

Histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai-Dorfman. Informe de un caso de autopsia

Myrna D Arrecillas Zamora,* Carlos Ortiz Hidalgo,** Norma Uribe Uribe,*** Laura Chávez Macías,* Juan E Olvera Rabiela*

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación clonal de células dendríticas presentadoras de antígenos, con tres formas clínicas de acuerdo con los sitios afectados. La enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva es un proceso reactivo con cuadro clínico característico y proliferación histiocítica policlonal. En ambas enfermedades el diagnóstico es microscópico, la clave en la primera son las células de Langerhans y en la segunda la emperipolesis, con marcadores de inmunohistoquímica y ultraestructura distintos. Se comunica el caso de una mujer de 42 años con diabetes mellitus de larga evolución y lesiones nodulares destructivas frontoparietales bilaterales y en occipital derecho, osteolíticas por imagen. En la biopsia de ganglio linfático se diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans con probable asociación de enfermedad de Rosai-Dorfman. Siete días antes de su muerte tuvo aumento de volumen en la cara lateral del cuello y un día antes mostró déficit neurológico. Los hallazgos de autopsia fueron lesiones osteolíticas en el cráneo producidas por una neoplasia amarillo-anaranjada con infiltración de tejidos blandos, piel cabelluda y duramadre occipital, afección del bazo y ganglios linfáticos cervicales, peripancreáticos y pericólicos. En dichos sitios se observó la asociación de histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai-Dorfman, microscópicamente características. Se efectuó microscopia electrónica e inmunohistoquímica, en éstas los hallazgos ultraestructurales y los marcadores de cada enfermedad, especialmente CD1a, permitieron distinguirlas. Estas enfermedades son poco frecuentes y su asociación es más rara aún. Los autores encontraron únicamente un caso publicado con dicha asociación. Ambas enfermedades pueden imitar neoplasias meníngeas e incluso intra-axiales primarias. Es importante distinguirlas debido al comportamiento clínico, tratamiento y pronóstico diferentes.

Palabras clave: histiocitosis, Langerhans, sinusal, linfadenopatía masiva, Rosai-Dorfman.

ABSTRACT

The Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a clonal proliferation of antigen presenting dendritic cells with three clinical forms according to the affected sites. Rosai-Dorfman's disease (RDD) or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy is a reactive process with a characteristic clinical picture and polyclonal histiocytic proliferation. In both diseases the diagnosis is made microscopically, the key features are in the former the Langerhans cells and in the latter, the emperipolesis. They have characteristic immunohistochemical and ultrastructural features. This paper presents the case of a 42-year-old woman, with history of long standing diabetes mellitus. Bilateral frontoparietal and right occipital, nodular destructive lesions were described in neuroimaging studies. In a lymph node biopsy the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with probable association with Rosai-Dorfman's disease was made. Seven days prior to her demise patient developed a mass in the right lateral aspect of the neck. On the day before her death her neurological symptoms worsened and died in a state of coma. The autopsy findings were extensive, destructive lesions by an orange yellow neoplasm that infiltrated the neighboring soft tissues, skin and occipital duramatter. The cervical lymph nodes as well as the peripancreatic and pericolic were grossly affected. In all these sites the characteristic microscopic features of both diseases were easily identified. The ultrastructural and immunohistochemical studies confirmed the diagnoses. The positivity for CD1a in the histiocytes of LCH was a definitive finding. These two diseases are uncommon and their association is exceedingly rare. Only one case was found in the literature. Both diseases can mimic meningeal or intraaxial neoplasms. The clear distinction of the two is paramount since the clinical behavior, the prognosis and treatment are different.

Key words: histiocytosis, Langerhans, sinus, massive lymphadenopathy, Rosai-Dorfman.

* Unidad de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

** Servicio de Patología, Hospital ABC.

*** Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Este artículo debe citarse como: Arrecillas-Zamora MD, Ortiz-Hidalgo C, Uribe-Uribe N, Chávez-Macías L, Olvera-Rabiela JE. Histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai-Dorfman. Informe de un caso de autopsia. Patología Rev Latinoam 2011;49(Supl. 1):S26-S30.

