



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da expressão de IgG4 e IgG na doença de Rosai-Dorfman cutânea^{☆,☆☆}



Puyu Zou ^{ID}^a, Yi Zhan ^{ID}^a, Ruzeng Xue ^{ID}^b, Yu Liu ^{ID}^a e Guiying Zhang ^{ID}^{a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China

^b Dermatology Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China

Recebido em 17 de novembro de 2021; aceito em 21 de julho de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Doença relacionada à imunoglobulina G4;
Histiocitose;
Imunoglobulina G;
Pele

Resumo

Objetivo: Investigar a expressão de IgG4 e IgG na doença de Rosai-Dorfman (DRD) cutânea para melhorar ainda mais a compreensão dessa doença.

Métodos: As características clinicopatológicas de 23 pacientes com DRD cutânea (DRDC) foram revisadas retrospectivamente. DRDC foi diagnosticada pela presença de emperipolese e identificação imuno-histoquímica (IHQ) de histiócitos S-100(+)/CD68(+)/CD1a(–). As expressões de IgG e IgG4 em tecido cutâneo foram avaliadas por IHQ (EnVision) com avaliação quantitativa por meio de um sistema de análise de imagens médicas.

Resultados: Foi confirmado que todos os 23 pacientes (14 do sexo masculino e nove do sexo feminino) tinham DRDC. A idade variou de 17 a 68 anos (média de 47,91 ± 14,16). A região cutânea mais acometida foi a face, seguida do tronco, pavilhões auriculares, região cervical, membros e genitália. Em 16 desses casos, a doença se apresentou como lesão única. A avaliação IHQ das amostras demonstrou imunorreatividade com IgG (≥ 10 células/campo de grande aumento) em 22 casos, enquanto imunorreatividade com IgG4 foi observada (≥ 10 células/campo de grande aumento) em 18 casos. Além disso, a razão IgG4/IgG variou de 1,7% a 85,7% (média 29,50 ± 24,67%, mediana 18,4%) nos 18 casos.

Limitações do estudo: Como na maioria dos trabalhos, o desenho do presente estudo está sujeito a limitações. A DRDC é doença rara, então o tamanho da amostra é pequeno. Nos próximos trabalhos, os autores pretendem ampliar a amostra para verificação multicêntrica e aprofundamento do estudo.

Conclusão: As taxas positivas de IgG4 e IgG e a relação IgG4/IgG na avaliação IHQ podem ser importantes na compreensão da patogênese da DRDC.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.07.010>

[☆] Como citar este artigo: Zou P, Zhan Y, Xue R, Liu Y, Zhang G. The evaluation of IgG4 and IgG expression in cutaneous Rosai-Dorfman disease. An Bras Dermatol. 2023;98:651–5.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: lindazgy@csu.edu.cn (G. Zhang).

Introdução

A doença de Rosai-Dorfman (RDD) é forma rara de histiocitose não maligna, anteriormente denominada histiocitose sinusal, com grande número de linfadenopatias. Foi nomeada em homenagem a Rosai e Dorfman, que definiram a doença em dois relatos iniciais, em 1969 e 1972.^{1,2} Mutações em *KRAS* e *MAP2K1* podem estar relacionadas à patogênese da DRD.³ A DRD geralmente ocorre em crianças e adultos jovens, com leve predominância masculina de 58% e maior incidência em pacientes de ascendência africana.^{1,4} Estima-se que até 43% dos pacientes com DRD tenham envolvimento extranodal, especialmente no trato respiratório superior, pele e ossos.⁵ A DRD cutânea (DRDC) é a forma da doença limitada à pele, sem envolvimento sistêmico.^{1,6,7} Na histopatologia, os histiócitos são grandes e têm aspecto espumoso, com citoplasma abundante e núcleo vesicular.⁸ Emperipolesse (histiócitos contendo células intactas, especialmente linfócitos e plasmócitos) é característica histopatológica típica, mas não exclusiva, da DRD.⁹ A presença de histiócitos imuno-reativos com S100 e CD68 e negativos com CD1a na avaliação imuno-histoquímica (IHQ) é importante para o diagnóstico de DRD. Muitos outros marcadores também foram relatados como positivos em DRDC, como CD14, CD15, CD163 e fator XIIIa.⁸ Entretanto, as expressões de IgG4 e IgG em DRDC ainda não foram investigadas. Acredita-se que o número aumentado de plasmócitos IgG4+ em lesões cutâneas indique doença relacionada a IgG4 (DR-IgG4). A DR-IgG4 é doença crônica, inflamatória, sistêmica e fibrótica que pode afetar quase todos os órgãos. Foi encontrado um relato de que alguns casos de DRD exibiam características de DR-IgG4, mas a relação entre DRDC e DR-IgG4 não foi estudada.¹⁰ Para investigar melhor a relação entre DRDC e DR-IgG4, foram avaliadas as manifestações clínicas e características histopatológicas de 23 casos de DRDC e detectada a expressão de IgG e IgG4, que podem fornecer novos biomarcadores (IgG4, IgG e a razão IgG4/IgG) para a identificação de DRDC e ajudar a esclarecer sua patogenia.

