



Reporte de caso

## Enfermedad de Rosai-Dorfman con afección ganglionar y extraganglionar.

Eduardo Reyna-Villasmil MD<sup>a</sup>

Rosai-Dorfman disease with nodal and extranodal involvement

<sup>a</sup> Doctor en Medicina Clínica, Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Venezuela.

### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Rosai-Dorfman, conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una variedad muy rara de las histiocitosis reactivas de origen desconocido. **Presentación del caso:** paciente femenina de 32 años de edad quien consultó por dificultad respiratoria, voz ronca, estridor y múltiples zonas inflamadas en cuello y tronco desde hace 5 años. Al examen físico se detectaron ganglios linfáticos grandes, firmes y móviles submandibulares y múltiples nódulos en tronco. El examen histológico mostró características típicas de enfermedad de Rosai-Dorfman con afección ganglionar y extraganglionar. **Discusión:** es un proceso patológico que afecta los ganglios linfáticos cervicales, aunque puede haber lesiones en varias regiones, órganos y sistemas, lo cual puede confundirse con otras neoplasias. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones histiocíticas de tejidos blandos y otros trastornos linfoproliferativos. La mortalidad ocurre por la alteración funcional de órganos y sistemas más que por la propia enfermedad. **Conclusión:** la enfermedad de Rosai-Dorfman con afección ganglionar y extraganglionar es un trastorno histiocítico proliferativo benigno muy raro. Es importante considerarla como diagnóstico diferencial de otras enfermedades histiocíticas proliferativas. Su pronóstico es variable pero relativamente benigno.

**Palabras clave:** enfermedad de Rosai-Dorfman, histiocitosis, diagnóstico diferencial, extraganglionar.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Fecha recibido: noviembre 16 de 2021

Fecha aceptado: septiembre 27 de 2022

*Autor para correspondencia:*

Dr. Eduardo Reyna:

sippenbauch@gmail.com

*DOI*

10.31260/RepertMedCir.01217372.1307

Citar este artículo así: Reyna-Villasmil E. Enfermedad de Rosai-Dorfman con afección ganglionar y extraganglionar. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir.01217372.1307>

## ABSTRACT

**Introduction:** Rosai-Dorfman disease, known as sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, is a very rare variety of reactive histiocytosis of unknown origin. **Case presentation:** a 32-year-old female patient who consulted for a five-year history of respiratory distress, dysphonia, stridor and multiple swollen areas in the neck and trunk. Physical examination revealed large, firm, and mobile submandibular lymph nodes and numerous nodules on the trunk. Histological examination showed the characteristic features of Rosai-Dorfman disease with nodal and extranodal involvement. **Discussion:** Rosai-Dorfman disease is a pathological process which affects cervical lymph nodes, although lesions may develop in several sites, organs, and systems, and may be confused with other neoplasms. It should be considered in the differential diagnosis of soft tissue histiocytic lesions and other lymphoproliferative disorders. Death is related to organs and systems dysfunction rather than to the disease itself. **Conclusion:** Rosai-Dorfman disease including nodal and extranodal involvement, is a very rare benign proliferative histiocytic disorder. It should always be included in the differential diagnosis of other histiocytic proliferative disorders. It carries a variable relatively benign prognosis.

**Keywords:** Rosai-Dorfman disease, histiocytosis, differential diagnosis, extranodal.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

