



Un caso di Istiocitosi a cellule non-Langerhans associato ad una sindrome neurologica progressiva

Francesca Bellistri, Luca Dezzani, Luca Roma, Rosangela Invernizzi,
Carlo Luigi Balduini, Edoardo Ascari

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Un caso di Istiocitosi a cellule non-Langerhans associato ad una sindrome neurologica progressiva

Le Istiocitosi delle cellule non Langerhans sono un gruppo di patologie rare che originano dalla proliferazione di cellule del sistema monocito-macrofagico. Possono avere un interessamento solo cutaneo o cutaneo e sistemico. Riportiamo un caso di Reticoloistocitosi Multicentrica associato ad una sindrome neurologica caratterizzata da atassia, disfagia, disartria e vertigini a carattere ingravescente e con evidenza di lesioni diffuse encefaliche di tipo vasculitico. Il coinvolgimento del SNC in corso di Reticoloistocitosi Multicentrica non è mai stato descritto, mentre è noto in altre Istiocitosi. Questa patologia è frequentemente associata a malattie autoimmuni.

Non-Langerhans Cell Histiocytosis associated with progressive neurological syndrome

Non-Langerhans Cell Histiocytosis are generally benign proliferative disorders. Clinically they can be divided into three major groups, those that predominantly affect skin, those that affect skin but have a systemic component and those that primarily involve extracutaneous sites. In 1996 a 49-year-old man presented with fever, asthenia, night sweats, joint pain and purple papules on chest and legs. Skin biopsy of the papules was consistent with a diagnosis of Multicentric Reticulohistiocytosis. Four years later the patient developed a progressive neurological syndrome with vertigo, ataxia, dysarthria and dysphagia. Brain Magnetic Resonance showed multiple focal lesions of white matter suggestive for gliotic-demyelinating damage. Central nervous system involvement has never been reported in Multicentric Reticulohistiocytosis, differently than in other Non-Langerhans Cell Histiocytosis. Autoimmune diseases are frequently associated with Multicentric Reticulohistiocytosis.

Introduzione

Le Istiocitosi comprendono diverse patologie rare dovute alla proliferazione di cellule che originano dal sistema monocito-macrofagico in vari organi. Con il termine di istiociti si intendono non solo i macrofagi ma anche una serie di cellule accessorie (cellule di Langerhans, cellule dendritiche) con la funzione di processare e presentare l'antigene nel corso della risposta immunitaria. Attualmente si ritiene che la maggior parte degli istiociti originino dalla cellula staminale CD34+ [1]. La pato-

genesì non è nota anche se sono stati ipotizzati fenomeni di disregolazione immunitaria [2]. La classificazione si basa su criteri immunofenotipici, suddividendo queste patologie in tre gruppi principali: Istiocitosi a cellule di Langerhans (CD1a+, S100+, CD14-), Istiocitosi a cellule non Langerhans (CD1a-, S100-, CD14+) e Istiocitosi maligne [1].

Le Istiocitosi a cellule non Langerhans sono disordini proliferativi benigni che da un punto di vista strettamente classificativo comprendono tutte le patologie da accumulo di istiociti che non rispondono ai criteri fenotipici delle Istiocitosi a cellule di Langerhans. Da un punto di vista clinico possono essere suddivise in tre sottogruppi a seconda che si presentino con un interessamento solo cutaneo (Xantogranuloma giovanile), cutaneo e sistemico (Reticoloistiocitosi Multicentrica) o prevalentemente sistemico (Erdheim-Chester, Rosai-Dorfman).

Tra queste la Reticoloistiocitosi Multicentrica è una delle patologie più rare. Interessa più frequentemente donne adulte e clinicamente è caratterizzata da sintomi sistemici come febbre, astenia e calo ponderale e da un interessamento cutaneo e osteoarticolare. A livello cutaneo si presenta con papule o noduli rosso-violacei o brunastrì soprattutto a livello di mani, viso, collo e tronco. L'artrite, più comune a livello delle articolazioni interfalangee, può essere erosiva e deformante fino al 50% dei casi [2]. I sintomi tendono a regredire spontaneamente di solito dopo sei/otto anni dalla diagnosi. Tuttavia vista l'elevata frequenza di complicanze invalidanti dovute all'artrite e i danni estetici a cui può condurre l'interessamento cutaneo, è indicato iniziare terapie immunosoppressive all'esordio. Non esistono protocolli definiti, ma buoni risultati sono stati ottenuti con corticosteroidi in associazione a methotrexate, ciclofosfamide e clorambucile [2]. La Reticoloistiocitosi Multicentrica è spesso associata a patologie autoimmuni e neoplasie e il trattamento della patologia neoplastica sottostante può portare alla remissione anche dell'Istiocitosi. Per tale motivo prima di iniziare un trattamento immunosoppressivo è consigliabile escludere la presenza di un'eventuale neoplasia [1].

