

Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea

Cutaneous Rosai-Dorfman disease.

Ana San Juan-Romero,¹ Rosalba Amaranta Setién-Ramírez,² Edgardo Gómez-Torres³

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Los histiocitos presentan el característico fenómeno de emperipolesis, necesario para el diagnóstico. La causa permanece incierta, pero se ha relacionado con disfunción inmunológica y algunos agentes infecciosos. Puede afectar cualquier órgano y resultar en una enfermedad mortal en caso de infiltración a un órgano vital. La afección cutánea exclusiva es sumamente rara, solo sucede en 3% de los casos. La clínica dermatológica es polimorfa, lo que dificulta el diagnóstico y, en ciertas ocasiones, mimetiza otras afecciones dermatológicas más comunes. El tratamiento puede ser expectante o con distintos fármacos, cirugía, radioterapia o quimioterapia.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 43 años, con lesiones en el pabellón auricular y la zona escapular izquierdas; tuvo notable respuesta al tratamiento sistémico con quimioterapia.

CONCLUSIONES: La coexistencia de histiocitos positivos para los marcadores S-100+ y negativos para CD1a-, con emperipolesis, amerita el diagnóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Rosai-Dorfman; histiocitosis sinusal; linfadenopatía masiva; emperipolesis; enfermedades de la piel.

Abstract

BACKGROUND: Rosai-Dorfman disease is a sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Histiocytes present emperipolesis, the characteristic phenomenon necessary for diagnosis. Etiology remains uncertain, it has been linked to immune dysfunction and some infectious agents. It can affect any organ of the body, becoming a deadly disease when it infiltrates vital organs. Exclusive skin disease is extremely rare, occurring only in 3% of cases. Dermatological manifestations are polymorphic, making diagnosis difficult and sometimes mimicking other more common dermatological conditions. Treatment can be expectant or with different drugs, surgery, radiotherapy or chemotherapy.

CLINICAL CASE: A 43-year-old female patient with lesions in the left pinna and scapular area; patient had a remarkable response to systemic treatment with chemotherapy.

CONCLUSIONS: The coexistence of histiocytes positive for the markers S-100 + and negative for CD1a-, with emperipolesis, warrants the diagnosis of the disease.

KEYWORDS: Rosai-Dorfman disease; Sinus histiocytosis; Massive lymphadenopathy; Emperipolesis; Skin diseases.

¹ Residente de primer año de medicina interna, ISSSTE.

² Médico adscrito al departamento de Dermatología.

³ Médico adscrito al departamento de Patología.

Hospital General de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Ana San Juan Romero
anasjr@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

San Juan-Romero A, Setién-Ramírez RA, Gómez-Torres E. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (6): 742-747.

ANTECEDENTES

En 1965 Pierre-Paul Destombes describió el caso de cuatro pacientes con adenitis lipóide, reconocido como la primera descripción de esta enfermedad.¹ Cuatro años más tarde (1969) los patólogos J. Rosai y R. Dorfman publicaron la descripción de la enfermedad: una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva.² Posteriormente, con el descubrimiento extranodal de la enfermedad, adoptó el nombre de enfermedad de Destombes-Rosai-Dorfman.

La enfermedad Rosai-Dorfman es de manifestación global, afecta más al género masculino en una relación 1.4:1.³ Se caracteriza por una infiltración no maligna de histiocitos en los nódulos linfáticos. Las células tienen el característico fenómeno de emperipolesis, fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos, necesaria para el diagnóstico. La etiología permanece incierta y se considera una histiocitosis idiopática. Se ha relacionado con agentes infecciosos, junto con una disfunción inmunológica.

