

# Enfermedad de Rosai-Dorfman y granuloma anular intersticial: una rara asociación

Rosai-Dorfman disease and interstitial granuloma annulare: an unusual association

Diana Emma Becerril Parra,<sup>1</sup> Luis Gerardo Rodríguez Lobato,<sup>2</sup> Julio César Jasso Olivares,<sup>3</sup>

María Elisa Vega Memije,<sup>4</sup> Marcela Saeb Lima<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna, Nuevo Sanatorio Durango, Universidad La Salle

<sup>2</sup> Médico residente de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>3</sup> Médico residente de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>4</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>5</sup> Dermatología, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## RESUMEN

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSLM) o enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una histiocitosis de células no Langerhans que comparte la expresión de la proteína S100 como marcador en las células de Langerhans. Clínicamente se caracteriza por una linfadenopatía masiva e involucro extraganglionar; el sitio más frecuente es la piel y en segundo lugar los senos paranasales. Predomina en mujeres jóvenes, sin embargo puede presentarse en niños. Se desconoce con exactitud la fisiopatología. Se ha observado una asociación con enfermedades autoinmunes, por lo cual se cree que existe una alteración en la inmunidad celular. El diagnóstico es histopatológico, en el cual el hallazgo clave es la emperipoleisis. En ocasiones se logra remisión espontánea. El tratamiento de primera línea son los corticosteroides, sin embargo presenta buena respuesta a la quimioterapia y radioterapia. Se reporta el caso de una mujer de 39 años de edad con ERD asociado a granuloma anular intersticial (GAI). Esta asociación se ha reportado en dos ocasiones previas en la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Rosai-Dorfman, histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, granuloma anular, granuloma anular intersticial.

## Introducción

La HSLM se caracteriza por una linfadenopatía masiva, con involucro cervical, las cuales son indoloras acompañadas de fiebre.<sup>1,2</sup> Fue descrita por Rosai y Dorfman en 1969.<sup>1,2</sup> Ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con una edad promedio entre los 15 y 68 años, sin embargo puede presentarse en niños y pacientes jóvenes del

## ABSTRACT

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, or Rosai-Dorfman disease is a non Langerhans cell histiocytosis. Similar to dermal Langerhans cells; express the histiocyte marker S100. This disease presents massive lymphadenopathy with extraganglionar affection, being the skin the most frequent site, followed by the paranasal sinuses. It is more common in young women, but can also occur in children. The physiopathology is unknown; however it has been associated with autoimmune diseases. For this reason it has been proposed there is an underlying abnormality alteration in cellular immunity. The most important histopathological feature for the diagnosis is emperipoleisis. Spontaneous remissions can be achieved; and the first line treatment are corticosteroids, but chemotherapy and radiotherapy have been used with an appropriate response. We present a 39 years old woman with Rosai-Dorfman disease associated with an interstitial granuloma annulare. This association had been previously reported just twice in the literature.

**KEYWORDS:** Rosai-Dorfman disease, sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, granuloma annulare, interstitial granuloma annulare.

género masculino.<sup>3</sup> Es una histiocitosis tipo II (no Langerhans), la cual se ha asociado con inmunomarcadores CDII, CD14, CD68, laminina 5 y lisozima (+), aunque comparte el marcador S100 de la histiocitosis de las células de Langerhans.<sup>3,4,5</sup> El cuadro clínico inicial es inespecífico, semejante a un resfriado,<sup>3</sup> acompañado de malestar general y fiebre; seguido de un aumento en el tamaño de las

## CORRESPONDENCIA

Diana Emma Becerril Parra ■ dianaemma.becerril@gmail.com

Medicina Interna, Universidad La Salle, Nuevo Sanatorio Durango, Durango 290, Colonia Roma, Delegación Cuauhtémoc, DF, CP 06700. Teléfono: 55-1505-4991

