



FACULTAD DE
MEDICINA UNIVERSIDAD
DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Sistema Fagocítico Mononuclear: Descripción y Papel en
la Patología Clínica**

Mononuclear Phagocytic System: Description and
Involment

Autor: Adrián Villar Naredo

Director: Dr. Iñigo Casafont Parra

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

ÍNDICE	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
1.1 TIPOS DE CÉLULAS DEL SFM.....	4
1.1.1 CÉLULAS PRECURSORAS.....	4
1.1.2 MONOCITOS:.....	5
1.1.3 CÉLULAS DENDRÍTICAS	6
1.1.4 MACRÓFAGOS.....	7
1.2 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL SFM.....	9
1.2.1 ENFERMEDADES DE LOS MONOCITOS.....	9
1.2.2 ENFERMEDADES DE LOS HISTIOCITOS	11
2 . OBJETIVOS.....	13
3 . MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
4 . RESULTADOS.....	14
4.1 GENERALIDADES.....	14
4.2 PATOFISIOLOGÍA	14
4.3 ESPECTRO CLÍNICO	15
4.3.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS:	15
4.3.2 PACIENTE ADULTO	16
4.4 DIAGNÓSTICO	17
4.5 MANEJO Y TRATAMIENTO	19
4.5.1 Pacientes pediátricos.....	19
4.5.2 PACIENTES ADULTOS	20
5 . CONCLUSIONES	21
6 . BIBLIOGRAFIA	22

RESUMEN

El Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM), antes conocido como sistema reticuloendotelial conforma un sistema que abarca múltiples grupos celulares distintos como son los monocitos, las células dendríticas y los macrófagos. Este sistema en condiciones normales forma parte de los mecanismos de defensa del organismo.

En este trabajo haremos una revisión sistemática de las enfermedades que se producen por las alteraciones del funcionamiento normal de este sistema, usando la Histiocitosis de Células de Langerhans como paradigma debido a su prevalencia, el rango de edades de aparición y la gran variedad de sintomatología, explorando los métodos diagnósticos y el manejo y tratamiento de esta.

ABSTRACT

The Mononuclear Phagocytic System (MPS), earlier known as reticulo-endothelial is a system conformed by a number of different cells, including monocytes, dendritic cells and macrophages. When in standard conditions it works as a part of the defense systems.

In this review we are going to do a systematic revision of the MPS-related diseases caused by it's malfunctions, using the Langerhan's Cells Histiocytosis as a paradigm based on it's prevalence, the wide rango of ages at which it appears and the huge variety of signs and symptoms, exploring the diagnostic methods and it's management and treatment.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM), abarca un vasto número de células con una función crucial en la defensa y los procesos inflamatorios del organismo, suponiendo parte de las conocidas como respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa, o patógeno específica. Estas células se pueden resumir en monocitos, células dendríticas y macrófagos, estos últimos incluyendo diferentes tipos de células con nomenclaturas distintas en función del tejido en que las encontremos.

En este trabajo realizaremos una clasificación del SFM tanto por el tipo celular como una clasificación histológica según el tejido donde las encontramos. Esto nos permitirá clasificar las enfermedades relacionadas con él, de tal manera que podremos encontrar, entre otras, monocitopenias como la tricoleucemia, que representa el 2% de todas las leucemias, e histiocitosis como la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) o la Enfermedad de Rosaï-Dorfman.

1.1 TIPOS DE CÉLULAS DEL SFM

1.1.1 CÉLULAS PRECURSORAS

La mayoría de las células del SFM derivan de una serie de células madre con un potencial de diferenciación limitado a líneas mieloides. Sucesivas diferenciaciones llevarán a la aparición de otra serie de células precursoras que encontraremos principalmente en la médula ósea, sangre y en el bazo ⁽¹⁾ (*figura 1*). Estas células precursoras pueden ser:

- Progenitores mieloides comunes (PMC)
- Precursores de granulocitos- macrófagos (PGM)
- Progenitores de macrófagos- células dendríticas (PMCD): esta serie se diferencia tanto en monocitos como en precursores comunes de las células dendríticas (PCCD).
- Precursores comunes de las Células Dendríticas: estas células precursoras, pierden la capacidad de diferenciación en monocitos dando lugar a células dendríticas clásicas que incluyen los dos tipos principales; los cCD y los pCD, sin la necesidad de un paso previo por la forma de monocitos, mientras que los monocitos pueden generar Células Dendríticas (CD) en condiciones inflamatorias.

Las vías de diferenciación celular de las CDs dependerán de las condiciones del organismo, existiendo una regulación en procesos inflamatorios en los que los monocitos darán lugar a varias líneas de CDs, y una regulación homeostática en los órganos linfoides independiente de los monocitos circulantes en sangre, en cuyo caso dependerán de la acción de la citoquina Flt3. ⁽²⁾

Existen excepciones a esta vía celular de diferenciación y creación de células, como es el caso de las células de la microglía y las Células de Langerhans (CL), las cuales trataremos más adelante en mayor extensión en la exploración de la Histiocitosis. Estas células en lugar de diferenciarse de células precursoras en los tejidos antes nombrados van a aparecer diferenciadas desde un precursor embrionario que coloniza la epidermis en las etapas previas al nacimiento. Estas células, a diferencia de los precursores hematopoyéticos, sirven de sus propios precursores durante el resto de la vida renovándose unas a partir de otras. ⁽³⁾

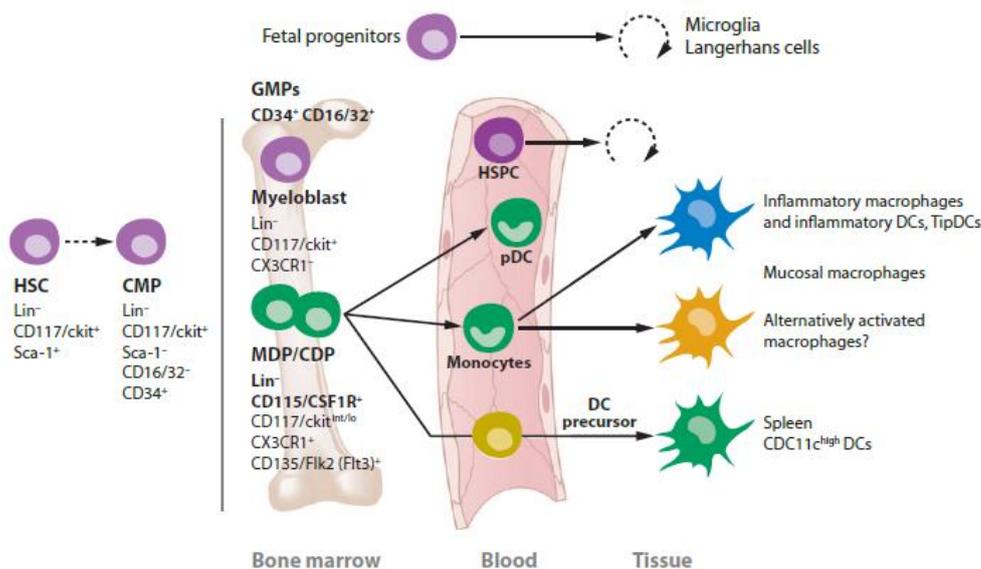


Figura 1: Figura que representa la diferenciación en las distintas ramas de los precusores celulares en monocitos y células dendríticas y estas a su vez en sus subtipos celulares. ⁽⁴⁾

1.1.2 MONOCITOS:

Junto con los macrófagos forman parte de la conocida como respuesta inmune innata, que es la parte del sistema inmune que responde de manera inmediata, preprogramada y no específica frente a cualquier patógeno.

Estas células se encuentran tanto de manera estática en el bazo y la médula ósea, como circulantes en la sangre desde donde llegarán a los tejidos para diferenciarse. Los monocitos se distinguen por la expresión de receptores, tanto el Csf-1, como el receptor de quimioquinas CX3CR1.

