



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE IgG4 EN
ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN DE TEJIDOS BLANDOS.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. OSCAR MAURICIO ENRÍQUEZ PINEDA

TUTOR:

**DRA. RITA DORANTES HEREDIA
FUNDACION CLINICA MEDICA SUR, A.C.**

**FUNDACION CLINICA MEDICA SUR, A.C.
CIUDAD DE MÉXICO, 2019**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES.

2.- MATERIALES Y MÉTODOS.

3.- RESULTADOS.

4.- DISCUSIÓN.

5.- BIBLIOGRAFÍA.

1.- ANTECEDENTES.

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, también conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), es una enfermedad rara y por lo general, tiene un curso clínico benigno¹. Es un trastorno caracterizado por una proliferación no clonal de células del linaje histiocito/ macrófago que se acumulan principalmente en los ganglios linfáticos.

En 25% a 40% de los pacientes, hay afección extraganglionar, que más comúnmente incluye la piel, tracto respiratorio alto, tejidos blandos, órbita, huesos y glándulas salivales.

Series de casos recientes encontraron que algunos pacientes con ERD tienen un mayor número de células plasmáticas IgG4 positivas y una proporción elevada de IgG4 - IgG en los órganos afectados. Estos hallazgos sugieren que la ERD puede ser parte del espectro de la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 (IgG4-RD). Sin embargo, una reciente declaración de consenso sobre la patología de IgG4-RD ha reconocido a un gran número de condiciones que están fuera del espectro IgG4-RD. La enfermedad por IgG4 es un proceso inflamatorio y esclerosante que fue descrito inicialmente en el páncreas, pero puede involucrar prácticamente cualquier órgano¹. El principal hallazgo histopatológico incluye, infiltrado por células plasmáticas productoras de IgG4; fibrosis, dispuesta al menos focalmente, en patrón en rehilete y flebitis obliterante^{2,4}. El número de células plasmáticas positivas para IgG4 necesarias para el diagnóstico de enfermedad esclerosante por IgG4 depende del tamaño de la muestra (biopsia vs resección) y el órgano afectado, que varía de más de 10 por campo de alto poder (40x) en el páncreas y muestras de biopsias con más de 200 por campo de 40x en piel, por ejemplo.

El objetivo de este estudio es determinar el porcentaje de expresión inmunohistoquímica de IgG4 en células plasmáticas en tejidos de pacientes con diagnóstico de ERD de tejidos blandos. Este hallazgo puede aportar información sobre la fisiopatología de la enfermedad de Rosai-Dorfman y su relación con la enfermedad esclerosante por IgG4 y consecuentemente podría aportar

2.- MATERIALES Y MÉTODOS.

Se revisaron los archivos del servicio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur entre los años 2009 y 2019. Dentro de los archivos se encontraron seis (6) casos diagnosticados con la enfermedad, tres (3) de ellos correspondieron a casos de consulta y los restantes tres (3) a pacientes propios del hospital Médica Sur.

Se examinaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, por dos patólogos expertos. Se seleccionaron bloques de parafina representativos y adecuados para la realización de reacciones de inmunohistoquímica.

Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica usando el método estándar de avidina-biotina-peroxidasa. Se utilizaron anticuerpos de inmunohistoquímica con controles adecuados (*Tabla 1*). Los resultados fueron interpretados como positivos o negativos.

Tabla 1.

ANTICUERPOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA			
ANTICUERPO	MARCA	CLONA	DILUCIÓN
CD68	BioCare	KP1	1:50
CD163	BioCare	10D6	1:50
IgG	BioSB	Policlonal	1:300
IgG4	BioSB	HP6025	1:400

3.-RESULTADOS

De los casos obtenidos uno (1) de ellos únicamente mostró afección ganglionar y los restantes cinco (6) tuvieron afección a tejidos blandos de distintas localizaciones.

