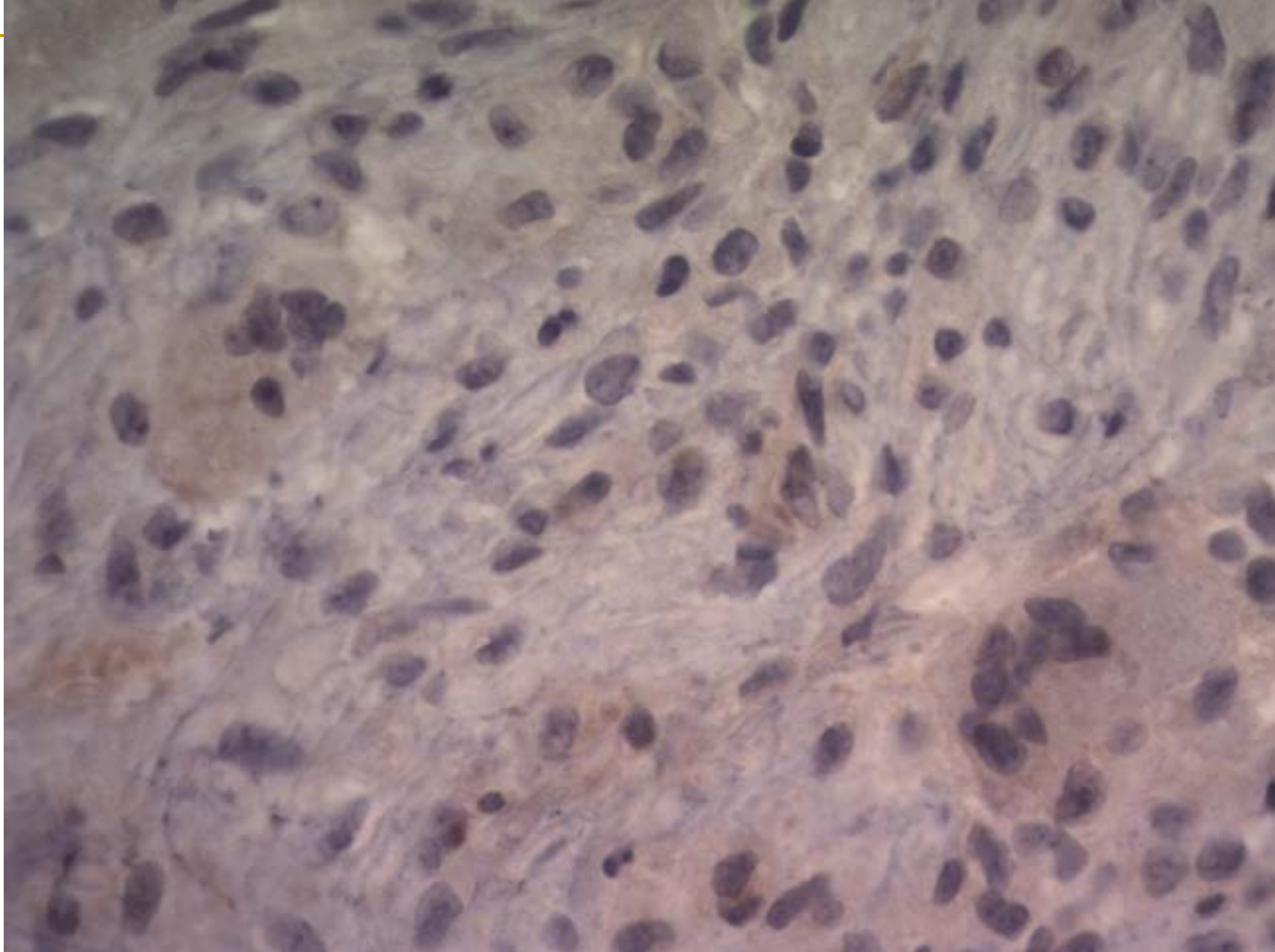


597-19, femur distal, 6 años

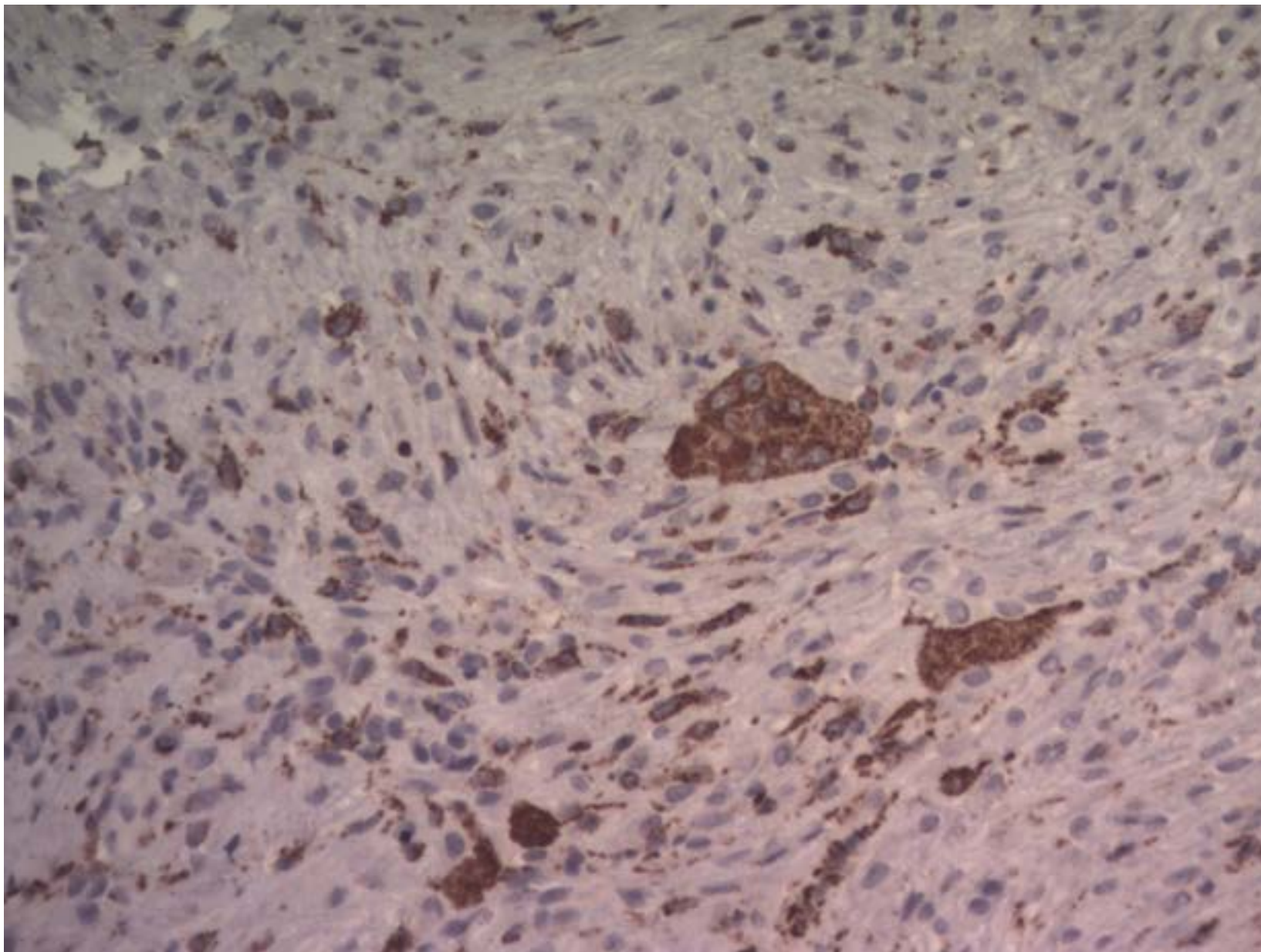


597-19 Defecto fibroso, femur distal, 6 años





CD1a Negativo 597-19 Defecto fibroso

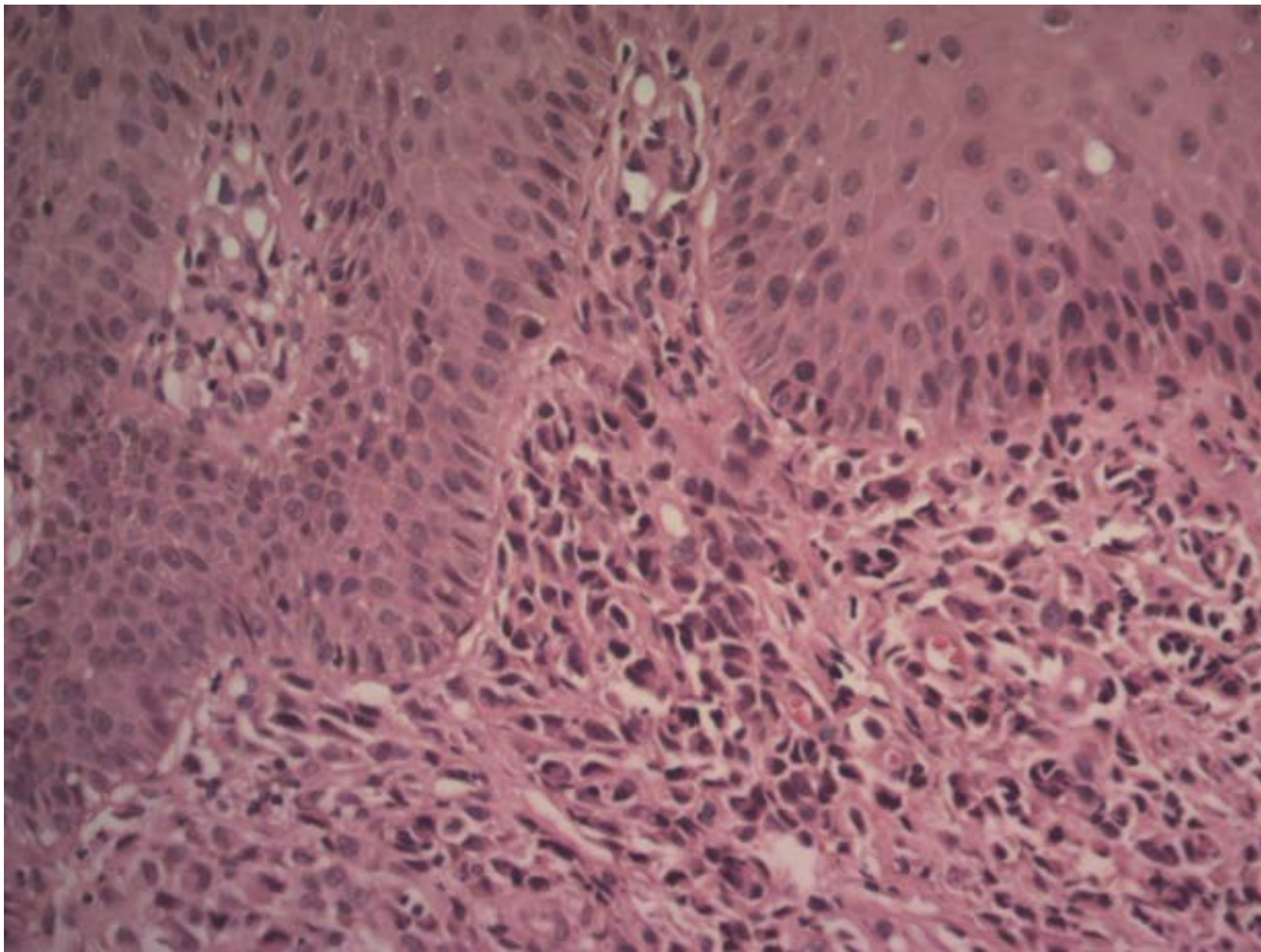