cadenas ganglionares. En el 43% de los casos se observan manifestaciones extraganglionares, afectando piel, senos paranasales, hueso, páncreas, mediastino, hígado y tiroides,<sup>2,6</sup> siendo el involucro cutáneo el más frecuente en 10 a 27.4%,<sup>2,3,6</sup> sin embargo, las lesiones son muy inespecíficas (pápulo-nodular, máculas, pápulas, acneiforme, placas induradas, nódulos subcutáneos).<sup>2,4</sup> El diagnóstico de la ERD se realiza por estudio histopatológico, demostrando un infiltrado compuesto por histiocitos con un gran núcleo y abundante citoplasma, además de linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. En dermis se observan infiltrados densos de histiocitos con citoplasma abundante, núcleo grande, algunos bi o multinucleados; y pueden encontrarse linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones eosinófilos.<sup>7,8</sup> El hallazgo clave es la emperipolesis o linfogocitosis, la cual es típica, pero no patognomónica; ya que también puede encontrarse en las histiocitosis de células de Langerhans, en el eritema *elevatum diutinum*, en el síndrome de Sweet y la histiocitosis maligna.<sup>8</sup> Consiste en linfocitos dentro del citoplasma histiocitario con un halo claro alrededor del linfocito fagocitado.<sup>2,8</sup> Se ha descrito asociaciones con otras enfermedades cutáneas como lupus vulgar, sarcoidosis, xantomas y en muy pocas ocasiones con granuloma anular (GA).<sup>9</sup>

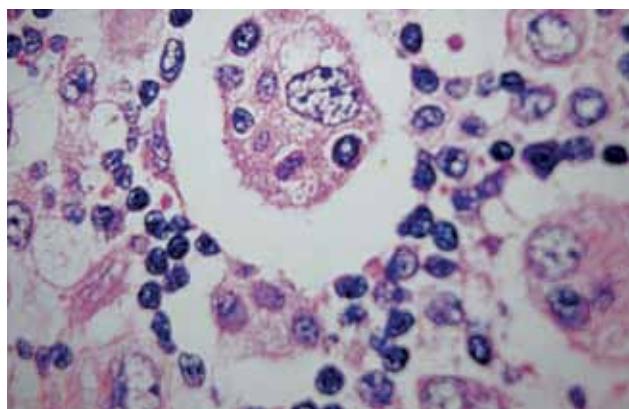
### Reporte de caso

Paciente del género femenino de 39 años de edad, originaria de la Ciudad de México. Sin antecedentes médicos de relevancia, quien inició su padecimiento con la aparición de adenomegalia supraclavicular izquierda, bien delimitada, indolora, de crecimiento progresivo. Se agregó infección de vías respiratorias altas con aparición de fiebre y numerosas adenomegalias laterocervicales de las mismas características (Fotografía 1). Se realizaron estudios de laboratorio los cuales reportaron anemia normocítica normocrómica, elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. El estudio histológico demostró un infiltrado constituido por histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y emperipolesis (Fotografía 2); con lo cual se llegó al diagnóstico de HSLM o ERD. Se inició tratamiento con prednisona, vincristina y ciclofosfamida presentando remisión parcial en las cadenas ganglionares. Un año posterior al diagnóstico se asocia dermatosis diseminada a tronco y miembros pélvicos que afectaba región mamaria derecha, flanco derecho de abdomen, dorso de pie derecho y región maleolar interna de pie izquierdo. La dermatosis estaba caracterizada por cuatro placas: la mayor en abdomen de 2.5 cm de diámetro; las placas del tronco y pie derecho de color marrón claro, de borde eritematoso, con escama fina

(Fotografía 3); y en región maleolar interna izquierda mancha con hipopigmentación y en la periferia un color café claro (Fotografía 3). Se realizó biopsia incisional de piel con el diagnóstico presuntivo de manifestación cutánea de HSLM. En la biopsia se observó un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, histiocitos y algunos eosinófilos en dermis papilar y reticular superficial, con disposición perivascular e intersticial, así como, engrosamiento de fibras de colágeno (Fotografía 4), con lo cual se hizo el diagnóstico de granuloma anular intersticial (GAI),



Fotografía 1. Enfermedad de Rosai-Dorfman. Paciente con múltiples adenomegalias laterocervicales.

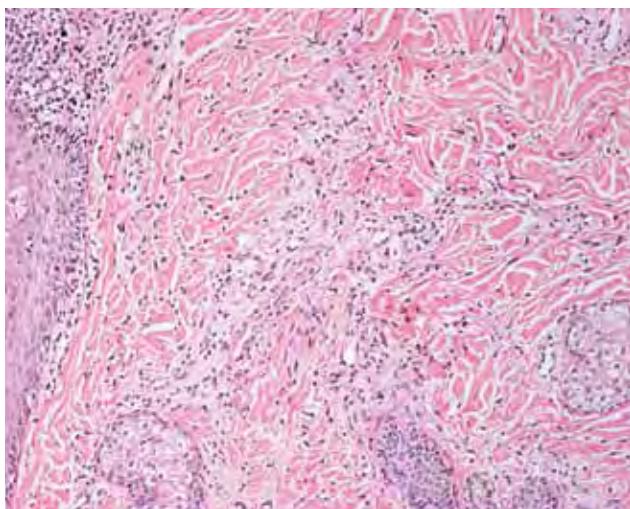


Fotografía 2. Enfermedad de Rosai-Dorfman. Emperipolesis o linfogocitosis: linfocitos dentro del citoplasma histiocitario con un halo claro alrededor del linfocito fagocitado.