Correspondencia: Dra. Laura Chávez Macías. Unidad de Patología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, col. Doctores, México, DF, CP 06726. Correo electrónico: laurachm@prodigy.net.mx

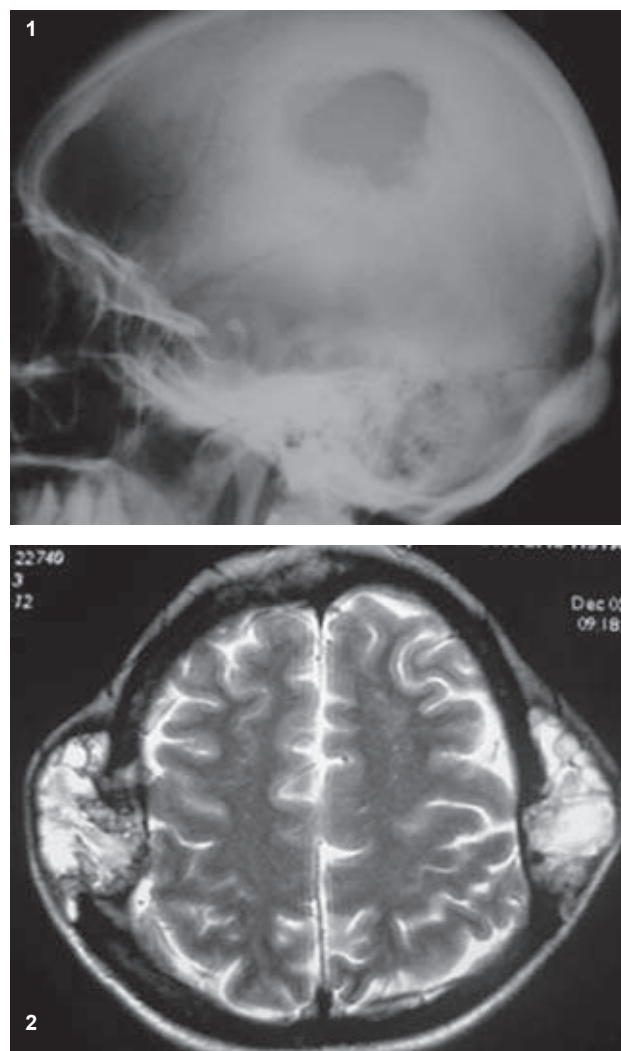
La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación monoclonal de las células dendríticas presentadoras de antígenos o células de Langerhans, ocurre más frecuentemente en niños, su causa es desconocida, pero hay algunas evidencias que implican algunos virus, como herpes virus humano 6 y virus de Epstein-Barr, entre otros. Hay tres formas clínicas y de acuerdo con los sitios afectados se dividen en: *a)* enfermedad unifocal (granuloma eosinofílico solitario), es el más frecuente y afecta al hueso, particularmente el cráneo, el fémur, la pelvis o las costillas y menos comúnmente los ganglios linfáticos, la piel o los pulmones; *b)* enfermedad unisistémica multifocal (Hand-Schüller-Christian), en ésta hay muchos sitios afectados, pero sólo de un órgano o sistema, también afecta con más frecuencia al hueso; *c)* enfermedad multisistémica (Letterer-Siwe), en ésta se afectan múltiples órganos o sistemas, e incluye al hueso, la piel, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.¹ La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman) es un proceso reactivo con proliferación histiocítica policlonal. Presenta cuadro clínico caracterizado por aumento de volumen de los ganglios linfáticos del cuello de manera bilateral y no dolorosa, asociado con fiebre, leucocitosis, elevación en la velocidad de sedimentación e hipergammaglobulinemia policlonal. Aunque los ganglios cervicales son el sitio más común de afección, otros grupos de ganglios centrales o periféricos pueden ser afectados, sólo una cuarta parte de los casos afecta sitios extraganglionares; los sitios más comunes en orden de frecuencia son: el ojo, los anexos oculares, la región de cabeza y cuello, las vías respiratorias superiores, la piel y el tejido subcutáneo, el sistema esquelético y el sistema nervioso central. Se presenta con más frecuencia en la primera y segunda décadas de la vida y hay predisposición en personas de raza negra.² En ambas enfermedades el diagnóstico es microscópico, en la primera las células de Langerhans y en la segunda la emperipolesis, con marcadores de inmunohistoquímica distintos, aunque el CD1a es la clave para el diagnóstico diferencial, asociado con el hallazgo de los gránulos de Birbeck por ultraestructura, diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans.^{1,2}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 42 años con diabetes mellitus de 10 años de evolución y lesiones nodulares destructivas frontoparietales

bilaterales y en occipital derecho, dolorosas de manera ocasional, del mismo tiempo de evolución; se le efectuaron estudios de gabinete donde se observaron lesiones osteolíticas en placas simples y TC, con reforzamiento irregular en resonancia magnética (Figuras 1 y 2).