Además de estos receptores, los monocitos presentan otros receptores para lípidos y microorganismos además de la capacidad de producir sustancias como especies reactivas de oxígeno (ROS), factores del complemento o citoquinas como son las interleukinas IL-1 β , IL-6 y IL-10. ^(5,6)

Estos monocitos cuando se encuentran en estado estático se clasifican en tres tipos distintos, difíciles de reconocer en procesos inflamatorios, en función de los receptores que expresen en su superficie (CD14 y CD16) (figura 2.1) ⁽⁷⁾:

- **Monocitos clásicos:** tienen una expresión positiva de CD14 (CD14++) y negativa de CD16 (CD16-) en su superficie. Este subtipo representa entre el 80-90% del total de los monocitos sanguíneos. Tienen una expresión de niveles altos del receptor de citoquinas CCR2 y niveles bajos del CX3CR1, y una producción marcada de IL-10 frente a TNF o IL-1.

- **Monocitos intermedios:** expresan niveles altos de CD14 (CD14+++) y una expresión positiva de nivel bajo de CD16 (CD16+). Este subgrupo se caracteriza por la expresión de receptores de tipo CD64 y CD32, con una respuesta exclusiva de TNF α e IL-1 y alta actividad fagocítica.

- **Monocitos no clásicos:** en este caso presentan ambos tipos de receptores, bajos en el caso de los CD14 (CD14+) y medios de CD16 (CD16++). La función

de estos monocitos no es del todo conocida ya que no expresan otros receptores Fc como el CD64, tienen una baja capacidad fagocítica y no tienen capacidad de síntesis de TNF α o IL-1.

Durante mucho tiempo se ha considerado a los monocitos como células precursoras en la formación de las distintas líneas del SFM, dando lugar a macrófagos y células dendríticas en situaciones de inflamación e infecciones por microorganismos. Hoy en día se ha demostrado que no todos los tipos de macrófagos y células dendríticas derivan de los monocitos, pero sí sucede en algunos casos. Este es por ejemplo el caso de los llamados monocitos “inflamatorios” Gr1+/Ly-6C^{high}, que en situaciones inflamatorias como la infección por *Lysteria monocitogenes* se diferencian en células dendríticas productoras de factor necrótico tumoral, óxido nítrico o ROS. Estos mismos monocitos participan tanto en la formación de hasta la mitad de las células supresoras tumorales que se derivan de la línea mieloide como en la diferenciación a macrófagos que se produce en algunos daños medulares, claves para la restauración del tejido. ^(4,5,8)

El potencial de diferenciación de los monocitos difiere según el estudio se lleve a cabo *in vivo* o *in vitro*. En las situaciones *in vivo*, la propia heterogeneidad de los monocitos parece influir en la capacidad plástica de diferenciarse que presentan, como en el caso de los ya nombrados Gr1+/Ly-6C^{high} que tienden a diferenciarse en células dendríticas y macrófagos de tipo M1, frente a la diferenciación en macrófagos tipo M2 que tienen los Gr1+/Ly-6C^{low}. Esta discrepancia aparece debido a que en los estudios *in vitro* el efecto de la exposición a citoquinas de los monocitos produce distintas vías de diferenciación; los expuestos a GM-CSF e IL-4 se diferencian a células dendríticas indiferentemente de su subtipo, cuando a este factor se le añade el factor de transformación de tipo β 1, aparece una diferenciación al subtipo de Células de Langerhans. En presencia de M-CSF la diferenciación es a macrófagos del subtipo M1, mientras que si es IL-4 se produce a macrófagos M2. ^(4,9)

1.1.3 CÉLULAS DENDRÍTICAS

El conocimiento que se posee de este subtipo celular del SFM ha aumentado exponencialmente desde la década de los años 90, principalmente debido al progreso en los métodos de caracterización celular. Gracias a estos avances se ha podido ver la importancia de estas células en un gran número de procesos dentro de la respuesta inflamatoria como son los mecanismos de captura, procesamiento y presentación antigénica a los linfocitos T o la polarización de los linfocitos T *helper*. Una de las funciones más destacada es esta última de estimulación de linfocitos T, que realizan de manera más intensa que los linfocitos B o los macrófagos debido a su elevada expresión de antígenos del CMH II. Tras varias señales efectivas consecutivas los linfocitos T *naive* sufren una expansión clonal y diferenciación a células ya efectoras específicas y células de memoria, cuya respuesta va a depender de distintos factores como pueden ser la concentración antigénica en la CD o la duración de la interacción de esta CD con el linfocito.

En sus formas maduras, las células dendríticas poseen una morfología caracterizada por la presencia en su superficie de distintas estructuras como

pueden ser las dendritas, pseudópodos o velos, fundamentales en el desarrollo de su labor en la respuesta inmune. Estas células además pueden estar presentes en tejidos tanto linfoides como no linfoides, apareciendo en estructuras como los ganglios linfáticos y el bazo, pero también en regiones como la epidermis (representadas por las células de Langerhans), el esófago e incluso en el ectocérvix, pero siempre guardando una estructura y unas funciones parecidas entre ellas.

Gracias a los mencionados avances en la caracterización celular y el descubrimiento de los BDCA, tres antígenos de superficie (BDCA-2, BDCA-3 y BDCA-4) presentados por los subconjuntos de células dendríticas, ha sido posible la clasificación de estas células. Este conjunto de células se caracteriza por variaciones tanto en los receptores como en los antígenos que presentan en su superficie en función del grado de maduración que presenten, existiendo una elevada expresión de antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH-II) y una ausencia de marcadores de linaje como por ejemplo el CD14 o el CD20, entre otros muchos, pero expresando en su fase de precursores otros como el CD2, CD4 o CD13. Mientras que estos marcadores de linaje disminuyen su expresión y aumenta la de otros como el CD141, los antígenos aumentan la suya cuanto mayor sea el grado de maduración y especialización de las CD. (10-13)

La clasificación de este tipo celular en sangre periférica se realiza principalmente en dos grupos: (*figura 2.2*) (14,15)

- **CD plasmocitoides:** en este caso, más que un estado de transición se considera un estado de inmadurez, debido a que en realidad presentan una capacidad de actuar como un centinela, pasando al nódulo linfático una vez entra en contacto con una señal de maduración, principalmente víricas o autoinmunes. Este subgrupo se caracteriza por la expresión de CD303+ y CD304+, además de altos niveles de CD123. Las CDp poseen una plasticidad funcional elevada, desencadenando respuestas muy distintas entre sí como la inducción de respuestas de memoria o la proliferación y diferenciación a células plasmáticas de series de linfocitos B de memoria.

- **CD mieloides:** subdivididas a su vez en dos subgrupos principalmente en función de la exposición de CD1+ o de CD141+. Este grupo de CD mieloides expresa receptores de superficie que indican su derivación directa de la línea mielóide como son los CD13 y CD33.

- CDm CD1+: poseen un patrón específico de producción de citoquinas propio. Algunas de estas células además tienen una expresión de niveles bajos de CD14+.
- CDm CD141+: en este caso, estas células son productoras de IFN-β.

1.1.4 MACRÓFAGOS

Los macrófagos, como se mencionó anteriormente, son parte de la llamada respuesta inmune innata. No solo poseen esta capacidad inmune innata si no que participan de procesos homeostáticos entre los que se incluyen procesos reparativos y de angiogénesis, entre otros, así como la capacidad de inducir la activación de la respuesta inmune específica con su capacidad de presentación de antígenos, la expresión de moléculas co-estimuladoras o la producción propia

de citoquinas. Representan las células del SFM con mayor respuesta pleiotrópica, estando localizados en todos los tejidos del organismo. ^(5,6)

Estos macrófagos tienen diversos orígenes, apareciendo como consecuencia de la diferenciación de monocitos y de algunas CDs derivadas de estímulos antigénicos diversos. Esto contribuye a esa pleocitosis o variedad fenotípica que presentan los macrófagos que hace que se vean relacionados con múltiples procesos inmunológicos.

