

Enfermedad de Rosai-Dorfman extranodal con Afectación Cutánea: A propósito de un Caso Extranodal Rosai-Dorfman Disease with Cutaneous Involvement: Report of a Case

Peña-Hernández A^{1,2},
Valladares-Álvarez JR^{2,3},
Hernández-Maldonado I⁴,
García-Espinoza MO⁴, Vásquez-
Guevara JD⁴ and Flores-
Oseguera J⁴

Resumen

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSLM), también conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una alteración proliferativa histiocítica inusual; Sus principal característica es el aumento de volumen en ganglios cervicales, sin embargo se presenta con compromiso extranodal en el 43% de los pacientes. El diagnóstico se basa en estudio histopatológico encontrándose el fenómeno de emperipolesis, con células positivas a la proteína S-100. No existe un tratamiento de elección, suele ser de resolución espontánea, pero cuando existe diseminación extraganglionar suele ser progresiva y fatal. Se presenta caso de paciente masculino, 18 años de edad, con antecedentes patológicos de Linfoma de Burkitt en órbita derecha, diagnosticado a los 2 años de edad, con remisión completa. Presentando hace tres años lesiones maculares múltiples, color rojo-marrón, bordes irregulares, crecimiento progresivo, no dolorosas, iniciando en rostro y cuello que posteriormente afecto toda la superficie cutánea; concomitantemente presentó adenopatías cervicales bilaterales e inguinales no adheridas a planos profundos, sin cambios inflamatorios, de consistencia firme y levemente dolorosas de igual evolución. Se realizó biopsia de lesión cutánea y de ganglio inguinal izquierdo ambos estudios histopatológicos reportaron ERD confirmada por inmunohistoquímica. Iniciando tratamiento con pulsos de metilprednisolona, sin mejoría clínica; posteriormente se indicó quimioterapia con citarabina, metotrexato, vincristina, etopósido, tioguanina, asparaginasa y leucovorina con remisión de la enfermedad, permaneciendo en vigilancia continúa.

Durante los controles por el servicio de Hematología y Oncología Pediátrica del Hospital Escuela Universitario (HEU) hace 7 meses se descubrió adenopatía en ganglio inguinal derecho, se realizó estudio citológico concluyendo histiocitosis; posteriormente se efectuó biopsia abierta de dicho ganglio, el estudio histopatológico e inmunohistoquímico confirmaron ERD, indicándose quimioterapia de rescate con clofarabina, actualmente finalizó su tercer ciclo, con respuesta satisfactoria al tratamiento.

El propósito de este reporte de caso es caracterizar las lesiones dermatológicas, en el contexto de las manifestaciones clínicas de la ERD.

Palabras claves: Histiocitosis sinusal; Enfermedad de Rosai-Dorfman; Emperipolesis

- 1 Especialista en Hematología-Oncología Pediátrica, Jefe del Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras
- 2 Profesor Titular III, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras
- 3 Especialista en Patología, Servicio de Patología, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras
- 4 Doctor en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

Correspondencia:

Ivis Hernández-Maldonado

✉ ivis2890@yahoo.com

Abstract

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML), a condition also known as Rosai-Dorfman disease (RDD) is an unusual histiocytic proliferative disorder; their clinical characteristics correspond to a volume increase in cervical nodes, however, 43% of patients presents extranodal involvement. Diagnosis is based on histopathology with the phenomenon of emperipolesis with cells positive for S-100 protein. Without a treatment of choice, evolution is often spontaneous resolution, in extraganglionic compromise; illness may be progressive and fatal. An 18 year-old male is presented with previously Burkitt's lymphoma in the right orbit, diagnosed at 2 years of age, with complete remission. Three years ago presented multiple macular lesions, of red-brown color, irregular borders, progressive growth, not painful or pruritic, initially focused on face and neck, then it became generalized affecting the entire skin surface. Also presented bilateral inguinal and cervical lymphadenopathy not adhered to deep planes, no inflammatory changes, firm and slightly painful of equal time of duration. Lesion of the skin and left inguinal node biopsy histopathology was performed, in both cases reported RDD confirmed by immunohistochemical. He was treated with methylprednisolone pulse without showing improvement; then chemotherapy was indicated with cytarabine, methotrexate, vincristine, etoposide, thioguanine, asparaginase and leucovorin. He presented remission, staying in monitoring.