Materiais e métodos

Foram avaliados 23 casos em dois hospitais diferentes, durante o período de agosto de 2009 a agosto de 2018. Todos os casos foram diagnosticados por dois patologistas experientes, de acordo com os critérios de diagnóstico mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS). O presente estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética e conduzido sob os princípios éticos da Declaração de Direitos Humanos adotada em Helsinque e estava de acordo com as Regras de Boas Práticas Clínicas. Todos os pacientes receberam esclarecimentos sobre consentimento informado.

As biopsias de pele foram fixadas em solução tamponada de formol a 10%, processadas e emblocadas em parafina. Os blocos de parafina foram seccionados com micrótomo para obter cortes histológicos de 4-5 μm colocados em lâminas de vidro.

A coloração pela hematoxilina & eosina (HE) foi utilizada para histopatologia clássica, e a IHQ foi realizada no mesmo material biológico emblocado em parafina. Cada reação imuno-histoquímica incluiu um controle negativo (sem incubação com o anticorpo primário). Os anticorpos IgG4 e IgG (comercialmente disponíveis) foram adquiridos da Zhongshan Golden Bridge Biological Technology Company.

As células IgG4(+) e IgG(+) foram contadas separadamente utilizando microscópio Olympus BX40 e o *software* Image J 1.52a para computador. Três campos de grande aumento com o número máximo de células positivas foram contados, e um número médio por campo de grande aumento foi calculado. Um campo de grande aumento representa uma área de 0,24 mm².

Resultados

Características clínicas

A idade dos 23 pacientes com DRDC (14 do sexo masculino e nove do sexo feminino) variou de 17 a 68 anos (média