De dos (2) casos propios del hospital el caso tres se trataba de un hombre de 48 años con hipercolesterolemia y litiasis renal, su padecimiento actual inicia con aparición de zona indurada en tejido subdérmico de tórax anterior y brazo izquierdo, se realizó biopsia escisional.

Los casos cuatro y cinco se trataba de un hombre de 40 años, previamente sano, con antecedente paterno de linfoma de Hodgkin, acude a valoración por astenia y adinamia, posteriormente se realiza ultrasonido y tomografía axial computarizada, encontrándose un tumor en fosa iliaca derecha que medía 6.5cm. Se realiza resección quirúrgica como tratamiento. Este paciente posterior al tratamiento quirúrgico desarrolló linfadenopatía generalizada así como nueva lesión en tejidos blandos la cual fue biopsiada.

En cuanto al caso seis, se trató de un caso de consulta de un paciente externo de 48 años, previamente sano quien presentó tumoración nasal de 2.0 cm de diámetro, únicamente con síntomas por obstrucción del flujo aéreo, posteriormente con sospecha de tratarse de un tumor maligno, se realiza excisión quirúrgica.

En ninguno de los casos antes mencionados se documentó afección en sitios anatómicos característicos de la enfermedad esclerosante por IgG4.

Los casos uno y dos correspondieron a material de consulta de laminillas en donde no fue posible la obtención de datos clínicos.

Se analizaron los resultados obtenidos por inmunohistoquímica en los casos donde hubo afección de tejidos blandos (*Tabla 2*).

En todos los casos se evidenció positividad para CD163 y CD68 los cuales son marcadores para estirpe monocito-macrófago o histiocítico que es la célula principal implicada en la enfermedad de Rosai-Dorfman.

En el caso uno donde únicamente se tuvo afección de tejidos blandos, las células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio fueron IgG positivas así como de esas mismas, algunas fueron positivas para IgG4.

En el caso dos únicamente se tuvo afección de tejidos blandos, las células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio fueron IgG positivas así como de esas mismas, algunas fueron positivas para IgG4.

El caso tres no se realizaron tinciones de inmunohistoquímica para IgG e IgG4 por tratarse de afección únicamente ganglionar.

En el caso cuatro tuvo afección en ganglios linfáticos mesentéricos así como la lesión tumoral localizada en mesenterio, las células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio fueron IgG positivas así como de esas mismas, algunas fueron positivas para IgG4 en la lesión tumoral de mesenterio.

En el caso cinco donde también fueron afectados, ahora varios ganglios linfáticos cervicales y tejidos blandos, las células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio fueron IgG positivas así como de esas mismas, algunas fueron positivas para IgG4.

En el seis donde únicamente se tuvo afección de tejidos blandos, las células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio fueron IgG positivas así como de esas mismas, algunas fueron positivas para IgG4.

Tabla 2.

<i>Caso</i>	Afección extraganglionar (Tejidos blandos)	Afección ganglionar	CD163	CD68	IgG	IgG4
<i>Caso 1</i> (Q10-6817)	*		POSITIVO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVA (9 células plasmáticas por campo de 40X).
<i>Caso 2</i> (Q12-6534)	*		POSITIVO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVA (11 células plasmáticas en un campo de 40X)
<i>Caso 3</i> (Q14-4819)		*	POSITIVO	POSITIVO		
<i>Caso 4</i> (Q18-2881)	*	*	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVO (32 células plasmáticas en un campo de 40X)
<i>Caso 5</i> (Q18-6579)	*	*	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVO (18 células plasmáticas en un campo de 40X).
<i>Caso 6</i> (Q19-5517)	*		POSITIVO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVO (14 células plasmáticas en un campo de 40X).

4. DISCUSIÓN

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva también llamada por su epónimo Enfermedad de Rosai-Dorfman es un proceso patológico que involucra la proliferación no clonal de células de linaje histiocítico-macrófago. Que provocan aumento del tamaño del ganglio linfático o en sitios extraganglionares cuya característica aunque no específica es la emperipolesis.