La activación de estas células se puede resumir en dos vías principales de activación; la vía clásica y la alternativa, que darán lugar a subpoblaciones específicas distintas, cada una con características propias en función de la exposición a los factores activadores propios. ^(16,17)

• **Vía Clásica:** la consideración actual es que esta vía es la que provoca la activación de los macrófagos por la exposición a IFN- γ , el TNF- α , o a una serie de inductores de éste como son los peptidoglicanos o algunos ligandos de receptores de tipo Toll.

Mediante esta vía se originan los macrófagos de **tipo M1**, los cuales tienen principalmente la capacidad de activar mecanismos efectores como son la lisis de células tumorales y la producción y secreción de interleukinas como la IL-1 β , IL-6 o la IL-12, así como la producción de ROS y NO murino. ^(18,19)

• **Vía Alternativa:** existe un número de moléculas implicadas en esta vía que van a dar lugar a la producción de macrófagos de **tipo M2**, los cuales van a tener una subdivisión en función de cuales de estas moléculas los activen. Como característica general de este tipo de macrófagos podemos decir que tienen respuestas de tipo II, que incluyen la inmunoregulación como las respuestas anti-inflamatorias, inhibiendo la producción de IFN- γ y antagonizando sus efectos, con lo que inhibirán la síntesis de los macrófagos de tipo 1, además del remodelado de tejidos: ^(20,21)

- **Macrófagos M2a:** son aquellos sintetizados por la activación de la vía alternativa mediante IL-4 e IL-13. ⁽²²⁾
- **Macrófagos M2b:** este subgrupo se denomina tipo II. En este caso se generan principalmente por exposición a distintos estímulos como los complejos inmunes o los agonistas de CD64 opsonizados. Estos estímulos suponen la primera señal, la segunda señal que influencia la producción de citoquinas son ligandos de TLRs o el ácido lipoteicoico. Así mismo, este subgrupo tiene como característica especial la expresión alta de IL-10 y baja de IL-12, además de la producción de altos niveles de citoquinas proinflamatorias como son la IL-1 β y la IL-6. ⁽¹⁹⁾
- **Macrófagos M2c:** su fenotipo se ve inducido por IL-10, TGF- β , pero su vía de señalización no comparte mecanismos que puedan explicar cómo se solapan sus distintos efectos; la IL-10 inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias y de ROS, el TGF- β tiene una doble función, actuando tanto como activador proinflamatorio y como inhibidor de la producción de TNF- α y de IL como la 1 α o la 1 β . En el caso de los glucocorticoides, estos se encargan de la antagonización de la producción de interleukinas como la IL-6 o el TNF- α . ^(23,24)

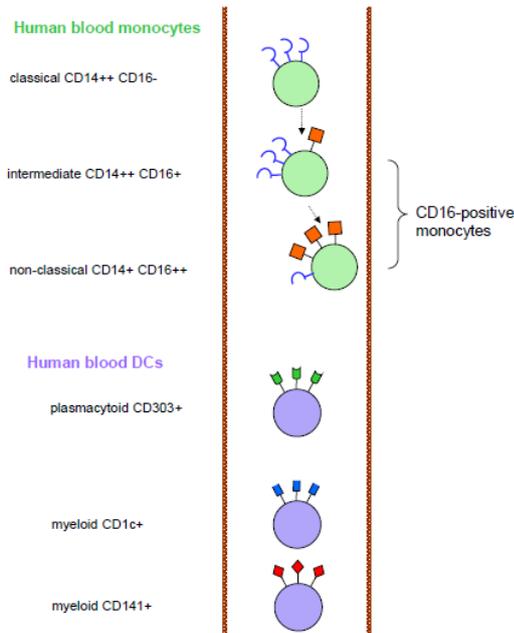


Figura 2: Representación esquemática de los subtipos de monocitos y células dendríticas que conforman en función de los antígenos expresados en su membrana. ⁽²³⁾

1.2 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL SFM

Como ya se hemos comentado anteriormente, el SFM está compuesto por una gran variedad de células, cada una con su función y sus características propias. Esto permite un mayor grado de especificidad en cuanto a la respuesta inmune se refiere, pero supone también que podremos encontrar una mayor variedad de patologías en relación con cada una de ellas. Estas enfermedades tienen distintas tasas de prevalencia, algunas de ellas muy frecuentes como la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) y otras que se observan en raras ocasiones en la clínica como la enfermedad de Rosai-Dorfman.

En este trabajo realizaremos una revisión breve de algunas de ellas, para centrarnos después de manera más extensa en la Histiocitosis de Células de Langerhans.

1.2.1 ENFERMEDADES DE LOS MONOCITOS

Mencionaremos algunas de ellas, clasificadas según se produzca un descenso (monocitopenias) o un aumento (monocitosis) en el número de estas células:

- **Monocitopenia:**

- Tricoleucemia: Representa el 2% de las leucemias y está caracterizada por una pancitopenia (o disminución en el recuento de todas las líneas celulares) con esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo) en el 90% de los pacientes. Es una enfermedad predominantemente expresada en varones, existiendo un rango de prevalencia de 4:1-7:1 frente a mujeres. Esta enfermedad está causada principalmente por alteraciones genéticas como la delección 11q, delección 17p o la trisomía del cromosoma 12. Los pacientes presentan una serie de células llamadas "Células Peludas", que actúan como monocitos, con características superficiales de linfocitos B. Su pronóstico puede ser muy variable, dependiendo del número y la actividad de estas células. ^(24,25)

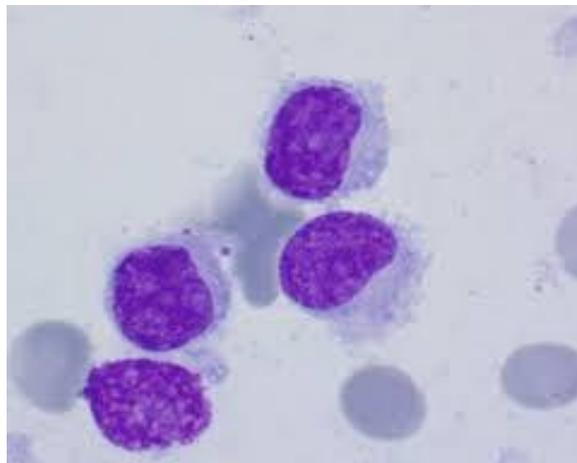


Figura 3. Células peludas en tricoleucemia, en ellas se pueden apreciar prolongaciones citoplasmáticas fosfatasa ácida positivas. ⁽²⁶⁾

- Anemia Aplásica: Cuadro causado por la incapacidad medular de producir un recambio celular. Esta situación produce una pancitopenia que como tal afecta a la línea mieloide produciendo una disminución en el número de monocitos circulantes. ⁽²⁷⁾

- **Monocitosis:**

- Reactiva: Aumento en el número de monocitos circulantes como respuesta a una alteración en el organismo como son las infecciones. Son circunstancias generalmente temporales que se resolverán con la resolución del propio agente causal.
- Maligna: En este grupo se incluyen las leucemias que afectan a la línea mieloide:
 - Leucemia monoblástica
 - Leucemia monocítica aguda
 - Leucemia mielomonocítica aguda
 - Leucemia mielomonocítica crónica

▪ Leucemia mielomonocítica crónica

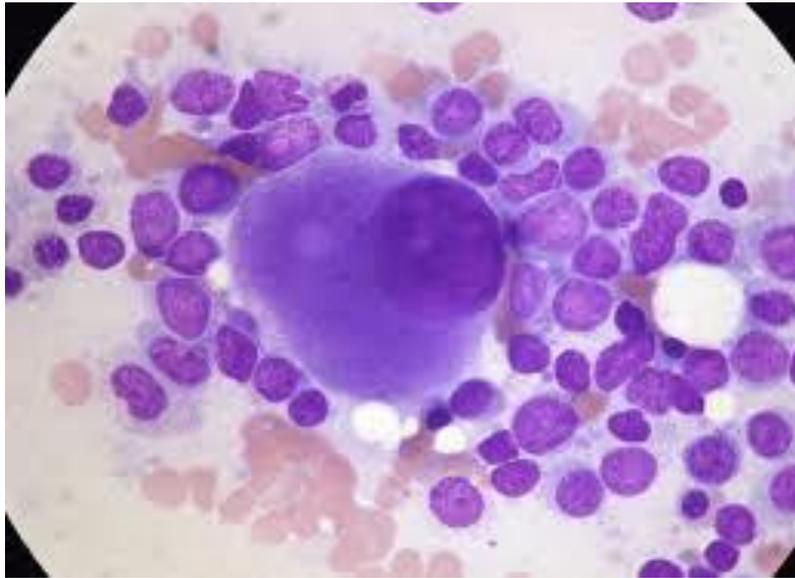


Figura 4. Imagen de Leucemia Mieloide. Muestra obtenida de aspirado medular con tinción Wright Giemsa donde puede observarse un megacariocito unilobulado.⁽²⁸⁾