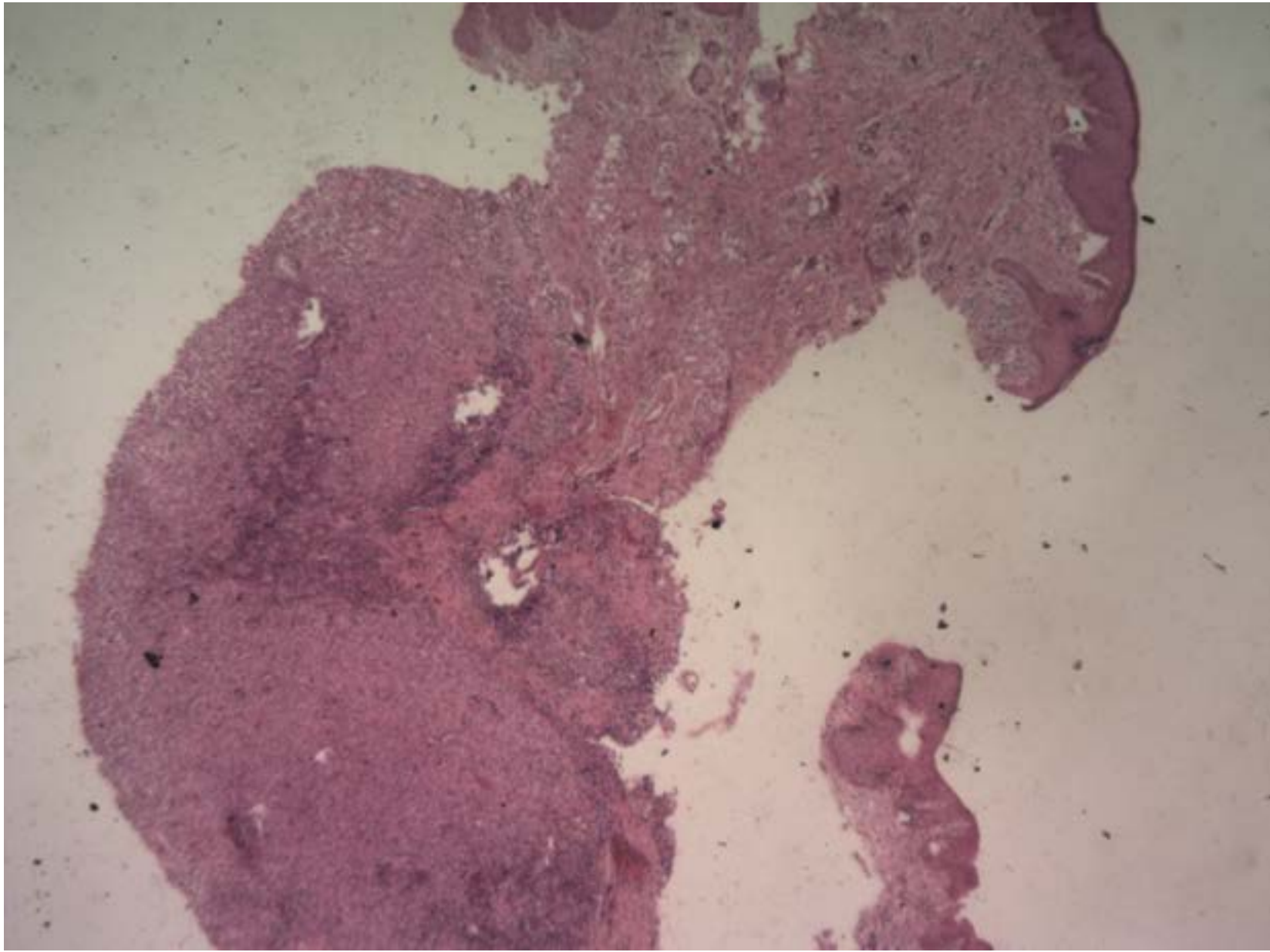
CD 68 Positivo 597-19 Defecto fibroso

1154-2016

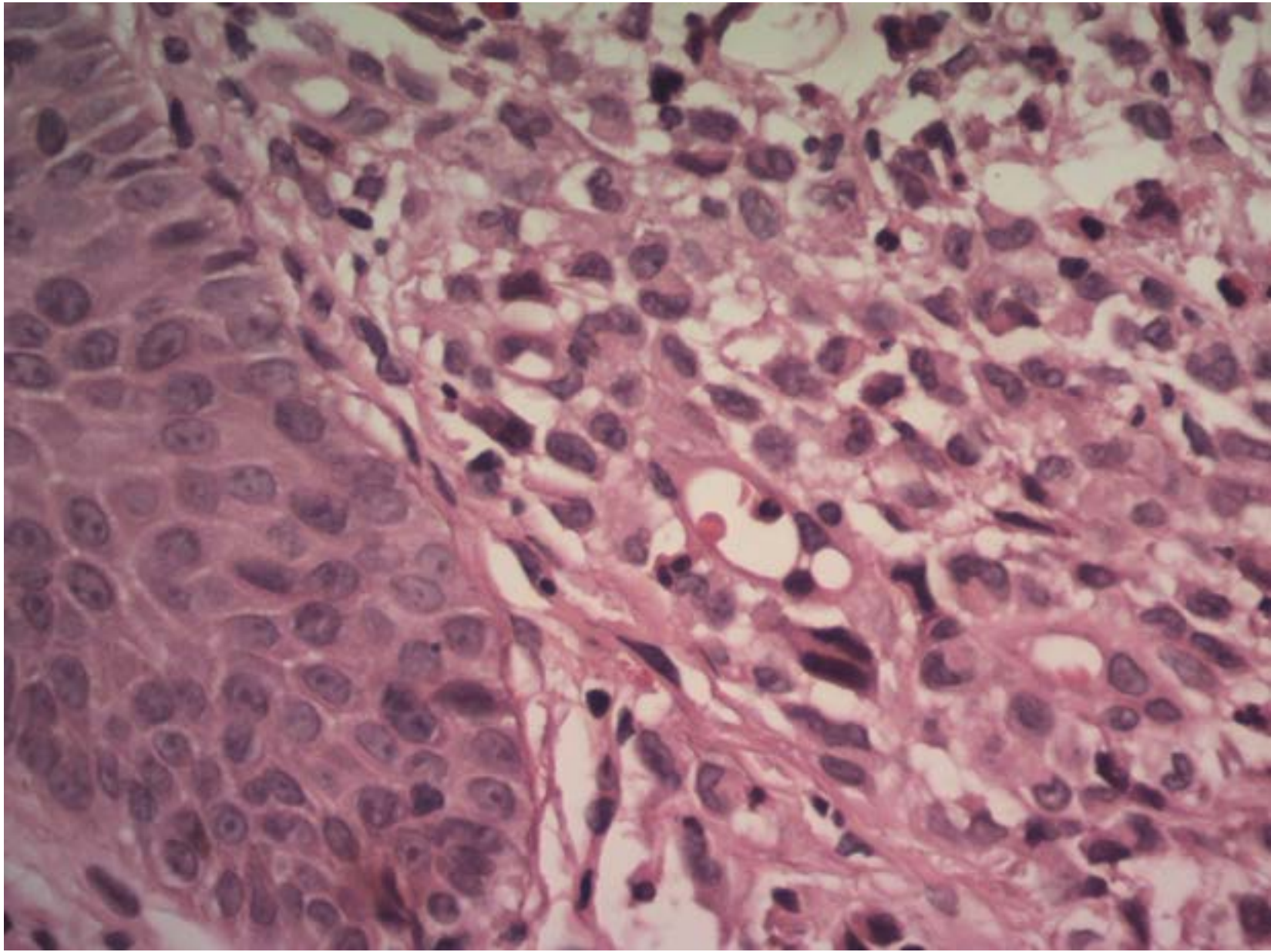
Piel vulvar

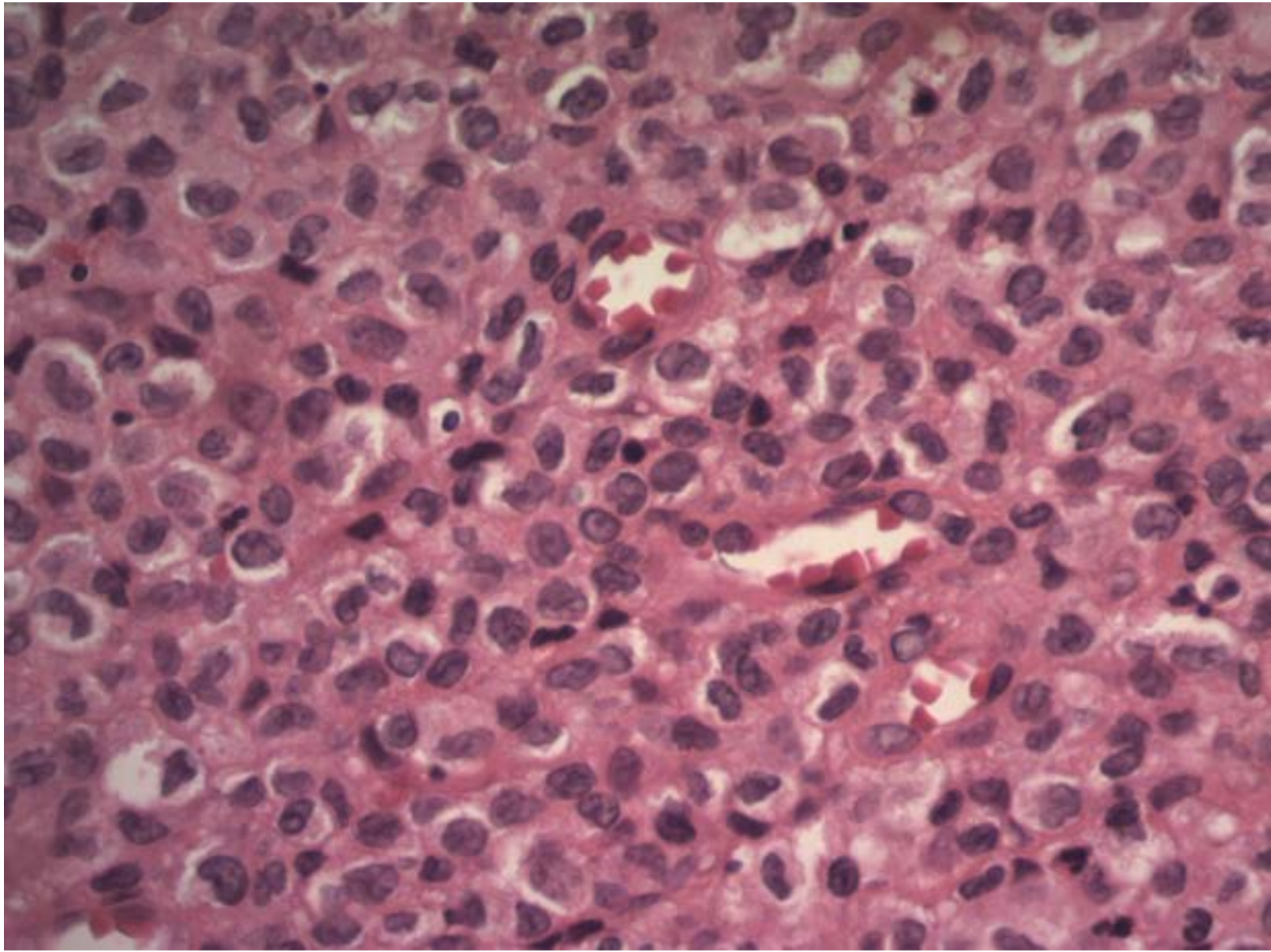
Multisistémica
sin órgano de
riesgo. T6-T7