During one of the controls in the department Pediatric Hematology and Oncology at the Hospital Escuela Universitario (HEU) 7 months ago was discovered a right inguinal lymphadenopathy, cytology reported histiocytosis; later the open biopsy of node was performed, histopathological and immunohistochemical study confirmed RDD. It was indicated Salvage chemotherapy with clofarabine; actually he completed the third cycle with good response to treatment.

The purpose of this case report is to characterize skin lesions, in the context of the clinical manifestations of the ERD.

Keywords: Sinus histiocytosis; Rosai-Dorfman disease; Emperipolesis

Fecha de recepción: Feb 19, 2016; **Fecha de aceptación:** Mar 28, 2016; **Fecha de publicación:** Apr 02, 2016

Introducción

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSLM), condición conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es un trastorno histiocítico, proliferativo, benigno, idiopático e infrecuente [1-4]. Las histiocitosis son enfermedades que resultan de la proliferación de células del sistema fagocítico mononucleado [3]. Clásicamente la Sociedad Internacional del Histiocito (Histiocyte Society) clasifica las Histiocitosis en tres grandes grupos: Histiocitosis tipo I o histiocitosis de células de Langerhans (HCL), Histiocitosis tipo II: histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans y Histiocitosis tipo III: histiocitosis malignas [5]. Las HCL o histiocitosis tipo I resultan de la proliferación monoclonal de las células dendríticas presentadores de antígenos o células de Langerhans, su causa es desconocida; el diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico que muestra células de Langerhans, asociado con el hallazgo de los gránulos de Birbeck en el citoplasma de estas células a la microscopía electrónica y la detección de la expresión de ciertos antígenos mediante técnicas inmunohistoquímicas, de los cuales se considera al CD1a el más específico [4,5].

La ERD se encuentra entre las histiocitosis tipo II, se caracteriza clínicamente por adenopatías voluminosas, generalmente indoloras y firmes; pueden estar asociadas a fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso [6,7]. El 43 % de los casos tiene compromiso extranodal, relacionado o no con adenopatías y los sitios más comunes de afectación extranodal son la piel, los senos paranasales, los tejidos blandos, el hueso, la órbita y el sistema nervioso central [2,3,7]. En los estudios de laboratorio se encuentra leucocitosis, anemia, velocidad de sedimentación globular elevada e hipergammaglobulinemia [1,4,6].

El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico del tejido comprometido; en el cual se puede evidenciar abundantes células histiocíticas en cuyo citoplasma se observan linfocitos intactos fagocitados, este fenómeno se conoce como emperipolesis [1,3]. En el examen inmunohistoquímico se encuentran la proteína S100 positiva y CD68 positiva (en algunos casos) y la CD1a negativa [2]. Todavía no se dispone de un protocolo de tratamiento estandarizado, en los pacientes sin compromiso de sus órganos vitales y que se encuentran estables

se plantea la observación clínica debido que algunos casos presentan resolución espontánea; en los pacientes que presentan manifestaciones progresivas o complicaciones potencialmente mortales se ha empleado el uso de corticoesteroides, quimioterapia, fármacos inmunomoduladores e incluso resección quirúrgica combinada o no con radioterapia cuando algún órgano vital está comprometido [1,7].

Caso Clínico

Se presenta caso de un paciente masculino, de 18 años de edad, procedente de una comunidad urbana de la zona central de Honduras; con antecedentes patológicos de Linfoma de Burkitt en la órbita derecha, diagnosticado a los dos años de edad, tratado con resección quirúrgica del tumor, además de quimioterapia y radioterapia, con resolución completa, permaneciendo en vigilancia continúa por cinco años.