Un año previo a su muerte acudió al Hospital ABC donde se le realizó una biopsia de ganglio linfático en la cual se diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans con probable asociación de enfermedad de Rosai-Dorfman. Siete días antes de su muerte acudió al Hospital General de México por crecimiento de un tumor en la cara lateral derecha del cuello, por lo que se inició protocolo de estudio



Figuras 1 y 2. Lesiones osteolíticas en placas simples y TC, con reforzamiento irregular en resonancia magnética.

para histiocitosis de células de Langerhans; pero 24 horas previas a su muerte presentó datos súbitos de deterioro neurológico manifestados por desorientación, dislalia, posteriormente pérdida del estado de alerta con desviación de la mirada hacia el lado izquierdo con respuesta sólo al estímulo doloroso y movilización únicamente del hemicuerpo izquierdo, también presentó Babinski, Gordon y Chaddock positivos del lado derecho, Glasgow de 6/15, metabólicamente presentó hipernatremia grave e hiperglucemia y murió.

Hallazgos de autopsia

En la autopsia se encontraron lesiones osteolíticas de 5.5 cm de eje longitudinal mayor en promedio, frontoparietales bilaterales en el cráneo, en el borde de estas lesiones había una neoplasia amarillo-anaranjada, friable que infiltraba tejidos blandos, piel cabelluda y duramadre parietal y occipital (Figura 3), así como afección del bazo y ganglios linfáticos cervicales, peripancreáticos y pericólicos, con aumento de tamaño y peso.

Hallazgos microscópicos

En los órganos mencionados en la descripción macroscópica, se observó la asociación de histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai-Dorfman, con histiocitos característicos de núcleo hendido, con muescas o lobulado, con citoplasma abundante, ligeramente eosinófilo; acompañados de acumulaciones de eosinófilos y

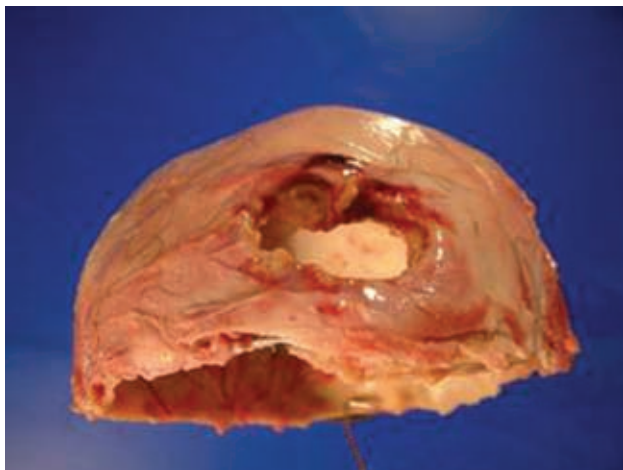
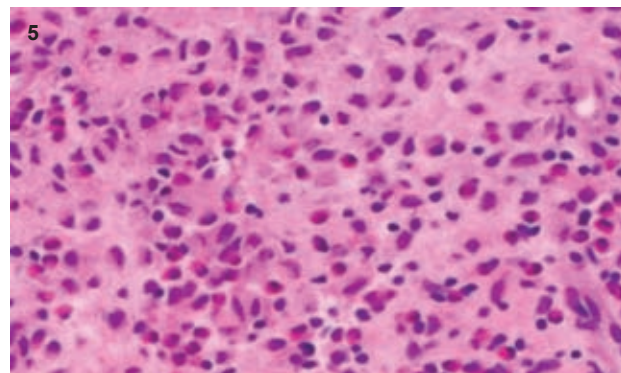
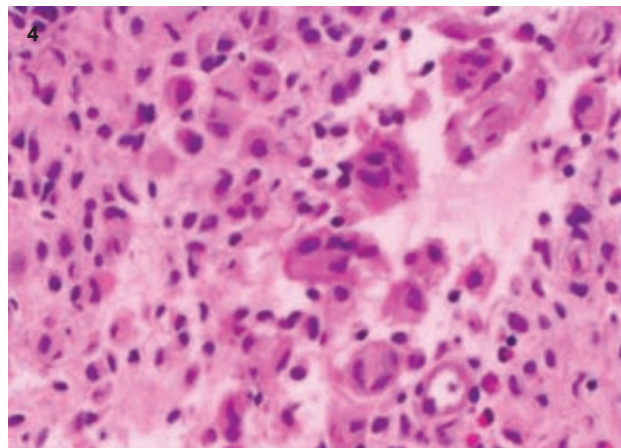


