



Classification histologique et altérations moléculaires des histiocytoses

Jean-François Emile^{1,2}, Frédéric Charlotte³, Catherine Chassagne-Clement⁴, Marie-Christine Copin⁵, Sylvie Fraitag⁶, Karima Mokhtari³, Anne Moreau⁷

Disponible sur internet le :
4 mars 2016

1. EA4340 « Biomarqueurs en cancérologie et 7 onco-hématologie », université de Versailles, université Paris-Saclay, 78035 Versailles, France
2. AP-HP, service de pathologie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne, France
3. AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, service de pathologie, 75013 Paris, France
4. Centre Léon-Bérard, service de pathologie, 69373 Lyon, France
5. CHU de Lille, service de pathologie, 59037 Lille, France
6. AP-HP, hôpital Necker, service de pathologie, 75015 Paris, France
7. Hôpital Ambroise-Paré, service de pathologie, 44000 Nantes, France

Correspondance :

Jean-François Emile, AP-HP, service de pathologie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne, France.
jean-francois.emile@uvsq.fr

Résumé

Les histiocytoses sont des maladies rares et de nature très hétérogène n'ayant en commun que l'histologie avec une accumulation d'histiocytes. Elles peuvent être d'origine héréditaire ou sporadique et liées notamment à l'accumulation de matériel endo- ou exogène dans les macrophages ou à l'activation des macrophages. Des découvertes récentes ont permis de démontrer la nature tumorale de certaines histiocytoses jusqu'à présent considérées comme idiopathiques ou inflammatoires, telles que les histiocytoses à cellules de Langerhans ou les maladies d'Erdheim-Chester. Cette revue aborde la classification générale des histiocytoses, puis précise les critères diagnostiques et les altérations moléculaires des histiocytoses idiopathiques et tumorales.

Summary

Histiocytoses: General classification and molecular criteria

Histiocytoses are rare and heterogeneous disease sharing histology, characterized by accumulation of histiocytes. They may be inherited or sporadic, and related to the accumulation of endo- or exogenous material in macrophages or to macrophage activation. Recent discoveries have shown that some histiocytoses, such as Langerhans cell histiocytosis or Erdheim-Chester disease, previously considered as idiopathic or inflammatory were clonal myeloid proliferations. This review presents the general classification of histiocytoses, and describes diagnostic and molecular criteria of idiopathic histiocytoses and histiocytic neoplasms.

Les histiocytoses sont des maladies caractérisées par une accumulation d'histiocytes. Leurs étiologies sont nombreuses et tous les organes peuvent être touchés. De plus, cette définition histologique concerne des cellules dont la morphologie est elle-même très variable. Le terme d'histiocytose regroupe donc un grand nombre d'entités. Cette revue présente rapidement toutes les histiocytoses en fonction de leurs étiologies et se limitera ensuite aux formes idiopathiques ou tumorales dont nous détaillerons les critères diagnostiques et les caractéristiques histologiques et moléculaires.

Origine cellulaire des histiocytoses : macrophages et cellules dendritiques (CD)

Les histiocytes normaux correspondent à 2 types cellulaires définis par des fonctions distinctes : les macrophages et les cellules dendritiques. La principale fonction des macrophages est de phagocyter et digérer tous les déchets organiques ou inorganiques présents dans les tissus, alors que celle des CD est d'initier la réponse immunitaire T-dépendante en présentant les déterminants antigéniques associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II [1,2]. Toutefois, les fonctions de chaque type cellulaire ne sont pas exclusives, en effet, les macrophages peuvent également présenter des polypeptides aux lymphocytes T et les CD doivent phagocyter et digérer les protéines antigéniques avant de les présenter aux lymphocytes. Ces deux types cellulaires sont d'origine hématopoïétique et peuvent être obtenus in vitro par la différenciation de

monocytes sanguins CD14+ ou de cellules médullaires CD34+. Enfin, ces 2 types cellulaires partagent des aspects morphologiques et des caractéristiques phénotypiques. Ainsi, ces cellules expriment habituellement CD45, CD4 et CD68 dans les tissus humains. Les macrophages expriment de plus le lysozyme. Les CD expriment, par ailleurs, la protéine S100 pour les cellules inter-digitées ganglionnaires et le facteur XIIIa pour les CD dermiques. Enfin, les cellules de Langerhans constituent une forme particulière de CD localisées aux épithéliums malpighiens et respiratoires et expriment le CD1a et la langerine (CD207). Toutes les tumeurs sont classées en fonction des cellules dont elles dérivent. Par assimilation, les histiocytoses, bien que parfois de nature réactionnelle, sont habituellement classées ainsi mais la proximité des lignages des macrophages et des CD explique la difficulté à associer certaines histiocytoses à une lignée ou l'autre.

Classification générale des histiocytoses

L'accumulation des histiocytes pourra être subdivisée en fonction de ce que ces cellules ont phagocyté et/ou accumulé (figure 1).

