

# APERÇU NOSOLOGIQUE DU SPECTRE DES HISTIOCYTOSES CUTANÉES.

## Plus ça change, plus c'est la même chose

P. QUATRESOOZ (1), T. HERMANNNS-LÊ (2), J.E. ARRESE (3), G.E. PIÉRARD (4)

**RÉSUMÉ :** Tout comme les histiocytes font partie de groupes bien distincts de cellules, les histiocytoses sont l'expression pathologique de quelques lignées phénotypiquement différentes. Les quatre types majeurs dépendent de la distinction entre les monocytes-macrophages mobiles, les dendrocytes dermiques, les cellules de Langerhans et les cellules dites indéterminées. Chacun de ces groupes a une présentation clinique et histologique différente. Le risque d'atteinte interne, le pronostic évolutif et le traitement sont également distincts. Le diagnostic repose essentiellement sur la confrontation anatomo-clinique, et plus particulièrement sur la combinaison des examens histologique, immunohistochimique et ultrastructurel.

### HISTIOCYTE : SINGULIER OU PLURIEL ?

Pendant bien longtemps, toute cellule mononucléée tissulaire ayant une capacité de phagocytose était appelée un histiocyte. Aujourd'hui, son épitaphe a été écrit (1). Le système des phagocytes mononucléés est devenu un groupe hétérogène de cellules ayant une origine commune dans la moëlle, mais exprimant des phénotypes et des fonctions différents. Tel qu'il a été employé à ses origines, le nom d'histiocyte peut faire allusion uniquement aux macrophages tissulaires. D'une façon plus large et actuelle, il comprend autant la série des macrophages mononucléés que la série des cellules dendritiques. Toutes ces cellules ayant peu de différences dans leur aspect microscopique, des profils ultrastructuraux et immunohistochimiques ont été identifiés, ce qui permet leur individualisation (tableau I).

Les histiocytes sont issus de la population CD34+ de la moëlle osseuse qui donne naissance à deux lignées cellulaires principalement fonctionnellement différentes. D'une part, des cellules essentiellement phagocytaires correspondent aux monocytes circulants se différenciant en macro-

NOSOLOGICAL OVERVIEW OF THE SPECTRUM OF CUTANEOUS HISTIOCYTOSES. THE MORE THINGS CHANGE, THE MORE THEY STAY THE SAME

**SUMMARY :** Histiocytes belong to distinct groups of cells. Similarly, histiocytoses represent some pathologic expressions of the various histiocyte lineages recognized by their distinct phenotypes. The recognition of four major histiocytosis types relies on the distinction between monocytes-macrophages, dermal dendrocytes, Langerhans cells and the so-called indeterminate cells. Each of these groups exhibits a distinctive clinical and histological presentation. The risk of internal involvement, the prognosis and therapy are different as well. The diagnostic mainly relies on the clinico-pathologic assessment, and more particularly on the combination of histological, immunohistochemical and ultrastructural examinations.

**KEYWORDS :** *Monocyte - Dendrocyte - Langerhans cell - Macrophage - Histiocytosis*

phages tissulaires. D'autre part, d'autres cellules d'aspect dendritique exercent des fonctions immunologiques telles que la préparation et la présentation d'antigènes, et la stimulation d'autres cellules du système immunitaire. Il s'agit des cellules dendritiques circulantes, des dendrocytes dermiques de type I et II et des cellules de Langerhans (2-5). Des cellules à différenciation incomplète ou modifiées sont dénommées cellules indéterminées (6). En situation expérimentale, il est possible de modifier la différenciation des cellules histiocytaires d'un type à l'autre. Certains histiocytes ont en fait des caractéristiques phénotypiques intermédiaires (7, 8).

La dénomination "système des phagocytes mononucléés" ou "système mononucléaire-phagocytaire" n'indique pas la fonction immunitaire de ces cellules. En revanche, le concept du "système M-PIRE" (Mononuclear-Phagocyte and Immuno Regulatory Effector system) en fait état (9).