1.2.2 ENFERMEDADES DE LOS HISTIOCITOS

El concepto de histiocitosis se refiere a aquellas patologías relacionadas con las alteraciones en la síntesis y función de los macrófagos o histiocitos. Estas células especializadas en la fagocitación y presentación de antígenos se encuentran de manera generalizada en el organismo. Las principales enfermedades que describiremos son la Histiocitosis de células de Langerhans, patología principal relacionada con este grupo, la enfermedad de Rosai-Dorfman, enfermedad de Erdheim-Chester y la sarcoidosis histiocítica. ⁽²⁹⁾

• **Histiocitosis de células de Langerhans (HCL):** Se trata de una patología muy frecuente, también conocida como Histiocitosis X, Granuloma eosinofílico o Granuloma de Langerhans. Supone aproximadamente el 7% de las neumopatías intersticiales. Dentro de su prevalencia, la HCL tiene una mayor expresión en pacientes adultos generalmente de 20 a 40 años, aunque el margen abarca de 1 año a 69. El 90% de los pacientes de esta enfermedad son fumadores, ya que es el tabaco el responsable de los cambios que dan lugar a la enfermedad. Su base es una desregulación en el control de las células mieloides dendríticas en lugar de las CL per se, con un aumento de la producción de estas y su posterior depósito pulmonar. Esta situación se relaciona con el aumento de citoquinas como el TNF α o el factor de estimulación de colonias de monocitos y macrófagos. Cuando aparece en pacientes de edad pediátrica la clínica cambia, apareciendo una enfermedad con afectación multisistémica en forma de proceso neoplásico clonal. ⁽³⁰⁾



Figura 5. Manifestaciones clínicas de la HCL. En la imagen podemos apreciar las zonas más típicas de afectación cutánea en el paciente pediátrico **a.** cuero cabelludo en forma de lesiones de tipo parche eritematoso **b.** cuello como lesiones costrosas confluentes **c.** pecho como lesiones papulosas **d.** glúteos en forma de pápulas eritematosas.⁽³¹⁾

- **Enfermedad de Rosai-Dorfman**

En un principio esta enfermedad se clasificó dentro del grupo de las histiocitosis no Langerhans, pero las últimas revisiones la han clasificado en su propia categoría. Esta patología se caracteriza generalmente por la aparición de linfadenopatías indoloras de gran tamaño tanto en pacientes pediátricos como en jóvenes adultos, así como afectaciones extra nodales que implican a las órbitas, la piel o el sistema nervioso central. Véase figura 6.

Otra clínica que pueden presentar los pacientes puede incluir un malestar general, fiebre, epistaxis, sudores nocturnos, pérdida de peso, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada e hipergammaglobulinemia.^(32,33)



Figura 6. Ejemplo de presentación clínica de la Enfermedad de Rosai-Dorfman: paciente pediátrica que presenta linfadenopatías de gran tamaño, generalmente no dolorosas. Observamos además un corte histológico en el que se aprecia una dilatación sinusoidal con infiltración histiocítica, señalado en la imagen con una flecha.⁽³⁴⁾

- **Enfermedad de Erdheim-Chester**

En este caso se trata de una afectación de tipo HCL, caracterizada clínicamente como una infiltración de células xantogranulomatosas (denominados así los macrófagos cargados de lípidos en su interior) de tipo CD68. La patología principal involucra a los tejidos óseos y el tejido peri renal, aunque puede afectar a los vasos arteriales de mediano y gran tamaño, presentando afectación peri-aórtica en una proporción entre el 50 y el 85% de los pacientes.⁽³⁵⁾

- **Sarcoma histiocítico**

El sarcoma histiocítico se clasifica como una neoplasia maligna formada por células del tallo mieloide que presentan unas características de tipo morfológico e inmunofenotípico que las hacen parecer macrófagos maduros.

Esta neoplasia afecta en un 50% de los casos a los tejidos de los ganglios linfáticos, pero también puede aparecer en otros tantos casos afectando al aparato digestivo o a la piel. La mayoría de las neoplasias aparecen en adultos en edades que rondan los 52 años de media, aunque también se han descrito casos en pacientes en edad pediátrica.⁽³⁶⁻³⁸⁾

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la revisión bibliográfica del SFM basado en los conjuntos celulares que lo componen, y la revisión de las enfermedades relacionadas con él. Más concretamente la Histiocitosis de Células de Langerhans debido a su mayor prevalencia dentro del conjunto de estas enfermedades, apareciendo en 1-2/100.000 personas y a su gran variabilidad tanto en la etapa de presentación, pudiendo aparecer en la edad pediátrica y en la adulta, y a sus distintas formas de presentación en el organismo lo que supone un reto diagnóstico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del trabajo se consultaron artículos publicados en el buscador "PubMed" de citas biomédicas que dispone de una base de datos de

más de 27.000.000 de referencias bibliográficas. Como palabras clave hemos utilizado las siguientes: *mononuclear phagocytic sistem, monocyte, dendritic cells, macrophages, histiocytosis, rosai-dorfman disease, erdheim-danslos disease, histiocytic* que reportaron como resultado los artículos citados en el apartado “bibliografía” al final de este documento.

4. RESULTADOS

4.1 GENERALIDADES

Como se ha mencionado anteriormente la HCL es una enfermedad causada por el depósito en exceso de células de Langerhans (CL) en cualquier parte del organismo. Estas células son un subgrupo de las CD que en condiciones normales se encuentran principalmente en la piel, el bazo y el tejido linfoide ejerciendo acciones defensivas, formando parte del SFM. El depósito anormal de las CL forma en aproximadamente el 80% de los pacientes lesiones nodulares de tipo tumoral llamadas granulomas. La clínica que presenten estos pacientes dependerá de los sitios donde se creen los depósitos celulares. ^(39,40)

Esta enfermedad tiene una prevalencia en la población de entre 1-2 casos/100.000 personas. Se diagnostica principalmente en la infancia, entre los 2 y 3 años, pero puede aparecer igualmente en la edad adulta, más frecuentemente entre los 20 y los 40 años en pacientes fumadores activos o que han fumado en el pasado.^(41,42) En este trabajo revisaremos las diferencias en el espectro clínico en función de en qué grupo se presente la patología, su manejo clínico y su tratamiento.