Hace tres años el paciente presentó lesiones maculares múltiples, de dos meses de evolución, de color rojo-marrón, con bordes irregulares, de crecimiento progresivo, no dolorosas, ni pruriginosas, localizándose inicialmente en rostro y cuello, posteriormente se generalizaron afectando toda la superficie cutánea (**Figura 1A y 1B**). Concomitantemente presentó adenopatías cervicales bilaterales e inguinales no adheridas a planos profundos, sin cambios inflamatorios, de consistencia firme y levemente dolorosas de igual tiempo de evolución. Los exámenes laboratoriales fueron normales. Se realizó biopsia de lesión cutánea cuyo estudio histopatológico con tinción de hematoxilina eosina demostró epidermis focalmente adelgazada y en dermis, infiltrado linfocitario moderado; se destaca la presencia de linfocitos fagocitados en el citoplasma de los histiocitos, es decir emperipolesis. También se realizó biopsia de ganglio inguinal izquierdo, la microscopia evidenció infiltración de histiocitos, que al igual presentaron el fenómeno de emperipolesis. La inmunohistoquímica reportó marcadores S-100, CD68 positivos en las células histiocíticas y CD1a negativo. Diagnosticándose ERD, fue tratado con pulsos de metilprednisolona, sin presentar mejoría. Se decidió iniciar quimioterapia con citarabina, metotrexato, vincristina, etopósido, tioguanina, asparaginasa y leucovorina, completando sus ciclos; con remisión de las manifestaciones clínicas en la vigilancia continúa por dos años en la Consulta Externa de Hematología y Oncología Pediátrica del HEU ubicado en Tegucigalpa, Honduras.

Hace siete meses, en su cita control con el Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica se encontró al examen físico ganglio inguinal derecho de un mes de evolución, de 8 cm × 4 cm, sin cambios inflamatorios, doloroso a la palpación; sin fiebre, ni otras manifestaciones clínicas. En la biometría hemática evidenció leucocitosis de 16,760/ μ L, el resto de exámenes de laboratorio negativos. Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) del ganglio afectado, el estudio citológico demostró presencia de histiocitos atípicos algunos con emperipolesis, entremezclados con abundantes linfocitos, concluyéndose histiocitosis (**Figura 2**); por los hallazgos en el reporte de la citología, se tomó la decisión de efectuar biopsia abierta del ganglio inguinal derecho, el estudio histopatológico reportó: ganglio linfático con expansión marcada de los senos, ocupados por abundantes histiocitos grandes, algunos con emperipolesis, además de abundantes células plasmáticas. La tinción inmunohistoquímica de los histiocitos resultó positiva para los siguientes marcadores S-100, CD68 y negativa para CD1a. Se diagnosticó recurrencia de ERD y se indicó quimioterapia de rescate con clofarabina, actualmente concluyo su tercer ciclo con buena respuesta al tratamiento.

Discusión

La ERD es una alteración proliferativa histiocítica, rara, predomina en el sexo masculino, puede afectar a cualquier grupo etario, pero se presenta con más frecuencia en la primera y segunda década de la vida [4,8-10]. La etiología de este trastorno aún se desconoce, pero se atribuye a alteraciones reactivas del sistema inmunológico posiblemente secundaria a una infección viral [8,11,12]. Entre los virus implicados están el Virus del Herpes Humano tipo 6, el Virus de Epstein-Barr y el Parvovirus B19 [9,11]. También se han sugerido como desencadenantes de la reacción inmunológica a las enfermedades autoinmunes, linfomas y leucemias [12]. En este reporte la edad de presentación de la enfermedad y el sexo del paciente coinciden con lo descrito en la literatura consultada; el paciente tiene antecedentes patológicos de Linfoma de Burkitt en la órbita derecha diagnosticado a los dos años de edad.