TABEAU I. IDENTIFICATION ET DISTINCTION IMMUNOHISTOCHIMIQUE DES HISTIOCYTES

	MAC-387	Facteur XIIIa	S-100	CD1a	CD68	CD34
Macrophages	+	0	0	0	0/++	0
Dendrocytes type I	0/±	+	0	0	0/±	0
Dendrocytes type II	0	0	0	0	0	+
Cellules de Langerhans	0	0	+	+	0	0
Cellules indéterminées	0	0	+	+	0	0

### HISTIOCYTOSES EN PERSPECTIVE

Les histiocytoses constituent un ensemble de maladies dont les présentations cliniques sont très hétérogènes (10, 11). D'un point de vue sémiologique, quelques-unes sont l'expression

(1) Résident spécialiste, (2) Consultant expert clinique, (3) Maître de conférences, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

de lésions monotissulaires, tandis que d'autres sont multisystémiques. Sur un plan évolutif, quelques-unes ont un comportement bénin, d'autres sont agressives, certaines sont auto-résolutives, alors que d'autres encore suivent un décours chronique. Les formes malignes sont exceptionnelles (12, 13). D'un point de vue biologique, les histiocytes sont des accumulations ou des proliférations de divers types de cellules du système M-PIRE. Les histiocytoses cutanées résultent en fait de l'accumulation avec ou sans prolifération du macrophage mobile, du dendrocyte dermique, de la cellule de Langerhans ou de la cellule indéterminée (tableau II).

TABLEAU II. CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE DES HISTIOCYTOSES.

### 1. Histiocytoses langerhansiennes (HL)

#### a) HL disséminées, multi-organes :

- Aiguë : maladie de Letterer-Siwe
- Subaiguë : maladie de Hand-Schüller-Christian

#### b) HL localisées, monotissulaires :

- HL cutanée congénitale (ou néonatale) auto-involutive (maladie de Hashimoto-Pritzker)
- HL cutanée auto-involutive du nourrisson (maladie de Illig-Fanconi)
- HL cutanée non auto-involutive (granulome éosinophilie de la peau; histiocytome solitaire de cellules de Langerhans)
- Granulome éosinophile de l'os
- HL ganglionnaire
- HL pulmonaire

### 2. Histiocytoses à cellules indéterminées

- Histiocytome congénital solitaire à cellules indéterminées
- Histiocytose disséminée à cellules indéterminées cutanée.

### 3. Histiocytoses dendrocytaires

#### a) Xanthomatisées

- Xanthogranulome juvénile et ses variantes
- Xanthome papuleux
- Xanthoma disseminatum
- Xanthomes plans normolipémiques diffus
- Xanthogranulome nécrobiotique

#### b) Non (ou peu) xanthomatisées

- Histiocytose céphalique bénigne
- Histiocytome éruptif généralisé
- Histiocytome nodulaire progressif
- Dermatofibrome et ses variantes
- Réticulohistiocytose :
  - multicentrique avec atteinte viscérale
  - cutanée diffuse sans atteinte viscérale
  - réticulohistiocytome solitaire

### 4. Histiocytoses du macrophage tissulaire

- Histiocytose sinusale avec lymphadénopathies massives (maladie de Destombe-Rosai-Dorfman)

#### Histiocytoses hémophagocytaires sans atypies :

- histiocytose hémophagocytaire primaire ou familiale
- histiocytose hémophagocytaire secondaire ou réactive à des néoplasies ou infections (panniculite histiocytaire cytophagique).

#### Histiocytose mucineuse progressive héréditaire

#### Thésaurismoses histiocytaires :

- xanthomes hyperlipidémiques
- xanthome verruciforme
- histiocytose familiale des mers bleues

- Leucémie monocytaire (M5) ou myélomonocytaire (M4) aiguë ou leucémie myélomonocytaire chronique

- Lymphome histiocytaire vrai (sarcome monocytaire extramédullaire; sarcome histiocytaire).

Parmi les histiocytoses, la distinction la plus importante à faire réside dans l'identification des formes langerhansiennes (anciennement histiocytose X) et non-langerhansiennes (10, 14-16). Un aspect des histiocytoses qui demeure incertain est celui de leur nature néoplasique (16) ou réactionnelle à des stimuli inconnus (17). Jusqu'à présent, le caractère prolifératif et monoclonal n'a pu être démontré que dans certaines histiocytoses langerhansiennes avec affection multi-organique (18-21).

Le sous-groupe des histiocytoses du dendrocyte dermique, qui font partie des histiocytoses non-langerhansiennes, est le plus complexe. L'archétype est le xanthogranulome juvénile (7, 22, 23). D'autres entités voisines n'ont vraisemblablement pas une indépendance nosologique. Chacune d'elles ne serait en réalité qu'une facette d'un spectre clinique et histologique commun avec des expressions cytologiques différentes d'un même type cellulaire. Elles sont peu agressives et habituellement limitées à la peau et aux muqueuses (24-29).

