

Histiocitose Rara com Envolvimento Cardíaco Exuberante - Doença de Erdheim-Chester [52]

ANA BOTELHO¹, ALEXANDRE ANTUNES¹, JOSÉ CARLOS ALMEIDA², MIGUEL ABECASIS³, ROSA HENRIQUES DE GOUVEIA⁴, ANA PAULA MARTINS⁴, A.M. LEITÃO MARQUES¹

1 Serviço de Cardiologia e 2 Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra; 3 Serviço de Cirurgia Cardiorádica e 4 Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Cruz, Lisboa

Rev Port Cardiol 2008; 27 (5): 727-740

RESUMO

A Histiocitose engloba um grupo de patologias que condicionam uma acumulação e infiltração primária de células do sistema mononuclear fagocítico nos tecidos afectados. A sua patofisiologia não está completamente esclarecida, demonstrando um curso clínico variável, o que justifica a ausência de tratamento específico e a necessidade de um elevado grau de suspeição para o seu diagnóstico. Os autores apresentam o caso clínico de um doente com uma precoce e complexa história do foro cardiológico, recentemente referenciado para tratamento cirúrgico de uma insuficiência mitral severa. Durante a intervenção evidenciou-se um espessamento acentuado das paredes auriculares cardíacas, que a impossibilitou. Após uma complexa avaliação etiológica demonstrou tratar-se de Doença de Erdheim Chester, uma rara histiocitose não células de Langerhans que se supõe representar o primeiro caso relatado em Portugal. Os autores elaboram uma breve revisão da literatura sobre a temática, comparando com os poucos casos descritos, até à data, com envolvimento cardíaco.

Palavras-Chave

Histiocitose; Doença de Erdheim Chester; Envolvimento cardíaco

ABSTRACT

A Rare Histiocytosis with Severe Cardiac Involvement: Erdheim-Chester disease

The term histiocytosis covers various disorders that lead to primary proliferation, infiltration and accumulation of cells of the mononuclear-phagocytic system within the affected tissues. Its pathophysiology is still unclear and the clinical course variable, which explains the lack of specific treatment and the need for a high level of suspicion to arrive at the diagnosis. The authors present the case of a patient with a complex cardiological clinical history, recently referred for surgical treatment of severe mitral insufficiency. Severe thickening of both atrial walls made it impossible to proceed with the intervention. After a complex etiological evaluation, a diagnosis of Erdheim-Chester disease was made. This is a rare, non-Langerhans cell histiocytosis and, to our knowledge, this represents the first case reported in Portugal. The authors also review the literature, particularly of the few cases with cardiac involvement.

Key words

Histiocytosis; Erdheim-Chester disease; Cardiac involvement

INTRODUÇÃO

A Histiocitose engloba um grupo de doenças diversas cujo evento comum se traduz na proliferação e infiltração primária de células do sistema mononuclear fagocítico nos tecidos envolvidos, excluindo-se as situações em que tal ocorre como resposta a outra patologia (histiocitose reactiva).

Apesar de mais de um século passado sobre o conhecimento desta doença⁽¹⁾, a sua etiologia e patofisiologia não se encontram completamente esclarecidas. Tal facto justifica a ausência de tratamento específico e a necessidade de um elevado grau de suspeição

Nas últimas décadas, diferentes nomenclaturas têm sido utilizadas para classificar este tipo de doença, reflectindo a grande variabilidade de manifestações clínicas e achados patológicos, com diferentes graus de gravidade, que podem variar entre formas estáveis e benignas, e formas rapidamente progressivas, particularmente agressivas.

CASO CLÍNICO

A história cardiológica deste doente tem início em 1998, com um enfarte agudo do miocárdio e doença coronária de dois vasos, submetidos a angioplastia (sem lesão residual). Tinha 51 anos, era motorista de pesados e apresentava como factores de risco de doença cardiovascular tabagismo pesado (100 UMA), hipertensão arterial e diabetes tipo 2.

Os restantes antecedentes patológicos e familiares não eram relevantes.

Cerca de ano e meio após o enfarte é reinternado com queixas de cansaço de início insidioso, apresentando volumoso derrame pericárdico, submetido a pericardiocentese (drenagem de 1500 cc de líquido citrino). O exame bioquímico, bacteriológico e pesquisa de células neoplásicas foram inconclusivos para o esclarecimento etiológico.

Associadamente inicia episódios recorrentes de otite externa purulenta e perda de dentes, sendo encaminhado para consultas das especialidades.

Alguns dias depois é novamente admitido no internamento por recorrência do derrame, considerado severo, apresentando espessamento

INTRODUCTION

The term histiocytosis covers various disorders that lead to primary proliferation, infiltration and accumulation of cells of the mononuclear-phagocytic system within the affected tissues, excluding situations in which this occurs as a response to another pathology, known as reactive histiocytosis.

Although the disease has been known for over a century⁽¹⁾, its etiology and pathophysiology are still unclear. This explains the lack of specific treatment and the need for a high level of suspicion to arrive at the diagnosis.

Over the years, different nomenclature has been used to classify this type of disease, reflecting the considerable variety of its clinical manifestations, pathological findings and degrees of severity, which can range from stable and benign forms to rapidly progressive and aggressive forms.

CASE REPORT

The cardiological history of this patient began in 1998 with acute myocardial infarction and two-vessel coronary disease, treated with angioplasty with no residual lesion. He was 51 years old and working as a truck driver, and his cardiovascular risk factors included heavy smoking (100 pack/years), hypertension and type 2 diabetes. There was no other relevant pathological or family history.

Eighteen months after the infarction the patient was readmitted due to fatigue of gradual onset and with a large pericardial effusion. Pericardiocentesis was performed and 1500 cc of yellow fluid was drained. Biochemical and bacteriological studies and screening for neoplastic cells were inconclusive.

At the same time he began to have recurrent purulent otitis externa and tooth loss and was referred for specialist consultations.

Some days later he was admitted again due to recurrent severe effusion presenting with thickened pericardium of the free wall of the right chambers. He reported losing 14 kg in weight in the previous few weeks. Pericardiocentesis was repeated, which was again inconclusive. Screening for systemic disease, namely cancer, autoimmune disease and infection, was negative.

do pericárdio na parede livre das cavidades direitas. É referida uma perda de peso de cerca de 14 kg em poucas semanas. Foi efectuada nova pericardiocentese, novamente inconclusiva. A pesquisa de doenças sistémicas foi negativa, nomeadamente neoplásicas, auto-ímmunes ou de natureza infecciosa. Foi submetido a corticoterapia durante o período de internamento, com desaparecimento dos sintomas constitucionais e redução significativa e progressiva do tamanho do derrame.

Foi ainda implantado pacemaker definitivo DDDR, por doença do nódulo sinusal (DNS) sintomática.