Caso clinico

Uomo di 49 anni, in anamnesi calcolosi renale e pregresso intervento per ernia inguinale. Nell'estate del 1996 insorgono astenia, febbre, sudorazioni notturne, dolori agli arti inferiori e papule cutanee violacee sulla cute del dorso e degli arti inferiori. Il paziente è sottoposto a diversi accertamenti tra cui esami ematochimici (VES: 80 mm/h, fibrinogeno: 738 mg/dl), sierologie virali e autoimmunità (negative), scintigrafia ossea (anomala, intensa e simmetrica ipercaptazione a quasi tutti i livelli scheletrici), biopsia osteo-midollare (nella norma), TC addome (nella norma), Rx scheletro (aree di riassorbimento osseo a carico di teste e metafisi omerali, femore bilateralmente, tibie e peroni). La biopsia cutanea delle lesioni descritte risulta diagnostica per Reticoloistiocitosi Multicentrica. Viene iniziato un trattamento con Prednisone (50 mg/die) e Methotrexate (10 mg/settimana) proseguito per quattro mesi con scarso beneficio. La sintomatologia è discretamente controllata con l'assunzione di FANS e nel corso degli anni successivi i dolori articolari e le lesioni cutanee tendono a migliorare. Tuttavia a distanza di quattro anni dalla diagnosi il paziente inizia ad accusare vertigini e gradualmente si manifestano altri disturbi neurologici tra cui atassia, disartria, disfagia e ipoestesia agli arti inferiori. La RMN dell'encefalo mostra "multiple subcentimetriche aree di alterato segnale sottoforma di iperintensità nelle sequenze con TR lungo nei centri semiovali e nelle corone radiate bilateralmente". Il quadro viene inizialmente interpretato come gliosi su base vascolare ed è iniziata una terapia antiaggregante. Tuttavia nei mesi successivi i sintomi neurologici peggiorano progressivamente, condizionando grave difficoltà alla deambulazione e all'eloquio. Il paziente è quindi sottoposto ad esame liquorale che evidenzia la presenza di alcune bande oligoclonali. Una rivalutazione RMN dell'encefalo mostra "diffusa

alterazione del segnale ponto-cerebellare associata a multiple focali lesioni della sostanza bianca sovratentoriale da riferire a lesioni gliotico-demielinizzanti, verosimilmente immunomediate”. Non potendo quindi escludere la natura vasculitica-demielinizzante delle lesioni è intrapresa una terapia corticosteroidica a basso dosaggio, sospesa dopo tre mesi per inefficacia. Successivamente il paziente è sottoposto ad un ciclo di immunoglobuline e.v. senza tuttavia ottenere alcun risultato. In assenza di altre sicure eziologie e in mancanza di risposta ai trattamenti effettuati è stato quindi ipotizzato che l’Istiocitosi potesse contribuire direttamente o indirettamente alla patogenesi della sindrome neurologica. Inoltre il quadro è stato ulteriormente complicato dal riscontro a livello del soma di D10 di un “manicotto di tessuto patologico che circonda per circa 1.5 cm l’aorta toracica associato alla presenza di tessuto intracanalare che riduce l’ampiezza dello speco vertebrale osseo compatibile con la presenza di angioma aggressivo” (Figura 1), che data la posizione anatomica non si è ritenuto opportuno sottoporre a biopsia.

Negli anni successivi i sintomi neurologici sono progressivamente peggiorati fino all’*exitus* del paziente, avvenuto a distanza di 12 anni dalla diagnosi iniziale.