4.2 PATOFISIOLOGÍA

Las CL en condiciones normales son las primeras que reaccionan ante lesiones externas, ya sean señales bacteriológicas o células muertas, mediante receptores Toll. Estas células presentan los antígenos y activan la cascada de respuesta inmune tras migrar a los nódulos linfáticos. Además, permiten evitar el exceso de respuesta inflamatoria con procesos de tolerancia frente a antígenos inocuos. ^(43,44)

La etiología de la HCL no es del todo conocida, pero en los últimos años se han observado una serie de mutaciones que afectan a la vía de las MAP quinasas relacionadas con los progenitores mieloides que estarían detrás de la proliferación excesiva de las CL. Éstas expresan en más de la mitad de los casos mutaciones en el gen BRAF-V600E y en un 25% se ha observado además mutaciones en los genes NRAS, KRAS y MAP2K1 quinasa. ^(43–45)

Tanto de forma pasiva en los niños como en los adultos, el humo del tabaco tiene gran relevancia en la aparición de la enfermedad ya el tabaco tiene componentes que inducen la producción de citoquinas que se relacionan con la activación y el reclutamiento de las CL. Esta relevancia del tabaco se ha visto que es independiente tanto de si el paciente es un fumador activo o ya no fuman y de la intensidad del hábito. Las más importantes entre ellas son el factor de necrosis tumoral (TNF), las citoquinas de células dendríticas (CCL20) y el factor

estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF). La activación de estas citoquinas por el tabaco tendrá diferentes efectos que llevarán a un aumento en la diferenciación e infiltración de estas células del parénquima pulmonar, además de la remodelación del parénquima y aparición de fibrosis. Este proceso de remodelación pulmonar que al final lleva a su destrucción quística podría estar relacionado con la acción de las metaloproteasas 2 y 9, las cuales están producidas por las CL, las CD y los monocitos. ^(43,46)

Si bien estas alteraciones se han observado de manera hereditaria en algunas familias concretas, las mutaciones de estos genes se consideran *de novo*, apareciendo tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos. ^(43,46)

4.3 ESPECTRO CLÍNICO

Aunque las manifestaciones de la HCL son prácticamente las mismas tanto en adultos como en niños, en este trabajo se expondrán divididas según los distintos grupos de edad por cuestiones de claridad y para una mejor representación.

4.3.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS:

Cuando la patología aparece en niños hablaremos más frecuentemente de una afectación multisistémica. Las causas de la afectación pulmonar aislada en los niños son desconocidas, aunque algunos estudios muestran cierta relación con el tabaquismo pasivo. En estos casos multisistémicos las patologías concomitantes son principalmente: ^(41,42)

- **Lesiones óseas:**

Las lesiones óseas sobre todo como presentación aislada afectan a los niños principalmente pero también aparecen en adultos. Estas lesiones óseas conocidas como granulomas eosinófilos pueden afectar a uno o varios huesos, siendo el cráneo, las costillas y la mandíbula los más afectados en los pacientes pediátricos y las vértebras y los huesos largos en los adultos. Dentro de estas lesiones debemos tener mayor cuidado con las fracturas orbitarias, de la base del cráneo y la columna por la implicación que tienen en el daño de las estructuras vecinas. ^(43,47)

En los estudios radiográficos estas lesiones suelen aparecer como imágenes radiolúcidas con bordes delineados, lo que supone que el diagnóstico diferencial se haga con otras patologías maxilares como los tumores odontogénicos tipo ameloblastoma (tumor benigno que suele aparecer en la zona molar de la mandíbula formado por células del esmalte) y no odontogénicos como el granuloma central de células gigantes (tumor maxilar, agresivo localmente, de etiología no definida claramente). ^(48,49)

El tratamiento para este tipo de lesiones incluye el curetaje o resección, el tratamiento corticosteroideo que permite una osificación posterior luminal de las lesiones óseas y tratamiento radioterápico en las ocasiones en las que las lesiones sean inaccesibles. ^(48,50)

- **Lesiones cutáneas:**

Es la afectación más frecuente, además de la pulmonar, apareciendo en el 80% de los pacientes. Normalmente aparece en forma de nódulos rojo-marronáceos que desaparecen de manera espontánea dejando una superficie deprimida en el centro, pero también pueden aparecer como placas eritematosas y/o pustulosas en zonas troncales o en las flexuras que a veces se asemejan a lesiones de tipo acneiforme. ^(43,51)

Según un estudio reciente las lesiones cutáneas que más frecuentemente aparecen son las lesiones de tipo dermatitis seborreica, los nódulos y pápulas solitarios, las lesiones petequiales/hemorrágicas y las eccematosas. Todas ellas tienen distintos tiempos de diagnóstico, siendo las petequias las más rápidas en aparecer y las seborreicas las más lentas. La terapia más frecuente en este estudio fue la vinblastina en monoterapia para los cuadros de afectación monosistémica, mientras que en las de afectación múltiple o las resistentes se añadieron otras terapias quimioterápicas. ⁽⁵²⁾

- **Lesiones hipofisarias:**

Las lesiones hipofisarias se han encontrado entre un 5-50% de los pacientes con HCL. Dentro de estas lesiones hipofisarias la más importante es la diabetes insípida (DI), que es la afectación endocrina más frecuente relacionada con la enfermedad. Esta patología puede verse acompañada de otras alteraciones como el déficit de secreción de GH (DGH), que también aparece en cerca del 40% de los niños con HCL, y de panhipopituitarismo. ^(53,54)

Aunque se ha visto que estas lesiones tienen una prevalencia importante, el tiempo de aparición de las manifestaciones tiene un margen muy amplio, pudiendo diagnosticarse desde los 12 meses tras el diagnóstico de la enfermedad, hasta muchos años después. ⁽⁵⁵⁾

Además de las lesiones mencionadas cabe destacar que en muchos casos aparecen lesiones tanto del bazo, como del hígado, como alteraciones en el sistema hematopoyético. ^(43,56)

4.3.2 PACIENTE ADULTO

En los adultos la aparición de la enfermedad se encuadra principalmente entre los 20-40 años, en personas fumadoras, tanto activas como las que han fumado en algún momento. Dentro de este grupo se encuentran la mayoría de las HCL con solo afectan al pulmón, sin haber afectación de otros órganos.

- **Afectación pulmonar:**

Las manifestaciones clínicas que manifiestan estos pacientes incluyen tos seca no productiva, una tolerancia al ejercicio disminuida, fatigas y en algunos casos sudoraciones nocturnas asociadas a una pérdida de peso, pero hasta en un 20% de los casos los pacientes no presentan sintomatología alguna. ^(43,56,57)

Estas manifestaciones podrían considerarse leves, pero también existe patología pulmonar más grave. Entre el 30 y el 45% de los pacientes adultos presentan casos de neumotórax, siendo el primer síntoma de la enfermedad en un 10-30% de los pacientes, y aproximadamente un 10% presentarán hipertensión pulmonar. ^(43,56,57)

Aun siendo la pulmonar la forma más frecuente de presentación también aparecen lesiones en los órganos mencionados anteriormente como son la piel, los huesos, la hipófisis u órganos hematopoyéticos como el bazo, igual que en los pacientes pediátricos, dando las mismas manifestaciones clínicas.

4.4 DIAGNÓSTICO

Debido a la variedad de diagnósticos diferenciales que podemos hacer según el tipo de lesión que aparezca en los pacientes vamos a requerir de una combinación de tres campos, la clínica, la histología y la inmunohistoquímica.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes como hemos mencionado antes tienen en común la aparición de lesiones cutáneas, la toma de biopsias estará dirigida a estas, reservando técnicas más invasivas como la biopsia medular para pacientes concretos en los que la clínica lo justifique como es el caso de las afectaciones multisistémicas con citopenias. Estas biopsias cutáneas muestran que la capa principalmente involucrada es la papilar de la dermis, mientras que la epidermis tiene muy poca afectación. En los estudios histológicos de esta capa es en los que observaremos las CL, que poseen la forma característica del núcleo en forma de grano de café y un citoplasma eosinófilo Véase figura 7 ^(40,58)

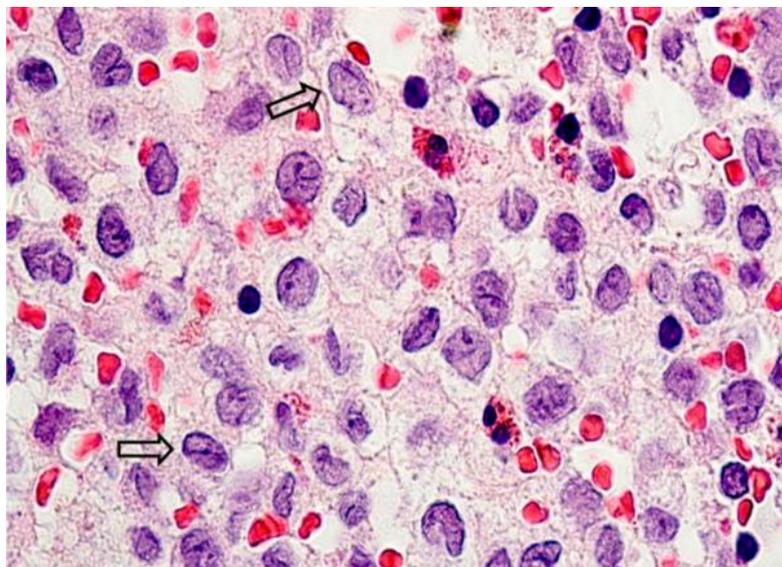


Figura 7. Corte histológico con tinción de hematoxilina y eosilina donde se observan células en "grano de café", señaladas con flechas.⁽⁵⁹⁾