Em 2002 é internado no Serviço de Urologia por cólicas renais recidivantes, bilaterais, apresentando ectasia calicial bilateral, mais significativa à esquerda, aparentemente por cálculo piélico, nunca confirmado. Foi colocado um duplo J à esquerda, com tentativa, de colocação à direita, não conseguida por impossibilidade de progressão.

Um ano depois, inicia queixas de insuficiência cardíaca (IC), classe II-III de NYHA, de agravamento progressivo, o que motiva o pedido de revisão de coronariografia, excluindo-se reestenose das lesões tratadas ou outras lesões significativas. Apresentava insuficiência mitral (IM) e hipertensão pulmonar moderada. Desde aí foi reinternado três vezes com IC descompensada e agravamento progressivo da IM, considerada severa em Ecocardiograma transesofágico realizado quatro meses mais tarde. É descrito espessamento de ambos os folhetos da válvula mitral (VM).

O caso foi aceite em reunião médico-cirúrgica e peri-operatoriamente são descritas “fortes aderências do pericárdio ao coração” e um “acentuado espessamento e endurecimento envolvendo a parede lateral da aurícula direita (AD), a origem das veias cavas e a parede lateral da aurícula esquerda (AE)”, que impossibilitaram o acesso à VM, quer por auriculotomia esquerda, quer por via transseptal.

O estudo microscópico da biópsia extemporânea revela “múltiplas secções de tecido conjuntivo hialino, com algumas áreas laxas, com proliferação fibroblástica, sem evidência de atipias, com infiltrado inflamatório polimorfo, com a presença de polimorfonucleares neutrófilos”. Por técnicas de imunohistoquímica

Corticosteroid therapy was instituted during hospital stay, resulting in remission of the constitutional symptoms and significant and progressive reduction in the size of the effusion.

A permanent DDDR pacemaker was implanted due to symptomatic sinus node disease.

In 2002 the patient was admitted to the urology department with recurrent bilateral renal colic. He presented bilateral caliectasis, more pronounced on the left, apparently caused by a pelvic calculus, which was never confirmed. A double-J stent was placed in the left kidney, but attempts to place another in the right were unsuccessful due to inability to advance the catheter.

A year later, he began a setting of progressively worsening heart failure (HF), NYHA class II-III. Repeat coronary artery angiography excluded restenosis of the treated lesions or other significant lesions. He also had mitral regurgitation and moderate pulmonary hypertension. Subsequently he was hospitalized three more times with decompensated HF and progressive worsening of mitral regurgitation, which was shown to be severe on transesophageal echocardiography performed four months later. Both leaflets of the mitral valve were thickened.

The case was presented and accepted at a medical/surgical meeting. Surgery revealed “strong adherence of the pericardium to the heart” and “marked thickening and hardening of the lateral wall of the right atrium (RA), the origin of the venae cavae and the lateral wall of the left atrium (LA)”, which made the mitral valve inaccessible by either left atriotomy or a transseptal approach.

Microscopic study of the biopsy performed at the time showed “multiple areas of hyaline connective tissue, some of them slack, with fibroblast proliferation but no evidence of atypical cells, with polymorphic inflammatory infiltrate containing polymorphonuclear neutrophils”. Immunohistochemical study revealed macrophages that could not be identified as Langerhans cells.

Attached to the report of the cardiac biopsy was the result of a previous biopsy performed in 1998, of an ulcerated and necrotic lesion of the alveolar border. This biopsy showed cells positive for CD68 and protein S100, a finding compatible with Langerhans cell histiocytosis (LCH), raising

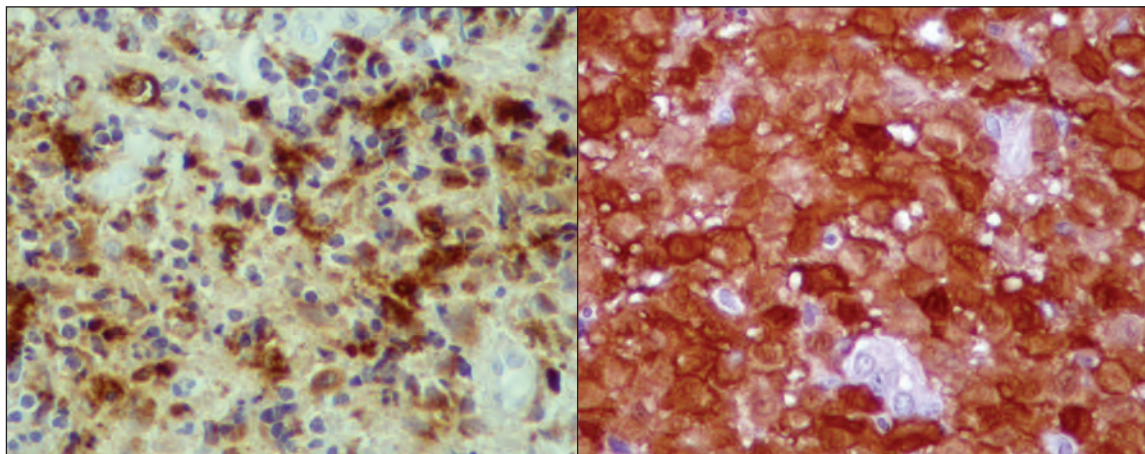


Figura 1. Lâmina de biópsia do rebordo alveolar com características de HCL: positividade para CD68 (imagem da esquerda) e positividade para proteína S100 (imagem da direita)

Figure 1. Biopsy section of the alveolar border showing characteristics of Langerhans cell histiocytosis: positive for CD68 (left) and for protein S100 (right)

identificaram-se células macrofágicas, não identificáveis como células de Langerhans.

Para além do relatório da biópsia cardíaca foi enviado, em anexo, o resultado de uma biópsia prévia realizada em 1998 a uma lesão ulcerada e necrosada do rebordo alveolar. Nesta identificavam-se células CD 68 e proteína S100 positivas, achado compatível com HCL, levando à suspeição de se tratar de uma diferente manifestação da mesma doença (*Fig.1*).

Foi solicitada Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), após avaliação de estado de dependência de *pacemaker* (não dependente), com realização do exame com frequência de estimulação mínima, sob acompanhamento médico. Verificou-se ausência de comprometimento do gerador em avaliação posterior. O resultado descreve “espessamento do pericárdio na base de ambos os ventrículos, com colecção com cerca de 4 cm de maior diâmetro, na base da parede lateral do ventrículo esquerdo, de localização intrapericárdica; AE com ausência de sinais de infiltração e normal contractilidade; AD com infiltração difusa da parede livre e septo atingindo uma espessura média de 2,3 cm” (*Fig. 2*).