Le matériel exogène peut être d'origine prothétique ou bactérienne. Les déficits sur la voie de l'interféron gamma indispensable à la transformation des macrophages en cellules épithélioïdes peuvent causer des infections graves à mycobactéries [3]. Lorsque le déficit est complet, les macrophages ne peuvent pas se différencier et deviennent de véritables « boîtes

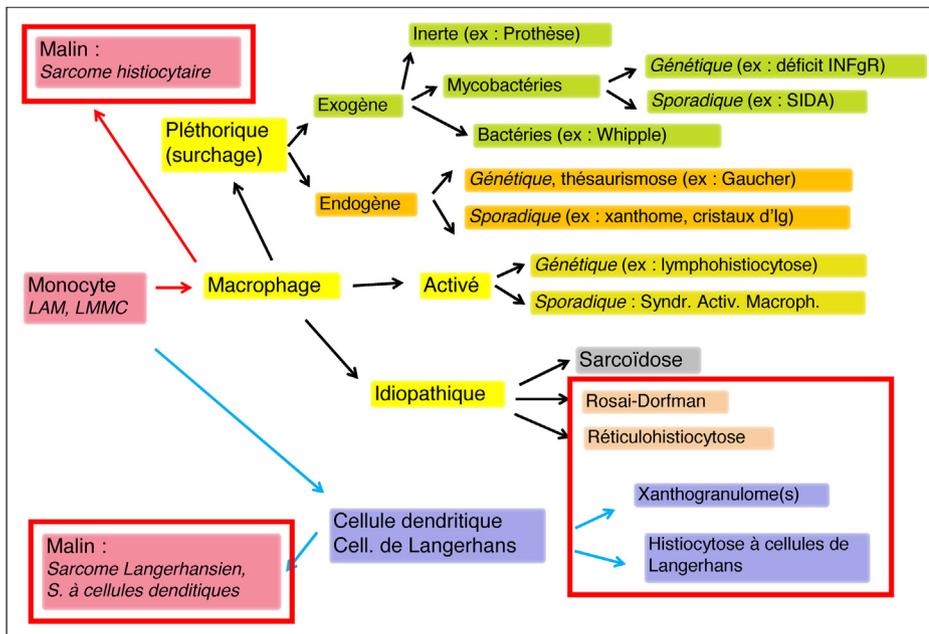


FIGURE 1
Classification des histiocytoses en fonction de leurs étiologies et cellules d'origine

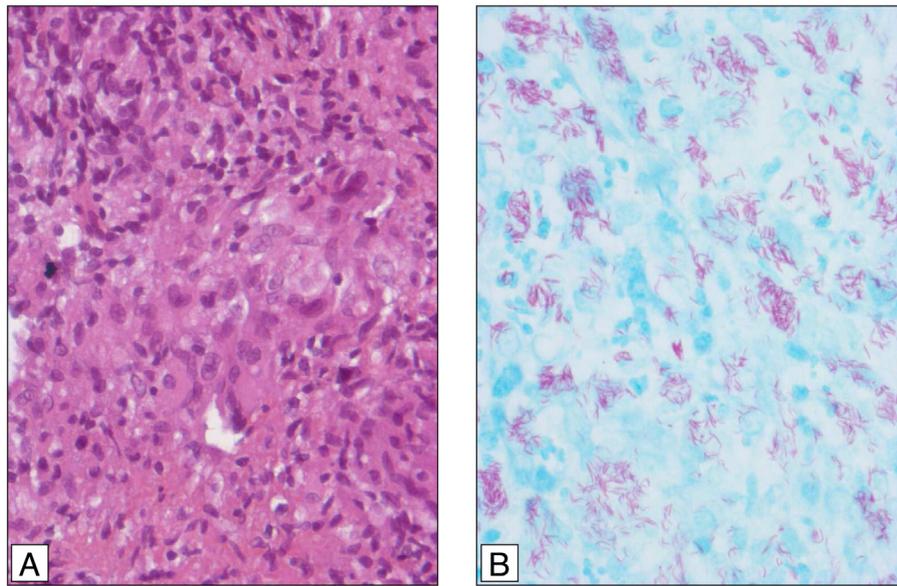


FIGURE 2

Histiocytose infectieuse

Accumulation d'histiocytes sur une biopsie colique d'un patient âgé sans immunodépression connue (A). La coloration de Ziehl révèle de nombreuses mycobactéries (B).

de culture de mycobactéries ». L'histologie est alors de type lépromateux (figure 2), riche en cellules de Virchow. D'autres micro-organismes peuvent s'accumuler dans les histiocytes, comme par exemple lors de la maladie de Whipple [4].

Il peut s'agir d'un matériel d'origine endogène comme des lipides dans les xanthomes cutanés normo- ou hyperlipidémiques. Certaines histiocytoses sont associées à des gammopathies monoclonales avec accumulation de cristaux d'immunoglobulines dans le cytoplasme des macrophages dans certains cas [5]. Des déficits génétiques constitutionnels en enzymes lysosomiales peuvent générer l'accumulation de substances dans le cytoplasme des histiocytes. Ces déficits qui se manifestent généralement précocement peuvent parfois être découverts à l'âge adulte comme c'est le cas pour la maladie de Gaucher [6].