Discussione

Il quadro neurologico progressivo presentato è stato interpretato come una manifestazione inusuale e aggressiva della Reticoloistiocitosi Multicentrica. In letteratura non sono riportati ad oggi casi di interessamento del sistema nervoso centrale in corso di Reticoloistiocitosi Multicentrica, mentre è stato descritto in altri tipi di Istiocitosi [3], manifestandosi sia come masse cerebrali isolate, come nella Rosai-Dorfman [4], sia come lesioni diffuse, come descritto in casi di Erdheim-Chester [5]. Proprio in quest’ultima patologia il coinvolgimento cerebrale, in particolare a livello del tronco encefalico e del cervelletto, è caratterizzato da lesioni xantogranulomatose o da un processo di demielinizzazione. Pertanto non solo un’ infiltrazione diretta dei tessuti da parte degli istiociti, ma anche altri meccanismi indiretti possono essere coinvolti nella patogenesi delle Istiocitosi. Tra queste l’ipotesi di un danno immunomediato risulta di particolare interesse, anche considerando la frequente associazione della Reticoloistiocitosi Multicentrica con altre patologie autoimmuni (6-17%) [1, 6].

Tabelle e figure

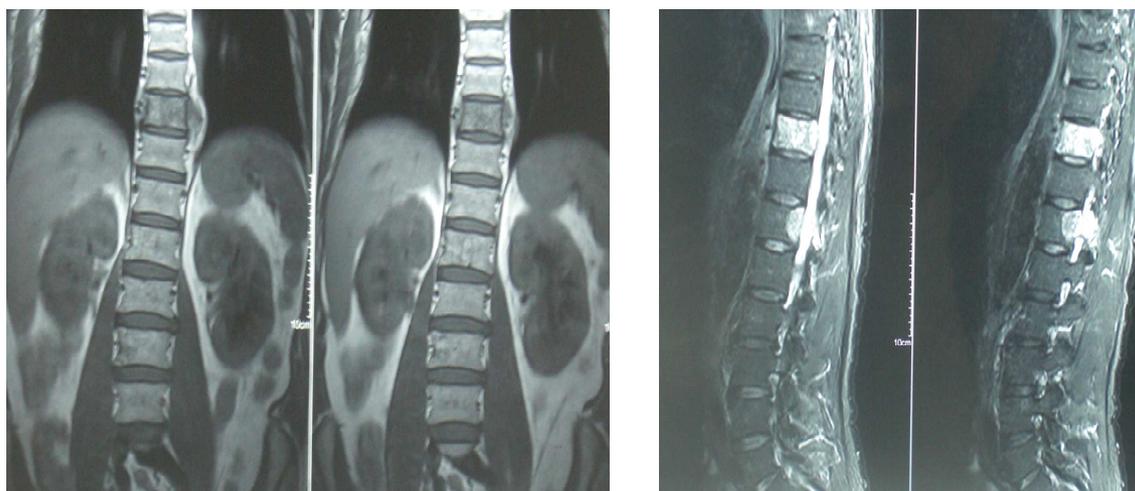


Figura 1. RMN dorso-lombo-sacrale: alterazione del soma di D10 con presenza di tessuto intracanalare che riduce l'ampiezza dello speco vertebrale osseo compatibile con la presenza di angioma aggressivo. Il soma appare inoltre quasi completamente avvolto da un manicotto di tessuto patologico che circonda per circa 1.5 cm l'aorta toracica. Sia il soma che il manicotto sono dotati di vivace e disomogeneo *contrast enhancement*.

Bibliografia

1. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr. Blood Cancer* 2005;45(3):256-264.
2. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol* 2006;24(6):486-492.
3. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. Histiocyte Society CNS LCH Study Group. *J Pediatr.* 2010;156(6):873-881.
4. Adeleye AO, Mir G, Fraifeld S et al. Diagnosis and management of Rosai-Dorfman disease involving the central nervous system. *Neurol Res.* 2010;32(6):572-578.
5. Conley A, Manjila S, Guan H et al. Non-Langerhans cell histiocytosis with isolated CNS involvement: an unusual variant of Erdheim-Chester disease. *Neuropathology.* 2010;30(6):634-647.
6. Ben Abdelghani K, Mahmoud I, Chatelus E et al. Multicentric reticulohistiocytosis: an autoimmune systemic disease? Case report of an association with erosive rheumatoid arthritis and systemic Sjogren syndrome. *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):274-276.
7. Williams Hematology, Eighth Edition. *McGraw-Hill*, New York 2010.