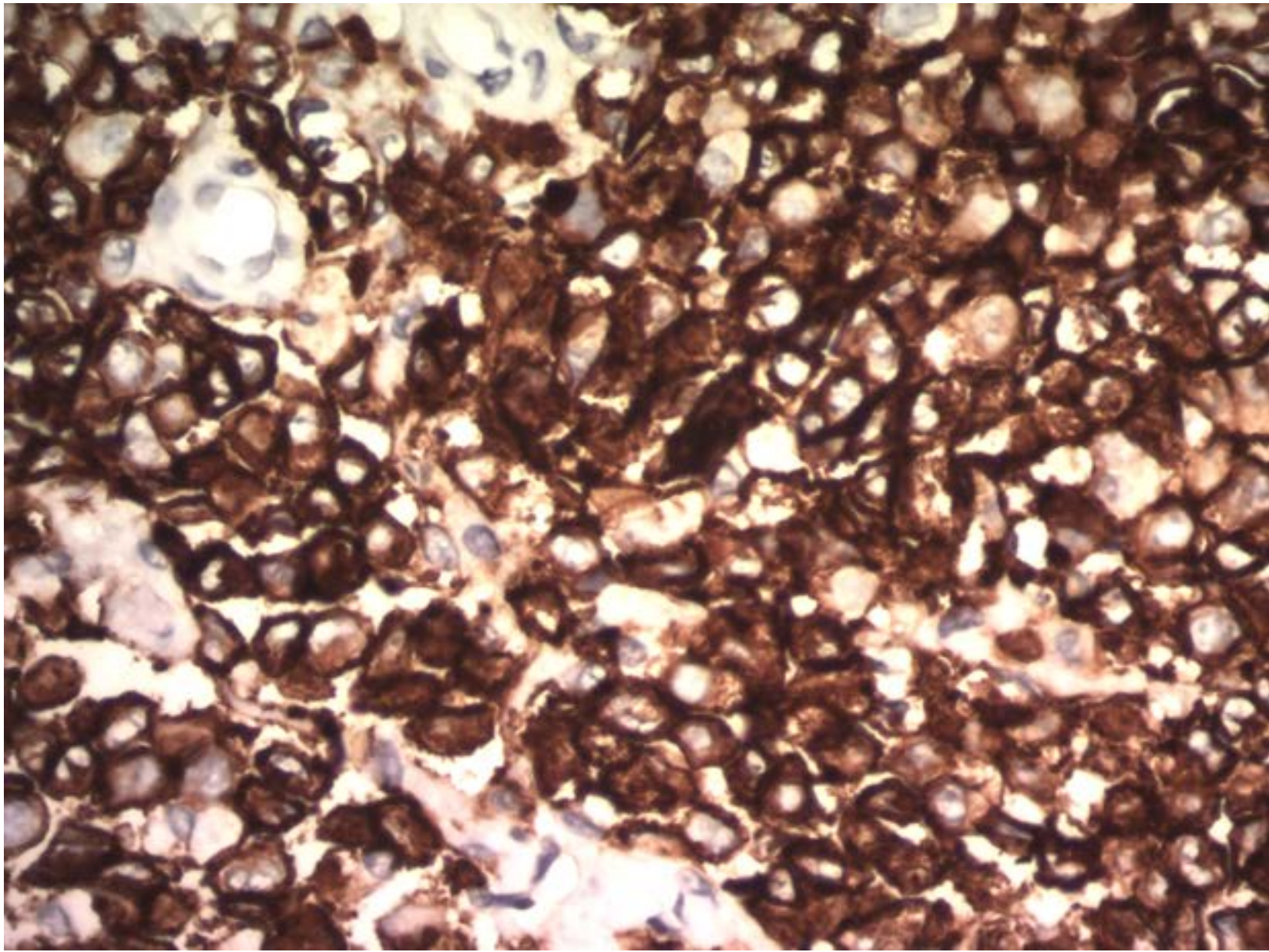




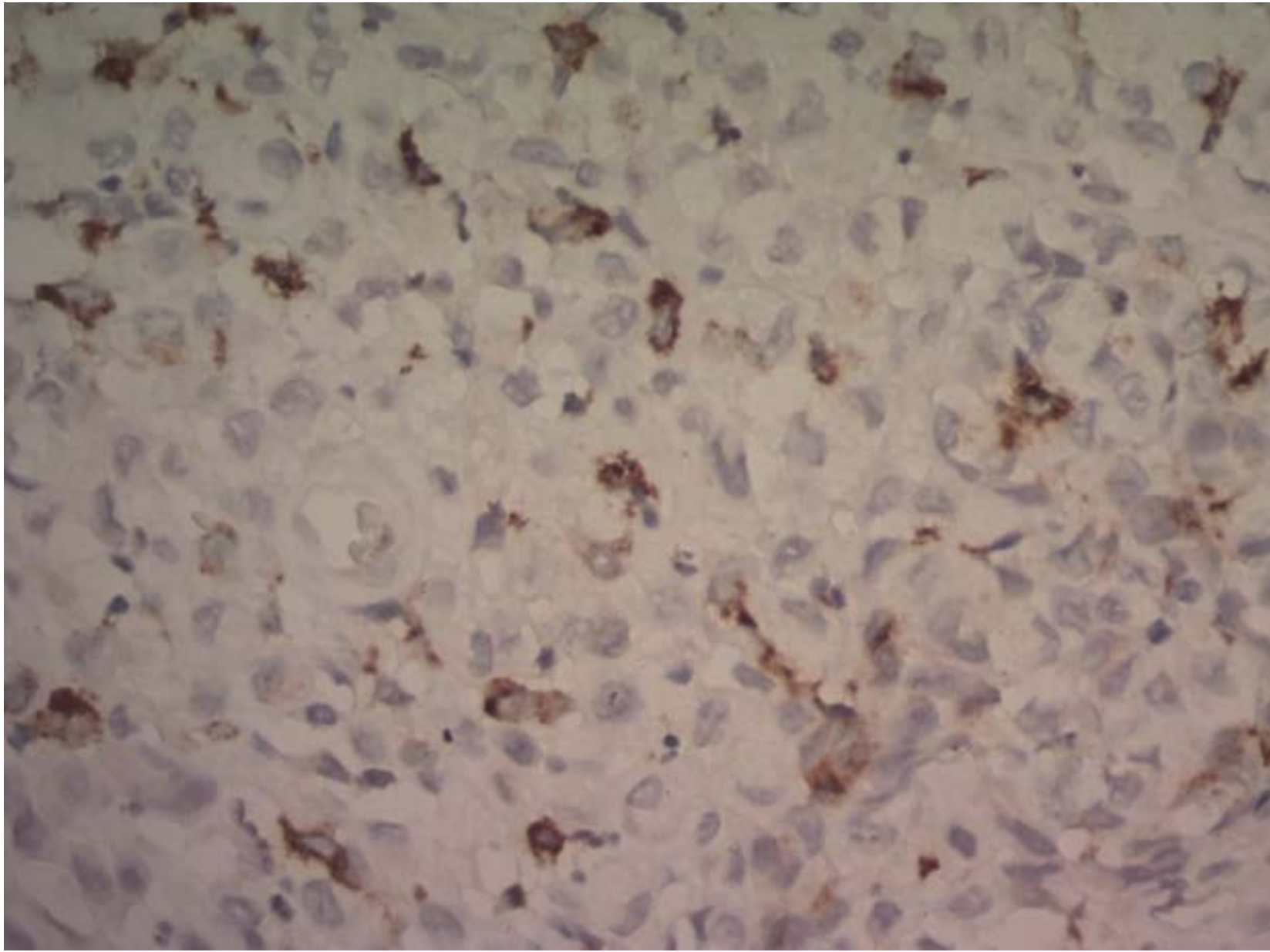
HE-2x



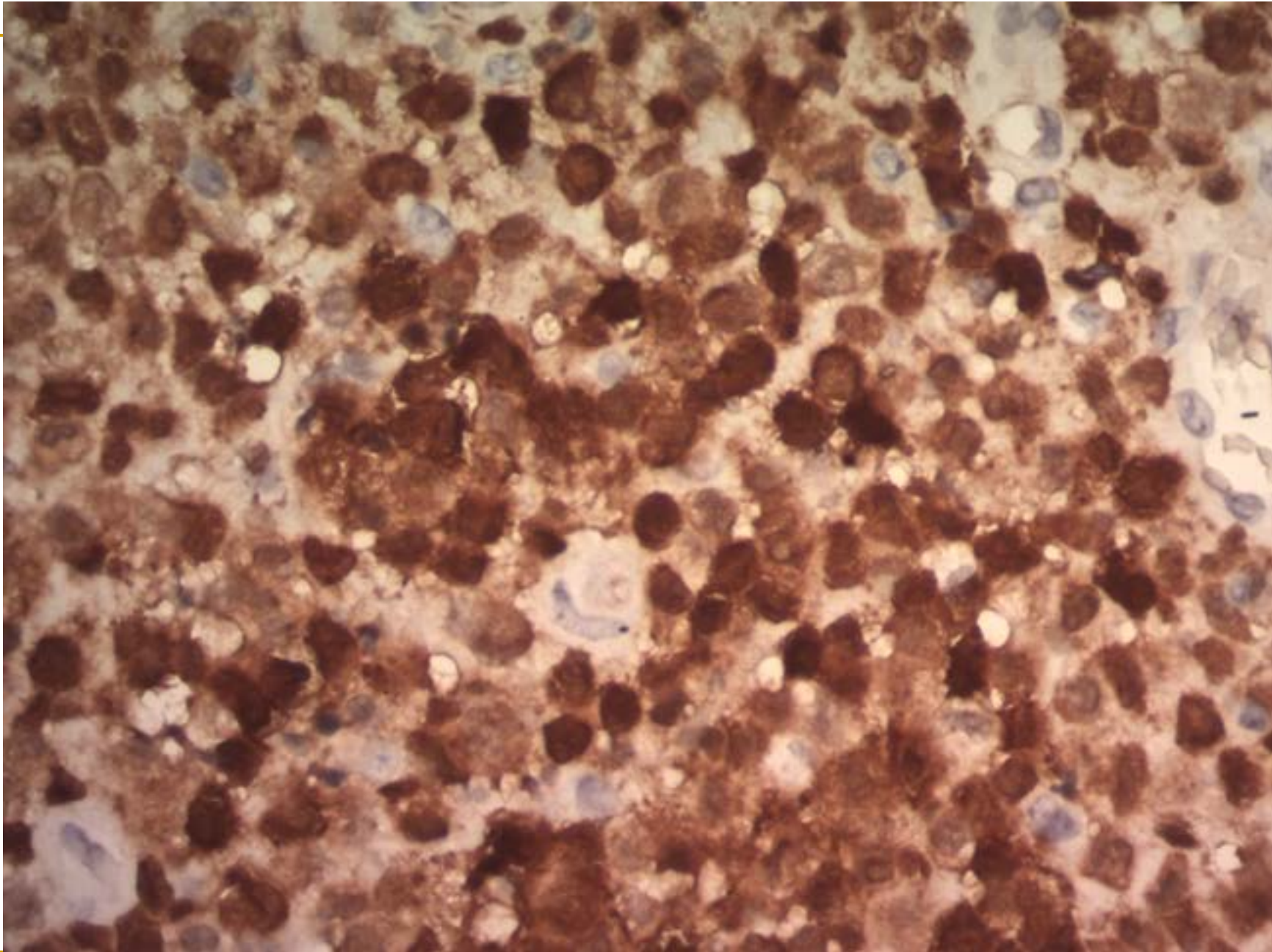




CD1a



CD68



S100

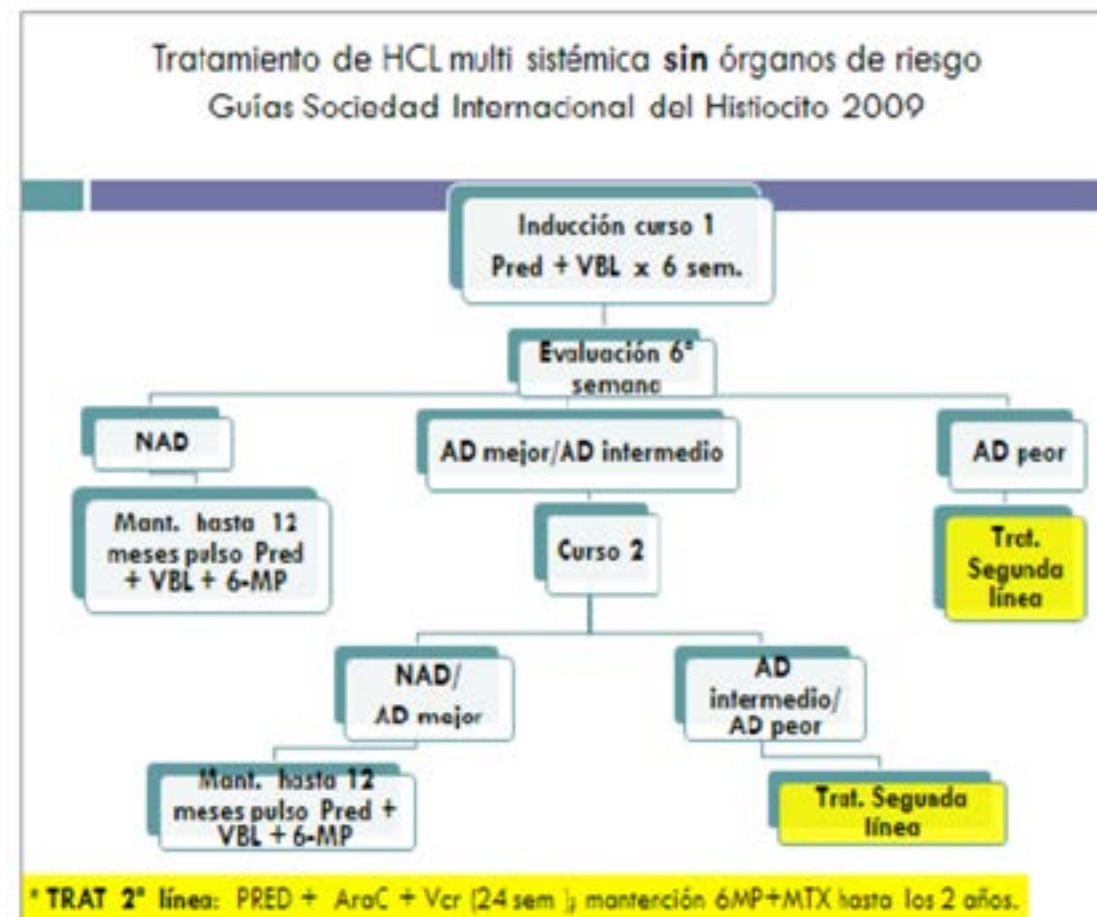
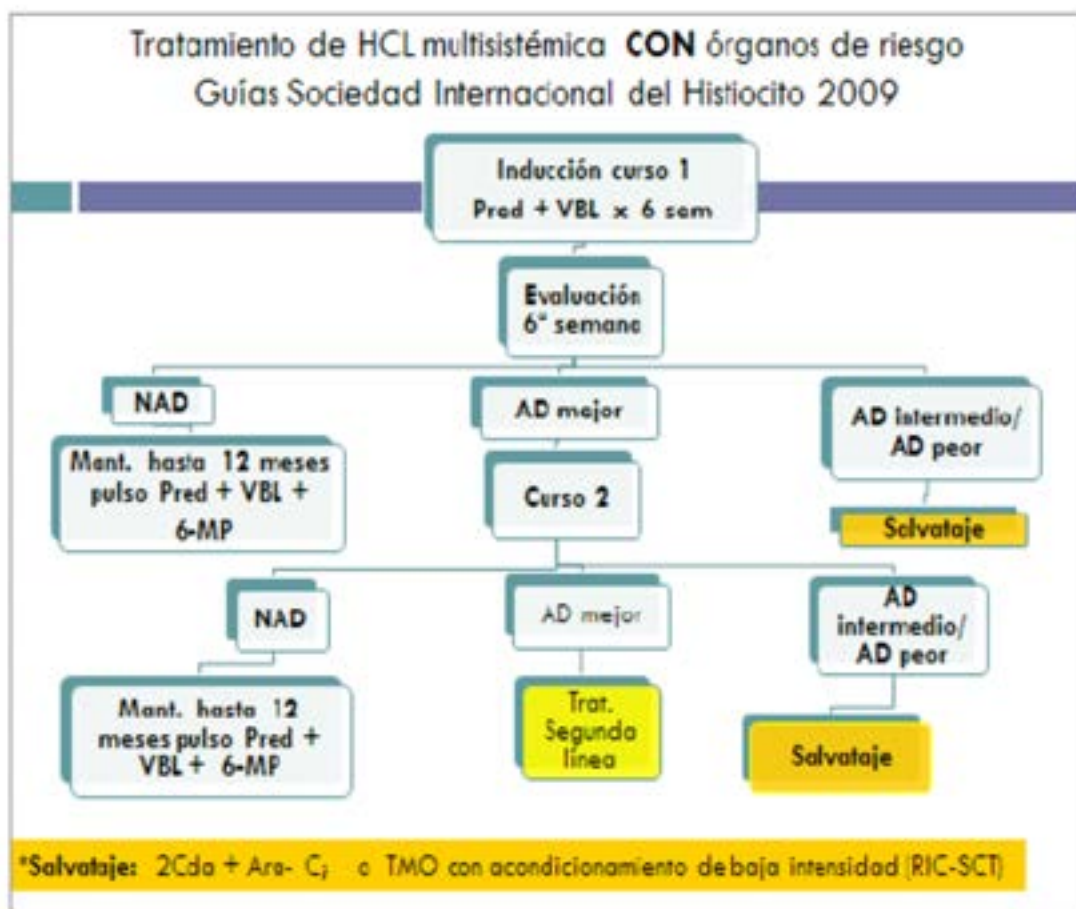
INMUNOHISTOQUÍMICA

- Las células tienen un fenotipo estable:
 - CD1a+
 - Langerina (CD207)+
 - S100+
 - Vimentina +
- Tienen pequeñas inclusiones, paranucleares de CD68 y HLA-DR.
- El anticuerpo VE1 mostrará un patrón oscuro y granular citoplasmático en los histiocitos clonales que lleven la mutación *BRAF-V600E*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Osteomielitis
 - Especialmente si se constituye como crónica con cultivo negativos
- Procesos granulomatosos, inflamatorios del tejido blando
- Linfoma de Hodgkin con eosinófilos
- En pacientes con linfoma se pueden ver Focos CD1a+ con hiperplasia de células dendríticas pero no hay presencia de enfermedad extranodal.
- En adultos mieloma múltiple
- Neoplasias óseas malignas: Sarcoma de Ewing/PNET, Osteosarcoma

MANEJO PINDA



ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

- La enfermedad de Erdheim-Chester se refiere a la “presentación sistémica” de los xantogranulomas
- Se observan múltiples lesiones con Histiocitos espumosos.
- La mayoría presenta compromiso óseo principalmente
- Raro en pediatría, edad promedio 55 a 60 años

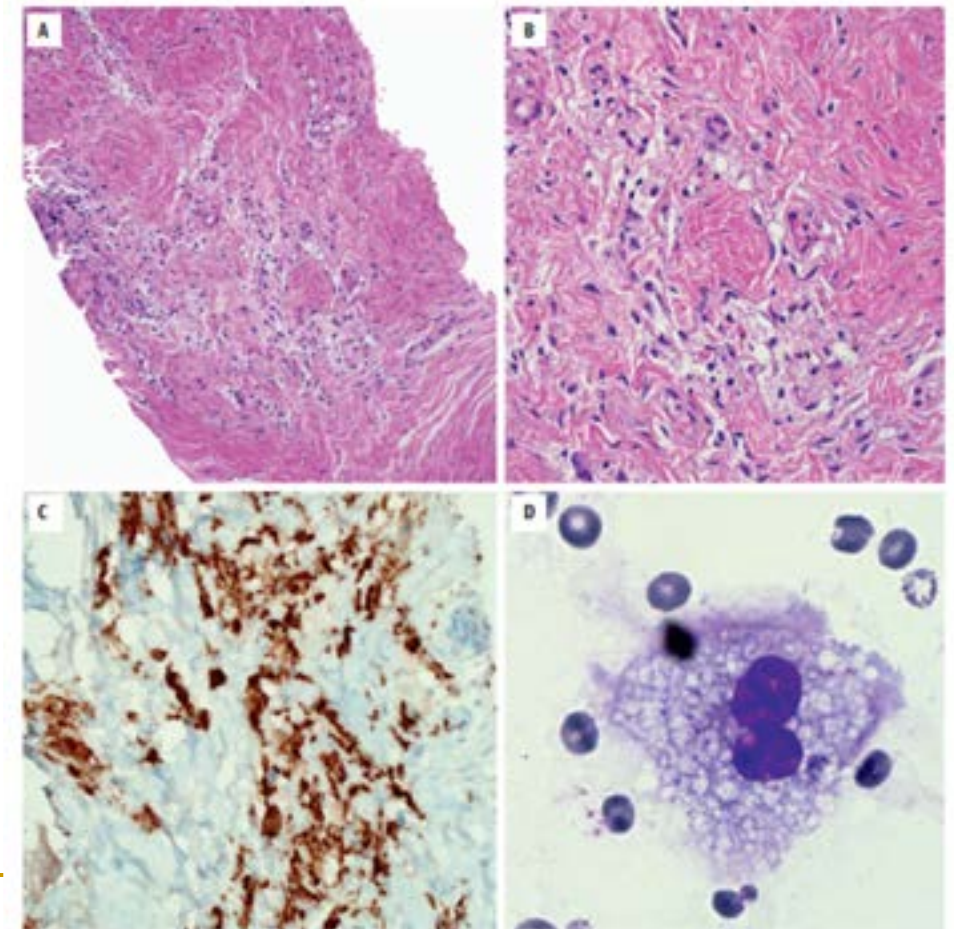


FIG. 16.18
Erdheim-Chester disease. Core needle biopsy and aspirate of retroperitoneal fibrosis of same patient with CD68/CD113. A and B, Dense fibrosis with interspersed histiocytes, some foamy to xanthomatous on H&E, which are highlighted with cytoplasmic factor 13a (C) along with CD68 and CD113 (latter stains not shown). D, The Wright-Giemsa-stained aspirate shows a foamy macrophage.