L'activation macrophagique est une autre cause d'histiocytose. Cette activation peut ici encore être d'origine soit sporadique (secondaire à un processus tumoral tel un lymphome T ou un processus infectieux), soit génétique. Ces formes génétiques sont dues à un dysfonctionnement des granules cytotoxiques des lymphocytes (lymphohistiocytose, syndromes de Griscelli et de Chediak-Higashi) [7].

Certaines histiocytoses restent cependant à l'heure actuelle non rattachées à une étiologie ; ces histiocytoses idiopathiques ou tumorales sont abordées dans les chapitres suivants. Nous y discuterons également des histiocytoses manifestement malignes. À noter que la sarcoïdose et d'autres pathologies granulomateuses (telle la maladie de Crohn) comportent une accumulation d'histiocytes dont l'étiologie est actuellement

inconnue. Toutefois, ces maladies présentent d'autres caractéristiques qui permettent de les différencier et ne seront pas abordées dans ce qui suit. Enfin, il est à souligner qu'au cours de certaines proliférations monocytaires leucémiques à présentation leucémique aiguës ou chroniques, les monocytes peuvent se différencier localement et donner des lésions histologiques d'histiocytose parfois inaugurales.

Les principales histiocytoses idiopathiques ou tumorales

Histiocytose à cellules de Langerhans (LCH)

La LCH est une maladie rare avec des manifestations cliniques très variées pouvant survenir à tout âge (voir articles suivants). Elle regroupe plusieurs syndromes, intitulés maladie de Hand-Schuller-Christian, maladie Letterer-Siwe, granulome éosinophile, maladie de Hashimoto-Pritzker, préalablement réunis sous le terme d'histiocytose X. La mise en évidence au sein de ces histiocytes de granules de Birbeck a permis d'établir que ce « X » correspondait à des cellules de Langerhans [8].

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique qui met en évidence une accumulation d'histiocytes exprimant le CD1a (figure 3) détectable par immunohistochimie sur prélèvement fixés et inclus en paraffine [9]. Ces histiocytes expriment également le plus souvent la Langerine [CD207]), dont l'utilisation systématique est également recommandée par certains et la protéine S100. Les analyses en microscopie électronique ne sont plus réalisées en routine, mais permettaient, avant le développement de l'immunohistochimie, de révéler les granules de Birbeck.

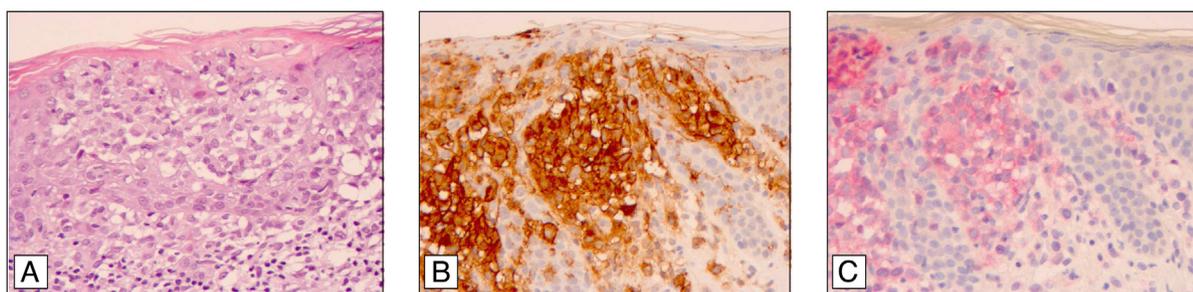


FIGURE 3

Biopsie cutanée avec infiltration par une histiocytose à cellules de Langerhans. Coloration à l'HES (A&B) et immunohistochimie avec le CD1A (C) et un anticorps spécifique de la mutation p.V600E de *BRAF* (D)

Les localisations sont ubiquitaires. Dans les localisations ganglionnaires, le diagnostic différentiel avec une lymphadénite dermatopathique peut être difficile et il est recommandé de ne pas biopsier dans des territoires de drainage de dermatose. Enfin, les xanthogranulomes juvéniles ou certaines lésions inflammatoires peuvent être particulièrement riches en cellules de Langerhans et poser des problèmes de diagnostic différentiel histologique avec la LCH (figure 4).

Des formes particulières de LCH se manifestent par des nodules ou masses cutanées uniques.

Des associations parfois inaugurales à des maladies de Hodgkin [10], des lymphomes folliculaires [11] ou des leucémies myéloïdes ont été rapportées. Dans cette dernière situation, il est important de s'assurer que la LCH n'est pas une manifestation inaugurale de cette leucémie [12].

L'histiocytose à cellules indéterminées qui se manifeste par des infiltrats cutanés d'histiocytes CD1a+/CD207– serait pour certains auteurs une entité distincte de la LCH [13]. Il n'y a toutefois pas de symptomatologie distincte et l'expression d'un seul antigène pourrait être considérée comme insuffisante pour définir une entité aussi rare.