Figura 3. Lesiones osteolíticas de 5.5 cm de eje mayor en promedio, frontoparietales bilaterales en cráneo, en el borde de estas lesiones hay una neoplasia amarillo-anaranjada, friable.

las células de Langerhans típicas en algunas zonas en la histiocitosis de células de Langerhans (Figuras 4 a 6). En la enfermedad de Rosai-Dorfman se notó ensanchamiento sinusal, emperipolesis e histiocitos con pleomorfismo nuclear moderado y nucléolo prominente (Figuras 7 y 8).



Figuras 4 y 5. Histiocitos característicos de núcleo hendido, con muescas o lobulado, con citoplasma abundante, ligeramente eosinófilo y acumulaciones de eosinófilos en la histiocitosis de células de Langerhans.

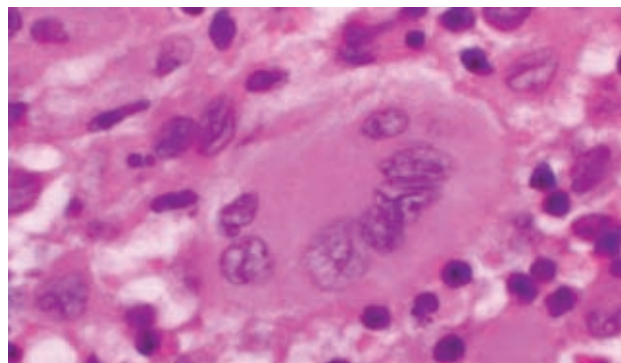
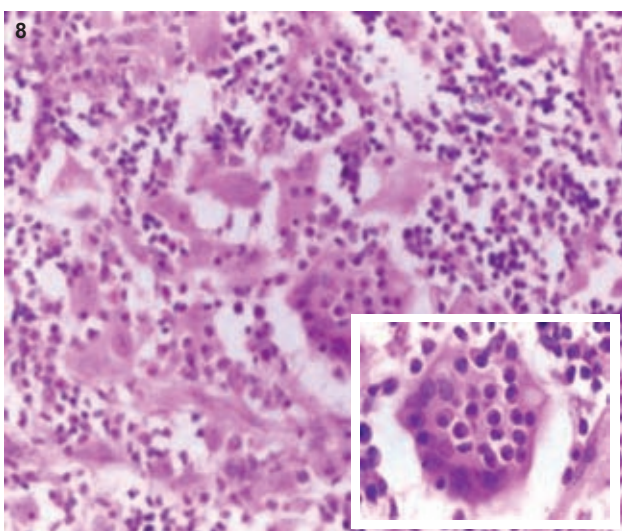
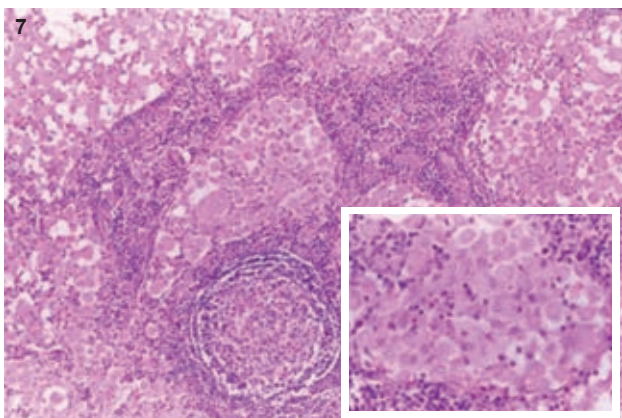


Figura 6. Célula de Langerhans multinucleada, con las muescas características nucleares.