Les différences entre ces maladies tiennent peut-être à de simples variations dans la proportion de certains types morphologiques cellulaires et à leur degré de xanthomisation (28). Ce dernier processus consiste en l'accumulation intracytoplasmique de lipides. Il peut se rencontrer dans le cadre des hyperlipidémies signant un trouble métabolique systémique. Il s'agit alors de types particuliers de xanthomes. Un aspect similaire se retrouve cependant en dehors des troubles métaboliques systémiques. Les lésions font alors partie du groupe des xanthogranulomes et des xanthomes normolipémiques (25, 30).

Une interprétation dynamique devrait être apportée aux différentes catégories cliniques des histiocytoses dendrocytaires sans les considérer comme étant indépendantes (6, 9). Ainsi, le xanthome papuleux serait une forme particulièrement xanthomatisée du xanthogranulome juvénile. L'histiocytome éruptif généralisé serait une forme immature, précurseur d'autres types d'histiocytoses (fig. 1). L'histiocytose céphalique bénigne pourrait représenter une forme locale de l'histiocytome éruptif généralisé (15). Dans ce contexte, le concept globalisateur d'histiocytoses maculo-papuleuses auto-résolutives pourrait inclure l'histiocytose céphalique bénigne, l'histiocytome éruptif généralisé, le xanthogranulome juvénile et le xanthome papuleux (31).

Dans toutes ces affections, les histiocytes ne comportent guère d'atypies nucléo-cytoplasmiques. Ils sont généreusement associés à d'autres cellules inflammatoires (fig. 2). Au cours du temps, de nombreuses lésions ont une



Fig. 1. Histiocytose dendrocytaire profuse (a) visage, (b) poitrine.

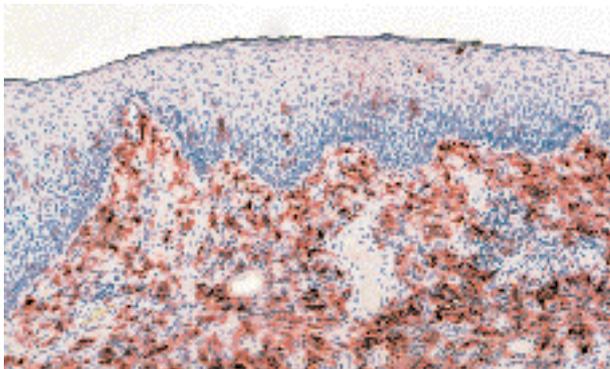


Fig. 2. Xanthogranulome riche en dendrocytes facteur XIIIa positifs (cellules rouges).

tendance à la régression spontanée. Ces collections cellulaires réactives ont cependant parfois un comportement agressif. Le syndrome histiocytique cytophagique est, en fait, un exemple d'une histiocytose plus grave que le lymphome qui est à son origine. Le pronostic des histiocytoses semble être déterminé essentiellement par l'extension de l'atteinte viscérale due à la charge de cellules histocytaires. Parfois aussi, la pathologie histocyttaire est découverte en association avec une infection virale grave (32) qui conditionne le pronostic.

## CONCLUSION

Une meilleure identification du phénotype et des fonctions cellulaires des histiocytes a rendu plus complexe l'interprétation de la biologie de ces cellules. D'une manière qui pourrait sembler paradoxale, la nosologie des pathologies cliniques s'est simplifiée. L'individualisation de cadres cliniques singuliers fait place aujourd'hui à une conceptualisation progressivement mieux fondée sur les propriétés phagocytaires ou immunologiques des macrophages et des cellules dendritiques.