la paciente no recibió tratamiento para esta dermatosis. Posteriormente la paciente presentó crecimiento de adenomegalias mediastinales, por lo que se administró un nuevo ciclo de quimioterapia con cladribina, presentando



**Fotografía 3.** a) Granuloma anular macular. En la región abdominal se observa una macula de aproximadamente 2.5 cm de diámetro, color marrón claro, con bordes eritematosos y escama fina. b) En la región maleolar interna izquierda se observa una mancha con hipopigmentación y en la periferia color café claro.



**Fotografía 4.** Histopatología del granuloma anular intersticial. Infiltrado intersticial y perivascular con engrosamiento de la colágena, constituido por histiocitos, linfocitos y algunos eosinófilos.

una respuesta favorable; sin embargo, las lesiones cutáneas no presentaron cambios.

### Discusión

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna, la cual fue descrita por primera vez en 1895 por Calcott Fix y en 1902 fue denominada como GA por Radcliffe-Crocker. Es más común en mujeres que en hombres con una relación 2:1. Se localiza de manera aislada en manos y brazos en un 60%, en piernas y pies un 20%, y 5% se sitúan en tronco.<sup>10,11</sup>

Se desconoce la etiología, pero se han propuesto diferentes factores desencadenantes como la exposición solar, picaduras de insectos, fármacos, traumatismos, prueba de tuberculina y algunas infecciones por determinados virus,<sup>12,13</sup> lo cual se cree puede desencadenar una respuesta Th1 ante un antígeno, con producción de factor de necrosis tumoral α (FNT-α), interferón γ (INF-γ) y de metaloproteinasas 2 y 9 (MPP) en la matriz extracelular, con la consiguiente degradación de fibras de colágeno.<sup>14</sup>

Clínicamente se han descrito cinco variedades de presentación, las cuales son las siguientes: localizado, generalizado, subcutáneo, perforante y granuloma anular macular o eritematoso o en placas, es una variante poco frecuente, la cual fue descrita en 1932 por Monash.<sup>12,13,15</sup>

La variante más frecuente es el GA localizado, el cual consiste en una o varias pápulas, que miden de 1 a 5 mm, pueden ser de color de la piel, rojo o violáceo y típicamente se distribuyen en forma anular.<sup>16</sup> El GA generalizado se manifiesta como cientos o miles de pápulas eritematosas o del color de la piel, que se distribuyen simétricamente en las extremidades y el tronco; algunas de estas pápulas pueden confluir formando placas anulares. Las pápulas con umbilicación central son características del GA perforante, localizado en caras dorsales de manos y dedos. El GA subcutáneo presenta nódulos subcutáneos y es más frecuente en niños. Y finalmente el GA macular, eritematoso o en placas, se presenta como máculas eritemato-amarronadas, discoideas u ovaladas, asintomáticas, no infiltradas, con o sin escama, que se localizan preferentemente en extremidades y tronco.<sup>12,13,17</sup> El cual coincide clínicamente con nuestro caso.

A la histopatología, el GA puede presentar tres patrones histológicos. La forma más clásica y característica es el granuloma en empalizada, en el cual se observa degeneración basófila central del colágeno (necrobiosis), con abundante depósito de mucina, rodeado de un infiltrado de linfocitos y algunos eosinófilos e histiocitos dispuestos en empalizada.<sup>16</sup> La forma intersticial se caracteriza por una degeneración del colágeno de manera desorganiza-

da y algunas veces aleatoria, con necrobiosis mínima o puede estar ausente; se acompaña de un infiltrado histiocitario, dispuesto en forma intersticial entre las fibras de colágeno y de manera perivascular,<sup>7,16,18,19</sup> como se observó en la biopsia de la paciente del caso clínico. Esta presentación histológica ha sido considerada como un proceso temprano del GA o bien como una reacción asociada a algún fármaco.<sup>16,17</sup> Por último, la variante epiteloide en la cual se observan nódulos de histiocitos epitelioides, que pudiese recordar a la sarcoidosis cutánea.<sup>12,13</sup>