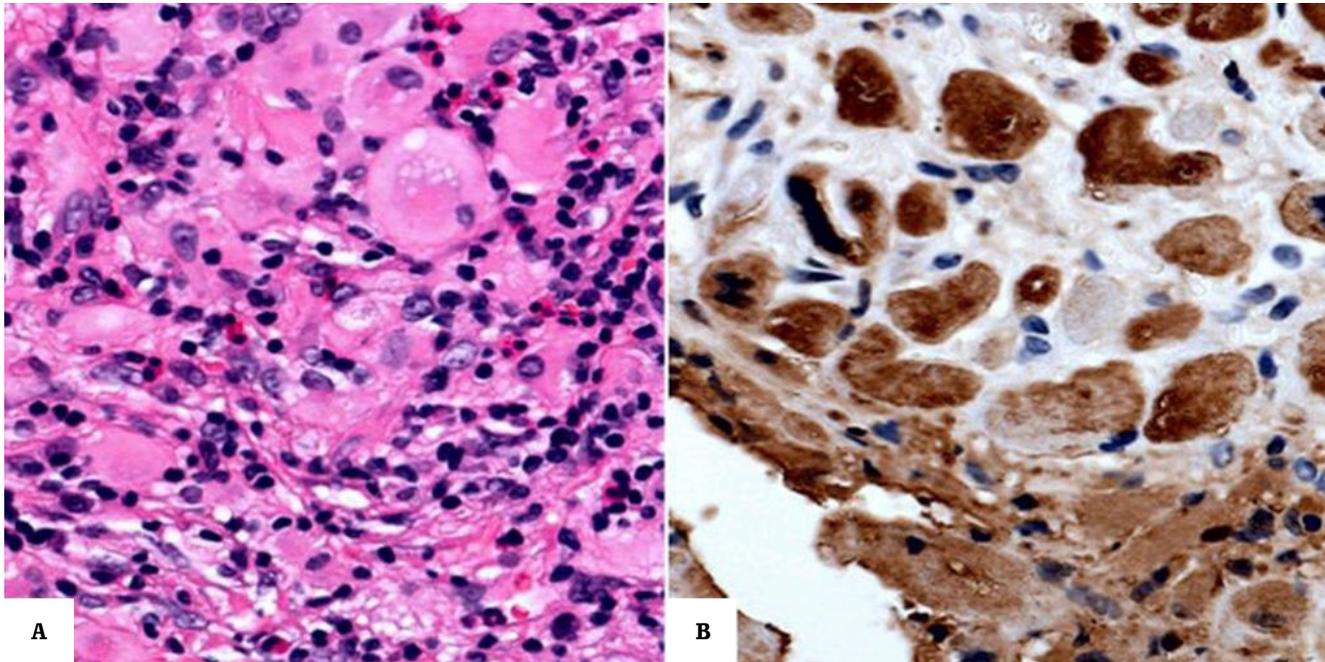
Los trastornos proliferativos histiocíticos se clasifican en tres variantes. El tipo 1, conocido como histiocitosis de células de Langerhans, se debe a la proliferación reactiva de las células del mismo nombre; en el 2a la proliferación es de dendrocitos dérmicos y en el 2b es de histiocitos distintos a las células de Langerhans o dendrocitos dérmicos. El tipo 3 cursa con proliferación maligna de histiocitos.<sup>1</sup>

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una enfermedad histiocítica proliferativa no clonal muy poco frecuente que pertenece al tipo 2b y fue descrita en 1969.<sup>2</sup> Su presentación clínica es variada con linfadenopatías que tienen predilección por la región cervical, que en la mayoría de los casos alcanzan proporciones masivas. Los sitios documentados de afectación extraganglionar son piel, tracto gastrointestinal, genitourinario, huesos y cerebro. Como es una enfermedad autolimitada, en la mayoría de los casos es de buen pronóstico, por lo que se debe diferenciar de otros trastornos linfoproliferativos con curso más precario.<sup>1,2</sup> Se presenta un caso de enfermedad de Rosai-Dorfman con afección ganglionar y extraganglionar.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años de edad quien consultó por presentar dificultad para respirar, voz ronca, estridor