Procedeu-se ao estadiamento sistémico da doença, com exclusão de outras doenças inflamatórias, auto-ímmunes ou neoplásicas:

- medulograma, biópsia óssea, serologias, pesquisa de marcadores tumorais e de auto-ímmunidade, doseamentos hormonais e proteinograma electroforético: sem alterações.

the suspicion that this was a different manifestation of the same disease (*Fig. 1*).

After assessment showed that the patient was not *pacemaker*-dependent, cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) was performed at minimum frequency under medical supervision. The generator was subsequently checked and found to be in good working order. The CMRI report described “pericardial thickening at the base of both ventricles with an accumulation, 4 cm in its greatest dimension, at the base of the left ventricular (LV) lateral wall located within the pericardium; LA with no signs of infiltration and normal contractility; RA with diffuse infiltration of the free wall and septum with a mean thickness of 2.3 cm” (*Fig. 2*).

A systemic analysis of the disease was then begun including exclusion of other inflammatory, autoimmune or neoplastic diseases:

- bone marrow evaluation, bone biopsy, serology, screening for tumor and autoimmune markers, hormone levels and protein electrophoresis were all normal.

- complete skeletal X-ray showed slight periosteal thickening and irregularity in the lower third of both femurs, of infiltrative appearance, and slightly osteolytic images, suggesting a link with histiocytosis. Similar lesions were seen in both tibias.

- computed tomography (CT) of the cranium, thorax, abdomen and pelvis: cranial CT showed a lacunar image involving the posterior parietal cortex, apparently related to *pacchionian*

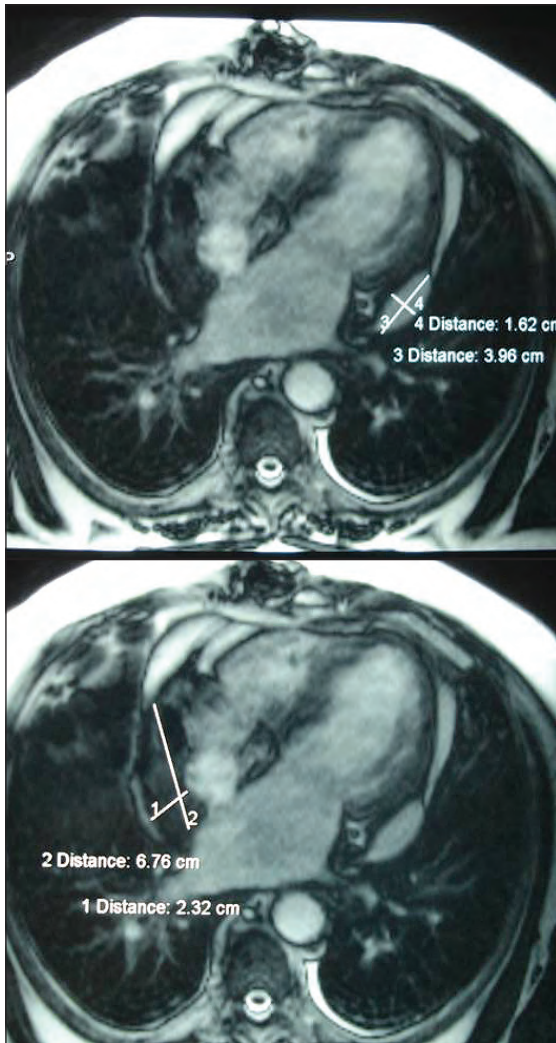


Figura 2. RMC: espessamento pericárdico (base de ambos os ventrículos), coleção intra-pericárdica na base da parede lateral do VE (imagem superior), infiltração difusa da AD de espessura média de 2,3 cm (imagem inferior).

Figure 2. CMRI: pericardial thickening at the base of both ventricles, intrapericardial accumulation at the base of the LV lateral wall (top); diffuse infiltration of the RA, which has a mean thickness of 2.3 cm (bottom)

- estudo radiográfico completo do esqueleto: discreto espessamento e irregularidade peri-óstea no terço inferior de ambos os fêmures, de aspecto infiltrativo, e discretas imagens osteolíticas, sugerindo-se relação com histiocitose. Lesões semelhantes ao nível das tíbias.

- Tomografia Axial Computorizada (TAC) crâneo-toraco-abdomino-pélvica: TAC craniana com imagem lacunar a envolver a cortical interna parietal posterior, em aparente relação com granulação de Pachioni e discreta hipertrofia

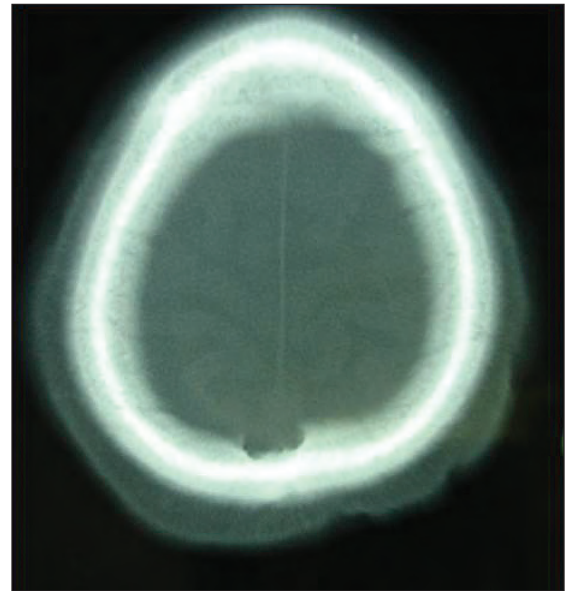


Figura 3. TAC CE: imagem lacunar na cortical interna parietal posterior (imagem superior)

Figure 3. Cranial CT: lacunar image in the posterior parietal cortex (top)

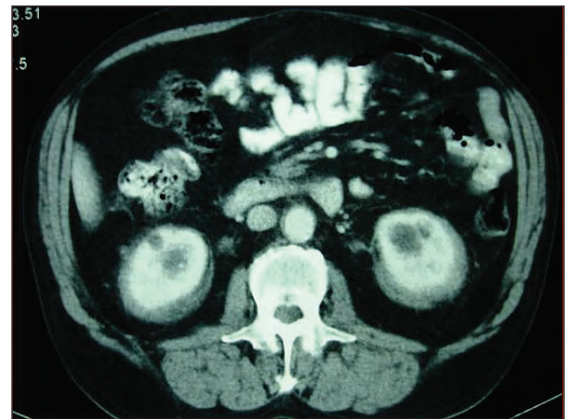


Figura 4. TAC abdominal: zona de densificação a envolver ambos os rins e planos adiposos no seu interior (imagem inferior)

Figure 4. Abdominal CT: area of increased density around both kidneys, with relatively regular outline and fat planes in its interior (bottom)

granulations, and slight inflammatory hypertrophy of the mucous coating of the perinasal cavities, predominantly maxillary (Fig. 3); the rest of the CT scan showed no adenopathies, alterations of the pulmonary parenchyma or pleural effusion; there were images compatible with parapelvic cysts and an area of increased density around both kidneys, with relatively regular outline and fat planes in its interior (Fig. 4).