La asociación entre la HSLM y GA es excepcional, ya que sólo se han reportado dos casos en la literatura internacional, por Sheely cols. y Marie y cols.,<sup>9,20</sup> por lo que consideramos que éste es el tercer caso reportado. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de esta asociación, pero se han propuesto diversas teorías. En primer lugar podría deberse a una desregulación inmune de células T,<sup>9,21</sup> al observar la presencia de GA con enfermedades con inmunidad celular alterada como diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, síndrome mielodisplásico, leucemia mielocítica crónica; y algunas infecciones virales, como virus de varicela zoster, virus herpes simple (VHS), virus Epstein-Barr (VEB) y VIH.<sup>9</sup> Los pacientes con HSLM presentan una alteración en la inmunidad celular, que se evidencia por un daño histológico derivado de células mononucleares (células T, macrófagos y células de Langerhans),<sup>9,22</sup> y la presencia de un defecto en los linfocitos CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, además de una disminución en la respuesta mitogénica de los linfocitos.<sup>6,9,23</sup> Por otro lado, en algunas series se ha realizado hibridación *in situ* de ADN demostrando el genoma del VHH6 en macrófagos en un 78% de los pacientes con HSLM; y en algunos estudios se ha encontrado la presencia de títulos elevados de anticuerpos en contra de VEB en pacientes con HSLM y GA.<sup>6,9,24</sup> Por lo que se ha especulado la existencia de una relación causal entre HSLM, GA y algunos virus como VEB y VHH6.<sup>9</sup>

La HSLM es una enfermedad benigna, autolimitada, con remisión espontánea, la cual responde a corticoterapia sistémica o en el caso de manifestaciones cutáneas con esteroide intralesional.<sup>2,25</sup> Se ha utilizado quimioterapia con alcaloides de vinca y agentes alquilantes; así como, dosis bajas de IFN, radioterapia y manejo quirúrgico.<sup>6,7,8</sup> Las manifestaciones cutáneas de la HSLM pueden presentar una resolución lenta y espontánea.<sup>8,26</sup> En relación a la paciente se inició tratamiento con vincristina y ciclofosfamida disminuyendo parcialmente las linfadenopatías, dos años después se administró un ciclo adicional con ocho dosis de cladribina, la cual reduce citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, FNT-α, las cuales pueden estar im-

plicadas en la fisiopatología de la HSLM.<sup>27</sup> Sin embargo las lesiones clínicas de GA, no presentaron ningún cambio. En cuanto al GA, el tratamiento de primera línea son los corticosteroides tópicos, aunque se ha observado una adecuada respuesta con los inhibidores de la calcineurina, antimálaricos (cloroquina o hidroxicloroquina), dapsona, pentoxifilina, fototerapia con UVA1 y fotoquimioterapia (PUVA). Más del 50% de los pacientes presentan resolución en aproximadamente dos años, sin embargo puede ser recurrente y reaparecer en el mismo sitio.<sup>7,16</sup> En este caso la paciente no recibió tratamiento.

## Conclusión

La ERD o HSLM es una entidad poco frecuente con etiología poco conocida. Se caracteriza por la presencia de adenomegalias gigantes y afección extraganglionar, siendo la piel el sitio más frecuente hasta en un 27.4%.<sup>3,4</sup> Se ha relacionado con otras enfermedades inmunológicas de origen sistémico, entre éstas el GA. Las posibles explicaciones de esta asociación serían; que el GA se encuentra en pacientes que presentan una disfunción en la inmunidad celular, como se presenta en la HSLM, por otro lado se ha encontrado anticuerpos para VEB y ADN de VHH6, VHH7 y VHH8 por hibridación *in situ* en ambas entidades.

Se deberá realizar un mayor número de estudios que nos ayuden a esclarecer la etiología de ambas entidades y la relación fisiopatológica. La importancia de este caso, radica en que es el tercer reporte de esta rara asociación entre la HSLM y GA; y se deberá considerar este diagnóstico en casos futuros.