Con estas biopsias realizaremos estudios de tinción inmunohistoquímicos para el diagnóstico definitivo de la HCL. La Langerina (CD207) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los gránulos de Birbeck (figura 8), ésta junto con el CD1a se consideran criterios necesarios para el diagnóstico definitivo de la enfermedad. A pesar de ello, ninguno de los dos es específicos de la HCL ya que se expresan también en precursores mononucleares, por tanto, se hace necesaria esa combinación de los tres aspectos comentados al principio de la clínica, con las lesiones o síntomas que nos hagan sospechar de su presencia, la histología, con la aparición de las CL, y la inmunohistoquímica, con la tinción del CD207 y del CD1a. ^(43,60,61)

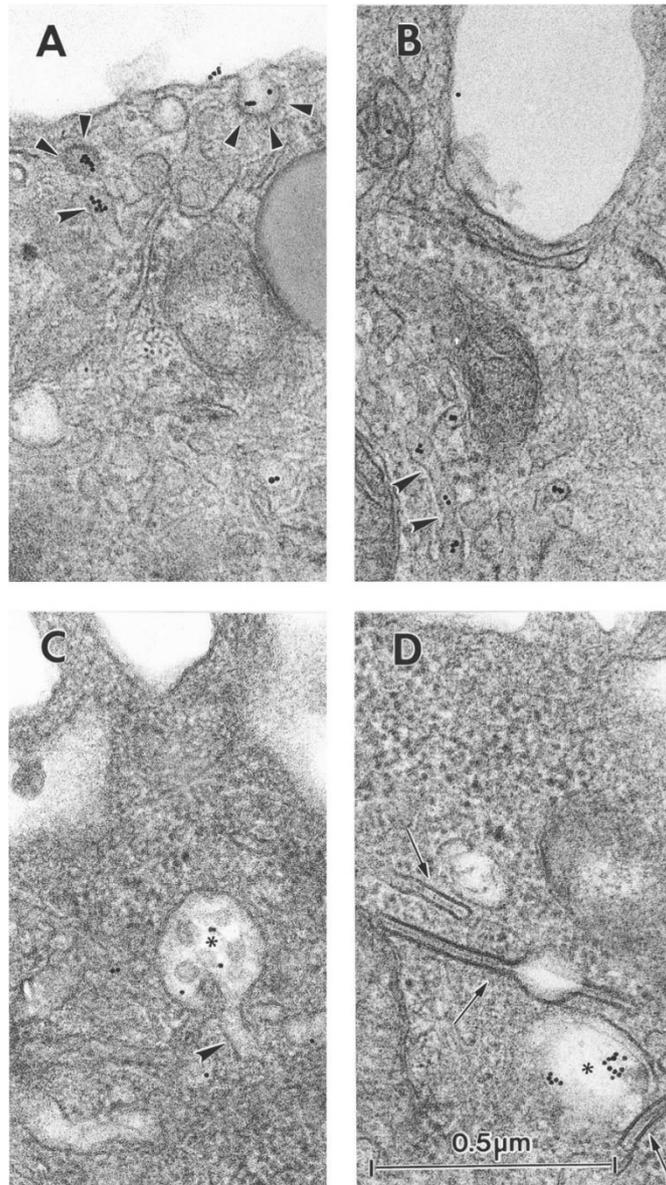


Figura 8. En esta figura podemos observar los gránulos de Birbeck marcados con oro. **A y B.** gránulos marcados en vesículas y estructuras tubulares marcadas con cabezas de flecha. **C y D.** gránulos integrados en compartimentos cercanos a las superficies celulares, conformando endosomas tempranos.⁽⁶²⁾

4.5 MANEJO Y TRATAMIENTO

Como hemos visto a lo largo de este trabajo, la HCL es una entidad con una gran diversidad clínica. Esto supone que en el manejo y tratamiento tengamos que hacer distinciones principalmente entre los casos de afectación monosistémica y los casos de afectación multisistémica y sobre todo entre niños y adultos ya que la respuesta a los tratamientos es distinta en cada uno y al igual que en las manifestaciones clínicas haremos una distinción entre ambos grupos.

En los pacientes pediátricos el manejo de la enfermedad tras la confirmación del diagnóstico va a ser fundamental, ya que incluso una vez tratados y en remisión se ha observado que hasta un 80% de los pacientes presentan recaídas en los primeros dos años, y en estos casos la enfermedad aparece en otras localizaciones como los huesos o en la hipófisis.⁽⁶³⁾ En los pacientes que presentan lesiones cutáneas las guías de actuación recomiendan un seguimiento de cerca, con revisiones cada 15 días o 1 mes hasta el momento en el que remitan, pero que debe continuar cada 6 meses durante al menos 5 años más.⁽⁶⁴⁾

El caso de los adultos es distinto ya que la enfermedad tiene una relación estrecha con el hábito tabáquico. Se ha observado que hasta el 50% de los pacientes han presentado regresiones espontáneas de la enfermedad solamente habiendo dejado de fumar. Aun así, como la enfermedad tiene riesgo de progreso, la primera revisión debe hacerse tres meses después de la regresión de los síntomas y las revisiones posteriores programarse en función de la evolución de la enfermedad, pudiendo modificarse entre los 3 y los 12 meses de las siguientes, pero todas ellas deben tener una monitorización completa del paciente en cuanto a la exploración y posible aparición de nuevas localizaciones de la enfermedad, así como un control de la función respiratoria.^(43,65)

4.5.1 Pacientes pediátricos

En este caso lo principal del tratamiento va a ser el enfoque que daremos a los pacientes según si tienen una enfermedad mono-sistémica cutánea o multisistémica.

- **Enfermedad mono-sistémica:** en los casos en los que la HCL se manifieste con pocas lesiones localizadas la primera línea de acción será el uso de tratamientos tópicos corticoideos de media o alta potencia, aunque existen segundas líneas si los corticoides fallan como puede ser el imiquimod, un inmunomodulador de uso tópico, o la fototerapia.

Cuando las lesiones cutáneas son más numerosas, progresivas o que produzcan sintomatología, en los pacientes pediátricos se recomienda debido a su alta tasa de éxito el tratamiento combinado de corticoides sistémicos con el uso de vinblastina, un antineoplásico con efecto citolítico que inhibe la mitosis. Al igual que en el caso anterior, para este subgrupo también existen tratamientos de segunda línea, aunque deben ser más individualizados a cada paciente. Estos tratamientos incluyen el uso de metotrexato o azatioprina que también son inmunomoduladores.