Maladie d'Erdheim-Chester (ECD)

Il s'agit d'une histiocytose non-Langerhansienne qui, comme la LCH, peut être multisystémique. L'histologie est nécessaire au diagnostic d'ECD, mais n'est pas spécifique [14]. Les sites biopsiés sont le plus souvent péri-rénaux ou osseux et plus rarement cutanés (xanthelasma), péri-aortiques ou intra-cérébraux. Les histiocytes de l'infiltrat lésionnel ont souvent un cytoplasme spumeux. Ils expriment le CD68 et le CD163, mais pas le CD1a.

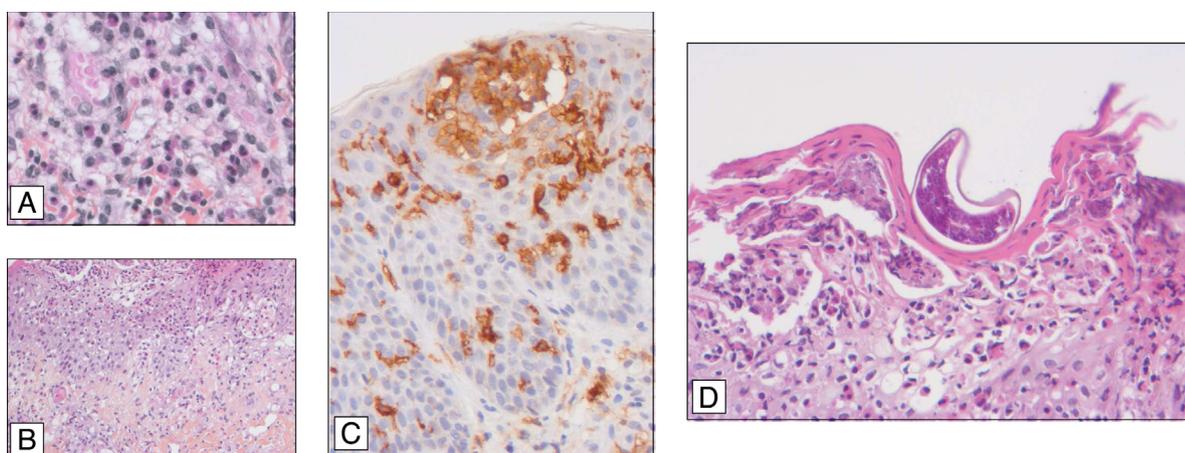


FIGURE 4

Scabiose

Cette biopsie cutanée chez un nourrisson avait initialement évoqué une histiocytose à cellules de Langerhans avec infiltration par des histiocyte CD1a+ et des polynucléaires éosinophiles (A : HES ; B : immunohistochimie avec CD1a). Une gale a pu être mise en évidence sur l'un des niveaux de coupes (C).

TABLEAU I
Les principales formes d'histiocytose non Langerhansienne cutanéomuqueuses

	Âge, sexe	Localisation	Évolution Association	Lésions cutanées	Microscopie
Lésions cutanées isolées					
Xanthogranulome de type juvénile (XGJ)	Enfant > adulte, M > F	Partie supérieure du corps	Régression spontanée	1 à 4 nodule(s)	H, Xanth, Touton
Xanthome papuleux	Adolescent et adulte M > F	Tronc et extrémités	Normolipidémique	Nodule unique	Xanth Facteur XIII neg
Reticulohistiocytome	Adulte jeune, M > F	Tout le corps		Nodule unique Petite taille (5 mm)	Epith
Lésions cutanées ou cutanéomuqueuses multiples ou diffuses					
H céphalique bénigne	1 à 2 ans	Tête et cou	Régression spontanée	Macules et papules	H, Fus, Touton
H éruptive généralisée	Adulte jeune	Partie supérieure du corps	Régression, récurrence par poussées, rares progression en XD, XGM ou HNP	Papule rougeâtres, symétriques	H
Xanthoma disseminatum	Adulte jeune	Plis cutanés, muqueuses (±viscères)	Signes généraux, hypertrigly, DI, régression lente ou progression	Plaques et nodules	H, Xanth
Reticulohistiocytose multicentrique	Adulte jeune, F > M	Cutanéomuqueux + arthrite	Évolution chronique, arthrite destructrice	Papules et nodules 2 cm	Onco, Xanth, PAS+
H nodulaire progressive	Tous	Tête et cou, tronc	Progression, défigurant	Nodules jusqu'à 5 cm	H, Fus, Xanth, Touton

D'après [15,16].

H : histiocytes ; Xanth : histiocytes xanthomisés ; Spum : histiocytes spumeux ; Onco : histiocytes oncocytaire ; Epith : histiocytes épithélioïde (et cytoplasme en verre dépoli) ; Fus : cellules fusiformes ; Touton : cellules de Touton.

L'expression de la protéine S100 et du facteur XIIIa est variable. Ils sont associés à des remaniements fibreux.