GRUPO C, cutáneas

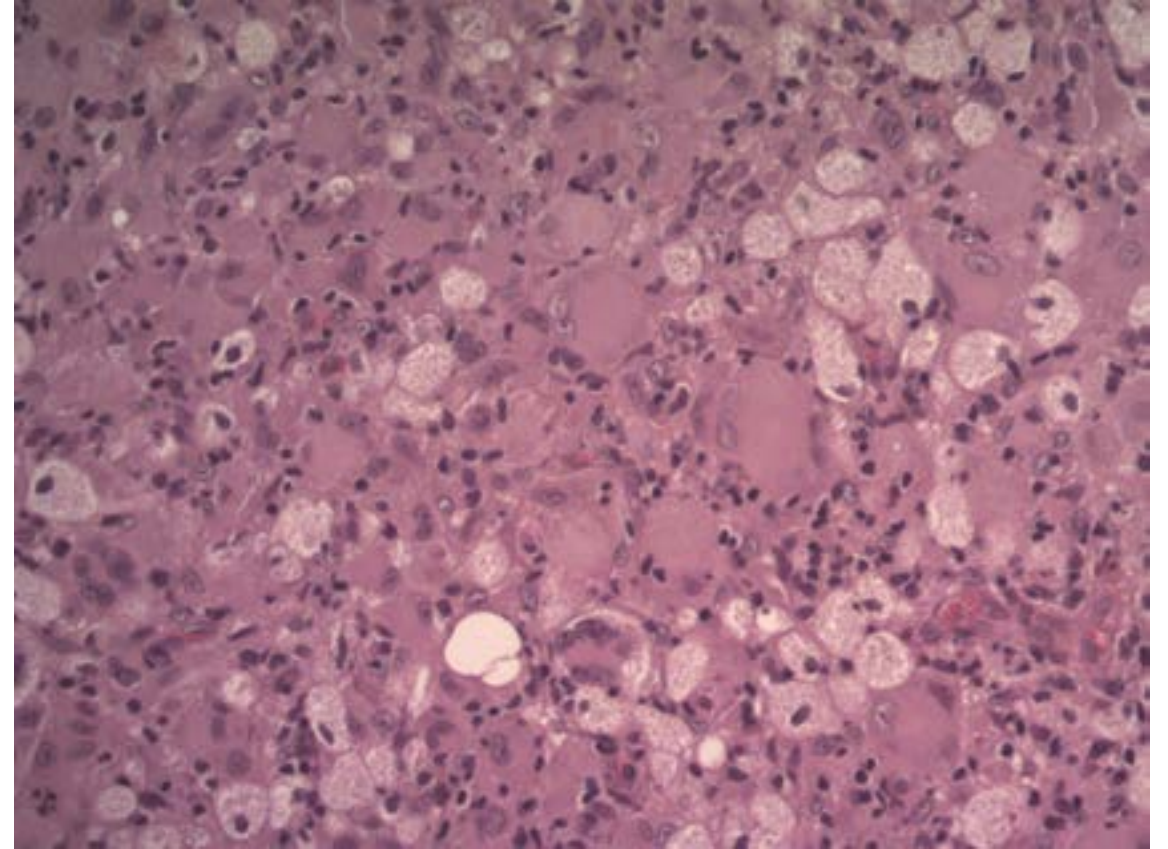
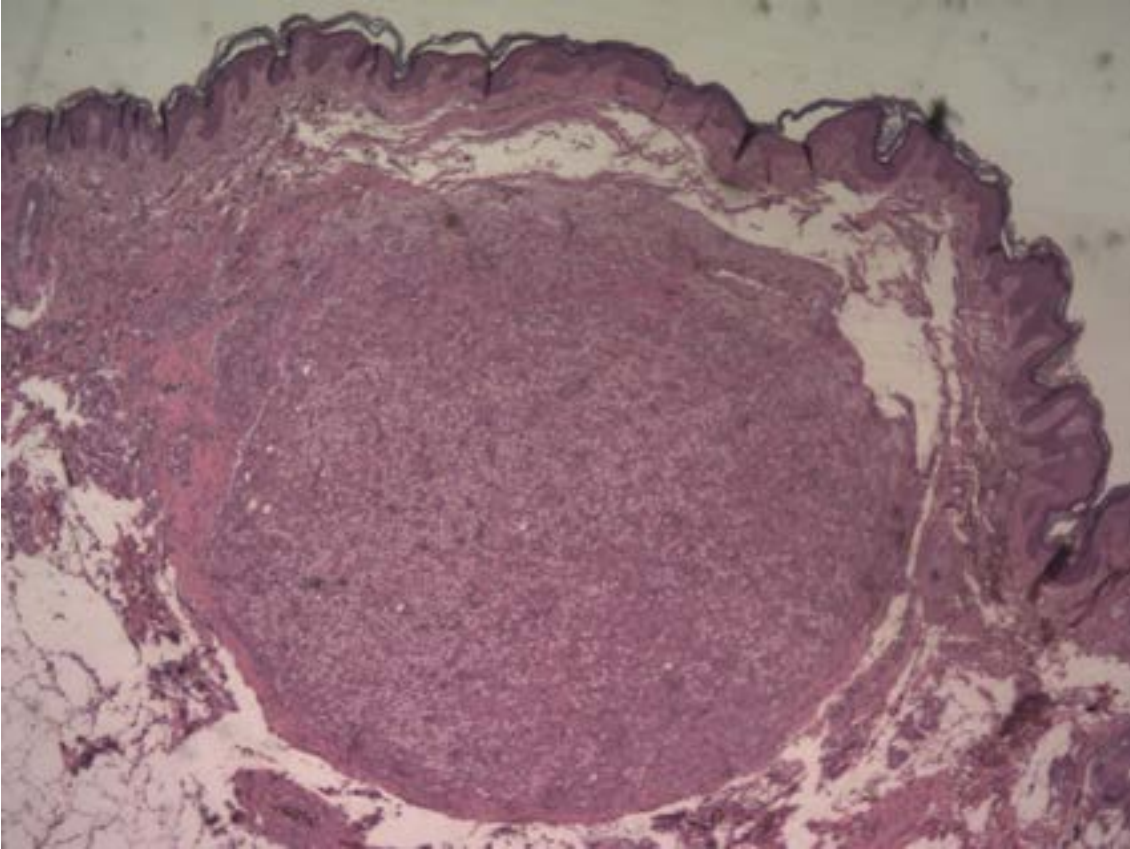
- constituyen histiocitosis, pero están constituidas por células que NO son células de Langerhans
- Lo más frecuentemente visto es el xantogranuloma juvenil

Table 2. Non-LCH of skin and mucosa (C group)

Non-LCH of skin and mucosa	
Cutaneous non-LCH histiocytoses	
XG family	JXG
	AXG
	SRH
	BCH
	GEH
	PNH
Non-XG family	Cutaneous RDD
	NXG
	Cutaneous histiocytoses not otherwise specified
Cutaneous non-LCH histiocytoses with a major systemic component	
XG family	XD
Non-XG family	MRH

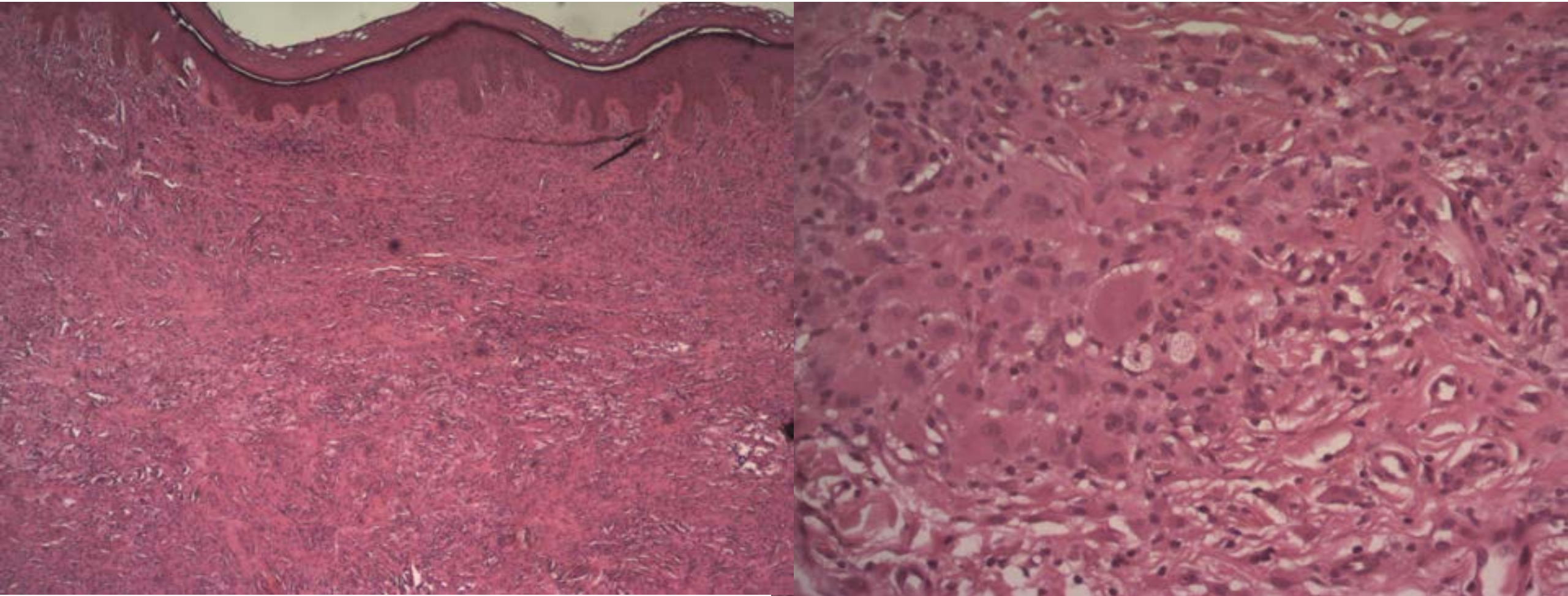
AXG, adult xanthogranuloma; BCH, benign cephalic histiocytosis; GEH, generalized eruptive histiocytosis; JXG, juvenile xanthogranuloma; MRH, multicentric reticulohistiocytosis; NXG, necrobiotic xanthogranuloma; PNH, progressive nodular histiocytosis; RDD, Rosai-Dorfman disease; SRH, solitary reticulohistiocytoma; XD, xanthoma disseminatum; XG, xanthogranuloma.

XGJ



382-19, 1 año

XGJ



119-18, 14 años

XGJ

Immunohistochemical Features

- Surface staining for CD14 and surface/cytoplasmic CD163
- Granular cytoplasmic CD68
- Cytoplasmic FXIIIa and fascin
- Little or no S100 and negative CD1a and Langerin
- Rare systemic ALK⁺ systemic histiocytosis with XG morphology in young children

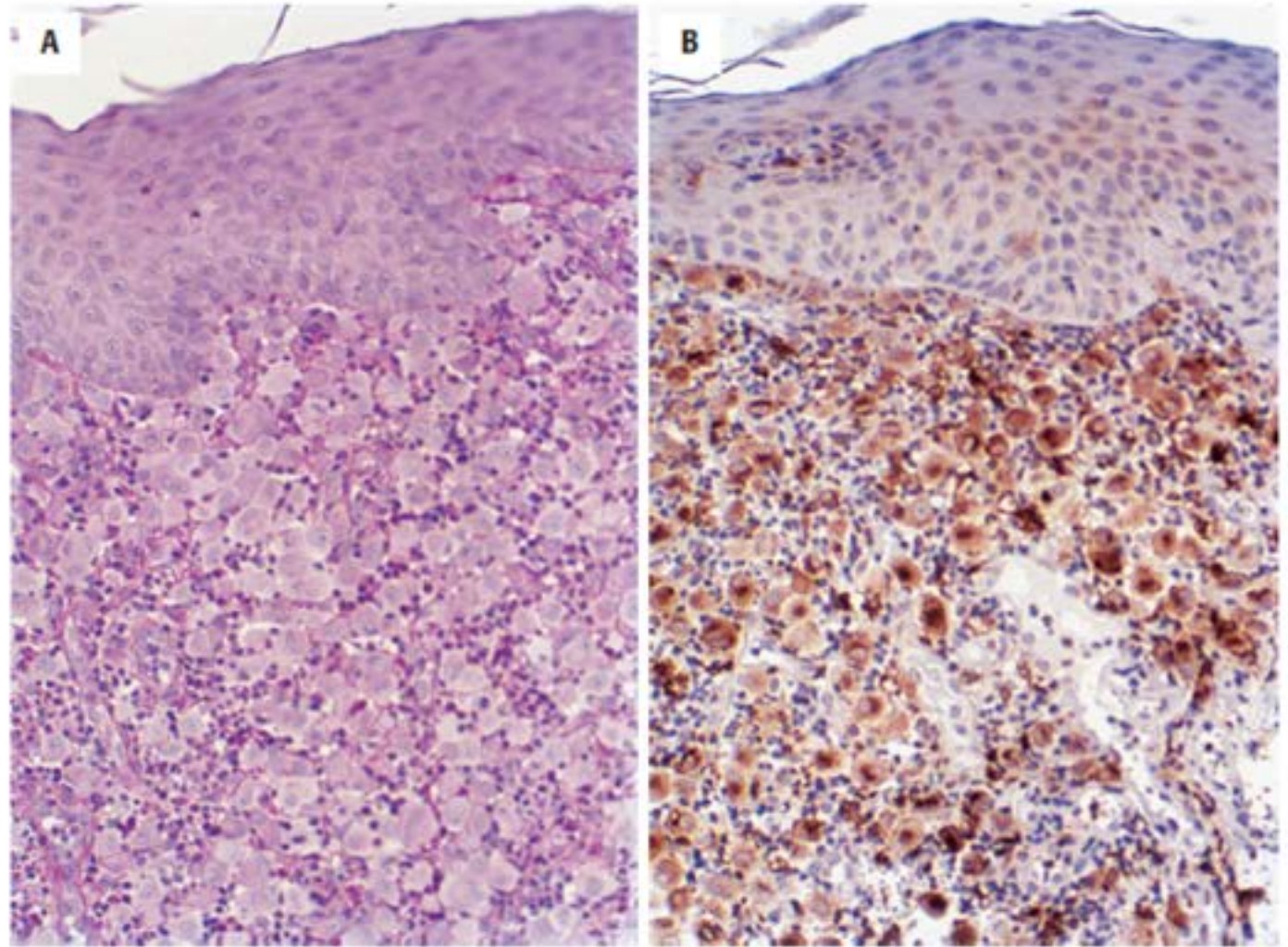


FIG. 19.20

Juvenile xanthogranuloma family: Reticulohistiocytoma type. A, The skin lesion contains large cells that have abundant glassy cytoplasm, lightly periodic acid–Schiff (PAS)-positive in contrast to the intervening inflammatory cells. B, CD68 (KP-1) stains the cytoplasm with a paranuclear accentuation, whereas CD163, factor 13a, and fascin (not shown) would also highlight the cells.

GRUPO R

- R es por la enfermedad de Rosai-Dorfman, es una histiocitosis no LCH y no cutánea.