La presentación clínica más frecuente consiste en adenopatías cervicales bilaterales, voluminosas, generalmente indoloras y firmes. Además se han reportado casos con compromiso



Figura 1 **1A** Lesiones dermatológicas: lesiones maculares múltiples, de color rojo-marrón, con bordes irregulares, no dolorosas, ni pruriginosas, localizadas inicialmente en rostro y cuello, posteriormente se generalizaron afectando toda la superficie cutánea. **1B** Lesiones dermatológicas maculares en miembro superior derecho.

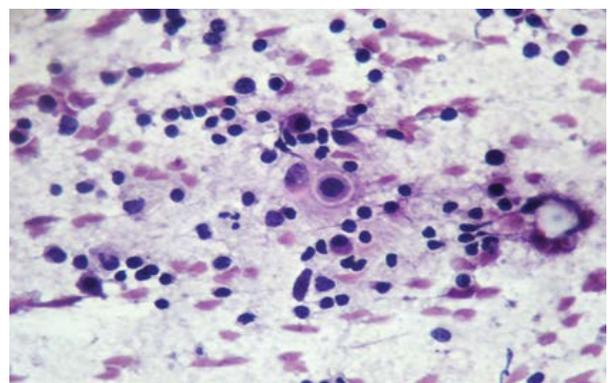


Figura 2 Hallazgos citopatológicos: aspirado muy celular, en el centro de la imagen se ve un histiocito con un linfocito dentro de su citoplasma (emperipolesis), además se observan células plasmáticas y neutrófilos.

de ganglios linfáticos axilares, inguinales y mediastinales; también puede manifestarse con fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso [7,13,14]. El 43% de los pacientes tiene afectación extranodal, relacionada o no con adenopatías; los sitios frecuentemente comprometidos son la piel, los senos paranasales, los tejidos blandos, el hueso, la órbita y el sistema nervioso central [8,9,15]. También se han reportado casos con afectación del sistema genitourinario, tracto respiratorio inferior, hígado, tracto gastrointestinal, glándula tiroidea, corazón [9]. Aproximadamente 13% de las personas diagnosticadas con ERD tiene concomitantemente alteraciones autoinmunes como lupus eritematoso, artritis reumatoide, anemias hemolíticas autoinmunes [10,15]; en algunos casos se ha descrito asociación con poliartalgias, glomerulonefritis, asma, diabetes mellitus tipo I, neoplasias tipo linfoma Hodgkin y no Hodgkin [2,9,16]. En el presente reporte, el paciente debuto con lesiones maculares múltiples de dos meses de evolución y adenopatías cervicales bilaterales e inguinales de igual tiempo de evolución como manifestaciones clínicas de esta enfermedad; no tiene otras comorbilidades asociadas.

La piel es el sitio más común de afectación extranodal, presente en el 11% de los casos [9,10,12]; las lesiones cutáneas cuando están presentes son usualmente múltiples y se manifiestan como pápulas, nódulos, maculas, placas, lesiones acneiformes de color marrón rojizo o marrón amarillento [3,12,16,17]. Estas lesiones de la piel son usualmente asintomáticas, aunque pueden ser dolorosas o pruriginosas; se localizan en cualquier parte del cuerpo, con predominio en la región cefálica, parte proximal del tronco y las extremidades [12]. Existe una variedad de la enfermedad denominada ERD cutánea pura es inusual, presente en el 3% de los pacientes diagnosticados; solo hay compromiso de la piel, sin adenopatías asociadas, ni manifestaciones sistémicas, con predominio en el sexo femenino y afecta frecuentemente a personas en la cuarta década de la vida [12,13]. En este caso al examen físico dermatológico se evidenció lesiones maculares múltiples, de color rojo-marrón, con bordes irregulares, no dolorosas, ni pruriginosas, localizándose en toda la superficie cutánea.