L'aspect histologique pouvant être similaire à celui d'un xanthogranulome de type juvénile ou d'un xanthome hyperlipidémique, les hypothèses diagnostiques devront être discutées en fonction du contexte clinique. Il existe aussi souvent des remaniements fibreux.

L'analyse moléculaire (cf. infra) peut permettre de confirmer le diagnostic de LCH ou de ECD en cas de mutation de *BRAF*.

Les manifestations cliniques de LCH et ECD sont détaillées dans les autres articles de ce numéro.

Histiocytoses non Langerhansienne cutanéomuqueuses (HnLCM)

Plusieurs types ou sous-type d'histiocytoses non-langerhansienne sont de localisation cutanée ou muqueuse, qui peuvent se manifester par des nodules uniques ou multiples. Les plus fréquentes sont les xanthogranulomes de type juvénile (XGJ). Le XGJ est le plus souvent un nodule cutané unique survenant chez l'enfant, avec une prédominance masculine. L'infiltrat histiocytaire est dermique, sans épidermotropisme. Ces cellules expriment de façon quasi-constante le facteur XIIIa. En

revanche, le xanthome papuleux et le réticulohistiocytome cutané qui n'expriment pas le facteur XIIIa seraient d'origine plutôt macrophagique.

Les histiocytoses à manifestations cutanées (ou principalement cutanées) sont présentées dans le [tableau I](#). Le diagnostic repose toujours sur la confrontation de l'histologie et de la clinique. Histologiquement, il existe une accumulation d'histiocytes mono- ou multi-nucléés, de forme arrondie ou étoilée. Leur cytoplasme peut être spumeux, « en verre dépoli », ou éosinophile sans autre particularité. Le stroma tumoral contient habituellement d'autres leucocytes (lymphocytes, éosinophiles, neutrophiles...) et peut parfois être fibreux. Ces histiocytes expriment constamment au moins un et le plus souvent tous les marqueurs macrophagiques (CD68, CD163 et CD4) ([figure 5](#)) et mais n'expriment jamais le CD1a. L'expression de la protéine S100 est variable.

L'histiocytose céphalique bénigne est une forme spontanément régressive du jeune enfant. Les 4 autres formes disséminées de HnLCM peuvent être regroupées en histiocytose éruptive généralisée, xanthoma disséminatum, réticulohistiocytose multicentrique et histiocytose nodulaire progressive. Ces différentes entités sont rares ou extrêmement rares. Les particularités cliniques et histologiques de ces entités sont résumées dans

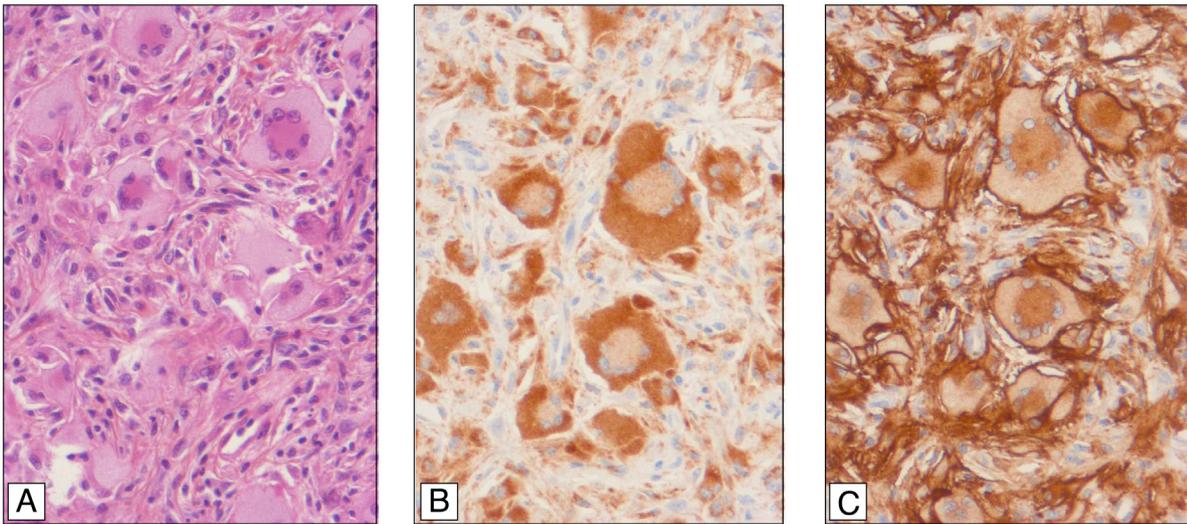


FIGURE 5

Xanthogranulome

Dans ce xanthogranulome cutané de type juvénile (A : coloration à l'HES), les cellules de Touton (multinucléées) sont positives pour le CD68 (B) et le CD163 (C), mais avec des patrons d'expression différents à l'échelle subcellulaire.

le *tableau 1*. Le xanthogranulome nécrobiotique qui se manifeste par de larges plaques jaunâtres bilatérales et symétriques de la face et parfois du tronc et des membres, survenant dans un contexte quasi-constant de gammopathie monoclonale n'y figure pas ; de même que la nécrobiose lipéidique.