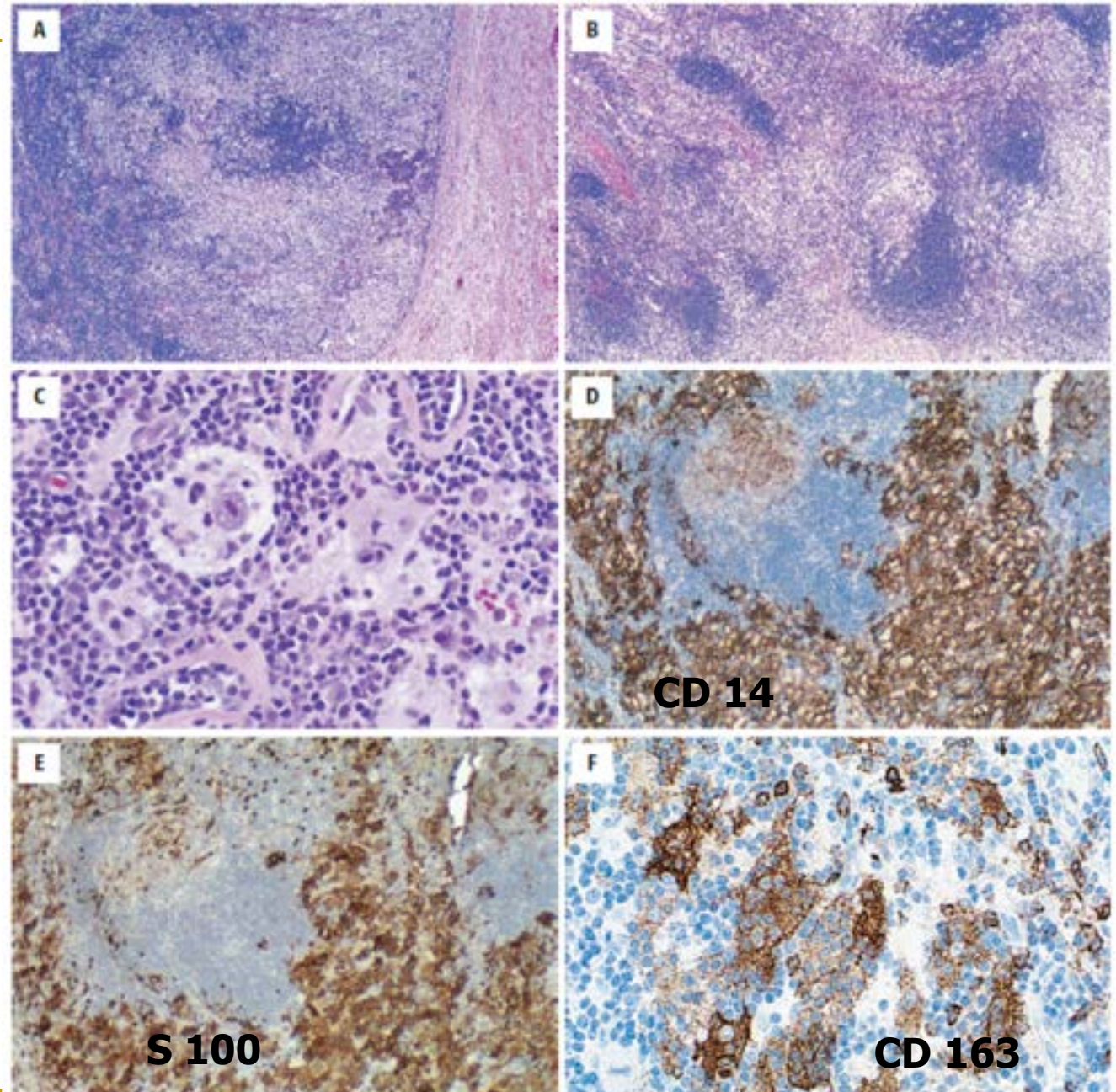
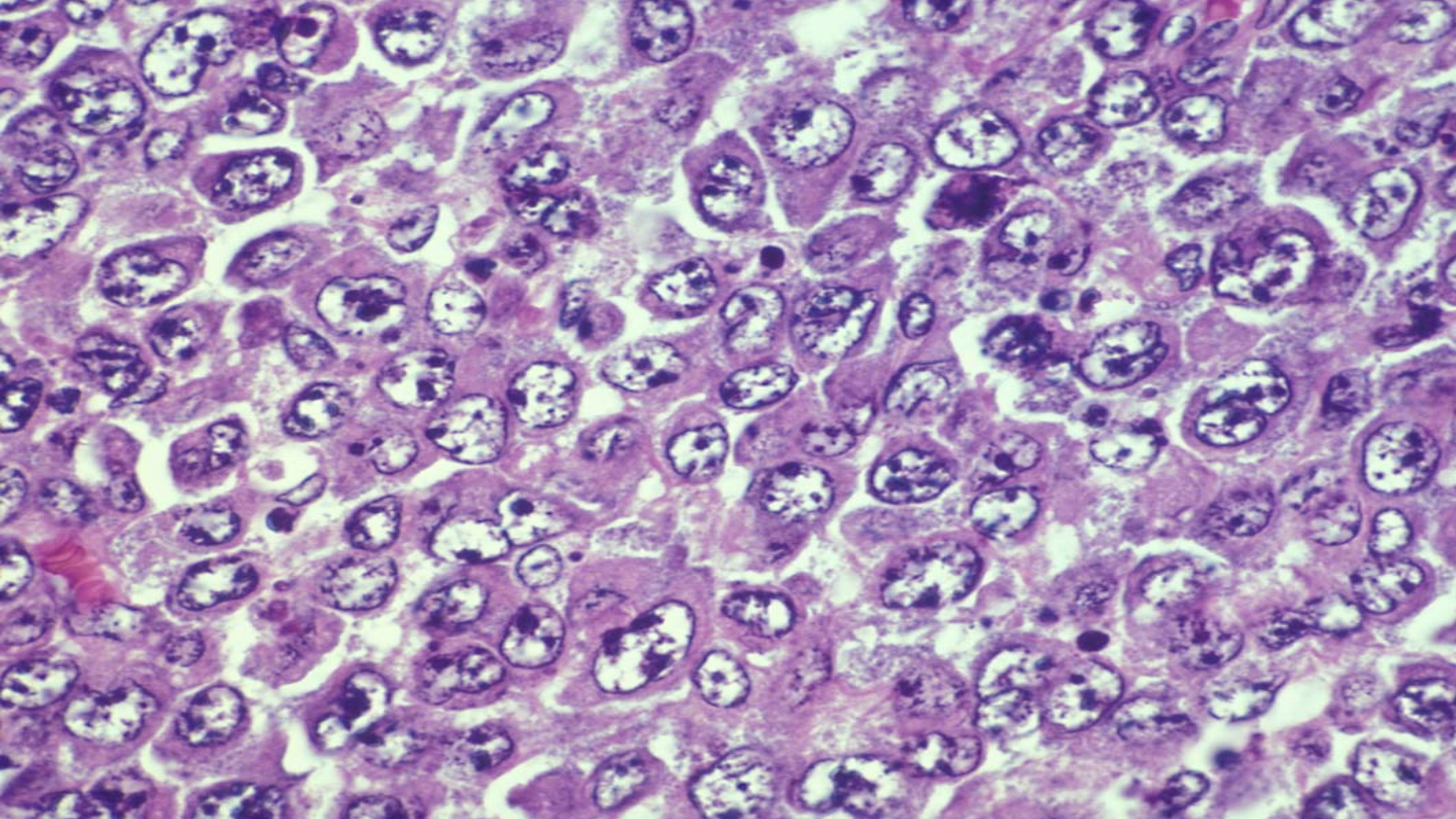
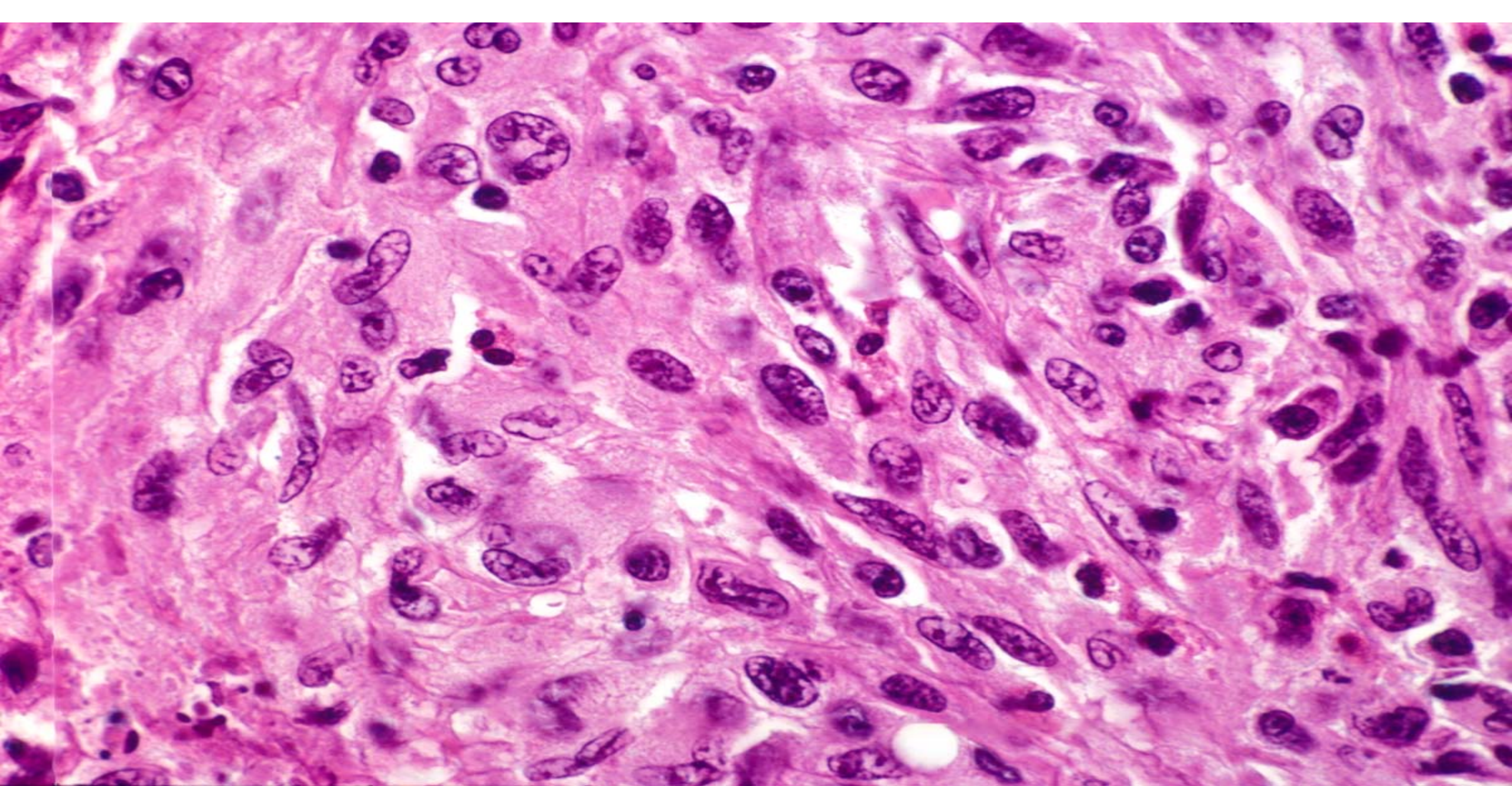


FIG. 10.21

GRUPO M, Histiocitosis Malignas

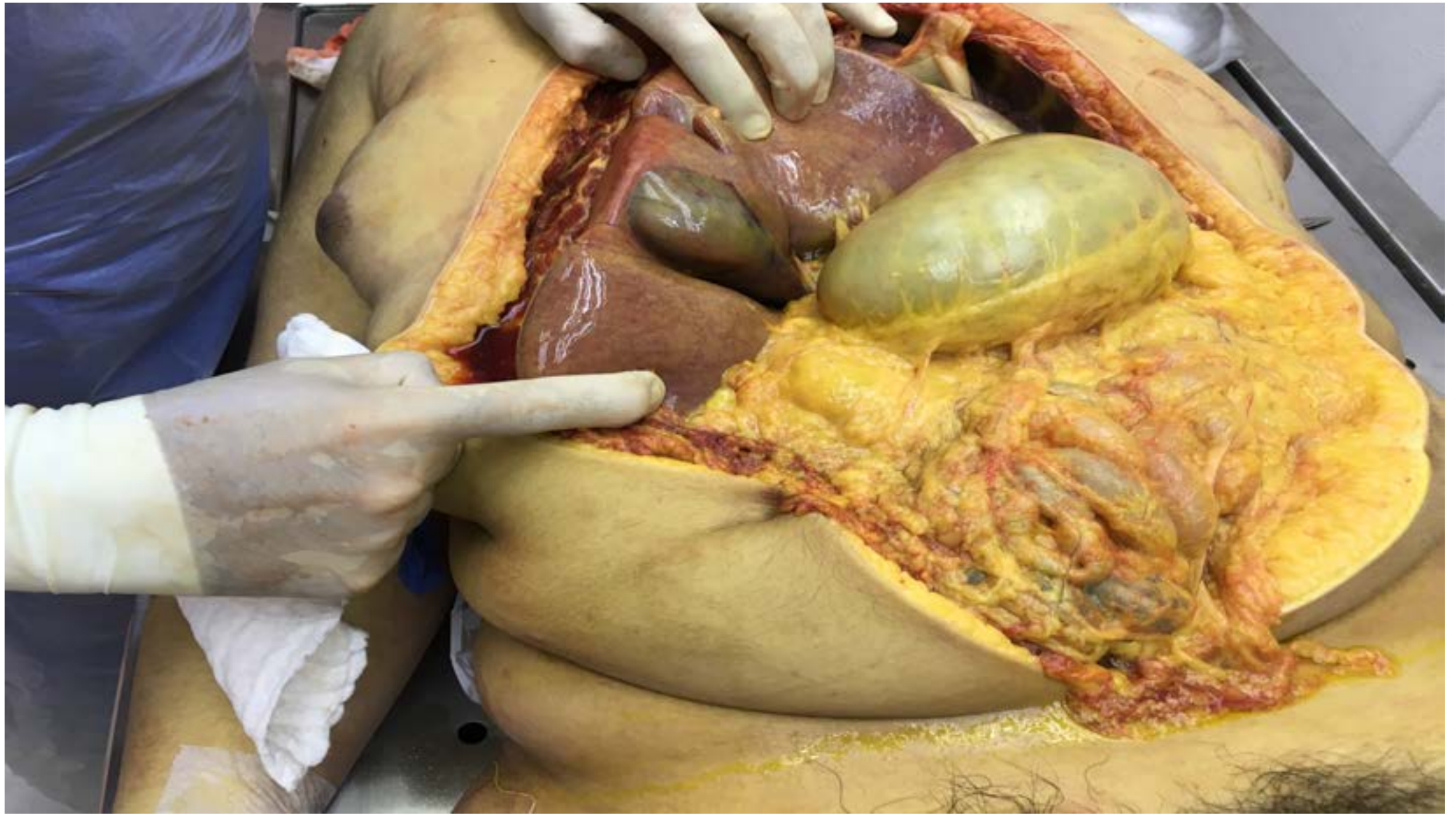
- Sarcomas histiocíticos
- Sarcoma de células interdigitantes
- Histiocitosis de Langerhans maligna
- Sarcoma de células indeterminadas
- Excluye a: Sarcoma de células dendríticas Foliculares