En su forma más típica de presentación afecta a niños y adolescentes con una linfadenopatía indolora, extensa, acompañada de fiebre, leucocitosis con neutrofilia y gammapatía policlonal. En 30 a 40% de los casos hay afectación extranodal; la piel es el tejido más comúnmente afectado³⁻⁵ seguido del tejido celular subcutáneo, órbitas, sistema nervioso central y, menos comúnmente, el sistema digestivo. En teoría, cualquier órgano puede estar afectado por la infiltración. Se han reportado casos de muerte debido a la infiltración a órganos vitales, como el hígado.⁶

Solo 23% de los pacientes resultan con enfermedad extranodal exclusiva.⁷ La infiltración cutánea ocurre en 3% de los casos.⁸ La clínica dermatológica es sumamente variable, puede manifestarse como mácula, pápula, placa o nódulo, únicos o

múltiples con un rango de coloración distinta, desde rojo-marrón hasta amarillento. Las lesiones pueden estar induradas, con atrofia central o, incluso, ulceradas. No hay predilección por ningún sitio anatómico específico, aunque los sitios afectados con más frecuencia son la cara y el tronco.⁹ Al no haber características clínicas distintivas en dermatología se ha diagnosticado erróneamente como lupus vulgaris, paniculitis, acné vulgaris, neoplasia maligna de mama, vasculitis, granuloma anulare, molusco contagioso y psoriasis.¹⁰⁻¹⁷ Debido a la amplia gama de presentación cutánea es decisiva la existencia de linfadenopatía masiva para establecer la sospecha diagnóstica.⁹ Se presenta un caso diagnosticado y tratado en nuestra unidad, junto con una revisión de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 43 años, originaria de San Juan del Río, Querétaro, sin antecedentes médicos de importancia. El cuadro clínico se inició en agosto de 2018 con neoformación de crecimiento rápido en la zona escapular izquierda, un mes después le apareció una lesión similar, dolorosa, en la oreja izquierda. En la exploración dermatológica se observó una dermatosis localizada en la zona escapular izquierda, constituida por neoformación de 6 cm de diámetro, de aspecto multiloculado, eritematosa, con bordes irregulares, bien definidos, con lesiones papulares satelitales. En el pabellón auricular izquierdo se observó, en antihélix, una neoformación nodular subcutánea infiltrada, eritematosa y dolorosa a la palpación de 3 x 3 cm. Ello le generó una leve disminución de la agudeza auditiva (**Figura 1**).

No tuvo fiebre, pérdida de peso o síntomas sistémicos. Tampoco se palparon adenomegalias o hepatomegalia. Los estudios de laboratorio se reportaron dentro de los límites de normalidad. Se tomó una biopsia de piel donde se reportó la dermis con una infiltración densa de linfocitos



Figura 1. Imágenes macroscópicas de lesiones de la piel del pabellón auricular y la espalda (enfermedad de Rosai-Dorfman). **A.** Lesión en hélix, antihélix y concha. **B.** Lesión en la región escapular izquierda.

con células plasmáticas y grandes histiocitos con emperipolesis. Se realizó inmunohistoquímica para los histiocitos donde se reportó positivo para la proteína S100, CD68, CD163; pero negativo para CD1a y langerina (**Figura 2**). Se practicaron estudios de imagen para evaluar la extensión. Con la integración de los datos anteriores se estableció el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman es rara y tiene una presentación clínica dermatológica variada, por lo que para el diagnóstico es decisivo el reporte histológico.

Desde el punto de vista histológico se caracteriza por infiltrado inflamatorio denso de histiocitos que ocupan la dermis y, en ocasiones, el tejido celular subcutáneo, junto con linfocitos, abundantes células plasmáticas y algunos neutrófilos y eosinófilos que adoptan un patrón nodular. La epidermis no suele afectarse y pocas veces hay ulceración. La emperipolesis es un fenómeno importante para el diagnóstico: se define como la

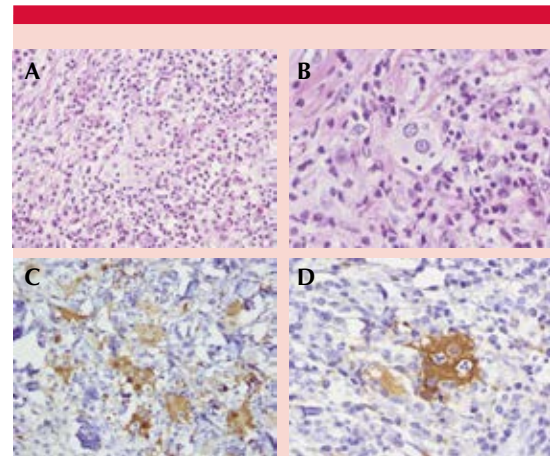


Figura 2. Fotomicrografías de lesiones de la piel de la espalda y el pabellón auricular (enfermedad de Rosai-Dorfman). **A y B.** Infiltrado inflamatorio linfoplasmocelular y neutrofílico. Además, se aprecian histiocitos con citoplasma amplio eosinofílico con algunos neutrófilos inmersos en el mismo. Tinción H-E 40X (**A**), 100X (**B**). **C y D.** Inmunoreacción al anticuerpo monoclonal S-100, resaltan neutrófilos intracitoplasmáticos, emperipolesis, patognomónico de la enfermedad. 40X (**C**), 100X (**D**).

