

HISTIOCITOSE

- ✓ Representam um grupo de doenças proliferativas com uma célula precursora da medula óssea.
- ✓ Três histiocitos se destacam:
 - Célula de Langerhans
 - Dendrocito dérmico
 - Célula mononuclear – macrófago apresentador de antígeno
- ✓ 2 grandes grupos:
 - HISTIOCITOSE DAS CELULAS DE LANGERHANS
 - Doença de Letterer-Siwe
 - Doença de Hand-Schuller Christian
 - Granuloma Eosinofílico
 - Reticulose congênita auto resolutiva
 - HISTIOCITOSE DAS CELULAS NÃO LANGERHANS
- ✓ Histiocitos são macrófagos dos tecidos que se originam na MO, tem como funções fagocitose e apresentação de ags. Na maturação passam de **stem cell, promonocitos e histiocitos**, podendo evoluir para **monócitos**.
- ✓ Prostaglandinas E inibem os histiocitos.
- ✓ Linhagem precursora na MO – CD34.
- ✓ Diferenciam-se em células monócito-macrofágicas (dão origem aos histiocitos – fagócitos – dérmicos) e células dendríticas (inclusive células de Langerhans).
- ✓ CELULAS DENDRITICAS
- ✓ Células dendríticas não fagocitam, fazem endocitose, processam o ag por digestão dos lisossomos e apresentam o ag na superfície.
- ✓ CELULAS DE LANGERHANS
- ✓ Células dendríticas que migram para epiderme. Histiocito dendrítico.
- ✓ **Obrigatório se positivo para CD1 e grânulos de Birbeck.**
- ✓ Outros marcadores mais inespecíficos, mas ajudam a diferenciar as células de Langerhans e não Langerhans.
- ✓ Grânulos de Birbeck fazem formato de raquete de tênis.
- ✓ CLASSIFICACAO DAS HISTIOCITOSE
- ✓ CLASSE I – histiocitose das células de Langerhans
- ✓ CLASSE II – histiocitose de fagócitos mononucleares
- ✓ CLASSE III – histiocitose maligna
- ✓ (não é muito mais usada)

- ✓ **HISTIOCITOSE DAS CELULAS DE LANGERHANS – CLASSE I**
- ✓ Principal sinônimo é Histiocitose X, embora das 4 formas, uma não seja considerada X, 3 delas são consideradas e 1 não é, mas geralmente é usado como sinônimo – Histiocitose X.
- ✓ **Pontos chave** → *doença proliferativa clonal, positiva para CD1a e S100, tem grânulos de Birbeck intracitoplasmáticas, lesões osteolíticas em ossos são comuns e diabetes insipidus é comum.*

- ✓ INCIDENCIA
- ✓ 1:5.000.000 nas crianças e adultos 1:15.000.000
- ✓ Discreto predomínio no sexo masculino nas crianças, no adulto leve predominância feminina.
- ✓ Crianças entre 1 a 3 anos, no adulto predomina o granuloma eosinofilo. Pode ter associação com malformações congênitas.
- ✓ **A – Histiocitose X** (3 variedades com formas de transição entre elas – acredita-se que seja espectros de uma mesma doença)
 - *Doença de Letterer-Siwe (forma aguda de Histiocitose X)*
 - *Doença de Hand-Schueller-Christian (forma subaguda de Histiocitose X)*
 - *Granuloma Eosinofílico (crônica de Histiocitose X)*
- ✓ **B – Doença de Hashimoto Pritzner**
- ✓ Não é histiocitose X, apesar de ser histiocitose de células de Langerhans.

- ✓ HISTOPATOLOGIA
- ✓ 3 aspectos – proliferativo, granulomatoso e xantomatoso.
- ✓ Diferenças de cada um:
 - Letterer-Siwe = mais proliferativo.
 - Granuloma eosinofilo = mais granulomatoso.
 - Doença de Hand-Schueller-Christian tem os dois aspectos. Mostra proliferação na pele, granulomatoso nos ossos e xantomatoso nos ossos e meninges.

- ✓ ULTRAMICROSCOPIA
- ✓ **Grânulos de Birbeck** – 50% das células tem esses grânulos. Lesões recentes tem esses grânulos, lesões antigas podem não ter ou ter menos. Encontramos mais desses grânulos na pele e menos nas vísceras.
- ✓ Há diferenças entre as células de Langerhans da histiocitose para as células de Langerhans normais.