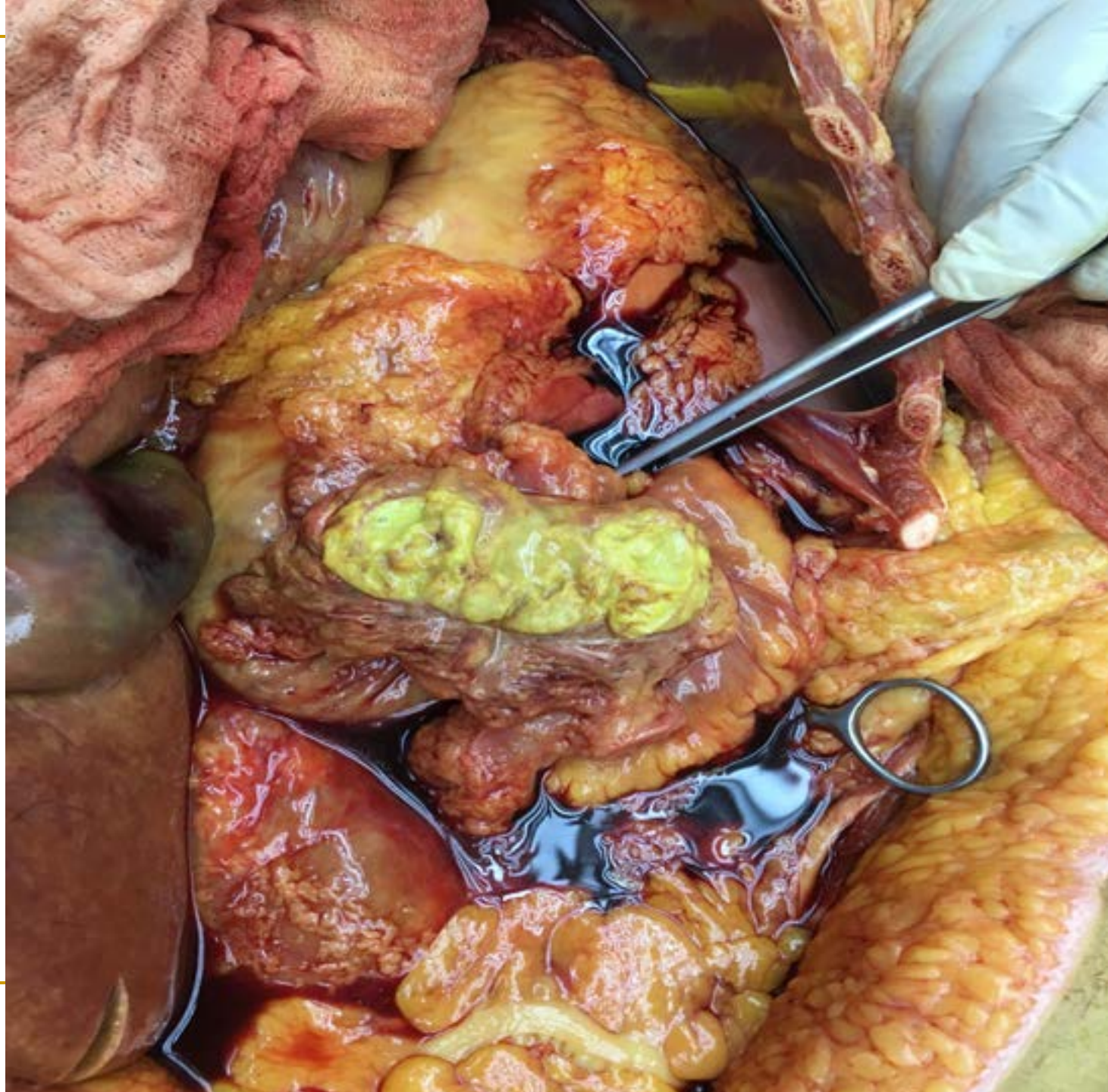


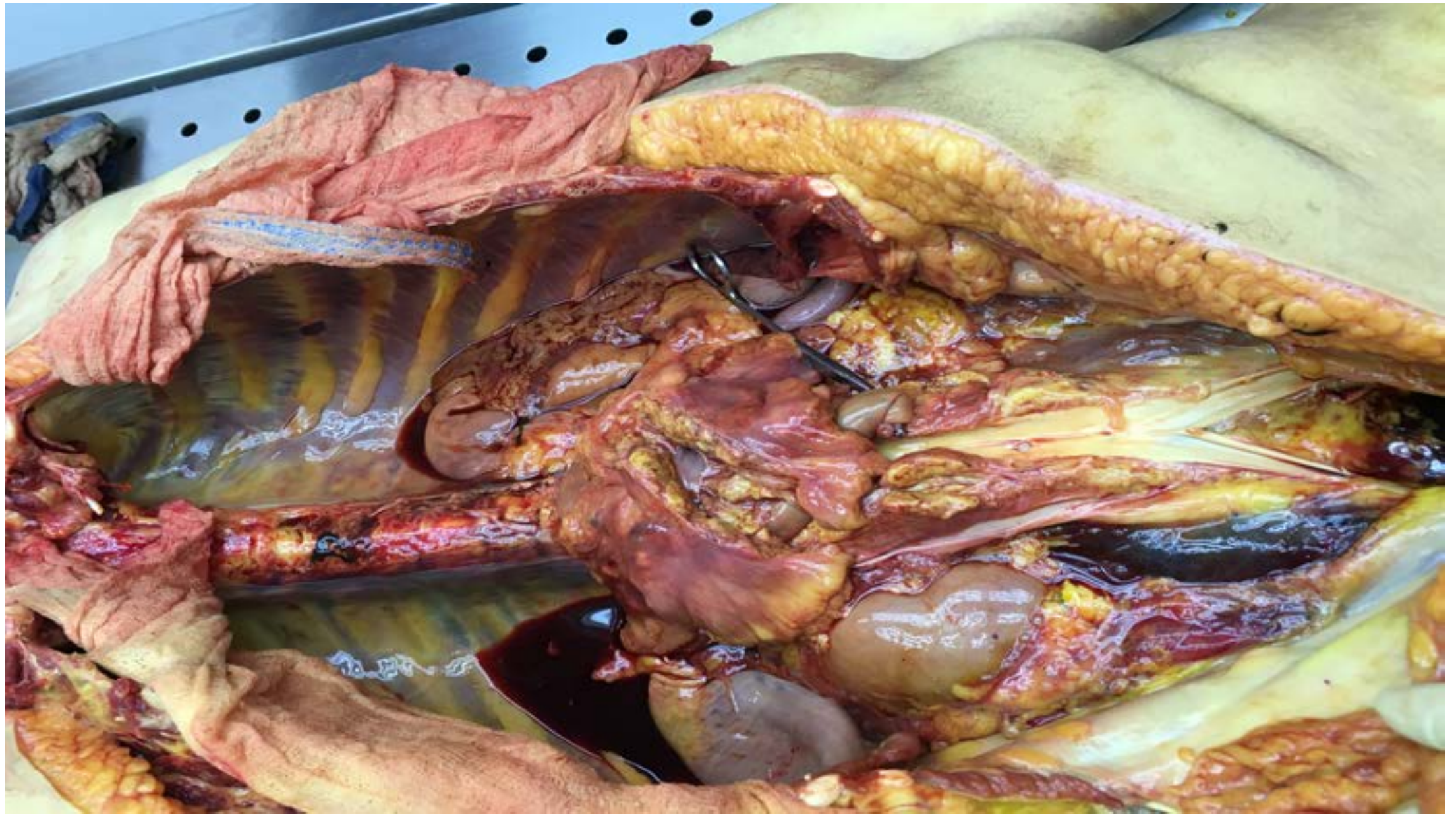


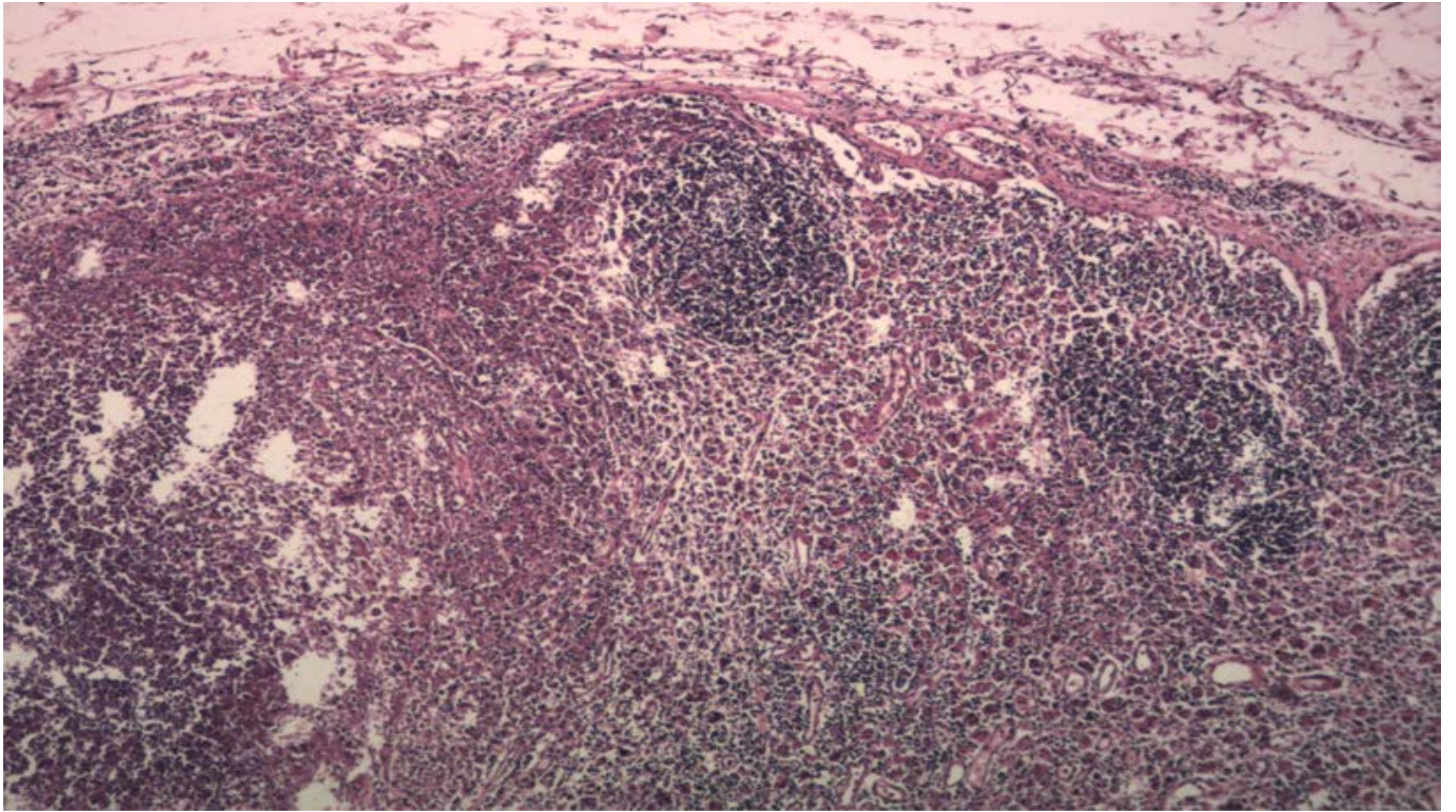
GRUPO H, Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) o síndrome de activación macrofágica

- La categoría “H” no corresponde a un DESORDEN PRIMARIO DEL HISTIOCITO, sino a la sobre respuesta de un histiocito normal mediada por exceso de citoquinas (tormenta de citoquinas).