La maladie de Rosai-Dorfman (RDD)

L'histiocytose de Rosai-Dorfman a été décrite par P. Destombes en 1965 [17]. Dans sa forme classique, elle se manifeste par un volumineux ganglion ou plusieurs volumineux ganglions cervicaux chez un adolescent ou un adulte jeune. L'histologie est caractéristique, avec infiltration des sinus ganglionnaires par des histiocytes mono- ou multinucléés, dont le cytoplasme est souvent chargé de lipides. Il existe de fréquentes lésions

d'empériplèse de cellules sanguines (aspect de vacuoles englobant des lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires ou hématies (*figure 6*). Ces histiocytes expriment généralement CD68 et la protéine S100 mais pas le CD1a.

D'autres localisations sont également décrites comme la peau, les sinus de la face, l'os ou les méninges [18], et il existe d'exceptionnelles formes disséminées. Le RDD semble correspondre à l'expression histologique de plusieurs maladies distinctes. En effet, il existe des formes génétiques liées à une mutation du gène *SLC29A3* codant pour le transporteur de nucléoside hENT3 [19]. D'autres formes génétiques sont associées aux syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns dus à un défaut d'apoptose des lymphocytes T activés par mutation du gène codant pour FAS (CD95) [20]. Dans ce dernier cas, la

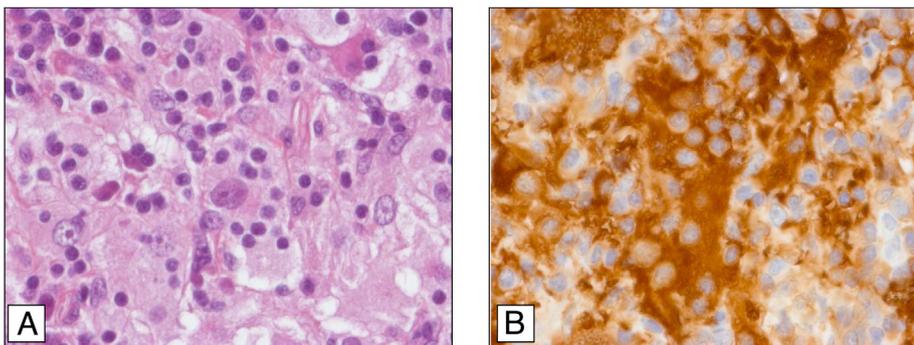


FIGURE 6

Maladie de Rosai-Dorfman ganglionnaire Infiltration des sinus du ganglion lymphatique par des grands histiocytes avec des lésions d'empériplèse (flèches). HES (A) et immunohistochimie avec protéine S100 (B).

pénétrance est incomplète avec 41 % des patients touchés [20]. Enfin, le diagnostic différentiel avec un syndrome IgG4 est parfois difficile, voire impossible selon les critères histologiques actuels [21]. À noter que la protéine S100 est un marqueur peu spécifique pouvant être exprimé par de nombreux types cellulaires et que des lésions d'empériolèse peuvent être observées dans d'autres histiocytoses.

Les histiocytoses malignes (HM)

Les proliférations malignes histiocytaires ou à cellules dendritiques sont extrêmement rares. Elles rassemblent les sarcomes histiocytaires, les sarcomes à cellules dendritiques inter-digitées et les sarcomes à cellules de Langerhans. Ces entités sont principalement définies sur des caractéristiques phénotypiques. Les HM doivent être distinguées des sarcomes myéloïdes, qui sont des localisations tissulaires de leucémies aiguës myéloïdes, et des sarcomes à cellules folliculaires dendritiques, qui sont de lignage très distinct et probablement d'origine stromale.

Certaines HM surviennent dans le contexte d'une autre hémopathie, tel un lymphome [22], une leucémie aiguë [23], une leucémie à tricholeucocytes [24] ou même une histiocytose [25]. La plupart de ces cas correspondent probablement à des transformations anaplasiques et hautement malignes de ces hémopathies. En faveur de leur caractère secondaire, des HM survenant à la suite d'un lymphome folliculaire présentent une translocation t(14;18) et/ou un réarrangements des gènes d'immunoglobulines [22].

Les HM primitives expriment des marqueurs histiocytaires (CD4, CD68, CD163, lysozyme) et sont en règle négatives pour les marqueurs lymphocytaires B ou T. Selon la classification OMS 2008, l'expression de CD1a et de la Langerine (CD207) permet de les classer en sarcome à cellules de Langerhans, alors que les cas négatifs pour ces 2 marqueurs sont classés en sarcome à cellules dendritiques interdigitées s'ils expriment fortement la protéine S100 et en sarcome histiocytaire dans le cas contraire. La distinction de ces 3 entités rarissimes sur la base de quelques anticorps est discutable, ce d'autant les marquages sont parfois hétérogène entre biopsie et pièce opératoire [26]. Il sera probablement plus intéressant d'intégrer aux futures classifications les caractéristiques cliniques, telles les HM primitives cérébrales et moléculaires de ces tumeurs. De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle de critères histologiques précis pour établir la malignité. Ainsi, dans les histiocytoses à cellules de Langerhans, la nécrose tumorale est fréquente et l'activité mitotique est parfois élevée ; ces critères classiques ne permettent donc pas à eux seuls le diagnostic de malignité. En pratique, le diagnostic de malignité ne peut être établi que dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire.