- ✓ IMUNOCITOQUIMICA
- ✓ Positividade de CD1, HLA-DR e S100 – são os principais.

- ✓ FORMAS
- ✓ Há um overlap entre as formas, tanto nas X quanto na outra.

✓ DOENÇA DE LETTERER SIWE

- ✓ Proliferação cutânea e visceral das células de Langerhans, púrpuras disseminadas, hepatoesplenomegalia. Aguda, grave e ocorre em ccas de pouca idade, 0-2 anos.
- ✓ Se for só na pele tem melhor prognostico e se tiver envolvimento visceral, é sinal de mau prognostico.
- ✓ Pele – maculas e papulas róseas ou acastanhadas, lesões purpúricas – petequias, escamocrostas de aspecto seborroide, cabeça, pescoço, tronco, dobras e extremidades.
- ✓ Bem seborreica, parece mistura de dermatite seborreica com psoríase em algumas lesões. Podem ter lesões intertriginosas – muito importante para histiocitose. Podem ser as mais características. Intertrigo de padrão mais hemorrágico em cca – pensar em histiocitose.
- ✓ Diagnóstico – histopatologia, imunomarcadores, microscopia eletrônica, investigação sistêmica (hepatoesplenomegalia).
- ✓ Tratamento – corticoide sistêmico, anti-mitóticos, evolução e prognostico quase sempre fatal. Alguns casos sobrevivem. Quando sobrevive – acha que não é Letterer-Siwe de tão maligno que é, acha que é Hand-Schueller-Christian (pode haver overlap entre as doenças).

✓ DOENÇA DE HAND-SCHUELLER-CHRISTIAN

- ✓ Curso subagudo. Proliferação cutâneo-sistêmica de células de Langerhans. Afeta crianças maiores – mais de 2 anos de idade (demoram um pouco mais para ter). por vezes é fatal.
- ✓ Tem curso subagudo, então é menos fatal que a anterior. A própria intensidade do quadro cutâneo não é tão exuberante.
- ✓ Diabetes insipidus e lacunas ósseas faz parte da tríade. Tbm tendo exoftalmia. Não precisa dessa tríade para dx, pq ela só aparece em 10% dos pacientes.
- ✓ Diabetes insipidus e lacunas ósseas tem em todas as histiocitoses, mas exoftalmia é só nessa.
- ✓ Lesões parecem Letterer-Siwe mas são mais brandas.
- ✓ Podem ter lesões ulcero-necróticas periorificiais e comprometimento pulmonar é frequente. Lesões de aspecto seborroide.
- ✓ Histopatologia – mesmo da anterior, mas nas papulas amarelas tem reações mais xantomatosas, eosinofilia e células gigantes multinucleadas;
- ✓ Tratamento – radioterapia quando pensamos em lesões ósseas e diabetes insipidus, vinblastina para doença visceral (ou só prednisona).
- ✓ Evolução e prognostico – há resposta mas há recidivas. Evolução mais lenta que Letterer-Siwe, mas prognostico preservado, mas sobrevive mais que na anterior.

✓ GRANULOMA EOSINOFILICO

- ✓ Conceito – proliferação de células de Langerhans que acomete principalmente os ossos, com evolução crônica e prognostico benigno.
- ✓ Das histiocitoses X é a de melhor prognostico e acomete ossos.
- ✓ Clinica – lacunas ósseas assintomáticas ou tumorais com preferência por ossos chatos e intertrigo ulcerovegetante em regiões periorificiais.
- ✓ Pode ter lesões intertriginosa vegetante na região vaginal.

- ✓ **Histopatologia** – reação granulomatosa principalmente, tem eosinófilos, células linfóides e plasmócitos.
- ✓ **Etiopatogenia** – dois terços dos casos de histiocitose X, e acomete jovens homens na maioria dos casos. É a mais frequente dos adultos.
- ✓ **Tratamento** – cx em lesões localizadas, radioterapia em lesões localizadas pouco numerosas, pode ter remissão espontânea ou pode evoluir para Schueller-Christian.