Diuretic therapy was increased and, following

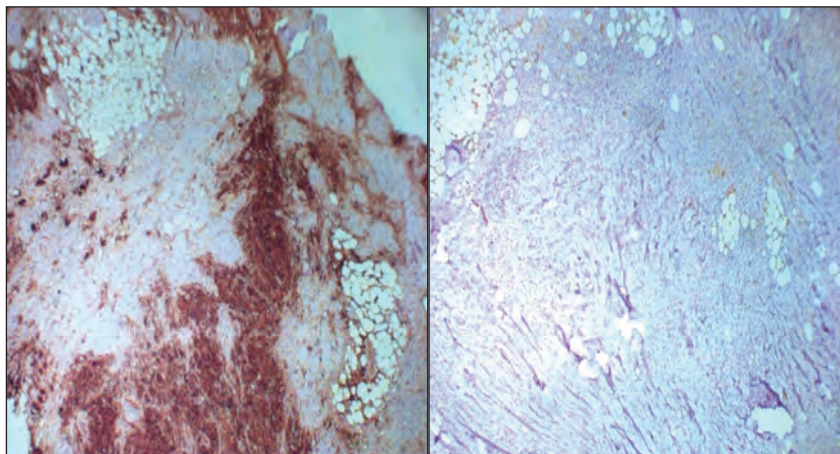


Figura 5. Histopatologia de amostras de “infiltrado” cardíaco: CD 68 + (imagem da esquerda) e Protéina S 100 - (imagem da direita).

Figure 5. Histopathology of samples of cardiac infiltrate: positive for CD68 (left) and negative for protein S100 (right)

inflamatória do revestimento mucoso das cavidades peri-nasais, de predomínio maxilar (*fig 3*); restante estudo tomográfico com ausência de adenopatias, alterações do parênquima pulmonar ou derrame pleural; imagens compatíveis com formações quísticas parapiélicas e zona de densificação a envolver ambos os rins, com contornos relativamente regulares e planos adiposos no seu interior (*fig 4*).

Foi reforçada a terapêutica diurética e iniciada corticoterapia, após discussão do caso com a equipa de Hematologia: metilprednisolona na dose inicial de 20mg/dia e aumento posterior até 40 mg/dia. Foi cumprido cerca de um ano de corticoterapia, mantendo-se estável em classe IIb de NYHA. A meio deste período houve necessidade de redução de dose por miopatia secundária à terapêutica, suspendendo-se posteriormente por catarata iatrogénica. Durante este ano de tratamento sublinha-se a ausência de recorrência de cólicas renais, otites purulentas ou problemas dentários. Após a suspensão da terapêutica necessitou de três novos internamentos por IC descompensada, com agravamento progressivo das queixas (classe III de NYHA).

Foi reavaliado imagiologicamente, com aspectos ecocardiográficos sobreponíveis e repetição de RMC, objectivando uma redução no espessamento da parede da AD em cerca de 50% comparativamente ao exame prévio (1,2 cm de espessura), permitindo alguma mobilidade e sem envolvimento ventricular. De sublinhar a necessidade de substituição de gerador de pacemaker após este segundo exame por ressonância, por evidentes critérios de exaustão.

Por se manter muito sintomático sob

discussion of the case with hematology consultants, corticosteroid therapy was instituted with methylprednisolone at an initial dosage of 20 mg/day, later increased to 40 mg/day. Corticosteroid therapy was continued for about a year, with the patient remaining stable in NYHA class IIb. Halfway through this period the dosage had to be reduced due to myopathy secondary to the therapy and was then suspended due to iatrogenic cataract. During this year of treatment there was no recurrence of renal colic, purulent otitis or dental problems. Following suspension of therapy he was admitted three more times for decompensated HF with progressive worsening of symptoms (NYHA class III).

New imaging studies were performed, with similar echocardiographic findings and repeat CMRI demonstrating RA wall thickness of 1.2 cm, a reduction of about 50% compared to the previous exam, with some mobility and no ventricular involvement. The pacemaker generator was exhausted following the second MRI exam and needed replacement.

Since the patient was still highly symptomatic under optimal medical therapy and with significant improvement in atrial thickness, he was again referred for cardiac surgery, which again was impossible because of atrial wall thickening. However, the obstructive infiltrate was removed from the junction of the venae cavae and the RA, significantly improving venous flow. The thickness of periaortic fat was measured at 1 cm.

Samples of the infiltrate from the atrial wall, venae cavae and periaortic fat collected during surgery were sent for histopathological analysis, which revealed “moderate to severe multifocal

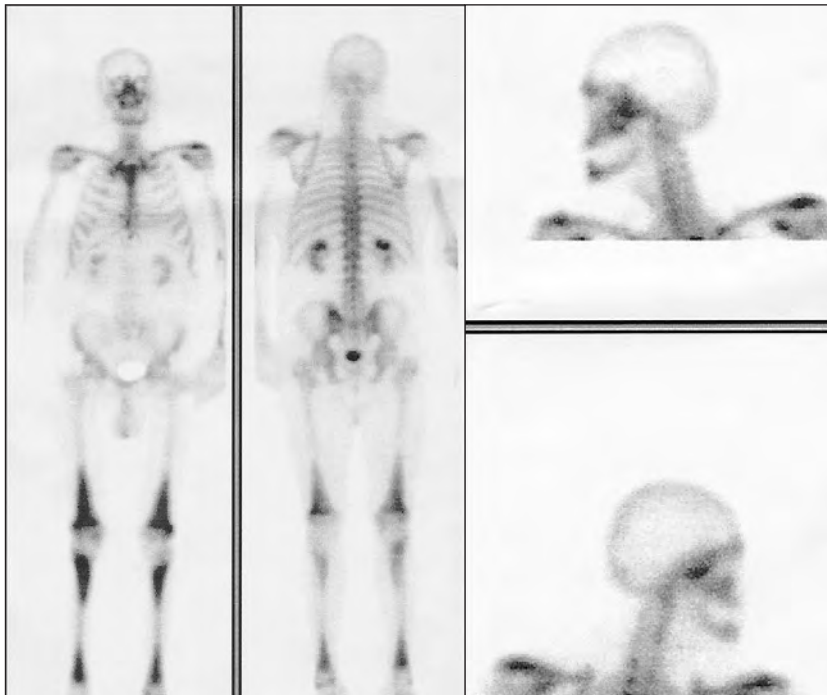


Figura 6. Cintigrafia óssea: marcado aumento da captação de ambos os fêmures e tíbias e aumento da captação na articulação sacroilíaca esquerda (imagens esquerdas); aumento heterogêneo na região malar esquerda (imagens direitas).