Figuras 7 y 8. Los ganglios con enfermedad de Rosai-Dorfman muestran ensanchamiento sinusal, emperipolesis e histiocitos con pleomorfismo nuclear moderado y nucléolo prominente.

Se efectuó inmunohistoquímica con: S-100, CD-68 y fascina positivas en los histiocitos de ambos casos y CD1a positivo de manera característica únicamente en los histiocitos de histiocitosis de células de Langerhans (Figura 9) y negativo en los histiocitos de enfermedad de Rosai-Dorfman (Figura 10). Con ultraestructura se observaron los gránulos de Birbeck solamente en los histiocitos de histiocitosis de células de Langerhans (Figura 11).

COMENTARIO

Estas enfermedades son poco frecuentes y su asociación es más rara aún. Los autores encontraron únicamente un caso publicado con dicha asociación, sólo con afección cutánea focal y sin repercusión clínica.³

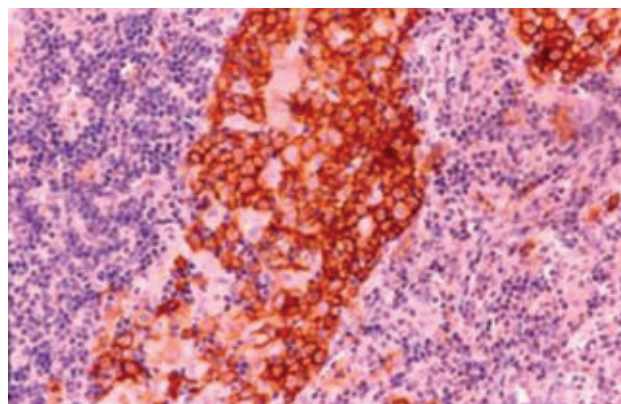


Figura 9. CD1a positivo de manera característica únicamente en los histiocitos de histiocitosis de células de Langerhans.

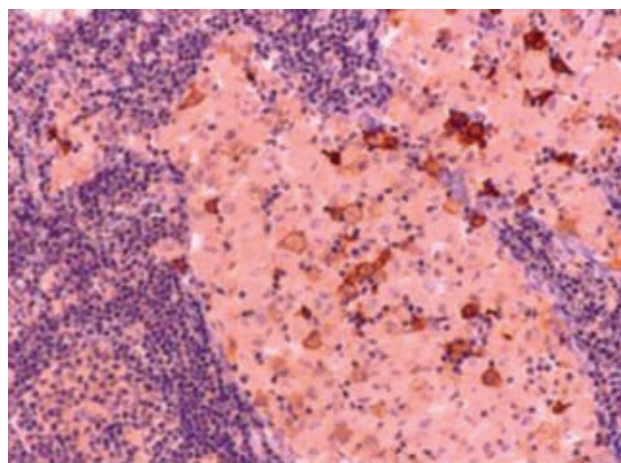


Figura 10. CD1a negativo en los histiocitos de enfermedad de Rosai-Dorfman.

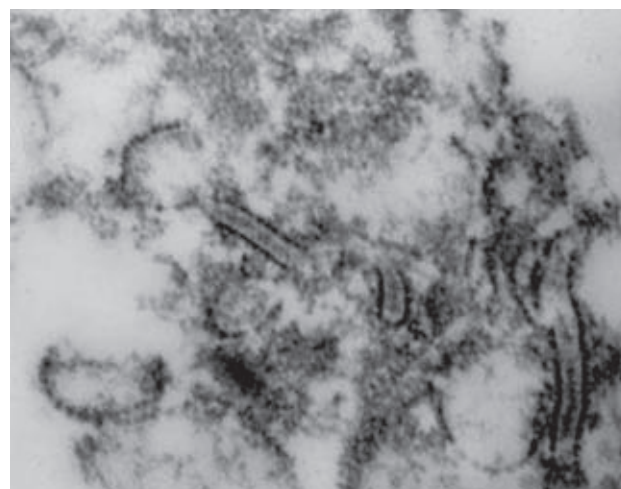


Figura 11. Con ultraestructura se observan los gránulos de Birbeck solamente en los histiocitos de histiocitosis de células de Langerhans.