## RÉFÉRENCES

1. Headington JT.— The histiocyte : in memoriam. *Arch Dermatol*, 1986, **122**, 532-533.
2. Arrese Estrada J, Piérard GE.— Factor XIIIa-positive dendrocytes and the dermal microvascular unit. *Dermatologica*, 1990, **180**, 51-53.
3. Moschella SI, Cropley TG.— Mononuclear phagocytic and dendritic cell systems. *J Am Acad Dermatol*, 1990, **22**, 1091-1097.
4. Cerio R.— Dermal dendrocytes and factor XIIIa in normal and pathological skin. *Acta Dermatol Venereol*, 1993, **120**, 53-57.
5. Miller S.— CD34 stem cells and the skin. *Arch Dermatol*, 1994, **130**, 624-626.
6. Boralevi F, Taieb A.— Physiopathologie de l'histiocytose langerhansienne. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, **125**, 856-859.
7. Piérard-Franchimont C, Faza B, Benzarti H, et al.— Phenotypic heterogeneity in the fibroblast-like cells of the dermis. *Giorn Int Dermatol Ped*, 1994, **6**, 7-13.
8. Steinman R, Hoffman L, Pope M.— Maturation and migration of cutaneous dendritic cells. *J Invest Dermatol*, 1995, **105**, S2-S7.
9. Foucar K, Foucar E.— The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system : evolving concepts. *Sem Diagn Pathol*, 1990, **7**, 4-18.
10. Burgdorf WHC, Zelger B.— The non-Langerhans' cell histiocytoses in childhood. *Cutis*, 1996, **58**, 201-207.
11. Veyssier-Belot C, Callot V.— Histiocytosis. *Rev Med Intern*, 1996, **17**, 911-923.
12. Tani M, Ishii N, Kumagai M, et al.— Malignant Langerhans cell tumor. *Br J Dermatol*, 1992, **126**, 398-403.
13. Ben-Ezra JM, Koo CH.— Langerhans' cell histiocytosis and malignancies of the M-PIRE system. *Am J Clin Pathol*, 1993, **99**, 464-471.
14. Jenney M.— Langerhans cell histiocytosis : where do we go from here ? *Lancet*, 1994, **344**, 1717-1718.
15. Ezzine N, Faza B, Kharfi M, et al.— L'histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker : une tumeur cutanée du nourrisson. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 199-200.
16. Hermanns-Lê T, Arrese JE, Pierard GE.— Histiocytose langerhansienne et leucémie monoblastique aiguë LMA 4. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, **125**, 124-126.

17. Woda BA, Sullivan JL.— Reactive histiocytic disorders. *Am J Clin Pathol*, 1993, **99**, 459-463.
18. Piérard GE, Franchimont C, Lapière ChM.— Proliferation of the characteristic histiocyte of histiocytosis X in the skin. *Am J Dermatopathol*, 1982, **4**, 215-221.
19. Willman CL, Busque L, Griffith BB.— Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 154-160.
20. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC.— Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*, 1994, **343**, 767-768.
21. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, et al.— Pulmonary Langerhans cell histiocytosis : molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol*, 2001, **25**, 630-636.
22. Zelger BW, Cerio R.— Xanthogranuloma is the archetype of non-Langerhans cell histiocytoses. *Br J Dermatol*, 2001, **145**, 369-370.
23. Kraus MD, Haley JC, Ruiz R, et al.— “Juvenile” xanthogranuloma : an immunophenotypic study with a reappraisal of histogenesis. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 104-111.
24. Marrogi AJ, Dehner LP, Coffin CM.— Benign cutaneous histiocytic tumors in childhood and adolescence, excluding Langerhans’ cell proliferations. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Dermatopathol*, 1992, **14**, 8-1.
25. Williford PM, White WL, Jorizzo JL, Greer K.— The spectrum of normolipemic plane xanthoma. *Am J Dermatopathol*, 1993, **15**, 572-575.
26. Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, et al.— The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature. *Dermatology*, 1995, **190**, 19-24.
27. Dezfoulian B, Nikkels AF, Piérard-Franchimont C, et al.— Epithelioid cell histiocytoma : a report of two cases. *Dermatology*, 1995, **190**, 349-350.
28. Zelger BWH, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R.— Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol*, 1996, **1**, 490-504.
29. Coldiron B, Cruz PD Jr, Freeman RG.— Benign non-X histiocytosis : a unique case bridging several of the non-X histiocytosis syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 1988, **1**, 282-289.
30. Bork K, Gabbert H, Knop J.— Fat-storing hamartoma of dermal dendrocytes. *Arch Dermatol*, 1990, **126**, 794-796.
31. Gianotti R, Alessi E, Caputo R.— Benign cephalic histiocytosis : distinct entity or a part of a wide spectrum of histiocytic proliferative disorders of children ? *Am J Dermatol*, 1993, **15**, 315-319.
32. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Lapière ChM.— Histiocytes bleus et myosphéroulose chez un patient séropositif pour le VIH. *Ann Dermatol Veneréol*, 1988, **115**, 1161-1162.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.