## REFERENCIAS

1. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. "Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinic pathological entity (Rosai-Dorfman Disease)". *Semin Diagn Pathol*. 1990; 7: 19-73.
2. Ortiz HC, Cuesta MT, Ochoa OC, Valenzuela EA, Toussaint CS. "Enfermedad de Rosai-Dorfman, limitada a la piel, informe de cuatro casos". *Gac Méd Méx*. 2003; 139: 1-6.
3. Brenn T, Colanje E, Granter S, Leonard N, Grayson W, Fletcher C, et al. "Cutaneous Rosai-Dorfman is a Distinct Clinical Entity". *J Am Acad Dermatol*. 2002; 24: 385-391.
4. Quezada PE, Escobar GG, Castrejon VM, Vargas CM, Guido BR, Gorrrez de la Mora M, et al. "Enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva): comunicación de un caso y revisión de la bibliografía". *Revista Alergia México*. 2008; 55 (5): 206-211.
5. Van ZJ. "Cutaneous Rosai-Dorfman disease". *Dermatology Online Journal*. 2004; 10: 12.
6. Bist SS, Vasrhney S, Bisht M, Pathak VP, Kusum A, Gupta N. "Rosai-Dorfman Syndrome – A rare Clinical Entity. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg". 2007; 59:184-186.
7. Goodman WT, Barrett TL "Histiocytoses". En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2a ed. Madrid, Elsevier, 2008. 1395-1410.
8. Navarrete FG, Novales J, Jurado SF, Medina CD, Lópezportillo SL, Mendoza AL. "Histiocitosis Sinusal Cutánea. Estudio Clínico-Patológico". *Dermatología Rev Mex*. 2001; 45(4): 173-179

9. Marie I, Verdier E, Courville P, Manrique A, Ducastelle T, Joly P, et al. "Rosai-Dorfman Disease and Granuloma Annulare". *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 375-377.
10. Fang KS, Lawry M, Haas A. "Papules on the hands. Granuloma annulare". *Arch Dermatol*. 2001; 137 (12): 1647-1652.
11. Howard A, White CR. "Non-infectious Granulomas". En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2a ed. Madrid, Elsevier, 2008. 1421-1435.
12. García FM, Curcó BN, Payerols BX, Vives PV. "Granuloma anular maculoso. Siete nuevos casos". *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(1): 23-26
13. Victor CF, Mengden S. "Granuloma annulare, patch type". *Dermatology Online Journal*. 2008; 14 (5): 21.
14. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J, Hemmerlein B, Radzun HJ, Berger H. "Expression of IFN $\gamma$ , coexpression of TNF $\alpha$  and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare". *Arch Dermatol Res*. 2000; 292 (8): 384-390.
15. Friedman-Birnbaum R, Weltfriend S, Munichor M, Lichtig C. "A comparative histopathologic study of generalized and localized granuloma annulare". *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 144-148.
16. Calonje JE, Brenn T, Lazar A. "Granulomatous, necrobiotic and Perforating dermatoses". En: McKees' Pathology of the Skin with Clinical Correlations. 4<sup>th</sup> ed. China. Elsevier, 2012. 288-294.
17. Tsuruta D, Sowa J, Hiroyasu S, Ishii M, Kobayashi H. "Concomitant occurrence of patch granuloma annulare and classical granuloma annulare". *Journal of Dermatology*, 2011; 38: 482-485.
18. Mutasim DF, Bridges AG. "Patch Granuloma Annulare: Clinicopathologic study of 6 patients". *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 417-421.
19. Jeff DH, Raymond LB. "Nodular and Diffuse Cutaneous Infiltrates". En: *Dermatopathology*, 3a ed. New York, Mc Graw Hill Medical, 2010. 98-135.
20. Scheel MM, Rady PL, Tyring SK, Pandya AG. "Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: Presentation as giant granuloma annulare and detection of human herpesvirus 6". *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 643-646.
21. Toro JR, Chu P, Yen TS, Leboit PE. "Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection". *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1341-1346.
22. Henter JL, Tondini C, Pritchard J. "Histiocyte disorders". *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 50: 157-174.
23. Stefanato CM, Ellerin PS, Bhawan J. "Cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) presenting clinically as vasculitis". *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 775-778.
24. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES. Detection of human herpes virus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *J Infect Dis* 1992; 166: 291-295.
25. Sita G, Guffanti A, Colombi M, Ferrari A, Neri A, Baldini L. "Rosai-Dorfman syndrome with extranodal localizations and response to glucocorticoids: a case report". *Haematologica*. 1996; 81: 165-167.
26. McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. "Atypical cellular disorders". *Hematology*. 2004; 283-296.
27. Aouba A, Terrier B, Vasiliu V, Candon S, Brousse N, Varet B, et al. "Dramatic clinical efficacy of cladribine in Rosai-Dorfman disease an evolution of the cytokine profile: towards a new therapeutic approach". *Haematologica*. 2006, 91 (11): 144-145.