Las lesiones únicas o que aparecen en un número bajo no se suelen tratar en todos los casos ya que por lo general acaban involucrando o los curetajes que se realizan de las mismas para el diagnóstico suele ser suficiente.^(64,66–68)

- **Enfermedad multisistémica:** al igual que los pacientes con lesiones cutáneas progresivas o sintomáticas que mencionamos antes, en los pacientes con enfermedad multisistémica el tratamiento estándar de primera línea va a estar centrado en el uso de prednisona y vinblastina. En este caso se basa en un tratamiento inicial con una duración de 6 a 12 semanas en las que se combinan dosis orales de prednisona diarias con inyecciones semanales de vinblastina, para continuar con un tratamiento de pulsos de prednisona combinada con la vinblastina cada 3 semanas hasta completar un periodo total de 12 meses.^(69,70)

El problema de los pacientes multisistémicos es que el fallo de este tratamiento de primera línea en aquellos con afectación de órganos de riesgo, como son los órganos hematopoyéticos, empeora mucho el pronóstico de la enfermedad. Por ello las guías recomiendan el uso de tratamientos de rescate que pueden ser derivados del tratamiento de la leucemia, los cuales están basados en la combinación de citarabina y cladribina, aunque es un tratamiento muy mielotóxico que requiere de control en centros con profesionales y medios adecuados, o el trasplante de células madre hematopoyéticas, que también ha presentado buenos resultados.^(71,72)

4.5.2 PACIENTES ADULTOS

En los pacientes adultos el transcurso de la enfermedad es distinto al del paciente pediátrico. Estos pacientes presentan principalmente afectaciones pulmonares relacionadas en su mayoría con el hábito tabáquico, por lo que haremos una división entre afectaciones pulmonares y afectaciones sistémicas a la hora de explicar el enfoque del tratamiento, aunque en la práctica clínica se solapan en muchos casos.

- **HCL pulmonar:** el tratamiento fundamental en aquellos pacientes que presenten la enfermedad en relación con el hábito tabáquico va a ser el cese de este. Como hemos mencionado antes hasta un 50% de los casos presentan una remisión espontánea tras haber conseguido dejar de fumar.^(43,56)

Dentro de la afectación pulmonar en muchos casos el neumotórax es la forma de debut de la enfermedad y se ha demostrado que tienen riesgo de recaída una vez ocurre el primer episodio. Para estos pacientes está recomendada la realización de una pleurodesis.⁽⁷³⁾

Asimismo, el tratamiento la hipertensión pulmonar en los pacientes adultos es importante ya que tras su aparición es frecuente que la función pulmonar vaya disminuyendo, pudiendo acabar en ocasiones teniendo que recurrir al trasplante de pulmón. Para este manejo son fundamentales la oxigenoterapia y el uso cauteloso de anticoagulantes, asociados al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa para reducir la presión arterial o de prostaciclina en aquellos que presenten alteraciones venosas.^(43,74)

- **HCL sistémica:** estos casos también requieren un tratamiento distinto al de los niños ya que los estudios realizados en base al tratamiento con prednisona y vinblastina no reflejan un nivel tan alto de éxito en los adultos. En estos pacientes se prefiere el uso de citarabina o cladribina ya que se ha demostrado una mayor efectividad. En los casos de una enfermedad progresiva agresiva se darán 6 ciclos de cladribina intravenosa durante cinco días cada 4 semanas, haciendo que el tratamiento tenga una duración aproximada de 6 meses, teniendo como terapia de rescate en caso de que no se experimente la mejoría esperada o se produzca una recaída, la citarabina repitiendo el proceso de 6 ciclos, durante 5 días cada 4 semanas si se observa mejoría. ^(44,75)

5. CONCLUSIONES

La HCL es una entidad de origen desconocido, cuya fisiopatología viene dada por la proliferación clonal de las CL. Como hemos desarrollado a lo largo de este trabajo, la gran variedad de manifestaciones que posee radica en donde tenga lugar esta proliferación.

Los principales puntos a tener en cuenta se pueden resumir en:

1. El SFM está compuesto por una gran variedad de subtipos celulares, agrupados en monocitos, macrófagos y células dendríticas. Esta diversidad explica la relación de este sistema con numerosas enfermedades distintas entre sí, dependiendo de cuál de ellos se afecte y de qué manera lo haga.
2. La HCL es una entidad con una etiología poco conocida que puede afectar a pacientes pediátricos y en edad adulta. Cada uno de ellos con unas características y un manejo distintos que hacen necesario un conocimiento global de la entidad.
3. La sintomatología dependerá de que órgano u órganos se vean afectados, siendo muchas veces distintas en cada grupo de edad:
 - Paciente pediátrico: la afectación más común que presentan es la HCL multisistémica, en la que la afectación pulmonar se asocia a la afectación de otros órganos entre los que destacan la afectación ósea, en forma de granulomas, la afectación cutánea, en forma de nódulos cutáneos, la afectación hipofisaria, generalmente como diabetes insípida asociada o no a pan hipopituitarismo o de otras hormonas individuales como la GH.
 - Paciente adulto: la enfermedad se expresa en la mayoría de los casos como una afectación pulmonar aislada en forma de nódulos que pueden estar cavitados, con una relación muy estrecha con el tabaquismo.
4. Además de la sospecha clínica, para el diagnóstico definitivo se hacen indispensables el estudio histológico con la observación de CL en la dermis y las tinciones inmunohistoquímicas para CD207 o Langerina y para CD1a.
5. El manejo también dependerá del grupo de edad del paciente. Los pacientes pediátricos requieren de un seguimiento estrecho durante el debut del proceso, pero también una vez entre en remisión ya que el 80% recidiva a los 2 años. En el caso de los pacientes en edad adulta, debido

a la relación con el hábito tabáquico hace que el cese mejore la clínica incluso llegando a remitir, lo que permite un manejo con revisiones más espaciadas en el tiempo.

6. Existen también grandes diferencias en el tratamiento según el grupo de edad:
 - Paciente pediátrico: el rango terapéutico varía según la gravedad de la forma de presentación, desde un enfoque de “wait & see” en aquellos casos leves en los que las lesiones pueden remitir sola, el curetaje de lesiones localizadas que sirven como biopsia de estudio, la aplicación de pomadas corticoideas en lesiones cutáneas más diseminadas, llegando incluso al uso de quimioterapia basada en el uso de cortisona/vinblastina durante un periodo de 12 meses para aquellos niños con enfermedad sistémica grave.
 - Paciente adulto: en los casos de afectación pulmonar exclusiva, el simple cese del hábito tabáquico supone una regresión de la enfermedad, pero en los casos de aparición de neumotorax, que es la primera manifestación más frecuente, podemos recurrir a la pleurodesis. Es importante además el control de la hipertensión pulmonar ya que, en conjunto, la afectación del parénquima puede requerir en ocasiones de trasplante pulmonar. En aquellos pacientes con afectación sistémica el tratamiento quimioterápico está basado en cladribina/citarabina, que se ha demostrado tienen mejores resultados que la vinblastina.

6 . BIBLIOGRAFIA

1. Fogg DK, Sibon C, Miled C, Jung S, Aucouturier P, Littman DR, et al. A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. *Science* (80-). 2006;
2. Waskow C, Liu K, Darrasse-Jèze G, Guermonprez P, Ginhoux F, Merad M, et al. The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat Immunol*. 2008;
3. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM V. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci*. 2007;
4. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;
5. Serbina N V., Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-Mediated Defense Against Microbial Pathogens. *Annu Rev Immunol*. 2008;
6. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol*. 2007;
7. Weiner LM, Li W, Holmes M, Catalano RB, Dohnarsky M, Padavic K, et al. Phase I Trial of Recombinant Macrophage Colony-stimulating Factor and