y múltiples inflamaciones en cuello y piel durante los últimos 5 años. El estridor fue el síntoma inicial seguido por aumento gradual del cuello y diferentes zonas de la piel, alrededor de 11 meses después, las cuales han persistido a pesar de varios tratamientos. La paciente niega antecedentes personales o familiares de importancia. Al examen físico se observaron 3 zonas de linfadenopatías firmes, móviles y bien definidas: en la región submandibular, una del lado derecho y dos izquierdas. La piel suprayacente era normal y no estaba unida a las lesiones. El resto de los ganglios linfáticos cervicales estaban normales. El examen posterior de la piel del tronco reveló múltiples nódulos de color marrón y placas de varios tamaños distribuidos sobre toda la superficie. El resto del examen sistémico y dermatológico no reveló anomalías. La evaluación de las fosas nasales mostró el tabique nasal engrosado. En la laringoscopia se vió una lesión en la región subglótica con mucosa intacta. Las biopsias de las linfadenopatías en la región submandibular izquierda y zonas de inflamación del tronco mostraron senos dilatados con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos espumosos multinucleados con atipias leves, dispersos, que incluían linfocitosis sin evidencia de necrosis. La tinción inmunohistoquímica fue muy positiva para S-100 y negativa para CD1a (**figura 1**). Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de ERD con afección ganglionar y extraganglionar (cutánea). Se realizó tomografía computarizada de cerebro, tórax y abdomen, las cuales no detectaron lesiones.



**Figura 1. A)** Microfotografía que muestran grandes histiocitos con núcleos vesiculares y abundante citoplasma claro (coloración de hematoxilina-eosina). **B)** Evidencia de tinción inmunohistoquímica positiva para proteína S-100. Fuente: el autor.

La paciente fue tratada sin mejoría con varios agentes quimioterapéuticos incluidos metotrexato y ciclofosfamida, por lo que se continuó el seguimiento durante 9 meses sin ningún tratamiento. En ese periodo se observó que el progreso de las lesiones inflamatorias en el tronco se había detenido, con reducción del estridor y la ronquera. Sin embargo la inflamación en las zonas submandibulares y en el tronco persistían.

## DISCUSIÓN

Si bien se han informado casos de la ERD en todo el mundo, es más común entre los pacientes de ascendencia africana. Cerca de 80% de los casos ocurren en individuos en las dos primeras décadas de la vida.<sup>1,2</sup> Esta tiende a ocurrir con más frecuencia en hombres (2:1). La piel y senos paranasales son los sitios más comunes de afección extraganglionar.<sup>3</sup>

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, que caracteriza la ERD, es más reactiva que maligna, resultado de una respuesta inmune aberrante, posiblemente a un agente infeccioso. Es probable que la estimulación de monocitos y macrófagos por el factor estimulante de colonias de macrófagos conduzca a la proliferación de macrófagos activados, principal causa de aparición de la enfermedad.<sup>4</sup> La búsqueda de un posible agente infeccioso no ha sido concluyente. Algunos pacientes han mostrado evidencia de infección por virus de Epstein-Barr, *Klebsiella rhinoscleromatis* y brucelosis, pero los hallazgos no son consistentes.<sup>5</sup> En este caso no se encontró evidencia de

enfermedad infecciosa previa.

La presentación clínica más común de la ERD es la linfadenopatía indolora. Esta inflamación suele ser masiva, pero en ocasiones puede ser leve. En 90% de los casos, los ganglios linfáticos cervicales están afectados y casi la mitad tienen más de un sitio ganglionar afectado.<sup>6,7</sup> Las zonas extraganglionares son la piel del tronco y porción proximal de las extremidades. Las lesiones tienden a crecer rápido hasta un tamaño que puede variar de 0,6 a 5 centímetros. La fiebre, sudoración nocturna, malestar general y pérdida de peso pueden observarse al momento de la presentación clínica.<sup>3</sup> Esta histiocitosis sinusal con compromiso cutáneo puro puede permanecer localizada sin otra afección sistémica durante el seguimiento a largo plazo.<sup>8</sup> Otros órganos y sistemas afectados pueden ser huesos, glándulas salivales, sistema nervioso central, genitourinario, tracto respiratorio inferior, hígado, tracto gastrointestinal, corazón y glándula tiroidea. La enfermedad multifocal es muy rara, pero recurre con más frecuencia que la lesión solitaria<sup>7</sup>, en este caso no se detectó otro órgano afectado.