Ambas afecciones pueden imitar neoplasias meníngicas e incluso intra-axiales primarias.⁴

La topografía en el cráneo y estructuras intracraneanas de estas dos enfermedades es distinta. En la enfermedad de Rosai-Dorfman se presentan en la cavidad craneana principalmente de manera extra-axial en la duramadre craneana y menos comúnmente en el conducto espinal,^{5,6} el parénquima cerebral es raramente afectado⁷ y excepcionalmente se ha informado un caso de neuropatía periférica.⁸ En la histiocitosis de células de Langerhans la principal afección son lesiones osteolíticas del cráneo y la columna vertebral y dentro del parénquima cerebral se afectan el hipotálamo y la glándula pituitaria en presentaciones multifocales, e hipotálamo, infundíbulo, quiasma óptico, plexos coroides y hemisferios cerebrales en presentaciones unifocales.⁹

Es importante distinguirlas debido a que el comportamiento clínico, pronóstico y de tratamiento son diferentes. La histiocitosis de células de Langerhans es de peor pronóstico debido a su curso clínico agresivo en sus distintas presentaciones,¹⁰ y a que se trata de una proliferación monoclonal,^{11,12} a diferencia de la enfermedad de Rosai-Dorfman, que se considera más bien una enfermedad de comportamiento biológico altamente variable, con una proliferación histiocítica policlonal.^{13,14} El tratamiento difiere en ambas, para el de la histiocitosis de células de Langerhans se utiliza la resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia e inmunosupresores, con una respuesta más o menos aceptable,^{15,16} a diferencia de la enfermedad de Rosai-Dorfman en la que la radioterapia, los inmunosupresores y la quimioterapia han sido ineficaces, sólo la resección quirúrgica es utilizada en los casos más graves, ya que un alto porcentaje de estas lesiones tiene un curso clínico indolente con alivio espontáneo.¹⁷

REFERENCIAS

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosby, 2004;2:1911-1913.
2. Weiss LM, Grogan TM, Müller-Hermelink HK, et al. Langerhans cell histiocytosis. In: Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organisation Classification of Tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001;p:280-282.
3. Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, Lee WR. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. Br J Dermatol 2002;147:770-774.
4. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. Human Pathol 2002;33:1211-1226.
5. Andriko JA, Morrison A, Colegial CH, Davis BJ, Jones RV. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: a report of 11 cases. Mod Pathol 2001;14(3):172-178.
6. Franco-Paredes C, Martin K. Extranodal Rosai-Dorfman disease involving the meninges. South Med J 2002;95(9):1101-2.
7. Juric G, Jakic-Razumovic J, Rotim K, Zarkovic K. Extranodal sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) of the brain parenchyma. Acta Neurochir 2003;145:145-149.
8. Huang HY, Liang CL, Yang BY, Sung MT, et al. Isolated Rosai-Dorfman disease presenting as peripheral mononeuropathy and clinically mimicking a neurogenic tumor: report. Surg Neurol 2001;56(5):344-347.
9. Kleihues P, Kepes JJ, Jellinger K. Histiocytic tumours. In: Kleihues P, Cavenne WK, editors. In: World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000;p:204-205.
10. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. Pediatr Blood Cancer 2004;42:438-444.
11. Hage C, William CL, Favara BE, Isaacson PG. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): immunophenotype and growth fraction. Hum Pathol 1993;24(8):840-845.
12. Foss HD, Herbst H, Araujo I, Hummel M, et al. Monokine expression in Langerhans' cell histiocytosis and sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). J Pathol 1996;179(1):60-65.
13. Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L, Viglio A, et al. Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Br J Haematol 1995;91(2):415-418.
14. Hindermann W, Katenkamp D. Extranodal Rosai Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy). Report of 5 cases. Pathologie 2004;25(3):222-228.
15. Sander CS, Kaatz M, Elsner P. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. Dermatology 2004;208:149-152.
16. Buchler T, Cervinek L, Belohlavek O, Kantorova I, et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: Follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. Pediatr Blood Cancer 2004 Oct 12 (pub ahead of print).
17. Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, Matera R, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. Am J Hematol 2002;69(1):67-71.