- ✓ **HISTIOCITOSE CONGENITA AUTO-RESOLUTIVA**
- ✓ Histiocitose cutânea não X. Tbm chamada de **Hashimoto Pritzker**. Define a natureza da doença. É congênita e é auto resolutiva, **benigna, rara, com nódulos ao nascimento ou logo após que são auto resolutivos.**
- ✓ **Papulas e nódulos no couro cabeludo, eventualmente tronco e extremidades, podem crescer se multiplicar e ulceram. Deixam cicatrizes esbranquiçadas atroficas e poupam mucosas. Predominam no couro cabeludo. Diferente do granuloma eosinofílico que acomete mucosa.**
- ✓ Pode ter acometimento cutâneo disseminado, mas geralmente não evolui para quadro grave, mas as vezes precisa fazer dx diferencial com as formas mais graves.
- ✓ **Histopatologia** – pode ter perfuração epidérmica. Nada especial. Células xantomatosas, formação de granuloma, eosinófilos, doença proliferativa (geral – não precisamos separar entidade por entidade).
- ✓ **Tratamento** – não há pq não é necessário.
- ✓ **Evolução e prognóstico** – logo após o nascimento e resolve nas primeiras semanas e meses de vida.
- ✓ Temos que saber diferenciar uma congênita auto resolutiva de uma Letterer-Siwe para dar o prognóstico para a mãe da criança.

- ✓ TRATAMENTO
- ✓ Pode precisar de avaliações hematológicas, pulmonares, hepáticas, renal e esquelética para determinar a extensão da doença, avaliação do SNC e MO.
- ✓ Doença moderada e unifocal – corticoides tópicos, atb tópico, PUVA, mostarda nitrogenada e talidomida.
- ✓ Quando há lesões ósseas – indicada curetagem do osso, nas lesões sintomáticas e recorrentes com risco de fraturas ou anormalidade funcional – radioterapia.
- ✓ Doenças multissistêmicas – vimblastina e etoposide associado a metilprednisolona.

✓ RESUMO

HISTIOCITOSE	IDADE	REGIOES	ACHADOS
LETTERER-SIWE	0-2 anos	Couro, flexuras, tronco	Ossos e visceral
HAND-SCHUELLER-CHRISTIAN	2-6 anos	Couro, flexuras, tronco e gengiva	DI, lesões ósseas, exoftalmia
GRANULOMA EOSINOFILO	7-12 anos	Lesões de pele raras – pega mucosa	Primariamente óssea
DOENÇA DE HASHIMOTO PRITZKER	Congenita	Disseminada, isolada ou única	Resolução espontânea

✓ **HISTIOCITOSE DE CELULAS NÃO LANGERHANS – CLASSE II**✓ **HISTIOCITOSE CEFALICA BENIGNA**

- ✓ Não é muito perguntada.
- ✓ Conceito – histiocitose não-Langerhans da infância, auto-resolutiva de causa desconhecida (benigna). Surge entre 6 meses a 3 anos com múltiplas papulas, cor da pele ou amarelo-escuras, levemente elevadas, com 1-5mm. Diagnostico diferencial com granuloma eosinofilo pq começa na cabeça e vai espalhando (aqui é um pouco mais precoce), começa no segmento cefálico, depois pescoço, escassas nos membros, envolvem sem deixar sequelas.
- ✓ Muito difícil olhar clinicamente e separar qual das histiocitoses. Tem aspecto clinico e histopatológico muito semelhante às outras histiocitoses.
- ✓ Papulas acastanhadas, seborreicas.
- ✓ **Histopatologia** – células gigantes mais escassas.
- ✓ **Microscopia eletrônica** - Não existem grânulos de Birbeck!!! Vemos corpos em forma de virgula conectados com o reticulo endoplasmático.
- ✓ **Etiopatogenia** desconhecida
- ✓ **Tratamento** – não tem.
- ✓ Cura sem deixar cicatrizes.
- ✓ Auto-resolutivo, não tem grânulos de Birbeck, formato de virgula, acomete couro cabeludo.