Figure 6. Bone scintigraphy: marked increase in uptake in both femurs and tibias and increased uptake in the left sacroiliac joint (left); heterogeneous increase in uptake in the left malar area (right).

terapêutica médica otimizada, com melhoria significativa do espessamento auricular, o doente é novamente proposto para cirurgia cardíaca, mais uma vez impossibilitada pela espessura da parede auricular. Procedeu-se, no entanto, à remoção do infiltrado obstrutivo na junção das veias cavas com a AD, com melhoria substancial do fluxo nestas veias. É relatado um espessamento de gordura peri-aórtica com cerca de 1 cm de espessura.

As amostras do “infiltrado” quer da parede das aurículas, veias cavas e da gordura peri-aórtica, recolhidas durante a cirurgia, foram enviadas para análise histopatológica revelando “moderado a severo agregado multifocal de histiócitos, linfócitos, plasmócitos e outras células inflamatórias no seio de tecido, fibroso e células cardíacas musculares residuais. O perfil imunohistoquímico dos histiócitos era CD68 +, CD1a - e proteína S100 - (Fig. 5).

A grande densidade de infiltrado macrofágico/histiocitário motivou o pedido de avaliação, por parte do patologista, a um centro especializado em “Soft Tissue Pathology” de Boston (Prof. Christopher Fletcher), que sugeriu a possibilidade de se tratar de uma Doença de Erdheim Chester, a confirmar noutros achados, nomeadamente na evidência de afecção de outros órgãos e do típico envolvimento ósseo.

Perante esta suspeita foi solicitada uma

aggregate of histiocytes, lymphocytes, plasma cells and other inflammatory cells within the fibrous tissue and residual cardiomyocytes”. Immunohistochemical study showed the histiocytes positive for CD68 and negative for CD1a and protein S100 (Fig. 5).

The density of the macrophage/histiocyte infiltrate prompted the pathologist to request assessment by Prof. Christopher Fletcher at a specialist center in soft tissue pathology in Boston, USA, who suggested that this might be a case of Erdheim-Chester disease (ECD), which could be confirmed by other findings, particularly evidence of involvement of other organs and typical bone involvement.

In the light of this suspicion, a bone scintigraphy study was requested, which revealed heterogeneous increase in uptake in the left malar region; marked increase in uptake in both femurs and tibias, particularly in the lower half of the femurs and the proximal and distal portions of the tibias, related to possible bone marrow hyperplasia; and increased uptake in the left sacroiliac joint (Fig. 7).

This finding is practically pathognomonic of ECD, particularly when associated with the other histopathological results, and so a definitive diagnosis was made.

The patient recently began suffering from pain in the spleen and lower limbs, and also has mild

cintigrafia óssea onde é descrito: aumento heterogêneo na captação na região malar esquerda; marcado aumento da captação em ambos os fêmures e tíbias (sobretudo na metade inferior dos fêmures e porção proximal e distal das tíbias), relacionada com possível hiperplasia medular; aumento da captação na articulação sacroilíaca esquerda (*Fig. 6*).

Este achado é praticamente patognomônico de ECD, particularmente quando associado aos restantes resultados histopatológicos, permitindo estabelecer o seu diagnóstico definitivo.

Recentemente o doente iniciou queixas dolorosas localizadas à bacia e membros inferiores. Associadamente apresenta uma insuficiência renal ligeira, em seguimento pela especialidade.

Foi iniciada terapêutica com Interferon- α (INF- α), subcutâneo, na dose de 1x 10⁶ U, três vezes por semana e, após seis meses de terapia, o doente encontra-se clinicamente estável em classe II da NYHA.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

No contexto deste artigo dois tipos de Histiocitose merecem particular destaque: a Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) e Histiocitose Não Células de Langerhans ou Doença de Erdheim Chester (ECD).

A entidade actualmente designada de HCL, também conhecida por Histiocitose X, engloba patologias como o Granuloma Eosinofílico, doença de Hand-Shuller-Christian e doença de Lettere-Siwe, com diferentes particularidades clínico-patológicas. Posteriormente sugere-se representarem a manifestação de uma mesma doença.^(2,3)

A incidência anual da HCL é de 4-5,4 / milhão, sendo mais frequente no sexo masculino, podendo atingir desde recém-nascidos a adultos^(4, 5, 6).

Vários órgãos ou tecidos podem estar comprometidos.

O diagnóstico implica um elevado grau de suspeição, particularmente quando limitado a uma única localização, e exige a biópsia dos tecidos afectados e a evidência de padrões característicos histopatológicos (Células de Langerhans), imunohistoquímicos (positividade

renal failure, which is being monitored in nephrology consultations.

Therapy was begun with subcutaneous interferon- α 1x10⁶ U, three times a week. After six months the patient is clinically stable in NYHA class II.

DISCUSSION AND LITERATURE REVIEW

Two types of histiocytosis are relevant to this article: Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-Langerhans cell histiocytosis or Erdheim-Chester disease (ECD).

The entity now known as LCH, formerly known as histiocytosis X, includes eosinophilic granuloma, Hans-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease, each with different clinical and pathological features. It has been suggested that they are different manifestations of the same disease^(2, 3).

The annual incidence of LCH is 4-5.4/million; it is more common in males and can affect age-groups from newborns to adults^(4, 5, 6).

Various organs and tissues can be affected.

Diagnosis requires a high level of suspicion, particularly when the disease is limited to a single location, and necessitates biopsy of the affected tissues and evidence of characteristic histopathological (Langerhans cells), immunohistochemical (positive for CD68, protein S100 and CD1a) and electron microscopic (Birbeck granules) features.

There is no clearly established specific treatment for these conditions; they may present a wide variety of clinical manifestations and spontaneous regression is reported in 10-20% of cases⁽⁷⁾, which means it is difficult to interpret studies on the subject.

Some authors suggest a conservative approach, with directed therapy only for symptomatic patients or those in which vital organs are involved⁽⁸⁾.

Various agents have been reported as effective in cases reviewed in the literature, including corticosteroid therapy, Vinca alkaloids, immunomodulatory agents and biological response modifiers, but these reports are based on isolated cases without control groups, due to the rarity of the disease.

Prognosis appears to be directly dependent on

para CD68, proteína S100 e CD1a) e de microscopia electrónica (grânulos de Birbeck).

O tratamento ideal e específico para estas situações não se encontra claramente estabelecido, pela variedade de manifestações clínicas que podem apresentar, com relatos de regressão espontânea em cerca de 10-20%⁽⁷⁾ dos casos, tornando de difícil interpretação os estudos realizados nesta área.