Aspects moléculaires (voie MAPkinase) et discussion sur les futures classifications

La présence de mutations activatrices de *BRAF* a été rapportée en 2010 dans les LCH [27]. Cette mutation clonale d'un

proto-oncogène permet d'établir définitivement la nature tumorale de cette entité jusqu'à récemment encore considérée comme de nature probablement réactionnelle ou inflammatoire par beaucoup d'auteurs.

Cette mutation p.V600E de *BRAF* est présente dans plus de la moitié des LCH et des ECD [28] mais pas dans les autres histiocytoses [29]. Le rôle capital de l'activation de la voie de signalisation cellulaire des MAPkinases a depuis été confirmé par la mise en évidence de mutations activatrices concernant d'autres gènes de cette voie. Dans les LCH, c'est le gène *MAP2K1*, codant pour la protéine MEK1 activée en aval de *BRAF*, qui est le plus souvent touché [30,31]. Dans les ECD, les mutations activatrices peuvent également toucher les protéines activées en amont de *BRAF*, telles *KRAS* ou *NRAS* [32]. Enfin, quelques mutations de *ARAF* (agissant probablement en parallèle de *BRAF*) ont également été rapportées [33].

Les mutations peuvent généralement être mises en évidence sur des biopsies fixées en formol et incluses en paraffine, mais des échecs peuvent survenir sur des prélèvements petits, anciens, mal fixés et/ou décalcifiés [29]. La mise en évidence de cette mutation est toutefois plus délicate que dans le mélanome et nécessite une interaction étroite entre les histopathologistes, et les pathologistes moléculaires, ainsi que parfois le recours à des techniques très sensibles [32].

Comme dans toutes les tumeurs, il existe dans les LCH plusieurs mutations somatiques dont certaines dites spectatrices (*bystander*), mais il semble que le nombre total de mutation est globalement faible [31]. Nous avons mis en évidence des mutations activatrices du gène *PIK3CA*, impliqué dans une autre voie de signalisation, dans les ECD [32] et plus rarement dans les LCH [34]. Enfin, les histiocytoses malignes peuvent également contenir des mutations activatrices de *BRAF* [24,35] ou de *NRAS* (J.-F. Emile, non publié).

Ces données moléculaires incitent à rapprocher la maladie Erdheim-Chester de l'histiocytose à cellules de Langerhans et à les éloigner des autres histiocytoses non Langerhansiennes. Cette hypothèse est confortée par le fait qu'environ 20 % des patients atteints de maladie d'Erdheim-Chester présentent également une histiocytose à cellules de Langerhans [36].

Conclusion

En 1987, l'*Histiocyte Society* a recommandé de classer les histiocytoses selon la dichotomie langerhansienne ou non, ainsi qu'en fonction de leur malignité [37]. Ces principes de classification sont également utilisés par l'OMS 2008 et sont donc actuellement la référence. Toutefois, beaucoup de choses ont changé au cours des 25 dernières années, avec notamment de nouveaux outils pour le diagnostic (immunohistochimie et analyses moléculaires sur tissus fixés et inclus en paraffine) ou la recherche (modèles murins ou canins, séquençage massif), des connaissances sur les cellules d'origine myéloïde, des données épidémiologiques, ainsi bien sur

que de nouvelles thérapeutiques qui seront détaillées dans les articles suivants. Certaines histiocytoses considérées comme inflammatoires ou idiopathiques, telles LCH et ECD, sont incontestablement devenues des proliférations clonales d'origine myéloïde liées à une activation constitutive de proto-oncogènes de la voie des MAPkinases. Il est probable que la dichotomie (Langerhans ou non) ayant résulté de la découverte des granules de Birbeck sera modulée par le rapprochement des LCH des ECD et de quelques HM. D'autres