Las características radiológicas de la ERD extraganglionar son inespecíficas. Sin embargo el estudio por imágenes es importante para la localización de la enfermedad. En la tomografía computarizada aparece como tumor homogéneo e isointenso del tejido blando. La resonancia magnética muestra señal con ligero aumento de la intensidad ponderada T1 y variable en la imagen ponderada T2.<sup>7</sup>

La imagen microscópica de la ERD tiene como característica principal el infiltrado celular polimorfo compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, células mononucleares de tamaño mediano con núcleos irregulares

y numerosas células Rosai-Dorfman grandes y distintivas que expanden los senos linfáticos. Estas tienen citoplasma abundante con núcleos redondos u ovalados, medianos a grandes y patrón de cromatina vesicular con escasas atipias nucleares. Los linfocitos fagocitados aparecen intactos y están presentes en el citoplasma (linfocitofagocitosis o emperipolesis) de las células Rosai-Dorfman, lo cual es otra característica diagnóstica.<sup>9</sup> Sin embargo no siempre son fáciles de apreciar en las lesiones extraganglionares, ya que el aumento de la fibrosis puede dificultarlas.<sup>3</sup> Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células Rosai-Dorfman son muy positivas para la proteína S100, débiles con CD68 y negativas para CD1a. La afección extraganglionar es similar a la ganglionar.<sup>7</sup> La histopatología de este caso mostró todas las características descritas junto con la presencia de la proteína S-100 en la tinción de inmunohistoquímica.

Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen lesiones infecciosas, pseudotumor inflamatorio, hiperplasia linfoide reactiva con histiocitosis sinusal, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome hemofagocítico y linfoma maligno.<sup>1,10</sup> La apariencia microscópica del pseudotumor inflamatorio puede parecerse a la ERD extraganglionar, pero las células son negativas para la proteína S100. En la histiocitosis de células de Langerhans, estas son positivas tanto para la proteína S100 como para CD1a.<sup>3</sup> La historia clínica detallada y la evaluación morfológica cuidadosa evitan los errores diagnósticos.<sup>9</sup> Debido a su baja frecuencia aún no existe una estrategia de tratamiento definitivo. Con respecto al comportamiento clínico, mientras que la enfermedad ganglionar es benigna, autolimitada y con regresión espontánea, la afección extraganglionar es de curso variable.<sup>9</sup> Existen varios esquemas de tratamiento, que incluyen uso de corticoides locales y sistémicos, alcaloides de la vinca, etopósido, ciclosporina y rayos X, pero no se ha identificado el tratamiento óptimo y la respuesta es por lo general deficiente.<sup>11-15</sup> La modalidad recomendada, si es posible, es la observación clínica, aunque la resección quirúrgica de lesiones resecables ha demostrado ser efectiva en enfermedad extraganglionar sintomática y en la prevención de recurrencia.<sup>6</sup> Se ha demostrado que inhibidores de la tirosina quinasa y los medicamentos que modifican de manera específica a las citoquinas (factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-6) son efectivos en algunos tipos de enfermedad recurrente, refractaria o grave.<sup>13,15</sup> En el presente caso la paciente recibió quimioterapia, pero su enfermedad persistió sin mejoría clínica.

El pronóstico de la ERD es bueno. La mortalidad se debe por lo regular a la alteración funcional de órganos y sistemas, más que a la propia enfermedad. Las características de mal pronóstico son anomalías inmunológicas previas y múltiples sitios ganglionares afectados.<sup>10</sup> Las lesiones en este caso fueron progresivas durante cerca de 3 años y desde entonces algunas han persistido y otras han regresado. El seguimiento sin tratamiento durante 9 meses ha demostrado mejoría en

el estridor y la ronquera, aunque persiste la inflamación de los ganglios linfáticos.