Alguns autores sugerem uma abordagem conservadora, com tratamento dirigido apenas aos casos sintomáticos ou com envolvimento de órgãos vitais⁽⁸⁾.

Diversos agentes têm sido descritos como eficazes em alguns casos revistos na literatura, como a corticoterapia, alcalóides vinca, agentes imunomoduladores, modificadores de resposta biológica (...), mas baseados em relatórios de casos isolados, sem a presença de grupos de controlo, justificada pela raridade da doença.

O prognóstico parece ser directamente dependente da localização e extensão das lesões e da resposta à terapêutica instituída⁽⁸⁾.

Dentro da actual classificação, a Doença de Erdheim Chester (ECD) é denominada como Histiocitose não-células de Langerhans (Tipo II) ou xantogranulomatose, até há pouco considerada como mais uma variante de HCL. Actualmente é reconhecida como patologia individual, com manifestações particulares que permitem a sua distinção.

Foi primariamente descrita em 1930 por Erdheim e Chester, com o relato de dois casos de “granulomatose lipóide”, um deles com evidente envolvimento cardíaco⁽⁹⁾. O terceiro e quarto casos foram relatados em 1972⁽¹⁰⁾. Entretanto, estão documentados menos de 200 casos até 2004⁽¹¹⁾, com referências a descrições crescentes, mas pontuais, desde então.

Histologicamente as lesões são descritas como difusas e densas massas de colagénio, com aglomerados de histiócitos e escassas zonas de infiltrado inflamatório crónico, com células gigantes de Touton ocasionais.

Trata-se assim de uma doença rara que se distingue da HCL, pelas suas características imunohistoquímicas: infiltrado mononuclear com imunopositividade para CD 68 e negatividade para S100 e CD1a (contrariamente à HCL), com ausência de grânulos de Birbeck em microscopia electrónica⁽¹²⁾.

Classicamente implica o envolvimento dos

the location and extent of lesions and on therapeutic response⁽⁸⁾.

According to current nomenclature, ECD is known as type II (non-Langerhans cell) histiocytosis or xanthogranulomatosis, which until recently was considered a variant of LCH but is now recognized as a separate pathology with distinctive characteristics.

It was first described in 1930 by Erdheim and Chester, who reported two cases of “lipoid granulomatosis”, one of them with clear cardiac involvement⁽⁹⁾. The third and fourth cases were reported in 1972 (10). Less than 200 cases had been documented up to 2004⁽¹¹⁾, and there have been further isolated reports since then.

Histologically, the lesions are described as diffuse dense masses of collagen with clusters of histiocytes, sparse areas of chronic inflammatory infiltrate and occasional Touton giant cells.

ECD is a rare disease that is distinguished from LCH by its immunohistochemical characteristics: mononuclear infiltrate that, unlike LCH, is immunopositive for CD68 and negative for S100 and CD1a, with no Birbeck granules on electron microscopy⁽¹²⁾.

Classically, the long bones are involved, typically with bilateral symmetrical osteosclerotic lesions limited to the metaphyses and diaphyses, sparing the epiphyses, a finding that is practically pathognomonic of the disease.

In about half of cases there is extraosseous involvement, including various organs and systems such as the hypothalamohypophyseal axis, lungs, heart, retroperitoneum, kidneys, brain and the orbital cavity. In theory it could affect any organ or tissue, and references exist in the literature to less typical locations. There is evidence that its clinical course tends to be more aggressive than LCH^(13, 14), although localized and stable forms of the disease have been described. Visceral compromise is usually more common than in LCH, especially involving connective and adipose tissue, with a clear tendency to develop fibrosis of the affected organs.

In one of the first series, of 174 cases, the mean age at diagnosis was 53 years, although there were reports of earlier manifestations, some in children, and one late diagnosis in an 84-year-old. The male/female ratio was 2:1⁽¹⁴⁾. Mortality was 59% in a 32-month follow-up.

Death is often secondary to respiratory, heart or renal failure.

ossos longos, com típicas lesões de osteosclerose bilateral e simétrica, limitada às metáfises e diáfises ósseas, poupando as epífises, achado que se torna praticamente patognomónico desta doença.

Em cerca de 50% dos casos existe envolvimento extra-ósseo incluindo diversos órgãos e sistemas como o eixo hipotalâmico-hipofisário, pulmão, coração, retroperitônio, rim, cérebro e cavidade orbitária. Teoricamente pode comprometer qualquer órgão ou tecido, com referência a localizações mais atípicas na literatura. Algumas evidências sugerem um curso clínico habitualmente mais agressivo que no caso de HCL^(13,14), apesar de formas localizadas e estáveis da doença também se encontrarem descritas. Tipicamente o compromisso visceral é mais frequente que nos casos de HCL, com especial tropismo para o tecido conjuntivo e adiposo, com uma manifesta tendência ao desenvolvimento de fibrose envolvendo os órgãos comprometidos.

Numa das primeiras séries estudadas, com 174 casos, a idade média de diagnóstico foi de 53 anos, com relatos de manifestações mais precoces, em crianças, e um diagnóstico mais tardio num doente de 84 anos. É apresentado um ratio homem:mulher de 2:1⁽¹⁴⁾. A mortalidade foi de 59% num período de seguimento de 32 meses.

A morte ocorre frequentemente secundária a falência respiratória, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

As opções de tratamento são variadas, apesar de não específicas, e incluem corticoterapia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e cirurgia. A eficácia da corticoterapia parece ser mais típica da HCL e, com frequência, a resposta aos corticoides na ECD é inexistente ou transitória^(14,15,16,17). No entanto, constitui a primeira linha de tratamento na maioria dos casos relatados.

O presente caso clínico descreve uma patologia do foro sistémico com um importante envolvimento cardiológico, motivando múltiplos internamentos e representando um verdadeiro desafio clínico para a equipa médica por ele responsável.

As evidências que sugerem uma relação do processo infiltrativo cardíaco com uma doença multisistémica, nomeadamente uma ECD, são suficientes.

Quando revistos os casos descritos na

Treatment options are varied, although not specific, and include corticosteroid therapy, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and surgery. Corticosteroid therapy appears to be more effective in LCH and often has no or only a transient effect in ECD⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. It is, however, the first-line treatment in most of the cases reported.

The case presented here is of a systemic pathology with significant cardiac involvement that led to multiple hospitalizations and was a major clinical challenge for the medical team responsible.

The evidence for a relation between cardiac infiltration and a multisystem disease such as ECD seems fairly clear.

A review of the cases described in the literature reveals certain points that are relevant to the present case.