En los estudios laboratoriales de los casos de ERD se encuentra leucocitosis (59%), anemia (66%), velocidad de sedimentación globular elevada (88%) e hipergammaglobulinemia (90%) [14,15]. Por citología con la tinción de Giemsa se describen como aspirados muy celulares que revelan la presencia de histiocitos distribuidos difusamente, estas células muestran citoplasma pálido y exhiben numerosos linfocitos intactos (emperipolesis) y células plasmáticas [18]. El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico del tejido comprometido. Los senos en los ganglios linfáticos están dilatados, contienen histiocitos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas; los histiocitos son grandes, presentan en su citoplasma linfocitos intactos, fenómeno conocido como emperipolesis. También puede encontrarse en el citoplasma de los histiocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares y eritrocitos [9,13]. Las lesiones cutáneas muestran un denso infiltrado dérmico de histiocitos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas; la emperipolesis es un hallazgo constante. En otras regiones extraganglionares, los hallazgos histológicos son similares y se observan mayor fibrosis y menor emperipolesis [16]. Los estudios de inmunohistoquímica han mostrado que los histiocitos son intensamente positivos

para la proteína S-100 y el CD68; son negativos para CD1a y no contienen gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica [11]. En este paciente el diagnóstico clínico de ERD con afectación extranodal cutánea se confirmó con el estudio histopatológico de la lesión cutánea y del ganglio inguinal, además de los estudios de inmunohistoquímica.

En el diagnóstico diferencial clínico de las lesiones cutáneas tenemos sarcoidosis, xantogranuloma juvenil (XGJ), acné, infecciones, xantoma, reticulohistiocitosis; además la ERD en su presentación nodal se debe distinguir de otras enfermedades que se manifiestan clínicamente con adenopatías como la leucemia linfocítica crónica, enfermedad metastásica, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin [12,16]. En el diagnóstico diferencial histopatológico se incluye una amplia variedad de enfermedades que pueden tener un parecido microscópico con la ERD, como el melanoma metastásico, carcinoma metastásico, enfermedad de Hodgkin y la HCL [9].

El curso clínico es variable, algunos pacientes presentan remisión espontánea o posterior al tratamiento y en otros la enfermedad es persistente con episodios de exacerbación y remisión. Entre el 5% y 11% de los pacientes fallece por la enfermedad [7]; son factores pronósticos desfavorables alteraciones inmunológicas concomitantes, la enfermedad ganglionar diseminada, la afectación extranodal hepática, renal y del tracto respiratorio inferior [9,16]. Nuestro paciente presenta como factor pronóstico desfavorable, enfermedad ganglionar diseminada.

La ERD no tiene un tratamiento específico. Se han descrito casos de resolución espontánea de la enfermedad, pero puede requerir terapia cuando el paciente presenta manifestaciones progresivas o complicaciones potencialmente mortales; se han empleado como opciones terapéuticas corticosteroides, fármacos inmunomoduladores, quimioterapia. Se indica resección quirúrgica combinada o no con radioterapia, cuando hay compromiso de algún órgano vital [14,16,17]. La clofarabina se emplea en el tratamiento de histiocitosis refractarias o recurrentes incluyendo la ERD, la HCL y XGJ; entre los efectos secundarios están la neutropenia y los vómitos severos [19]. En este caso, el paciente se trató con pulsos de metilprednisolona, sin presentar mejoría; posteriormente se indicó quimioterapia con citarabina, metotrexato, vincristina, etopósido, tioguanina, asparaginasa y leucovorina, con remisión de la enfermedad durante 2 años. Hace 7 meses presentó recidiva de la enfermedad en ganglio inguinal derecho confirmada por estudio citológico, histopatológico y de inmunohistoquímica; se indicó quimioterapia de rescate con clofarabina, actualmente concluyó su tercer ciclo con buena respuesta al tratamiento.

La ERD es una patología infrecuente, con manifestaciones clínicas inespecíficas y cuyas lesiones cutáneas cuando están presentes son similares a otras enfermedades dermatológicas comunes, lo que dificulta su diagnóstico. El médico debe considerar esta enfermedad entre los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas de evolución crónica o que se presentan con adenopatías; el diagnóstico se debe confirmar por estudio histopatológico y de inmunohistoquímica. Todavía no existe un protocolo terapéutico estandarizado, pero se debe realizar un plan de tratamiento individualizado que puede variar entre vigilancia activa, tratamiento con corticosteroides, fármacos inmunomoduladores o quimioterapia. Se indica resección quirúrgica combinada o no con radioterapia, cuando hay compromiso de algún órgano vital.