✓ **XANTOGRANULOMA JUVENIL**

- ✓ Congênito ate 6 meses, ou ate o 1º ano de vida. Tem regressão espontânea. Algumas lesões são únicas, mas geralmente é múltiplo, acomete a **pele e os olhos ou as vísceras**. Papulas e nódulos eritematosos ou amarelados.
- ✓ Aqui já é um pouco diferente, um pouco mais papuloso, ate então era aspecto seborroide.
- ✓ **Histopatologia** – positivo para proteína S-100 e coloração para lipides. Histiocitos com citoplasma espumoso (células de Touton), ausência de grânulos de birbeck na **microscopia eletrônica**.
- ✓ **Tratamento** – não há, involui entre 1 e 5 anos de idade.

✓ **HISTIOCIOMA ERUPTIVO GENERALIZADO**

- ✓ Vamos ver através de um caso clínico – masculino, branco, 44 anos, quadro há 2 anos com surtos de papulas 2 a 4 de cada vez disseminadas no tronco e membros. DD – erupção monomorfica, papulas hemisféricas avermelhadas e firmes.
- ✓ Eruptivo e generalizado e surgimento súbito. A lesão lembra muito o xantogranuloma juvenil. Não há xantomização.
- ✓ **Histopatologia** – tem aspecto proliferativo mas as células não estão muito xantomizadas.
- ✓ **Histoquímica** - Negativo para proteína S-100, fragmentação de fibras elásticas e pouca gordura. (primeiro negativo para S-100 e não tem célula de touton xantomizada).
- ✓ **Ultramicropscopia** – estruturas vesiculares agrupadas em virgula, chamada comma bodies. São virgulas.
- ✓ **Evolução** – as lesões envolvem espontaneamente. Eruptiva, aparece no corpo todo.
- ✓ **Crterios laboratoriais** – não apresenta grânulos de Birbeck (se tiver é Langerhans).
- ✓ **Etiopatogenia** – desconhecida.
- ✓ **Involução** progressiva com o passar dos anos.

✓ **XANTHOMA DISSEMINATUM**

- ✓ 22 anos, com 17 anos iniciou na axila, depois boca e pálpebras e depois disseminação mais rápida. Boca e pálpebras, quadro dramático e muito característico. Difícil pensar em outra dermatose com aspecto semelhante.
- ✓ Entra no grupo das histiocitoses e não dos xantomas.
- ✓ As lesões são inicialmente amareladas, não elevadas, depois crescem virando papulas e nódulos.
- ✓ **Tratamento** – pode ser com sulfona (dapsona 100mg-dia).
- ✓ Histiocitose não Langerhans, normo-lipidêmica, eventualmente acompanhada de diabetes insipidus (DI) e curso benigno.
- ✓ **Histopatologia** – acúmulo de lipídeos de aspecto vacuolado, células de touton,
- ✓ **Microscopia eletrônica** – vacúolos de gordura.
- ✓ Lipidograma normal – por isso não é xantomatose – dx diferencial mais importante.
- ✓ Não há tratamento, há primeiro um agravamento progressivo, estabilização e finalmente melhora espontânea.

✓ **RETICULO-HISTIOCILOSE SOLITARIO**

- ✓ Pode cair em prova de título. Pequena papula não eruptiva, semelhante a dermatofibroma, sem acometimento de órgãos internos ou associação com neoplasias e outras doenças.
- ✓ Acredita-se que seja fase inicial da reticulo-histiocitose multicêntrica, mas muitas vezes permanece apenas com a lesão inicial. Eventualmente pode até ser mais próximo do xantogranuloma disseminado do que da reticulo-histiocitose.

✓ **RETICULO-HISTIOCILOSE MULTICENTRICA**

- ✓ Lesões papulo-nodulares confluentes, paciente sem acometimento sistêmico, idiopática progressiva e eventualmente tem acometimento cutâneo-articular, costuma desaparecer espontaneamente e sequelas são frequentes após a cura com início insidioso e progressivo.
- ✓ Artrite deformante e mutilante além de quadro disseminado. Há erosões ósseas, principalmente interfalangeanas, muito rara. Menos de 200 casos na literatura.
- ✓ Arranjo linear ao redor das unhas, pode ter papulas ao redor das unhas com sinal do colar de contas.
- ✓ Lesões nodulares dispostas de forma linear ao redor das unhas – **sinal de colar de contas**. Para prova podemos considerar patognômico.