coexistencia de células inflamatorias o eritrocitos contenidos en vacuolas intracitoplasmáticas, protegidas del proceso de citólisis común de la fagocitosis. Las células histioides, o células de Rosai-Dorfman, son grandes células con bordes poco definidos, citoplasma eosinófilo abundante y un núcleo central con nucléolo prominente (caracterizados por emperipolesis de solo linfocitos con halo). Los histiocitos positivos para S100 y CD68 y negativos para CD1a y gránulos de Birbeck (negatividad para Langerhans) permiten confirmar el diagnóstico.^{18,19} Otro fenómeno coexistente es el tejido fibroso, fabricado de ramilletes de fibrocolágeno, que se entremezcla con el infiltrado inflamatorio y se vuelve más pronunciado con el envejecimiento de la lesión.²⁰ Es importante recordar que la emperipolesis es menos frecuente en sitios extranodales, mientras que la fibrosis es más común.⁷

La causa de la enfermedad sigue incierta. Su naturaleza policlonal apunta hacia un proceso inflamatorio reactivo, más que a una neoplasia.¹⁸ En la actualidad se plantea que, luego de un estímulo desconocido, los monocitos son reclutados en el seno de un nodo linfático, para actuar como células presentadoras de antígenos. Algunos se transforman en células de Rosai-Dorfman con la diferenciación bloqueada, dando así origen a la acumulación de células patológicas. Sin embargo, el estímulo inicial para el reclutamiento de los monocitos permanece indefinido.⁷ Algunos autores incriminan al herpes virus humano,²¹ virus Epstein Barr,^{22,23} parvovirus B19,²⁴ poliomavirus²⁵ y *Klebsiella*.²⁶ Estos patógenos, junto con una disfunción inmunológica, que quizá actúa independiente o sinérgicamente, inician la interrupción de la homeostasis para generar lesiones inflamatorias que reclutan monocitos.⁷

Algunos autores sugieren que existen dos alteraciones distintas. La primera es la enfermedad de Rosai-Dorfman de inicio más temprano de los síntomas y mayor predominio en hombres blancos y negros, excepcional en los asiáticos, con pronóstico variable. El segundo tipo es la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea con predominio en la mujer de edad media, prevalencia más elevada en asiáticos, con buen pronóstico y poca probabilidad de volverse sistémico.²⁷

En la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea las manifestaciones son polimórficas. Una placa papulonodular o coalescente con lesiones satelitales es la presentación cutánea más común, seguida de una placa indurada y una tumoración. Se han reportado ulceración y descamación superficial. Los sitios que más se afectan son: la cara, el tronco y las extremidades.^{28,29} Las lesiones pueden aparecer en cualquier sitio del cuerpo, incluido el escroto³⁰ o, incluso, en cicatrices de varicela.³¹

Las alteraciones mostradas por los métodos de imagen son poco específicas, pero puede recurrirse a ¹⁸F-FDG PET/CT para evaluar la extensión exacta de la diseminación.³²

La enfermedad cutánea suele remitir espontáneamente, sin tratamiento. Por razones estéticas o reincidencias, gran cantidad de pacientes se tratan con buenos resultados; los corticosteroides son la indicación más común, por la rápida regresión de las lesiones, aunque las recurrencias son una posibilidad.³³ En caso de lesiones únicas, o pequeñas, la escisión quirúrgica es la opción preferida.⁵ La disfunción del sistema inmunitario, la infiltración hepática, renal o de vías aéreas inferiores se consideran factores de mal pronóstico; por eso en estos casos el tratamiento debe ser enérgico, desde el inicio.³⁴