- Recombinant γ -Interferon: Toxicity, Monocytosis, and Clinical Effects. *Cancer Res.* 1994;
8. Robben PM, LaRegina M, Kuziel WA, Sibley LD. Recruitment of Gr-1 + monocytes is essential for control of acute toxoplasmosis . *J Exp Med.* 2005;
 9. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative Activation of Macrophages: An Immunologic Functional Perspective. *Annu Rev Immunol.* 2008;
 10. Lopez M, Amorim L, Gane P, Cristoph A, Bardin D, Abina AM, et al. IL-13 induces CD34+ cells isolated from G-CSF mobilized blood to differentiate in vitro into potent antigen presenting cells. *J Immunol Methods.* 1997;
 11. Luft T, Pang KC, Thomas E, Bradley CJ, Savoia H, Trapani J, et al. A serum-free culture model for studying the differentiation of human dendritic cells from adult CD34+progenitor cells. *Exp Hematol.* 1998;
 12. Felzmann T, Witt V, Wimmer D, Ressmann G, Wagner D, Paul P, et al. Monocyte enrichment from leukapheresis products for the generation of DCs by plastic adherence, or by positive or negative selection. *Cytotherapy.* 2003;
 13. Fuchs A, Zysk M, Miltenyi S, Schmidt P, Schmitz J, Cremer S, et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: Three Markers for Distinct Subsets of Dendritic Cells in Human Peripheral Blood. *J Immunol.* 2014;
 14. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, et al. The nature of the principal Type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science (80-).* 1999;
 15. Strobl H, Scheinecker C, Riedl E, Csmarits B, Bello-Fernandez C, Pickl WF, et al. Identification of CD68+lin- peripheral blood cells with dendritic precursor characteristics. *J Immunol.* 1998;
 16. Cella M, Salio M, Sakakibara Y, Langen H, Julkunen I, Lanzavecchia A. Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA. *J Exp Med.* 1999;
 17. Svensson PA, Asea A, Englund MCO, Bausero MA, Jernås M, Wiklund O, et al. Major role of HSP70 as a paracrine inducer of cytokine production in human oxidized LDL treated macrophages. *Atherosclerosis.* 2006;
 18. Katakura T, Miyazaki M, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F. CCL17 and IL-10 as effectors that enable alternatively activated macrophages to inhibit the generation of classically activated macrophages. *J Immunol.* 2004;
 19. Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol.* 2003;
 20. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Utikal J, Goerdts S. Interleukin-4 and

- dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages. *Scand J Immunol.* 2005;
21. Politz O, Gratchev A, Schledzewski K, Hakiy N, Goerdts S, Guillot P, et al. Alternatively Activated Macrophages Differentially Express Fibronectin and Its Splice Variants and the Extracellular Matrix Protein beta1G-H3. *Scand J Immunol.* 2003;
 22. Hebenstreit D, Wirnsberger G, Horejs-Hoeck J, Duschl A. Signaling mechanisms, interaction partners, and target genes of STAT6. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2006.
 23. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010.
 24. Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G, Bouffette P. Hairy cell leukemia: Clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol.* 1984;
 25. Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. *Blood.* 1994;
 26. G Azaceta, B Martínez-Lázaro EB. Tricoleucemia: Morfología y citoquímica [Internet]. Available from: <http://atlas.gechem.org/es/component/k2/item/726-tricoleucemia-morfologia-y-citoquimica>
 27. NS. Y. Aplastic anaemia. *Lancet.* 1995;346:228–32.
 28. Alonso LG. Leucemia mieloide aguda con mielodisplasia y 5q- [Internet]. Available from: <http://atlas.gechem.org/es/component/k2/item/106-leucemia-mieloide-aguda-con-mielodisplasia-y-5q>
 29. López LM, Ramírez LMP. Síndromes de histiocitosis. *Pediatr Integr.* 2012;
 30. Behandling SD, Kurser R, Ytterligare IF, Databaser L, Smith T, Hand B, et al. Langerhans cellhistiocytos Vi använder kakor för att förbättra webbplatsen ICD-10 Langerhans cellhistiocytos Orsak Symtom. 2019;1–5.
 31. Ana Milena Toro RR, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009;Volumen 17(número 1):pág 34, 44.
 32. La Barge D V., Salzman KL, Harnsberger HR, Ginsberg LE, Hamilton BE, Wiggins RH, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Imaging manifestations in the head and neck. *American Journal of Roentgenology.* 2008.
 33. Foucar E, Rosai J DR. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;
 34. Pemartin B, Gómez-Chacón J, Llavador M, Ferrer B. Linfadenopatías gigantes de curso benigno: enfermedad de Rosai-Dorfman. *An Pediatría.*

2014;

35. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: A comprehensive review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013.
36. Vardiman J. SSHCEHNLJESPSASHTJ, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2008.
37. Jaffe ES. Histiocytoses of lymph nodes: biology and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 1988;
38. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CDM. Extranodal histiocytic sarcoma: Clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2004;
39. Collin M, Bigley V, McClain KL, Allen CE. Cell(s) of Origin of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;
40. Demellawy D El, Young JL, Nanassy J De, Chernetsova E, Nasr A. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Pathology*. 2015;
41. Kim NR, Han J. Pathologic review of cystic and cavitory lung diseases. *Korean Journal of Pathology*. 2012.
42. Limper AH, Decker PA, Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR. Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis in Adults. *N Engl J Med*. 2002;
43. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013.
44. Girschikofsky M, Tazi A. Adult langerhans cell histiocytosis. In: *Histiocytic Disorders*. 2017.
45. Mourah S, How-Kit A, Meignin V, Gossot D, Lorillon G, Bugnet E, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2016;
46. Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Nagata K, et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Communication and Signaling*. 2015.
47. Gulam I, Pegan B, Stančić V, Krušlin B. Langerhans' cell granulomatosis in an adult: A 22-year follow up. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2001;
48. Watzke IM, Millesi W, Kermer C, Gisslinger H. Multifocal eosinophilic

- granuloma of the jaw: Long-term follow-up of a novel intraosseous corticoid treatment for recalcitrant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;
49. Uckan S, Gurol M, Durmus E. Recurrent multifocal Langerhans cell eosinophilic granuloma of the jaws: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;
 50. Putters TF, de Visscher JGAM, van Veen A, Spijkervet FKL. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible. Report of known cases and three new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;
 51. Von Stebut E, Schadmand-Fischer S, Bräuninger W, Kreft A, Doberauer C, Steinbrink K. Successful treatment of adult multisystemic langerhans cell histiocytosis with psoralen-UV-A, prednisolone, mercaptopurine, and vinblastine. *Arch Dermatol.* 2008;
 52. Supattarawadee Poompuen & Jitjira Chaiyarit & Leelawadee Techasatian. Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2019;
 53. Maghnie M, Bossi G, Klersy C, Cosi G, Genovese E, Aricò M. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long term follow-up of childhood langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;
 54. Dean HJ, Bishop A, Winter JSD. Growth hormone deficiency in patients with histiocytosis X. *J Pediatr.* 1986;
 55. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, et al. The Frequency and Natural History of Diabetes Insipidus in Children with Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 1989;
 56. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *European Respiratory Journal.* 2006.
 57. Schönfeld N, Dirks K, Costabel U, Loddenkemper R, Evers H, Fölsch U, et al. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2012;
 58. Zinn DJ, Charkraborty R AC et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology Journal.* 2016.
 59. Muñoz-Gallego A, del Fresno-Valencia E, Mencía-Gutiérrez E, Cámara-Jurado M, Bengoa-González Á, Gutiérrez-Díaz E, et al. Histiocitosis de células de Langerhans orbitaria: A propósito de un caso. *Rev Mex Oftalmol.* 2016;
 60. Kassardjian M, Patel M, Shitabata P, Horowitz D. Congenital Self-healing Reticulohistiocytosis: An Underreported Entity. *Cutis.* 2016;

61. Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Sonobe H, Takeda I, Akagi T. Immunohistochemical localization and distribution of S-100 proteins in the human lymphoreticular system. *AmJPathol.* 1984;
62. Mc Dermott R. Birbeck Granules Are Subdomains of Endosomal Recycling Compartment in Human Epidermal Langerhans Cells, Which Form Where Langerin Accumulates. *Mol Biol Cell.* 2002;
63. Podono D, Rey G, Latella A, Rosso D, Chantada G, Braier J. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;
64. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, Sillevis-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;
65. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-Dasilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioliomyomatosis. *Respir Med.* 2012;
66. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol.* 2001;
67. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in children: From the bench to bedside for an updated therapy. *Br J Haematol.* 2016;
68. Dodd E, Hook K. Topical Imiquimod for the Treatment of Childhood Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2016;
69. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;
70. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *ImmunoTargets Ther.* 2016;
71. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kawaguchi H, Sakashita K, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol.* 2016;
72. Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: Is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *British Journal of Haematology.* 2015.
73. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2004;

74. Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: Clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*. 2012;
75. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012;