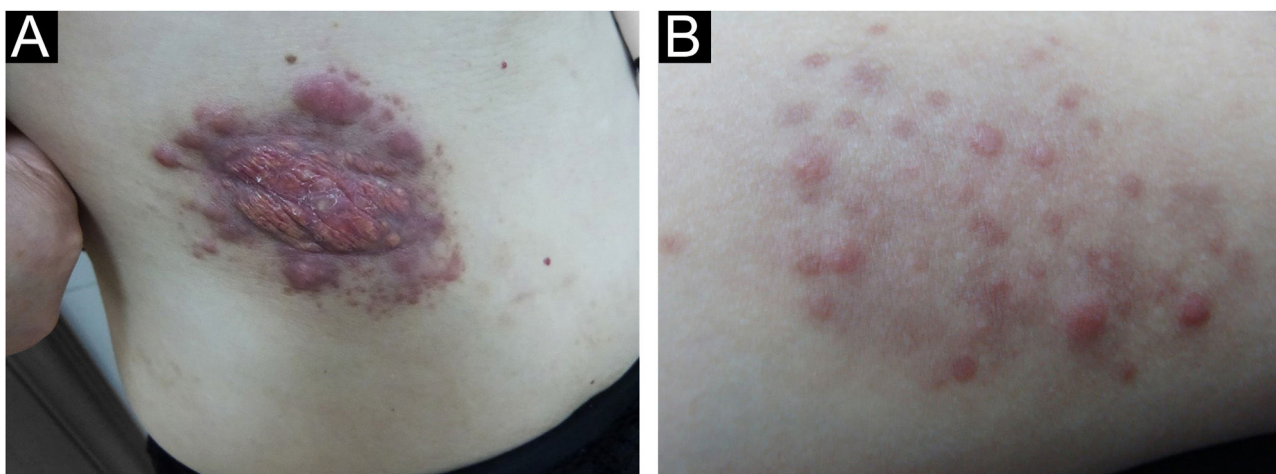


Figura 1 (A) Placa infiltrada eritemato-acastanhada, com superfície irregular, e múltiplos nódulos vermelho-escuros de diferentes tamanhos na borda. (B) Lesão do tipo pápulo-nodular: múltiplas pápulas eritematosas medindo 0,2-0,5 cm agrupadas sobre área de eritema pálido, apresentando-se isoladas, ou seja, sem fusão

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos

Caso ^a	Idade	Sexo ^b	Duração ^c	Descrição da lesão cutânea	Quantidade	Dor	Comorbidade
1	57	M	20d	1 cm × 1 cm Placa vermelha no lábio superior direito	1	Não	Nenhuma
2	23	F	6m	5 cm × 4 cm Mancha marrom no membro superior direito	1	Não	Nenhuma
3	53	M	1a	1 cm × 1 cm Mancha vermelha opaca na região direita do tórax	1	Não	Nenhuma
4	59	F	1a	10 cm × 10 cm Placa vermelha na região direita do tórax	1	Não	Nenhuma
5	28	F	6m	0,3 cm × 0,2 cm Pápula vermelha na mama direita	1	Sim	Nenhuma
6	52	M	6m	15 cm × 10 cm Placa vermelha na parte inferior direita do dorso	1	Sim	Nenhuma
7	17	M	6a	3 cm × 2 cm Placa vermelha do membro superior esquerdo	1	Não	Nenhuma
8	50	M	3m	3 cm × 2,5 cm Mancha vermelha na região bucinadora esquerda	1	Não	Nenhuma
9	61	M	1a	Erupção cutânea generalizada com pápula em mancha vermelha	Muitas	Não	Nenhuma
10	57	F	6m	0,5 cm × 0,4 cm Pápula marrom na região direita do tórax	1	Não	Nenhuma
11	38	F	2m	0,8 cm × 0,8 cm Pápula vermelha opaca na panturrilha esquerda	1	Não	Nenhuma
12	57	M	4m	0,7 cm × 0,6 cm Pápula vermelha na região esquerda do tórax	1	Não	Nenhuma
13	68	M	1a	2 cm × 1 cm Placa vermelha na região temporal esquerda	1	Não	Nenhuma
14	61	M	1m	2 cm × 2 cm Placa no tórax e abdômen	3	Não	Nenhuma
15	63	F	2a	3 cm × 3 cm Mancha vermelha opaca na coxa esquerda	1	Não	Nenhuma
16	20	M	50d	1 cm × 1 cm Placas no tórax e abdômen	5	Não	Nenhuma
17	59	F	7m	1 cm × 1 cm Placa vermelha na região bucinadora esquerda	1	Não	Nenhuma
18	40	M	2a	3 cm × 3 cm Mancha marrom escura na coxa direita	1	Não	Nenhuma
19	54	M	2a	Erupção cutânea generalizada com pápulas marrons	1	Não	Nenhuma
20	39	F	2m	1 cm × 1,5 cm Placa vermelha na região bucinadora esquerda	Muitas	Não	Nenhuma
21	42	F	6m	2 cm × 1 cm Placa vermelha na região bucinadora esquerda	2	Não	Nenhuma
22	52	M	6m	0,3 cm × 0,3 cm Pápulas na coxa direita	2	Não	Nenhuma
23	52	M	1a	3 cm × 3 cm Massa subaxilar esquerda	2	Não	Nenhuma

^a Caso 1 ao caso 12 eram do Second Xiangya Hospital of Central South University e caso 13 ao caso 23 do Dermatology Hospital of Southern Medical University.