En el caso de lesiones resistentes o recurrentes puede echarse mano de diversas intervenciones terapéuticas: extirpaciones quirúrgicas, crioterapia, radioterapia, corticosteroides lesionales y sistémicos, talidomida, metotrexato y quimioterapia.³⁵

CONCLUSIÓN

La coexistencia de histiocitos positivos para los marcadores S-100+ y negativos para CD1a-, con emperipolesis, amerita el diagnóstico de la enfermedad. En cuanto al tratamiento, a pesar de ser una enfermedad benigna y de alivio espontáneo, en la paciente del caso generaba dolor e intervenía con la audición, por lo que se optó por iniciar el tratamiento. Se administró un esteroide sistémico, por vía oral, con prednisona durante 15 días. Aun cuando la bibliografía reporta que la quimioterapia suele ser para pacientes con afectación sistémica y se han reportado casos sin éxito, en el servicio de Hematología se inició un esquema de quimioterapia, con 10 ciclos de ciclofosfamida-prednisona, para reducir al máximo las lesiones. Después de 10 meses de

quimioterapia ambas lesiones se encuentran inactivas y se redujeron de manera importante, considerándose hasta el momento exitoso el tratamiento. En la exploración dermatológica de la espalda se observó una lesión cicatrizada, con atrofia cutánea e hiperpigmentación residual. En el pabellón auricular izquierdo se evidenció la mejoría al restaurarse la anatomía de hélix y antihélix (**Figura 3**). La paciente continúa en vigilancia en el servicio de Dermatología, sin que hayan aparecido nuevas lesiones.



Figura 3. Imágenes de la piel de la espalda y el pabellón auricular posteriores al tratamiento con quimioterapia (enfermedad de Rosai-Dorfman). **A.** Recuperación de la anatomía funcional con hélix, antihélix y concha restaurados. **B.** Lesión escapular cicatricial residual.

REFERENCIAS

1. Destombes P. Adenitis with 78 excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali. (4 cases) [in French]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1965; 58 (6): 1169-75.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87 (1): 63-70.
3. Pinto D, et al. Rosai-Dorfman disease in the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2008; 74 (4): 632-35. doi: 10.1590/S1808-86942010000600021
4. Dalia S, et al. Rosai-Dorfman disease: Tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control* 2014; 21 (4): 322-27. doi: 10.1177/107327481402100408
5. Barona García L, et al. A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *J Cutan Med Sur* 2018; 22 (6): 633-35. doi: 10.1177/1203475418789911
6. Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, Matera R, Pescarmona E, Ribersani M et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Report of a case and literature review. *Am J Hematol*. 2001; 69 (1): 67-71. doi: 10.1002/ajh.10008
7. Cai Y, et al. Review of Rosai-Dorfman disease: New Insights into the pathogenesis of this rare disorder. *Acta Haematologica* 2017; 138 (1): 14-23. doi: 10.1159/000475588
8. Foucar E, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73.
9. Becker M, et al. Clinicopathologic challenge. *J Dermatolog Treat* 2008;47(2), pp.125-127. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03376.x
10. Ruenngam P, et al. Rosai-Dorfman disease presenting as panniculitis-like. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2015;30(4), pp.685-687. doi: 10.1111/jdv.12967
11. Zhang Y, Chen H. Image Gallery: Generalized cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as acneiform lesions. *British J Dermatol*. 2019; 180 (2): e36-e36. doi: 10.1111/bjd.17260
12. Yu K, et al. Rosai-Dorfman disease simulating metastatic breast carcinoma. *JAAD Case Reports*, 2019; 5 (4): 372-374. doi: 10.1016/j.jdc.2019.02.021
13. Stefanato, C., Ellerin, P. and Bhawan, J. Cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) presenting clinically as vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002;46(5), pp.775-778. doi:10.1067/mjd.2002.119565
14. Scheel, M., Rady, P., Tying, S. and Pandya, A. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: Presentation as giant granuloma annulare and detection of human herpesvirus 6. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997;37(4), pp.643-646. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70186-5
15. Gupta A, Arora P, Batrani M, Sharma PK. Multifocal cutaneous Rosai-Dorfman disease masquerading as lupus vulgaris in a child. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):766-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187796
16. Conde JM, Kim AY, De Miguel R, Nousari CH. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: una nueva presentación clínica, *Actas Dermo-Sifiliográficas* (English edition) 2018; 109 (7): 655-657. doi: 10.1016/j.ad.2017.06.023
17. Woodcock A, Hart P. Diffuse cutaneous involvement and sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Postgrad Med J* 1980; 56 (657): 521-525. doi: 10.1136/pgmj.56.657.521
18. Flores-Terry MÁ, Romero Aguilera G, González López L, García Arpa M. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea facial.