Histológicamente, en la enfermedad de Rosai-Dorfman los ganglios linfáticos presentan senos dilatados ocupados por histiocitos de citoplasma amplio, además de linfocitos y células plasmáticas. En sitios extraganglionares, suele haber fibrosis prominente con histiocitos y otros elementos inflamatorios como células plasmáticas. En los campos donde hay inflamación, los histiocitos exhiben característicamente emperipolesis y contienen linfocitos, células plasmáticas, y ocasionalmente, otros tipos de células en su citoplasma.

La etiología de la ERD es desconocida y la mayoría de los casos presentan regresión espontánea. Sin embargo, se han descrito casos raros en donde los pacientes pueden experimentar recaída local o enfermedad persistente^{1,3}.

En la forma más agresiva, la enfermedad a menudo involucra múltiples ganglios linfáticos y/o sitios extraganglionares, dado a esto, se han utilizado diferentes terapias para el tratamiento en casos refractarios o agresivos que incluyen la reducción quirúrgica, radioterapia, quimioterapia o administración de interferón y corticosteroides, los cuales han arrojado resultados variables³. La tasa de mortalidad es de aproximadamente el 7%.

La enfermedad por IgG4 es un proceso inflamatorio y esclerosante que fue descrito inicialmente en el páncreas, pero puede involucrar prácticamente cualquier órgano¹. El principal hallazgo histopatológico incluye, infiltrado por células plasmáticas productoras de IgG4; fibrosis, dispuesta al menos focalmente en el patrón en rehilete y flebitis obliterante^{2,4}. El diagnóstico patológico en la mayoría de los casos requiere 2 de 3 criterios que en muchas ocasiones son infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis en rehilete, como hallazgos característicos⁴. La fibrosis es el hallazgo más común en algunos órganos, como ganglios linfáticos, pulmones y glándulas salivales, ya que la flebitis puede estar ausente. Varios estudios, incluyendo dos recientes artículos de consenso, concuerdan en que el criterio histológico más fiable para el diagnóstico es la que la proporción relación IgG4 / IgG, sea mayor a 40%². Además de las células plasmáticas, a menudo hay prominente infiltración por linfocitos T y B, con un aumento del número de células T reguladoras que expresan CD4, CD25 y FOXP3 en comparación con pacientes con pancreatitis crónica o adultos sanos. La enfermedad responde bien a los corticosteroides, que es el tratamiento de elección en

estos pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con ERD que no responden al tratamiento con corticosteroides se ha empleado rituximab.

Debido a las características morfológicas así como la expresión de IgG4 que a pesar de existir aumento, sigue siendo proporción baja comparada con la que se observa en la enfermedad esclerosante por IgG4 además es evidente la ausencia de manifestaciones clínicas relacionadas al daño a los órganos implicados en el espectro de la enfermedad antes mencionada.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao M, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease involving appendix and mesenteric nodes with a protracted course: report of a rare case lacking relationship to IgG4-related disease and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Oct 15;6(11):2569-77.
2. Liu L, Perry AM. Et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol*. 2013 Sep.
3. Rezk SA, et al. Nonneoplastic histocytic proliferations of lymph nodes and bone marrow. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, et al, eds. *Hematopathology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:801-803.
4. Shrestha B, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1450-1462.
5. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73.
6. Bansal P et al. Rosai-Dorfman disease of the breast in a male: a case report. *Acta Cytol*. 2010 May-Jun;54(3):349-52
7. Wu YC. A mimic of breast lymphoma: extranodal Rosai-Dorfman disease. *Am J Med Sci*. 2010 Mar;339(3):282-4
8. Cocker RS. Rosai-Dorfman disease. Report of a case presenting as a midline thyroid mass. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Apr;127(4)
9. Ide M. Rosai-Dorfman disease of the colon presented as small solitary polypoid lesion. *Rare Tumors*. 2010 Mar 31
10. Sridhara SK. Rosai-Dorfman in the submandibular salivary glands of a pediatric patient. *Laryngoscope*. 2010