^b M, Masculino; F, Feminino.

^c a, Anos; m, Meses; d, Dias.

de $47,91 \pm 14,16$). Dentre eles, 16 pacientes apresentavam lesões únicas, enquanto os outros sete apresentavam lesões múltiplas. Dez pacientes apresentavam placas, 12 tinham manchas e um paciente apresentava massa subaxilar. Na maioria dos casos de DRDC, as lesões distribuíram-se pela face e pelo tórax. Em nove casos, a lesão estava em outro local, como membro, dorso ou coxa. As características clínicas de todos os pacientes estão descritas na [figura 1](#) e na [figura 2](#) e resumidas na [tabela 1](#).

Características histopatológicas

Foi observada infiltração difusa de grandes histiócitos e plasmócitos com neutrófilos e linfócitos dispersos em todos os cortes histológicos ([fig. 3A](#)). Na maioria dos casos, os histiócitos eram grandes, com citoplasma amplo e pálido e núcleos arredondados evidentes. Entretanto, os histiócitos apresentavam aspecto espumoso ou multinucleação em quatro casos. Foram observadas fibrose difusa e deposição de colágeno sem infiltração de fibroblastos em um caso. Emperipoese foi encontrada na maioria dos casos de DRDC. Além disso, foram observadas hemácias engolfadas por histiócitos em um caso.

As características IHQ são mostradas na [figura 3B](#) e [3C](#) e estão resumidas na [tabela 2](#). Os resultados revelaram expressão significativa de IgG4 em seis pacientes (> 50 células/ campo de grande aumento), expressão moderada de IgG4 em três pacientes (30-50 células/ campo de grande aumento), expressão leve em nove pacientes (10-29 células/ campo de grande aumento) e infiltração negativa em



Figura 2 Lesão tumoral em base infiltrada eritemato-acastanhada do tamanho da palma da mão na superfície flexora da coxa esquerda, com evidente elevação central e múltiplos nódulos vermelho-escuros na área circundante

cinco pacientes (< 10 células/ campo de grande aumento). A razão IgG4/IgG variou de 1,7 a 85,7% (média de 29,5%, mediana de 20,8%) em todos os casos positivos, e a razão IgG4/IgG foi superior a 40% em sete casos.

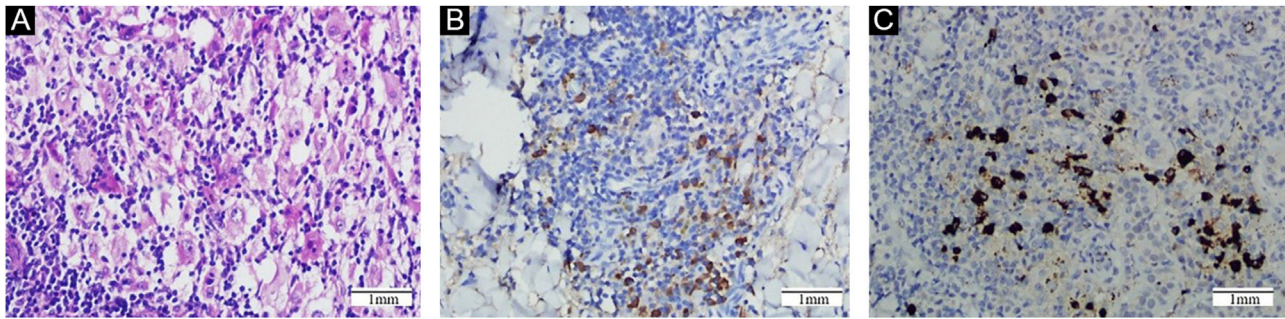


Figura 3 (A) Infiltração difusa de grandes histiócitos, linfócitos e plasmócitos com neutrófilos dispersos. (B) Expressão de IgG. (C) Expressão de IgG4