- Actas Dermosifiliogr 2017; 108: 480-482. doi: 10.1016/j.ad.2016.10.018
19. Pitamber HV, Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. Clin Exp Dermatol 2003;28:17-21. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01195.x
20. Gameiro A, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Histological variability and the importance of clinicopathological correlation in cutaneous Rosai-Dorfman disease. An Bras Dermatol 2016; 91 (5): 634-637. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164477
21. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES: Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). J Infect Dis 1992;166:291-295. doi: 10.1093/infdis/166.2.291
22. Lober M, Rawlings W, Newell GR, Reed RJ: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Report of a case associated with elevated EBV antibody titers. Cancer 1973; 32: 421-425. doi: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<421::aid-cnrcr2820320220>3.0.co;2-d
23. Harley EH: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) in a patient with elevated Epstein-Barr virus titer. J Natl Med Assoc 1991; 83: 922-924.
24. Mehraein Y, Wagner M, Remberger K, Fuze-si L, Middel P, Kaptur S, Schmitt K, Meese E: Parvovirus B19 detected in Rosai-Dorfman disease in nodal and extranodal manifestations. J Clin Pathol 2006; 59: 1320-1326. doi: 10.1136/jcp.2005.029850
25. Al-Daraji W, Anandan A, Klassen-Fischer M, Auerbach A, Marwaha JS, Fanburg-Smith JC. Soft tissue Rosai-Dorfman disease: 29 new lesions in 18 patients, with detection of polyomavirus antigen in 3 abdominal cases. Ann Diagn Pathol 2010; 14: 309-316. doi: 10.1016/j.anndiag-path.2010.05.006
26. Kumari JO: Coexistence of rhinoscleroma with Rosai-Dorfman disease: is rhinoscleroma a cause of this disease? J Laryngol Otol 2012; 126: 630-632. doi: 10.1017/S0022215112000552
27. Fang S, Chen A-J. Facial cutaneous Rosai-Dorfman disease: a case report and literature review. Exp Ther Med 2015; 9 (4): 1389-1392 doi: 10.3892/etm.2015.2260
28. Lu C, Kuo T, Wong W, Hong H. Clinical and histopathologic spectrum of cutaneous Rosai-Dorfman disease in Taiwan. J Am Acad Dermatol 2004; 51 (6): 931-939. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.030
29. Kong Y, Kong J, Shi D, Lu H, Zhu X, Wang J, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. Am J Surg Pathol 2007;31(3):341-350. doi: 10.1097/01.pas.0000213387.70783.b6
30. Cole A, Chen C, Lorscheid R, Honnebler B, Gardner J, Shalin S. Extranodal Rosai-Dorfman disease in the scrotum of a 13-month male. Am J Dermatopathol 2015; 37 (1): 88-90. doi: 10.1097/DAD.0000000000000113
31. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, Ortiz S, Schaller J, Rohwedder A. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. Br J Dermatol 1998; 138 (1): 161-168. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02045.x
32. Dhull V, Passah A, Rana N, Kaur K, Tripathi M, Kumar R. 18F-FDG PET/CT of Widespread Rosai-Dorfman Disease. Clin Nuclear Med 2016; 41 (1): 57-59. doi: 10.1097/rlu.0000000000001002
33. Antonius J, Farid S, Baez-Giangreco A. Steroid-Responsive Rosai-Dorfman Disease. Pediatr Hematol Oncol 1996; 13 (6): 563-570. doi: 10.3109/08880019609030873
34. Hazarika P, Nayak D, Balakrishnan R, Kundaje H, Rao P. Rosai-Dorfman disease of the subglottis. J Laryngol Otol 2000; 114 (12). doi: 10.1258/0022215001904491
35. Wang KH, Chen WY, Liu HN, Huang CC, Lee WR, Hu CH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: Clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions in six patients. Br J Dermatol 2006; 154: 277-86. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06917.x