Bibliografía

- 1 Albertz N, Godoy JM, Cabezas L, Contreras L (2011) Causa poco común de obstrucción nasosinusal recurrente: Enfermedad de Rosai-Dorfman. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 71: 155-160.
- 2 Molina-Carrión LE, Mendoza-Álvarez SA, Vera-Lastra OL, Caldera-Duarte A, Lara-Torres H, et al. Enfermedad de Rosai-Dorfman y lesiones espinales y craneales. Informe de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52: 218-223.
- 3 Fauconneau A, Beylot-Barry M (2012) Histiocitosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC-Dermatología* 46: 01-11.
- 4 Arrecillas ZMD, Ortiz HC, Uribe N, Chávez ML, Olvera RJE (2011) Histiocitosis de células de Langerhans con enfermedad de Rosai-Dorfman. Informe de un caso de autopsia. *Patología* 49: S26-S30.
- 5 Valenzuela RO, Cortés SJJ, Villa VMA, Parra LR (2013) Histiocitosis dendrocítica (Histiocitosis de Células de Langerhans), manifestaciones orales y craneofaciales. Reporte de tres casos. *Int J Morphol* 31: 1137-1145.
- 6 Chikwava K, Jaffe R (2014) Paediatric histiocytic tumors. *Diagnostic Histopathology* 20: 56-66.
- 7 Flores-Carrillo VM, Santaella-Torres F, Gómez-Lara MH, Arellano-Poblete M, Segura-Rueda EL, et al. (2014) Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula suprarrenal. Informe de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 52: 224-227.
- 8 Picón-Coronel G, Palmerín-Bucio ME, Méndez-Pérez V, Alvarado-Cabrero I (2010) Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula mamaria. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 146: 212-215.
- 9 Foucar E, Rosai J, Dorfman R (1990) Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 7: 19-73.
- 10 Martínez MP (2014) Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a case report and literature review. *Med Cutan Iber Lat Am* 42: 117-121.
- 11 Triana-Pérez AB, Sánchez-Medina Y, Pérez-Del RPA, Millán-Corada AM, Gómez-Perals LF, et al. (2011) Enfermedad de Rosai-Dorfman intracraneal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 22: 255-260.
- 12 Cintia P, Carla M, Juliana MDS, Mario M, Miguel AA, et al. (2014) Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea pura: a propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol* 64: 61-65.
- 13 Cruz-Camejo Y, Burgos-Aragüez D, Flores-Veja Y, Cáceres-Lavernia HH, Jiménez-Galainena J, et al. (2013) Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: a propósito de un caso. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 29: 90-98.
- 14 Cánovasa JM, Crespo MA, Lescano V (2012) Enfermedad de Rosai-Dorfman renal. Presentación de un caso. *Rev Esp Patol* 45: 247-251.
- 15 Snehath R, Senthilnathan P, Ramani P, Herald SJ (2013) The Rosai-Dorfman Syndrome-The Report of a Rare Case. *J Clin Diagn Res* 7: 1519-1521.
- 16 Cabrera HN, Venegas MSF, Verdejo G, Casas JG (2010) Enfermedad de Rosai-Dorfman: forma clínica acneiforme. *Dermatol Argent* 16: 23-26.
- 17 Chisolm SS, Schulman JM, Fox LP (2015) Adult Xanthogranuloma, Reticulohistiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Dermatol Clin* 33: 465-472.
- 18 Kushwaha R, Ahluwalia C, Sipayya V (2009) Diagnosis of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) by fine needle aspiration cytology. *J Cytol* 26: 83-85.
- 19 Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, et al. (2014) Clofarabine Salvage Therapy in Refractory Multifocal Histiocytic Disorders, Including Langerhans Cell Histiocytosis, Juvenile Xanthogranuloma and Rosai-Dorfman Disease. *Pediatr Blood Cancer* 61: 479-487.