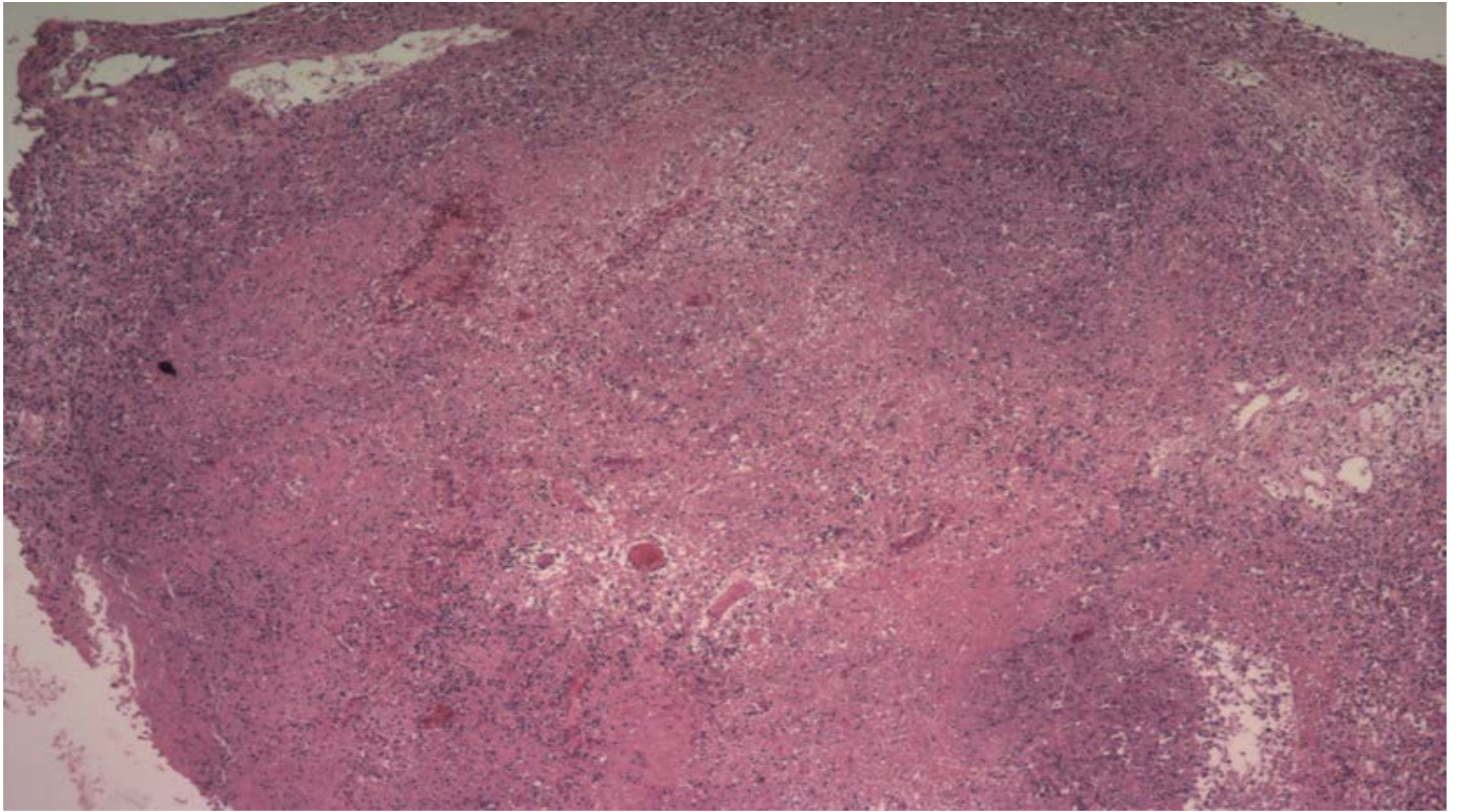


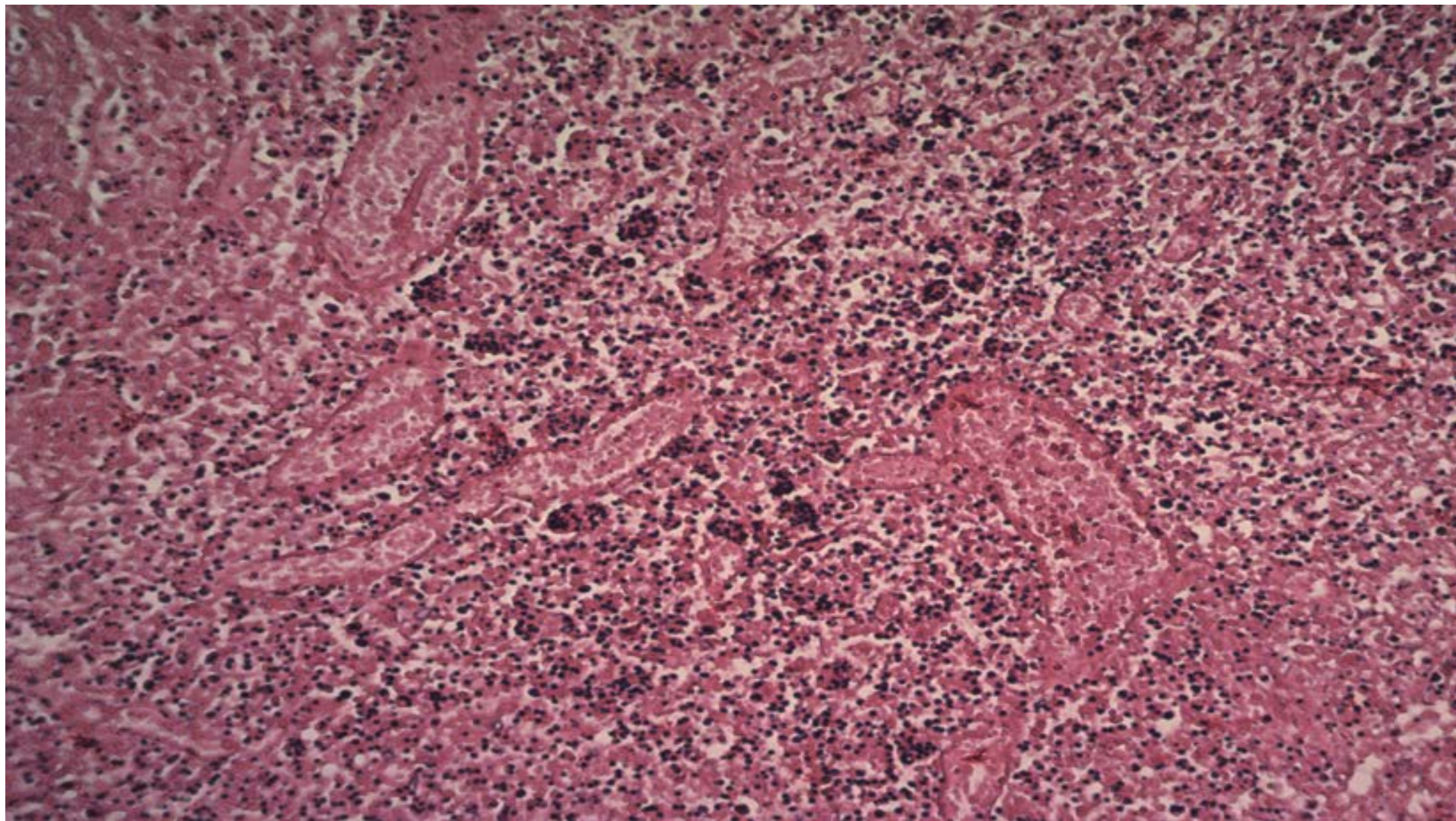


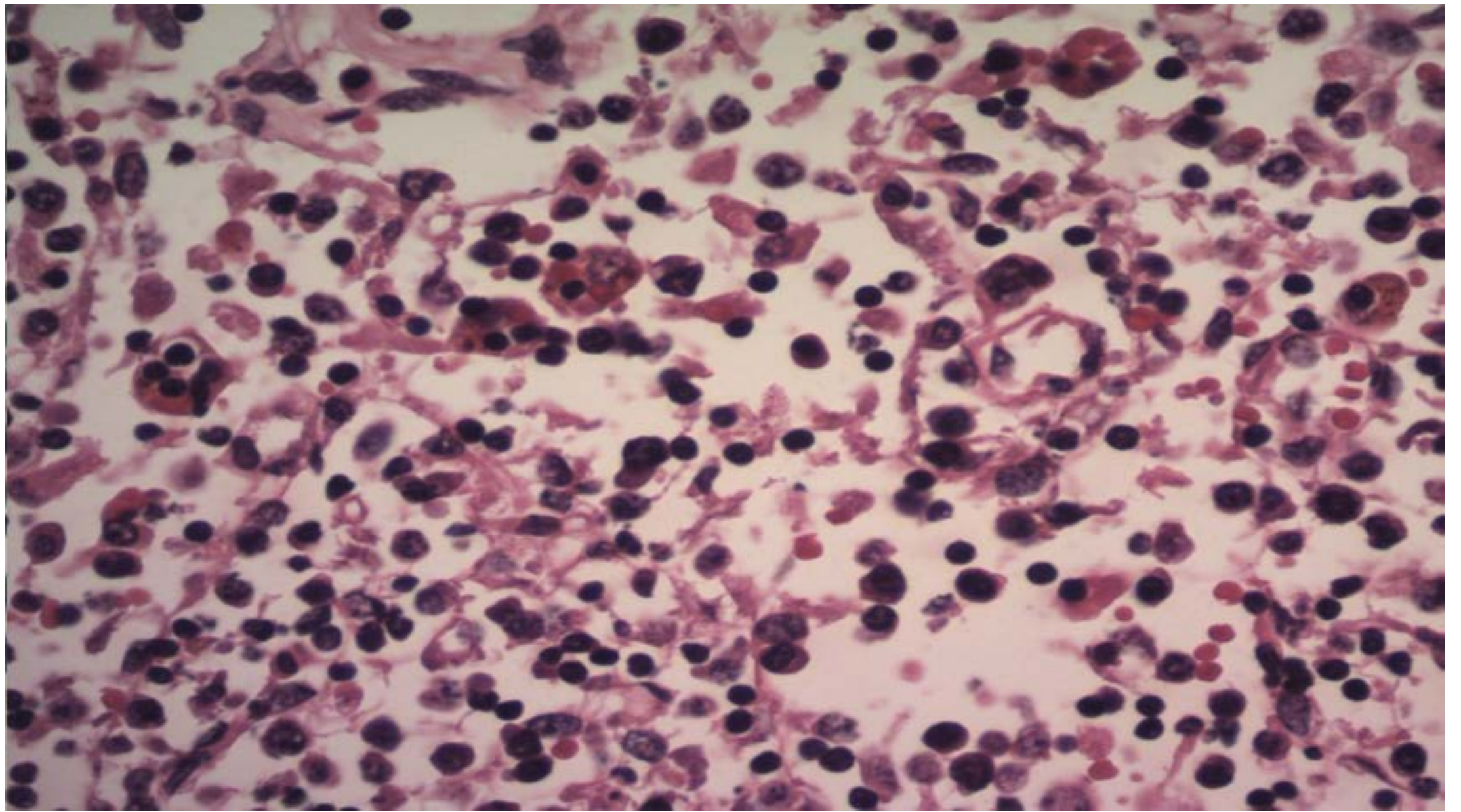


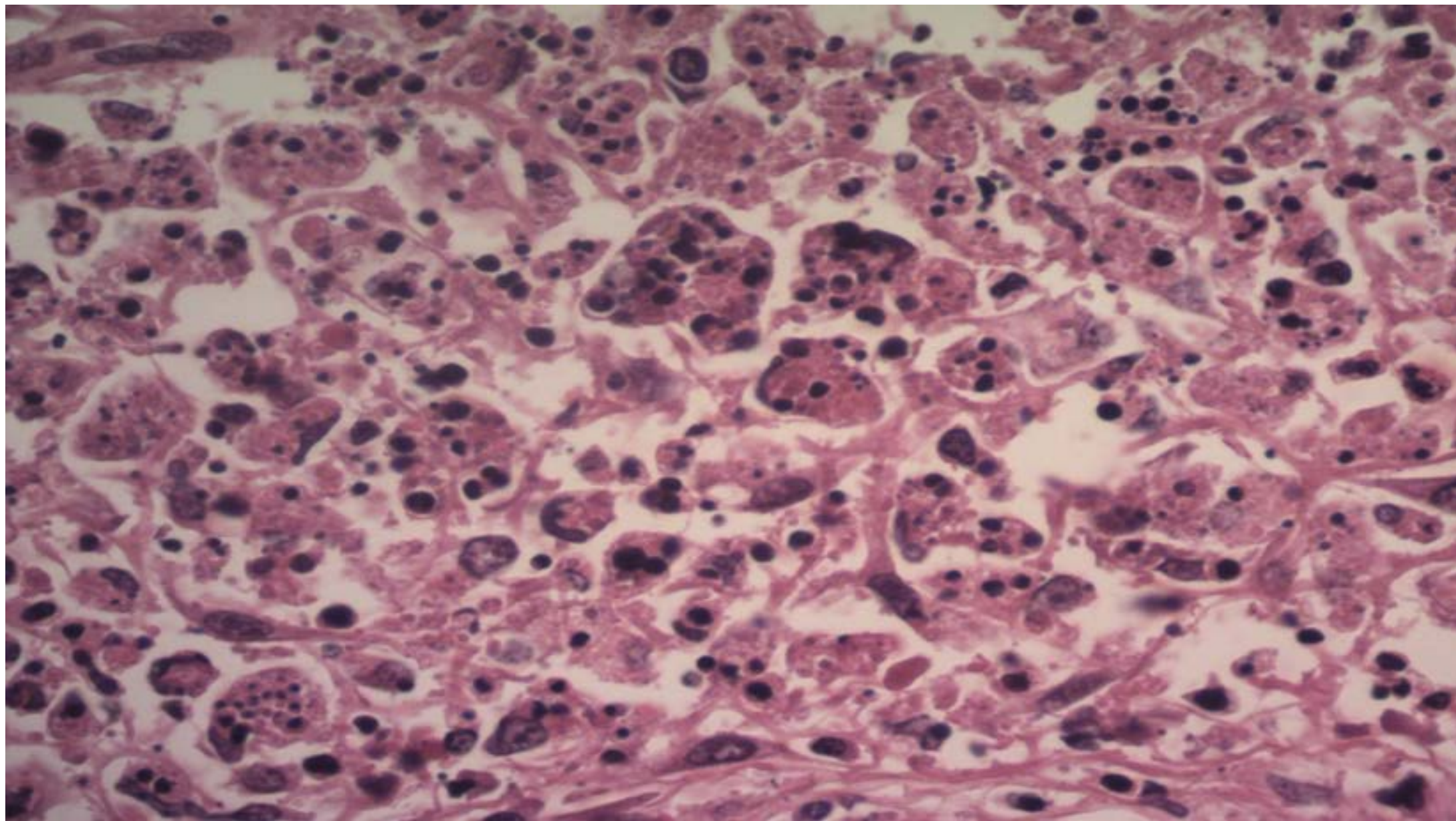


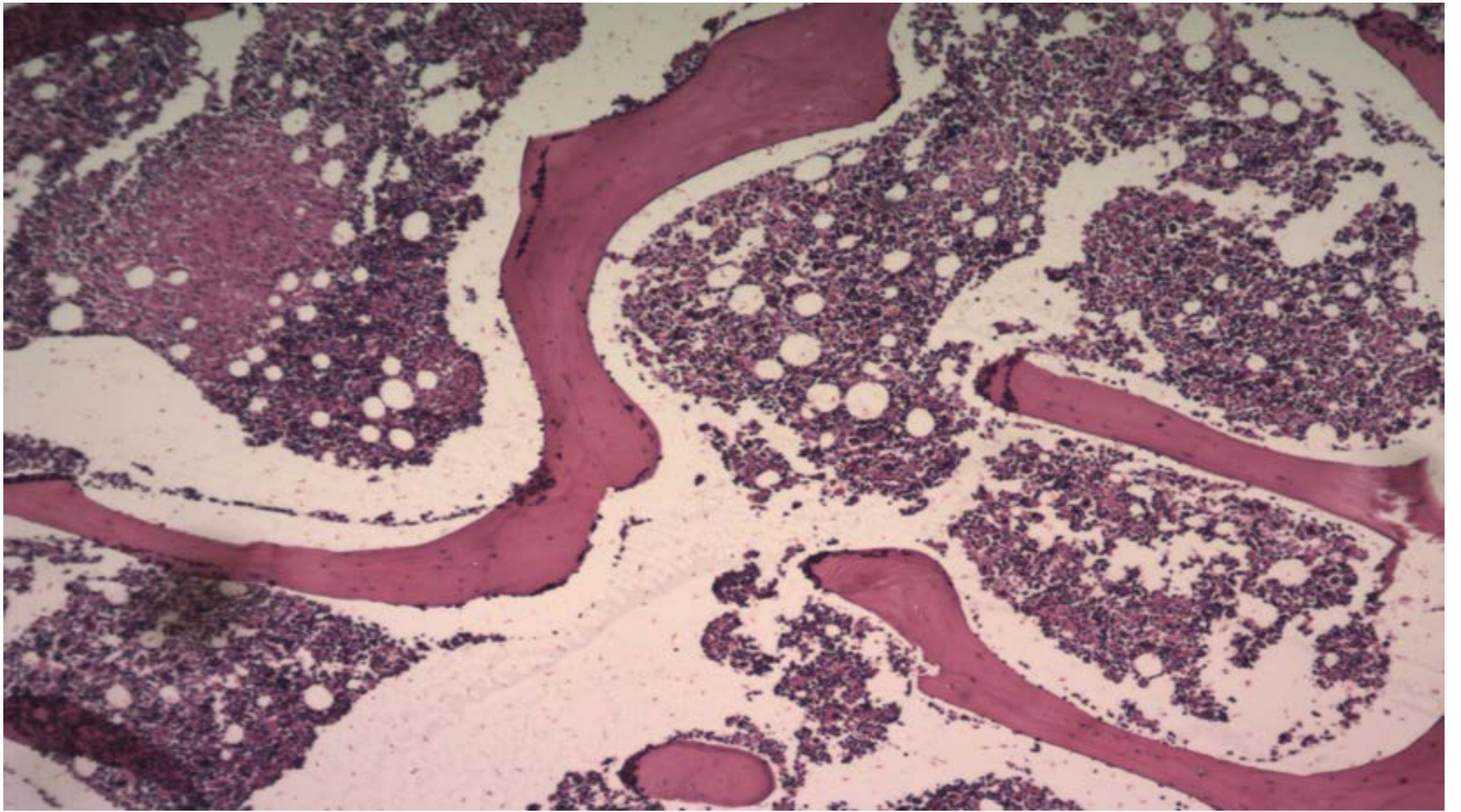
Ganglio



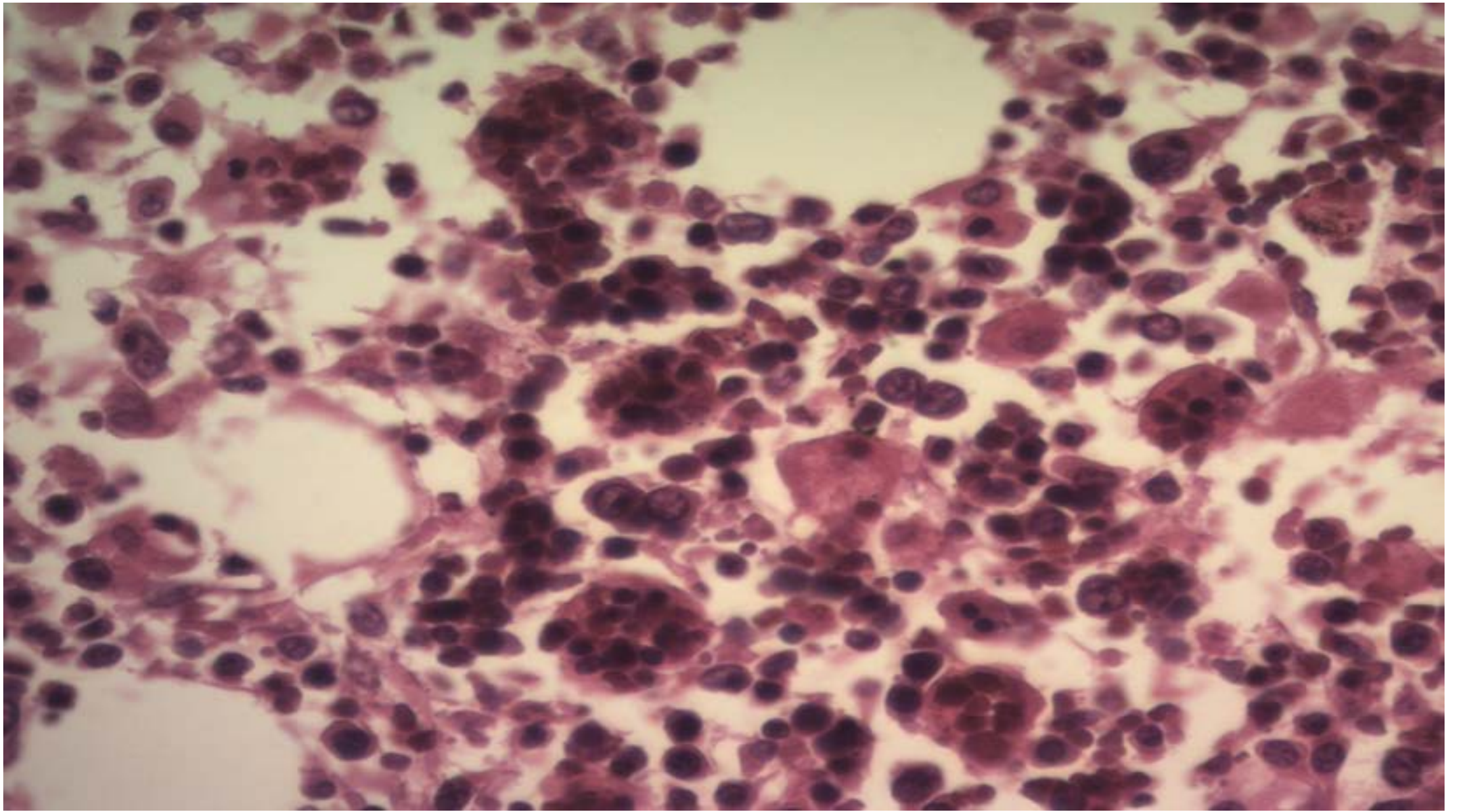


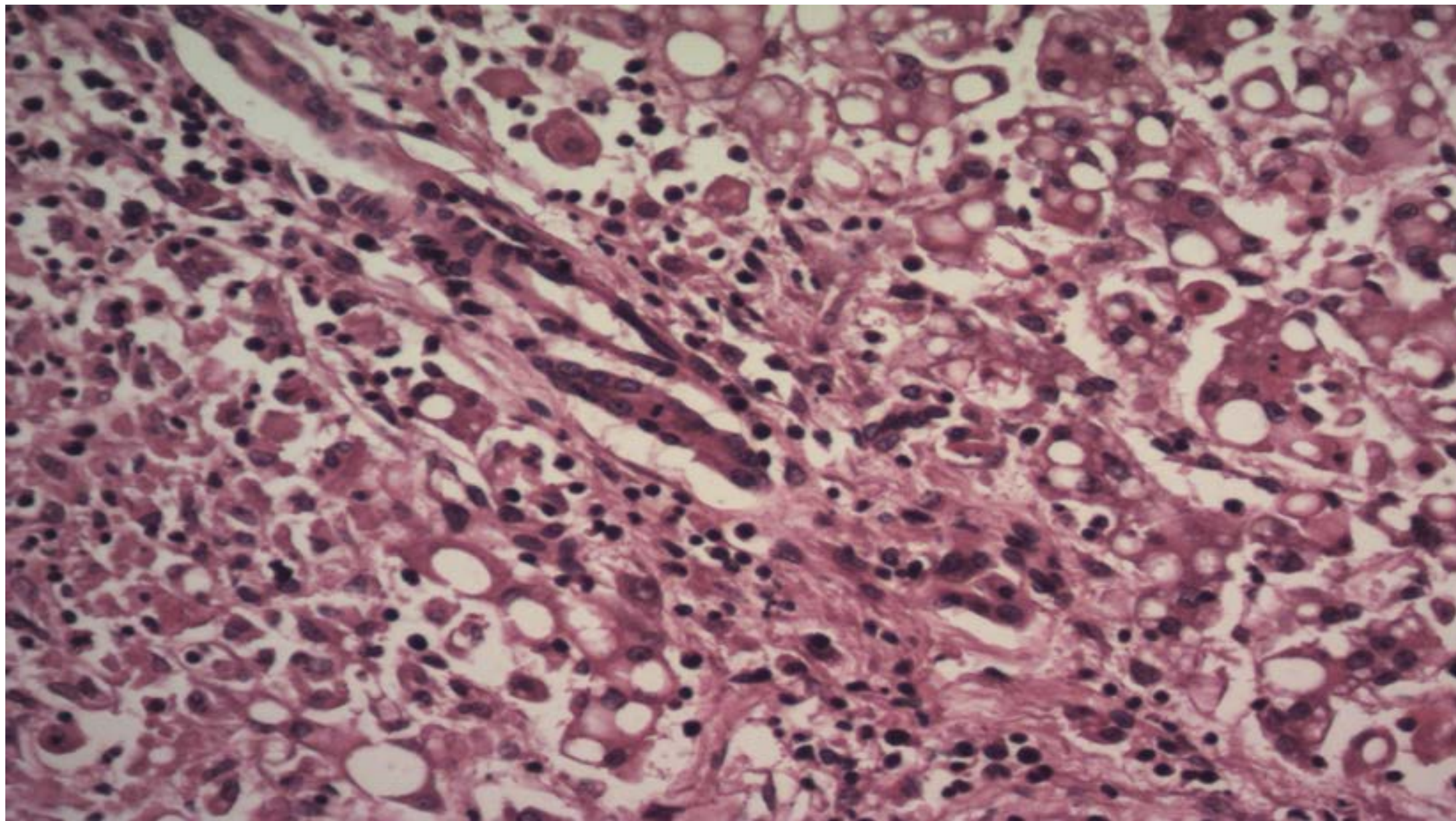






Médula Osea







Hígado CD 68, 4x

Histiocytoses of the H group

Primary HLH: Mendelian inherited conditions leading to HLH

HLH associated with lymphocyte cytotoxic defects

FHL2 (*PRF1*)

FHL3 (*UNC13D*)

FHL4 (*STX11*)

FHL5 (*STXBP2*)

XLP1 (*SH2D1A*)

Griscelli Syndrome type 2 (*RAB27A*)

Chediak-Higashi Syndrome (*LYST*)

HLH associated with abnormalities of inflammasome activation

XLP2 (*BIRC4*)

NLR4

HLH associated with defined Mendelian disorders affecting inflammation

Lysinuric protein intolerance (*SLC7A7*)

HMOX1

Other defined Mendelian disorders affecting inflammation

Familial (apparently Mendelian) HLH of unknown origin

Secondary HLH (apparently non-Mendelian HLH)

Infection-associated HLH

Virus-associated HLH

EBV-associated HLH

CMV-associated HLH

HLH associated with other defined herpes virus infections

HIV-associated HLH

Influenza-associated HLH

HLH associated with other defined virus infections

Bacteria-associated HLH*

Parasite-associated HLH*

Fungal-associated HLH*

Malignancy-associated HLH

Malignancy-triggered HLH (HLH at onset of malignancy)

Hematological malignancies

T-cell lymphoblastic lymphoma/leukemia

T-cell non-lymphoblastic lymphomas

B-cell leukemias

B-cell lymphomas (non-Hodgkin)

Hodgkin lymphomas

NK-cell lymphomas/leukemias

Myeloid neoplasia

Other hematological malignancies

Solid tumors

Unclassified malignancies

HLH occurring during chemotherapy (not associated with initial diagnosis of malignancy)*

HLH associated with a malignancy, but not further defined

HLH associated with defined rheumatologic conditions (MAS-HLH, or MAS-HLH)

HLH associated with SoJIA

HLH associated with adult-onset Still disease

HLH associated with SLE

HLH associated with vasculitis

HLH associated with other defined autoimmune conditions

HLH associated with a not defined autoimmune condition

Transplant-related HLH*

HLH associated with iatrogenic immune activation*

HLH associated with iatrogenic immune suppression

HLH associated with other apparently non-Mendelian conditions

HLH of unknown/uncertain origin

Neoplasias

reumatológicas

trasplante

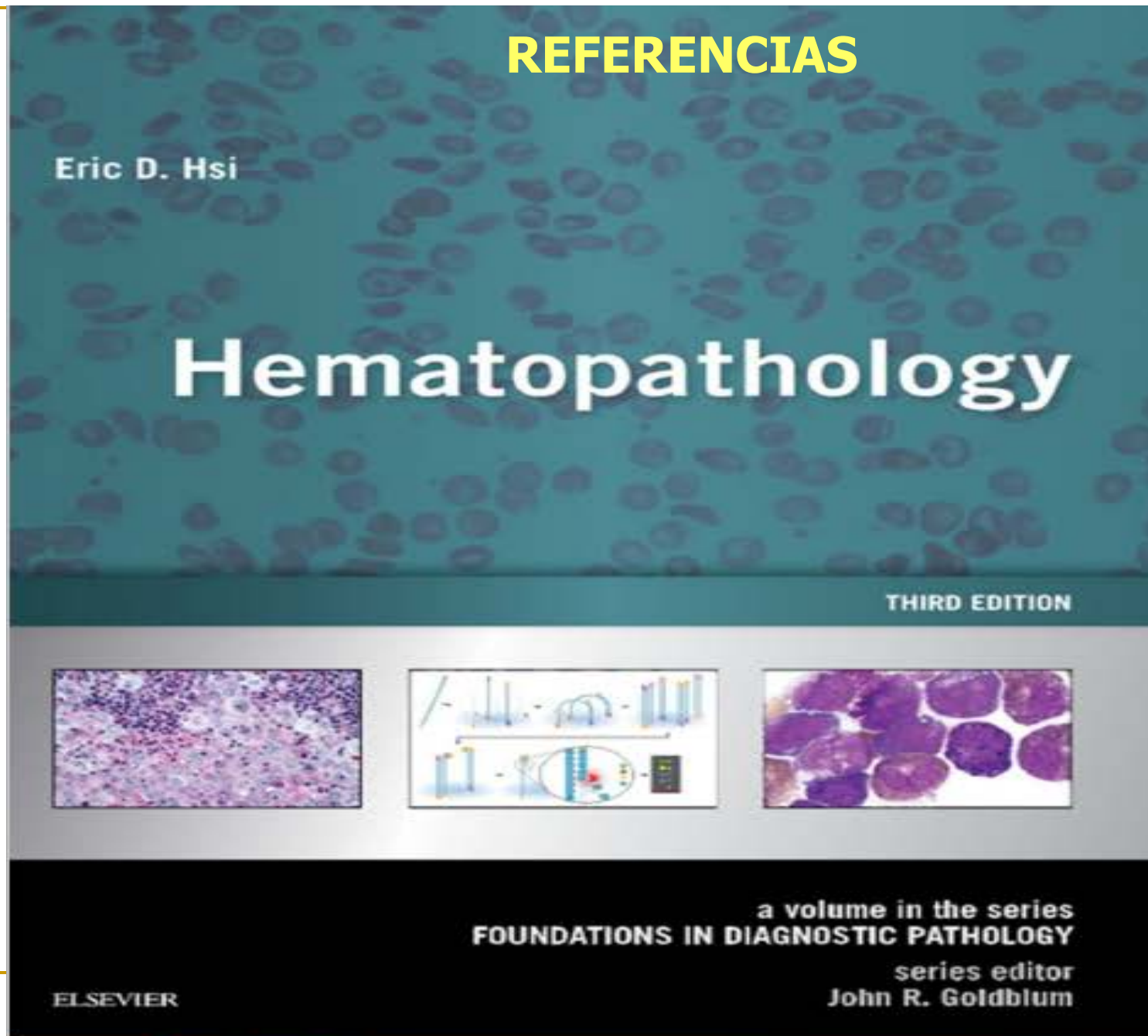
"The Urge to Classify"

"The urge to classify is a fundamental human instinct; like a predisposition to sin, it accompanies us into the world at birth and stays with us to the end."

Hopwood A.T.

***Proceedings of the Linnean Society of London*
(1957) 171:230-234.**

REFERENCIAS



Hematopathology

THIRD EDITION

A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology

Eric D. Hsi, MD

Professor of Pathology

Chair

Department of Laboratory Medicine

Cleveland Clinic;

Professor of Pathology

Cleveland Clinic Lerner College of Medicine

Cleveland, Ohio

Series Editor

John R. Goldblum, MD

Chairman of Pathology

Cleveland Clinic,

Professor of Pathology

Cleveland Clinic Lerner College of Medicine

Cleveland, Ohio

ELSEVIER

mebooksfree.com

Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Jean-François Emile,^{1,2} Oussama Abla,³ Sylvie Fréat,⁴ Annacarin Home,⁵ Julien Haroche,^{6,7} Jean Donadieu,^{1,8} Luis Requena-Caballero,⁹ Michael B. Jordan,¹⁰ Omar Abdel-Wahab,¹¹ Carl E. Allen,¹² Frédéric Charlotte,^{7,13} Eli L. Diamond,¹⁴ R. Maarten Egeler,³ Alain Fischer,^{15,16} Juana Gil Herrera,¹⁷ Jan-Inge Henter,¹⁸ Filip Janku,¹⁹ Miriam Merad,²⁰ Jennifer Picarsic,²¹ Carlos Rodríguez-Galindo,²² Barret J. Rollins,^{23,24} Abdellatif Tazi,²⁵ Robert Vassallo,²⁶ and Lawrence M. Weiss,²⁷ for the Histiocyte Society

¹Research Unit EA4340, Versailles University, Paris-Saclay University, Boulogne, France; ²Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Boulogne, France; ³Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴Pathology Department, Necker Hospital, Paris, France; ⁵Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁶Department of Internal Medicine and French Reference Center for Rare Auto-immune and Systemic Diseases, Institut E3M, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ⁷Université Pierre et Marie Curie University Paris 6, Paris, France; ⁸Pediatric Hematology, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France; ⁹Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, Spain; ¹⁰Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH; ¹¹Leukemia Service, Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹²Feigin Center, Texas Children's Cancer Center, Houston, TX; ¹³Pathology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ¹⁴Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹⁵Necker Enfants Malades Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹⁶Institut Imagine, Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris, France; ¹⁷Division of Clinical Immunology, Hospital General Universitario and Health Research Institute "Gregorio Marañón," Madrid, Spain; ¹⁸Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ¹⁹Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Clinical Trials Program), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²⁰Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; ²¹Pathology Department, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh of University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA; ²²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²³Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²⁴Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ²⁵Division of Pulmonary, Saint Louis Hospital, Paris, France; ²⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN; and ²⁷Clariant Pathology Services, Aliso Viejo, CA

The histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of macrophage, dendritic cell, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults. More than 100 different subtypes have been described, with a wide range of clinical manifestations, presentations, and histologies. Since the first classification in 1987, a number of new findings

regarding the cellular origins, molecular pathology, and clinical features of histiocytic disorders have been identified. We propose herein a revision of the classification of histiocytoses based on histology, phenotype, molecular alterations, and clinical and imaging characteristics. This revised classification system consists of 5 groups of diseases: (1) Langerhans-related,

(2) cutaneous and mucocutaneous, and (3) malignant histiocytoses as well as (4) Rosai-Dorfman disease and (5) hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. Herein, we provide guidelines and recommendations for diagnoses of these disorders. (*Blood*. 2016;127(22):2672-2681)

Gracias
Thank you