HM seront considérées comme secondaires à des proliférations myéloïdes ou lymphoïdes. Enfin, la RDD semble ne plus être une maladie, mais la manifestation histologique de plusieurs maladies dont certaines sont génétiques, et d'autres sporadiques, ganglionnaire ou extra-ganglionnaires.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Lavin Y, Merad M. Macrophages: gatekeepers of tissue integrity. *Cancer Immunol Res* 2013;1(4):201-9.
- [2] Collin M, McGovern N, Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology* 2013;140:22-30.
- [3] Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, Novelli V, Ben-Smith A, Baretto R, et al. Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway. *Int J Exp Pathol* 2002;83(1):1-20.
- [4] Compain C1, Sacre K, Puéchal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(6):324-30.
- [5] Dogan S1, Barnes L, Cruz-Vetran WP. Crystal-storing histiocytosis: report of a case, review of the literature (80 cases) and a proposed classification. *Head Neck Pathol* 2012;6(1):111-20.
- [6] Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisnovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: results from a randomized, double-blind, multinational, phase 3 study. *Am J Hematol* 2013;88(3):166-71.
- [7] Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, Burgess A, Nehme N, Ménasché G, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010;235(1):10-23.
- [8] Basset F, Escaig J, Le Crom M. A cytoplasmic membranous complex in histiocytosis X. *Cancer* 1972;29(5):1380-6.
- [9] Emile JF, Wechsler J, Brousse N, Boulland ML, Cologon R, Fraïtag S, et al. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples. *Am J Surg Pathol* 1995;19(6):636-41.
- [10] Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993;71(3):865-73.
- [11] West DS, Dogan A, Quint PS, Tricker-Klar ML, Porcher JC, Ketterling RP, et al. Clonally related follicular lymphomas and Langerhans cell neoplasms: expanding the spectrum of transdifferentiation. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7):978-86.
- [12] Canioni D, Fraïtag S, Thomas C, Valensi F, Griscelli C, Brousse N. Skin lesions revealing neonatal acute leukemias with monocytic differentiation. A report of 3 cases. *J Cutan Pathol* 1996;23(3):254-8.
- [13] Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, Weiss LM. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008;32(12):1868-76.
- [14] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124(4):483-92.
- [15] Stinco G, Patriarca M, Di Loreto C, Patrone P. A histiocytic disorder that does not easily fit into the classification of the juvenile xantho-granuloma family. *Int J Dermatol* 2013;52(7):849-55.
- [16] Hilker O, Kovneristy A, Varga R, Neubert T, Wesselmann U, Flaig MJ, et al. Progressive nodular histiocytosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(4):301-7.
- [17] Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles or Mali (4 cases). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1965;58:1169-75.
- [18] Demicco EG, Rosenberg AE, Björnsson J, Rybak LD, Unni KK, Nielsen GP. Primary Rosai-Dorfman disease of bone: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1324-33.
- [19] Bolze A, Abhyankar A, Grant AV, Patel B, Yadav R, Byun M, et al. A mild form of SLC29A3 disorder: a frameshift deletion leads to the paradoxical translation of an otherwise noncoding mRNA splice variant. *PLoS One* 2012;7(1):e29708.
- [20] Maric I, Pittaluga S, Dale JK, Niemela JE, Delsol G, Diment J, et al. Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005;29(7):903-11.
- [21] Menon MP, Evbuomwan MO, Rosai J, Jaffe ES, Pittaluga S. A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? *Histopathology* 2014;64(3):455-9.
- [22] Feldman AL, Arber DA, Pittaluga S, Martinez A, Burke JS, Raffeld M, et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone. *Blood* 2008;111(12):5433-9.
- [23] Kumar R, Khan SP, Joshi DD, Shaw GR, Ketterling RP, Feldman AL. Pediatric histiocytic sarcoma clonally related to precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia with homozygous deletion of CDKN2A encoding p16INK4A. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(2):307-10.
- [24] Michonneau D, Kaltenbach S, Derriex C, Trinquand A, Brouzes C, Gibault L, et al. BRAFV600E mutation in a histiocytic sarcoma arising from hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(35):e117-21.
- [25] Llamas-Velasco M, Cannata J, Dominguez I, García-Noblejas A, Aragües M, Fraga J, et al. Coexistence of Langerhans cell histiocytosis. Rosai-Dorfman disease and splenic lymphoma with fatal outcome after rapid development of histiocytic sarcoma of the liver. *J Cutan Pathol* 2012;39(12):1125-30.
- [26] Johnson RL, Boisot S, Ball ED, Wang HY. A case of interdigitating dendritic cell sarcoma/histiocytic sarcoma - a diagnostic pitfall. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;7(1):378-85.
- [27] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919-23.
- [28] Emile JF, Charlotte F, Amoura Z, Haroche J. BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31(3):398.
- [29] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, Von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120(13):2700-3.
- [30] Brown NA, Furtado LV, Betz BL, Kiel MJ, Weigelin HC, Lim MS, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF

- V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;124:1655-8.
- [31] Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood* 2014;124(19):3007-15.
- [32] Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Hyman DM, et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124(19):3016-9.
- [33] Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, van Halteren AG, van den Bos C, Bovée JV, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;123:3152-5.
- [34] Héritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N, Pothin Y, Pacquement H, Peuchmaur M, et al. Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;125(15):2448-9.
- [35] Idbaih A, Mokhtari K, Emile JF, Galanaud D, Belaid H, de Bernard S, et al. Dramatic response of a BRAF V600E-mutated primary CNS histiocytic sarcoma to vemurafenib. *Neurology* 2014;83(16):1478-80.
- [36] Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Néel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood* 2014;124(7):1119-26.
- [37] Writing group of the histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;329(i):208-9.