Tabela 2 Características imuno-histoquímicas das amostras

Caso ^a	Características específicas de DRD			Anticorpos avaliados podem contribuir para o diagnóstico		
	S100 ^b	CD68 ^b	CD1a ^b	IgG4+/HPF ^c	IgG+/HPF ^c	IgG4/IgG% ^c
1	+	+	—	46	81	56,8%
2	+	+	—	33	40	82,5%
3	+	+	—	11	65	16,9%
4	+	+	—	35	90	38,9%
5	+	+	—	20	220	9,1%
6	+	+	—	101	213	47,4%
7	+	+	—	72	84	85,7%
8	+	+	—	10	265	3,8%
9	+	+	—	1	4	25%
10	+	+	—	9	49	18,4%
11	+	+	—	1	46	2,2%
12	+	+	—	12	12	13,3%
13	+	+	—	10	190	5,3%
14	+	+	—	71	160	44,3%
15	+	+	—	69	116	59,5%
16	+	+	—	19	79	24,1%
17	+	+	—	6	178	3,4%
18	+	+	—	18	182	9,9%
19	+	+	—	65	118	55,1%
20	+	+	—	2	120	1,7%
21	+	+	—	78	218	35,8%
22	+	+	—	10	48	20,8%
23	+	+	—	21	117	17,9%

^a Caso 1 ao caso 12 eram do Second Xiangya Hospital of Central South University e caso 13 ao caso 23 do Dermatology Hospital of Southern Medical University.

^b As expressões imuno-histoquímicas de S100, CD68 e CD1a foram coletadas de relatos patológicos existentes.

^c Três campos de alta potência (HPF, do inglês *high power field*; 400×) com o número máximo de células positivas foram contados e um número médio por HPF foi calculado e apresentado na [tabela 2](#).

Discussão

Em comparação com a DRD sistêmica clássica, a DRDC parece ocorrer com mais frequência em asiáticos e predomina no sexo feminino.¹¹ A doença geralmente afeta indivíduos de meia-idade, de 40 a 60 anos. Dos 23 pacientes incluídos no presente estudo, 65% tinham mais de 50 anos, idade em que a predominância feminina é menos evidente.

Em contraste com a DRD clássica com sintomas sistêmicos evidentes, a DRDC geralmente é limitada à pele. As lesões na pele em DRDC variam em morfologia, tamanho, cor e

localização. As manifestações clínicas incluem pápulas, placas, nódulos e pústulas.¹²

Emperipoese é fenômeno de linfócitos que mantêm sua estrutura e função, enquanto aprisionados no citoplasma de histiócitos. Não é característica exclusiva da DRDC e também pode ser observada em casos de linfoma de Hodgkin, melanoma e em alguns outros tumores malignos.¹³ Os critérios diagnósticos mais reconhecidos da DRDC são IHQ positiva para proteínas CD68 e S-100 e negativa para CD1a. Apesar disso, o diagnóstico de DRD ainda permanece um desafio, provavelmente pela sobreposição de suas manifestações

clínicas, morfologia e características de IHQ com as de outras doenças. É provável que a DRD seja confundida com DR-IgG4 em termos de manifestações clínicas. Aumento do número de plasmócitos IgG4+ foi encontrado em 70 casos nodais e extranodais de DRD.¹⁴