- ✓ **DOENÇA DE ROSAI DORFMAN**
- ✓ Histiocitose do sinus com linfonodopatia maciça.
- ✓ Doença benigna proliferativa de histiócitos, auto-limitada, acomete linfonodos cervicais e outros, tem sintomas sistêmicos. Ocorre na 1ª a 3ª década de vida e 43% tem acometimento extra-nodal e 11% tem acometimento cutâneo, se for acometimento cutâneo puro é muito raro *3% dos casos.
- ✓ **Tem linfadenopatia maciça!**
- ✓ **Ultramicróscopia** – tem corpos em virgula, não há grânulos de Birbeck pq é não Langerhans.
- ✓ Surgimento tardio, acometimento do sinus, linfadenopatia maciça.
- ✓ **Histopatologia** – pode ser dx diferencial com histiocitofibroma.
- ✓ Curso crônico e resolução espontânea.

- ✓ **XANTOMA PAPULOSO**
- ✓ Lesões papulosas planas e amareladas, ocorrem mais frequentemente nas pálpebras, pescoço, tronco e extremidades de indivíduos normolipídicos.

- ✓ **HISTIOCITOSE DE CELULAS INDETERMINADAS**

- ✓ **XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO**

✓ RESUMO – Primariamente cutâneas e usualmente auto-resolutivas

HISTIOCILOSE	IDADE	REGIÕES	ACHADOS
XANTOGRANULOMA JUVENIL	0-2 anos	Couro cabeludo e pescoço > tronco superior > extremidades	Raramente ossos e olhos
HISTIOCILOSE CEFALICA BENIGNA	0-3 anos	Face e pescoço > tronco e extremidades	Geralmente nenhum, resolução espontânea
RETICULOHISTIOCITOMA DE CELULAS GIGANTES	Adultos	Cabeça (lesão única)	Nenhum
HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO	<4 e 20-50 anos	Disseminado (axial)	Resolução espontânea
HISTIOCILOSE DE CELULAS INDETERMINADAS	Qualquer	Disseminada > cabeça e pescoço	Incomum lesões ósseas e viscerais

✓ RESUMO – Primariamente cutâneas frequentemente persistentes e progressivas

HISTIOCILOSE	IDADE	REGIOES	ACHADOS
XANTOMA PAPULOSO-PAPULAS	Qualquer	Generalizado – discretas papulas amareladas e nódulos que poupam relativamente as flexuras	Nenhum
HISTIOCITOMA NODULAR PROGRESSIVO	Qualquer	Generalizado – discretas papulas amareladas e nódulos com envolvimento facial relevante	Pode representar a forma progressiva do xantoma papuloso

✓ RESUMO – Envolvimento sistêmico frequente

HISTIOCILOSE	IDADE	REGIOES	ACHADOS
XANTOGRANULOMA NECROBIOTICO	17-60 anos	Periorbital > resto da face, tronco e extremidades	Paraproteinemia, hepatoesplenomegalia, doença linfoproliferativa
RETICULOHISTIOCITOSE MULTICENTRICA	30-50 anos	Cabeça, mãos, cotovelos, mucosas oral e faríngea	Artrite (destrutiva) , 30% com malignidades
DOENÇA DE ROSAI DORFMAN	10-30 anos	Região malar e pálpebras	Linfadenopatia maciça, febre, hipergamaglobulinemia,

			forma cutânea exclusiva esta se tornando comum
XANTOMA DISSEMINADO	Qualquer	Áreas flexurais a disseminadas > mucosa	Diabetes insipidus

- ✓ IMUNOHISTOQUIMICA DOS HISTIOCITOS
- ✓ De células de Langerhans – S100 e CD1a = positivos. E há outros marcadores para macrófagos e monocitos negativos.
- ✓ De células não-Langerhans – S100 positivo (Rosai-Dorfman e histiocitose de células indeterminadas) e CD1a (histiocitose de células indeterminadas), marcadores de macrófagos e monócitos negativos.
- ✓ CD1a é o mais importante.

*Separar as Langerhans e não-Langerhans, saber as X e não X, agudas, subagudas e crônicas. Tem grânulos de Birbeck nas Langerhans e não tem nas não-Langerhans, decorar esses marcadores. Única histiocitose não Langerhans positiva para CD1a é na histiocitose de células indeterminadas. S100 geralmente é nas Langerhans. Das não Langerhans é positivo na Rosai-Dorfman e Histiocitose de células indeterminadas.