A review article published in November 2004 of 184 cases⁽¹⁸⁾ highlighted cardiac involvement, which was found in 72 patients, of whom 55% had periaortic fibrosis and 44% and 30% had pericardial and myocardial involvement respectively. The disease was restricted to the right atrium in only six patients. Valve disease was detected in another six, of whom three had mitral insufficiency and three had aortic insufficiency. Six presented renovascular hypertension related to renal artery stenosis. Progressive heart failure was reported in 26.4% of cases and cardiovascular compromise was responsible for 35% of mortality.

Curiously, although cardiac involvement has only been described in more recent cases⁽¹⁸⁻²⁰⁾, the first case presented by Erdheim and Chester showed evidence of myocardial infiltration in the right atrium on autopsy.

Similarities to the present case are also found in the description of two cases of ECD by Loeffler et al.⁽¹⁹⁾, in which the right atrium was extensively involved. Both were diagnosed post mortem, death resulting from heart failure.

The initial clinical manifestation in the first case was pericardial effusion of unknown cause and a permanent pacemaker was subsequently implanted due to sinus node disease. Pulmonary involvement was seen in the second case, but biopsy findings in life indicated non-specific interstitial fibrosis.

Multisystem compromise and the histopathological characteristics specific to ECD were only found on autopsy, enabling a definitive

literatura parecem evidentes alguns pontos coincidentes com o caso presente.

Em Novembro de 2004 é publicado um artigo de revisão de 184 casos⁽¹⁸⁾ onde se destaca, de forma particular, o envolvimento cardíaco. Este ocorria em 72 doentes: fibrose periaórtica em 55% dos casos e envolvimento pericárdico e miocárdico em 44% e 30% dos casos, respectivamente. Apenas seis doentes deste grupo apresentavam doença localizada à aurícula direita. A doença valvular foi objectivada também em seis destes doentes, com insuficiência mitral em três deles e insuficiência aórtica nos outros três. Seis doentes apresentavam hipertensão renovascular relacionada com processo estenosante das artérias renais. A insuficiência cardíaca progressiva foi relatada em 26,4% dos casos. O compromisso cardiovascular foi responsável por 35% da mortalidade.

Curiosamente e, apesar do envolvimento cardíaco só ter sido descrito em casos mais recentes^(18, 19, 20), o primeiro caso apresentado por Chester evidenciava infiltração miocárdica em achado de autópsia, localizado à aurícula direita.

Destaca-se também, pela sua semelhança com o presente caso, a descrição de dois casos de Doença de Erdheim Chester apresentados por Loeffler e colaboradores⁽¹⁹⁾. Nestes foi evidente o extenso envolvimento auricular direito, com ambos os diagnósticos realizados post mortem, com morte decorrente de insuficiência cardíaca.

Acresce que o primeiro caso apresenta como manifestação clínica inicial um derrame pericárdico de etiologia não esclarecida e a necessidade posterior de implantação de *pacemaker* definitivo por DNS. No segundo caso era objectivável o envolvimento pulmonar, mas os achados de biópsia em vida eram relatados como fibrose intersticial inespecífica.

Só nos resultados de autópsia se demonstrou evidente o compromisso multissistémico e as características histopatológicas específicas de ECD, permitindo o seu diagnóstico definitivo. No primeiro caso é descrito o envolvimento de ambos os rins pelo mesmo material fibroso encontrado na aurícula e uma lesão cavitária craniana, bem delimitada com cerca de 1,5 cm de maior diâmetro e preenchida por material fibroso.

Parece-nos então oportuno destacar na avaliação multissistémica do nosso doente, para além do envolvimento ósseo patognomónico, a

diagnosis. In the second case the same fibrous material found in the atrium was identified in both kidneys, and there was a well-circumscribed cavitary cranial lesion, 1.5 cm in its greatest dimension and filled with fibrous material.

In the multisystem assessment of our patient, besides the pathognomonic bone involvement, it is worth noting the perirenal thickening and the well-circumscribed cranial lesion. The former explains the patient's urological history, while the latter may result from a local infiltration. Both situations are described in the literature^(19, 21, 22) and could be confirmed by directed biopsy, but we consider this unnecessary for the time being, since they do not in themselves affect the natural history of the disease.

The 1-cm periaortic thickening mentioned in the perioperative report, which had similar macroscopic and immunohistochemical characteristics to the atrial infiltrate, has also been described in some cases in the literature^(18, 23).

The decision to treat our patient with interferon- α was supported by its success in recent cases, based on evidence that the treatment enhances the terminal differentiation of histiocytes and dendritic cells⁽²⁴⁻²⁶⁾. For specialist advice on this subject we consulted the Histiocytosis Association of America.

If there is no clinical or imaging improvement or if there is evidence of progression, chemotherapy with cytotoxic agents such as cladribine or vinblastine is a possible option, according to some authors^(17, 29).

We consider that reassessment by CRMI should be avoided in our patient, given the history described and other known secondary effects that contraindicate its use in patients with pacemakers.

Besides clinical monitoring, we are considering new options to monitor evolution, particularly fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET-CT), which has recently been reported as useful in assessing ECD progression⁽³⁰⁾.

It should be noted that the previous diagnosis of LCH in this patient following biopsy of dental alveoli, together with the compatible clinical features of ulceration, tooth loss and recurrent otitis, is not incompatible with a diagnosis of ECD. Indeed, some authors have suggested that intermutation of histiocytes may be involved, and the association of both entities has occasionally been reported⁽¹²⁾.

evidência do espessamento peri-renal e da lesão craniana bem delimitada. Aquele pode justificar a história urológica anteriormente descrita, e esta última pode corresponder a uma infiltração localizada da doença. Ambas as situações estão descritas na literatura^(19,21,22). Qualquer uma destas manifestações poderia ser confirmada por biópsias dirigidas, que consideramos para já desnecessárias, tendo em conta não interferirem por si só, na história natural da doença.

O espessamento peri-aórtico de 1 cm relatado na avaliação peri-operatória, com características macroscópicas e imunohistoquímicas semelhantes ao infiltrado auricular, também é referido em alguns dos casos descritos na literatura^(18, 23).

A opção terapêutica pelo INF- α sustentou-se em recentes casos de sucesso obtidos com esta estratégia, baseados na evidência que o tratamento promove a diferenciação terminal de histiócitos em células dendríticas^(24, 25, 26, 27, 28). Neste campo também procedemos à consulta de profissionais especializados, pertencentes à Sociedade Americana de Doenças dos Histiócitos.

Na ausência de melhoria clínica /imagiológica ou na evidência de progressão de doença, a quimioterapia com citotóxicos, como a cladarabina e a vinblastina é uma possibilidade a considerar, com base em algumas publicações nesta área^(17, 29).

Consideramos que a reavaliação por RMC será de evitar, pelo historial já descrito e pela possibilidade de outros efeitos secundários conhecidos, que tornam a sua realização uma contra-indicação nos doentes portadores de *pacemaker*.