Os padrões diagnósticos mais reconhecidos para DR-IgG4 com base em sua histopatologia e IHQ são os seguintes: aumento difuso ou característico, tumores, nódulos ou hipertrofia de um ou mais órgãos; níveis séricos de IgG4 aumentados $\geq 1,350$ mg/L; e histopatologia mostrando infiltração de linfócitos e plasmócitos, e fibrose evidente, ou infiltração de plasmócitos IgG4+ com razão de plasmócitos IgG4/IgG+ superior a 40% e quantidade de células IgG4+ > 200/ campo de grande aumento na pele.¹⁵ Zhang et al. especularam que DR-IgG4 e DRD podem compartilhar uma patogênese comum, ou que as características da DR-IgG4 podem ocorrer em algum estágio da DRD,¹⁰ o que torna a identificação mais difícil. No presente estudo, quatro pacientes diagnosticados com DRDC também preenchem os critérios diagnósticos para DR-IgG4, com razão de plasmócitos IgG4/IgG+ > 40%. Esses resultados mostraram que DRD e DR-IgG4 não eram completamente distintas uma da outra. Entretanto, no total de 23 casos de DRDC, a quantidade de células IgG4+ foi < 200/ campo de grande aumento. É possível, portanto, determinar se o paciente tem DRD, DR-IgG4 ou uma sobreposição das duas com base na avaliação IHQ de IgG, IgG4 e da razão de plasmócitos IgG4/IgG combinadas com as alterações histopatológicas e os resultados da IHQ para S-100, CD68 e CD1a.

Em geral, a DRDC é doença autolimitada e autocrúvel. Entretanto, na minoria dos casos, as lesões cutâneas apresentam crescimento invasivo que deve ser tratado com excisão, crioterapia, metotrexato, retinoides, corticosteroides e/ou talidomida.

Conclusão

A DRD cutânea é doença rara, benigna, caracterizada por certas características clínicas e histopatológicas. A presença de emperipolesse e padrão de IHQ S100(+)/CD68(+)/CD1a(–) nos histiócitos continua sendo o principal critério diagnóstico. A imunomarcagem positiva para IgG4 e IgG e a razão IgG4/IgG podem ser importantes para diferenciar DRD de DR-IgG4.

Suporte financeiro

Este estudo recebeu suporte financeiro da National Natural Science Foundation of China (n° 81500187, n° 81502710).

Contribuição dos autores

Puyu Zou: Contribuiu com a revisão crítica da literatura e concepção e planejamento do estudo; redação do manuscrito; análise estatística.

Yu Liu: Contribuiu com a revisão crítica da literatura e concepção e planejamento do estudo.

Yi Zhan: Conduziu a obtenção, análise e interpretação dos dados.

Xueru Zeng: Participação efetiva na orientação da pesquisa, na conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Guiying Zhang: Realizou a revisão crítica do manuscrito, da literatura e aprovou a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol.* 1969;87:63–70.
- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. *Cancer.* 1972;30:1174–88.
- Garces S, Medeiros LJ, Patel KP, Li S, Pina-Oviedo S, Li J, et al. Mutually exclusive recurrent KRAS and MAP2K1 mutations in Rosai-Dorfman disease. *Mod Pathol.* 2017;30:1367–77.
- McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:283–96.
- 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.
- Brenn T, Calonje E, Granter SR, Leonard N, Grayson W, Fletcher CD, et al. Cutaneous rosai-dorfman disease is a distinct clinical entity. *Am J Dermatopathol.* 2002;24:385–91.
- Bialynicki-Birula R, Sebastian-Rusin A, Maj J, Wozniak Z, Baran E, Dziegiel P. Multicentric reticulohistiocytosis with S100 protein positive staining: a case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18:35–7.
- Piris MA, Aguirregoicoa E, Montes-Moreno S, Celeiro-Munoz C. Castleman disease and Rosai-Dorfman disease. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35:44–53.
- Cai Y, Shi Z, Bai Y. Review of Rosai-Dorfman disease: new insights into the pathogenesis of this rare disorder. *Acta Haematol.* 2017;138:14–23.
- Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:622–32.
- Al-Khateeb TH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease of the face: a comprehensive literature review and case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:528–40.
- Kutlubay Z, Bairamov O, Sevim A, Demirkesen C, Mat MC. Rosai-Dorfman disease: a case report with nodal and cutaneous involvement and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36:353–7.
- Lee KP. Emperipolesis of hematopoietic cells within megakaryocytes in bone marrow of the rat. *Vet Pathol.* 1989;26:473–8.
- Menon MP, Evbuomwan MO, Rosai J, Jaffe ES, Pittaluga S. A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? *Histopathology.* 2014;64:455–9.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:77–87.