## CONCLUSIONES

La ERD con afección ganglionar y extraganglionar es un trastorno histiocítico proliferativo benigno muy raro. Desde el punto de vista morfológico presenta características similares al pseudotumor inflamatorio, sarcoma, linfoma cutáneo de células T o histiocitosis de células de Langerhans. Por lo tanto, es importante considerarla como diagnóstico diferencial de otras enfermedades histiocíticas proliferativas. Se debe tener un alto grado de sospecha para diagnosticar este raro trastorno con pronóstico variable pero relativamente benigno.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Amiji I, Mohammed U, Salum H, Karugaba E, Mkeni L, Mumburi L, Msafiri A, Massawe H. Rosai Dorfman Disease - A rare case of cervical lymphadenopathy. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):2712-2715. doi: 10.1002/ccr3.3255.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol.* 1969;87(1):63-70.
3. Civit JJR, Godoy D, Conde A, Arencibia J, Medel R, Limeres MA, Miguel IS, Marín JD, Aguilar Y, Tresserra F, Medina F. Orbital histiocytosis with systemic involvement: A case with complex affiliations. *Saudi J Ophthalmol.* 2021;34(4):319-323. doi: 10.4103/1319-4534.322613.
4. Gorodetskiy VR, Klapper W, Probatova NA, Vasilyev VI, Rozhnova EV. Simultaneous occurrence of Rosai-Dorfman disease and nodal marginal zone lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *Case Rep Hematol.* 2018;2018:7930823. doi: 10.1155/2018/7930823.
5. Ross AB, Davis KW, Buehler D, Chan BY. Primary Rosai-Dorfman Disease of Bone: A Report of Two Cases. *Case Rep Radiol.* 2019;2019:1720131. doi: 10.1155/2019/1720131.

6. Liu L, Huang Y, Zeng C. Infantile Rosai-Dorfman disease: an unusual case of neck swelling and a literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(12):3187-3191.
7. Chaurasia JK, Singh G, Sahoo B, Maheshwari V. Rosai-Dorfman disease: Unusual presentation and diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(9):716-8. doi: 10.1002/dc.23232.
8. Doghri R, Houcine Y, Driss M, Sellami R, Charfi L, Mrad K. Cutaneous localization of Rosai-Dorfman Disease. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(5):387-389. doi: 10.1016/j.annder.2018.02.011.
9. Cohen Aubart F, Haroche J, Emile JF, Charlotte F, Barete S, Schleinitz N, Donadieu J, Amoura Z. Rosai-Dorfman disease: Diagnosis and therapeutic challenges. *Rev Med Interne.* 2018;39(8):635-640. doi: 10.1016/j.revmed.2018.02.011.
10. Singh A, Kanaujiya SK. The Rosai-Dorfman disease: A differential diagnosis in cervical swelling. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):107- 112. doi: 10.1007/s12070-017-1133-2.
11. Giri K, Baral A, Tiwari N, Sharma KS. Rosai-Dorfman disease in 6-year-old child: Presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Case Rep.* 2021;9(9):e04795. doi: 10.1002/ccr3.4795.
12. Ward TE, Meirick T, Reiss B, Stacey AW. Regression of Intraocular Rosai- Dorfman Disease Following Treatment with Photodynamic Therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021;52(10):568-571. doi: 10.3928/23258160-20210905-01.
13. Gawdzik A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Chlebicka I, Jankowska-Konsur A, Szepietowski JC, Maj J. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease: A Treatment Challenge. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1443-1448. doi: 10.1007/s13555-021-00557-1.
14. Singh A, Simons Y, Biren-Fetz J, Mohapatra G, Ni H, Gaitonde S, Khan I. Extended treatment response to imatinib in Rosai-Dorfman disease. *Eur J Haematol.* 2021;106(6):868-870. doi: 10.1111/ejh.13605.
15. Hu PP, Wei F, Liu XG, Liu ZJ. Diagnosis and treatment of Rosai-Dorfman disease of the spine: a systematic literature review. *Syst Rev.* 2021;10(1):31. doi: 10.1186/s13643-021-01581-0.