Para além da vigilância clínica, conservamos novas possibilidades de controlo evolutivo, nomeadamente com recurso a “*fluorodeoxyglucose positron emission tomography*” (18F-FDG PET-CT), recentemente apresentada como vantajosa na avaliação da progressão da doença⁽³⁰⁾.

É de sublinhar que o facto deste doente apresentar diagnóstico prévio de HCL por biópsia de alvéolo dentário, com clínica compatível de ulcerações, fragilidade dentária e otites de repetição, não torna o diagnóstico de doença de Erdheim Chester incompatível. Enfatiza-se que alguns relatos têm sugerido a possibilidade de fenómenos de inter-mutação de histiócitos, com casos raros relatados da coincidência dos dois diagnósticos⁽¹²⁾.

Finally, some failings in the follow-up of this patient should be noted. For reasons unknown to the authors, the patient was never informed of the result of the first biopsy and no specific treatment was prescribed.

At the time of the recurrence of pericardial effusion, a pericardial biopsy should have been considered, but this possibility was not mentioned in his clinical records, again for unknown reasons.

To summarize, this was an extremely interesting case, not only because of its rarity but because of the diagnostic and therapeutic challenges involved. In our opinion, close and continuing monitoring is essential in this case, bearing in mind the frequently progressive nature of the illness and the poor prognosis suggested by involvement of vital organs, which will obviously require the collaboration of a multidisciplinary team. We emphasize the need for periodic assessment by imaging techniques in order to document the progression of known lesions and to search for new foci of the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their gratitude to Professor Christopher Fletcher for his essential contribution to clarifying this case, and to Professor Amir Shahlaee of the Histiocytosis Association of America for his guidance in choosing the therapeutic strategy and his willingness to assist in the future.

Finalmente, algumas deficiências no seguimento deste doente têm que ser assinaladas pelos autores. Por um motivo que lhes é alheio, o doente nunca teve conhecimento do resultado da primeira biópsia, não realizando qualquer tipo de tratamento específico.

No episódio de recidiva do derrame pericárdico, deveria ter sido considerada a realização de uma biópsia pericárdica, possibilidade não referenciada no seu processo clínico, por razões igualmente estranhas aos autores.

Em suma, trata-se de um caso de extremo interesse, não só pela sua raridade mas pelos desafios diagnósticos e terapêuticos que implica. Consideramos essencial o seguimento cuidadoso e continuado deste caso, tendo em conta a frequente natureza progressiva da doença e o pior prognóstico implícito no comprometimento de órgãos vitais. Tal exige, naturalmente, o envolvimento de uma equipa multidisciplinar. Sublinhamos a necessidade de avaliação periódica por técnicas de imagem, nomeadamente para objectivação da progressão das lesões já descritas e pesquisa de novos focos da doença.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de expressar a sua gratidão ao Professor Christopher Fletcher, pela sua contribuição fundamental na elucidação deste caso, tal como ao Professor Amir Schalaee, pertencente à Sociedade Americana dos Histiócitos, pela sua orientação na estratégia terapêutica e disponibilidade demonstrada para futuros esclarecimentos.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANA BOTELHO

Serviço de Cardiologia

Centro Hospitalar de Coimbra

Quinta dos Vales

3041-801 São Martinho do Bispo, Coimbra

e-mail: a.bota@clix.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12(2): 213-9
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 1953 Jul; 56(1): 84-102
3. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, et al. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 2(8549): 41-2
4. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003 Nov; 39(16): 2341-8.
5. Subramanian N, Krishnakumar S, Babu K, et al. Adult onset Langerhans cell histiocytosis of the orbit--a case report. *Orbit* 2004 Jun; 23(2): 99-103.
6. Minkov M, Prosch H, Steiner M, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Nov; 45(6): 802-7.
7. Rajendram R, Rose G, Luthert P, et al. Biopsy-confirmed spontaneous resolution of orbital langerhans cell histiocytosis. *Orbit*. Mar 2005;24(1):39-41.
8. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. *Acta Paediatr* 2005 Aug; 94(8): 1073-84.
9. Chester W. *Über Lipoidgranulomatose*. *Virchow Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*. New York, NY: Springer International; 1930.
10. Jaffe HL. *Metabolic, Degenerative and Inflammatory Disease of Bones and Joints*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger; 1972.
11. Allen TC, Chevez-Barríos P, Shetlar DJ, et al. Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1428-31.
12. Simiele N, Novoa F, Rodriguez N. Erdheim-Chester disease and Langerhans histiocytosis. A fortuitous association? *An. Med. Interna* 2004; 21 :27-30.
13. Kenn W, Eck M, Allolio B et al. Erdheim-Chester disease: evidence for a disease entity different from Langerhans cell histiocytosis? Three cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2000;31:734-739.
14. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Godeau P, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine* 1996;75:157-169.

15. Bisceglia M, Cammisa M, Suster S, et al. Erdheim-Chester disease: clinical and pathologic spectrum of four cases from the Arkadi M. Rywlin slide seminars. *Adv Anat Pathol.* 2003;10: 160-171.
16. Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2001;135: 844-845
17. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol.*2004;23: 52-56.
18. Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of six new cases and literature review. *Medicine* 2004; 83(6): 371-92.
19. Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial Involvement in Erdheim-Chester Disease. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* Vol.128, 6:682-685.
20. Ammann P, Bosch B, Bucholz S. et al. Cardiac tumor due to Erdheim-Chester disease. *Am J Med* 2001;111:672-673.
21. Wimpissinger TF, Scherthaner G, Feichtinger H, et al. Compression of kidneys in Erdheim-Chester disease of retroperitoneum: Open surgical approach. *Urology.* 2005;65: 798.
22. Ivan D, Neto A, Lemos L, Gupta A. Erdheim-Chester disease: a unique presentation with liver involvement and vertebral osteolytic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127: 337-339.
23. Serratrice J, Granel B, de Roux C. et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550-1553.
24. Luft T, Pang KC, Thomas E. Type I interferons enhance the terminal differentiation of dendritic cells. *J Immunol.* 1998;161: 1947-1953.
25. Esmaeli B, Ahmadi A, Tang R, Schiffman J, Kurzrock R. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol.* 2001;132: 945-947.
26. Brown RE. Interferon-alpha therapy, protein kinase C-alpha and Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41: 63-64
27. Chang SE, Koh GJ, Choi JH, et al. Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27: 35-37.
28. Braithe F, Boxrud C, Esmaeli B, et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alfa. *Blood.* 2005; 106: 2992-2994.
29. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol.* 2004;88: 844-847.
30. Girszyn N, Arnaud L, Villain D, et al. Usefulness of combined positron emission tomography and computed tomography imaging in Erdheim-Chester disease. *Rev Med Interne.* 2007; 27 : 17629593.