

PRESENTACIÓN DE CASO

Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: a propósito de un caso

Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a propos of a case

Dra. Yaniurka Cruz-Camejo,^I MSc. Dr. Dailé Burgos-Aragüez,^{II} Dra. Yoana Flores-Veja,^I Dra. Haslen Hassiul Cáceres-Lavernia,^I Dr. Julio Jiménez-Galainena,^I Lic. Idelmis Curbelo-Heredia^I

^I Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta una paciente de 50 años de edad con lesión tumoral redondeada, no dolorosa en región inguinal, con crecimiento progresivo y formación de una placa eritematosa, con áreas de pigmentación e infiltración de tejidos profundos, así como aparición de otras lesiones de aspecto tumoral. El estudio anatomopatológico evidenció un infiltrado histiocitario con fenómenos de linfohistiofagocitosis (emperipolesis) y el inmunohistoquímico mostró positividad para vimentina, S-100, CD68 y lisozima. Se revisó la evidencia científica disponible en la literatura mundial para determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes, así como los medios diagnósticos más empleados en la actualidad y el tratamiento de esta enfermedad. Es importante considerar a la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea como un posible diagnóstico para lo que es indispensable un profundo estudio de la biopsia, así como la realización de estudios de inmunohistoquímica, dada la benignidad y buen pronóstico que la caracterizan.

Palabras clave: enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, enfermedades raras, emperipolesis.

ABSTRACT

A 50 year-old patient with a painless round tumoral lesion on inguinal region with progressive growth and formation of an eritematosus plaque with areas of

pigmentation, infiltration of deep tissues and apparition of other lesions with tumoral aspect is described. The anatomopathological study showed a histiocytic infiltrate with linfohistiocitosis phenomenon (Emperipoleisis) and the immunohistochemical made evident positive for Vimentine, S-100, CD68 and Lisozime. The available scientific evidence of the international literature was reviewed to determine the most frequent clinical manifestations of this disease, as well as most updated means of diagnosis employed and the treatment of this disease. It is important to consider the cutaneous Rosai-Dorfman disease as one of the possible diagnosis so a profound study of the biopsy is essential, as well as the immunohistochemical studies due to the mildness and good prognosis of this disease.

Key words: cutaneous Rosai-Dorfman disease, rare diseases, emperipoleisis.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva es una alteración proliferativa histiocítica poco frecuente. Los primeros reportes fueron realizados en 1965 por *Destombes*,¹ pero fue reconocida como una entidad distintiva en 1969 por *Rosai* y *Dorfman*,² cuando se describió un paciente con ganglios linfáticos aumentados de tamaño, infiltrados por grandes histiocitos, que exhibieron citofagocitosis o emperipoleisis. Dicha descripción correspondió a la clásica forma sistémica o nodal.^{3,4} Esta entidad clínico-patológica es conocida mundialmente por su designación epónima de enfermedad de Rosai-Dorfman.

Es una enfermedad relativamente rara, de distribución mundial, con un predominio de afección del sexo masculino. En el 80 % de los casos se produce en la primera o segunda décadas de la vida.⁵

Dentro del espectro de manifestaciones clínicas se destacan la presencia de linfadenopatía cervical masiva, generalmente bilateral e indolora. Se han reportado afectaciones de ganglios linfáticos axilares, inguinales y mediastinales y cursa en ocasiones con fiebre como síntoma acompañante.⁶

La enfermedad, en su forma extraganglionar, se produce en más del 40 % de los pacientes y la piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia. Pueden afectarse otros órganos como: órbitas, tracto respiratorio superior, regiones periodontales, glándulas salivales mayores, hueso, tracto digestivo, genitourinario y sistema nervioso central, los cuales ensombrecen el pronóstico de esta entidad.^{6,7}

En 1978, *Thawerani* y otros describieron la forma cutánea pura sin compromiso ganglionar.⁸ Las lesiones cutáneas pueden ser múltiples e inespecíficas y presentan un gran polimorfismo, se presentan como: pápulas, nódulos, placas eritematosas o xantomatoïdes y con menor frecuencia, como pústulas o lesiones acneiformes. Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, con cierto predominio en la región cefálica y parte proximal del tronco. Esta forma cutánea afecta principalmente a mujeres, con una edad promedio de aparición a los 40 años.⁹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 50 años de edad, con antecedentes de cefalea vascular y artrosis generalizada. En septiembre de 2010 notó una lesión tumoral redondeada de color blanquecino, no dolorosa, en la región inguinal izquierda. Se le realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) cuyo resultado no fue concluyente. Esta lesión presentó crecimiento progresivo con características de placa elevada eritematosa y áreas de pigmentación, de aproximadamente 6 cm, con infiltración de tejidos profundos y bordes irregulares. Se realizó la biopsia que informó un lupus cutáneo v/s un linfoma no hodgkiniano.

Se realizó el estudio inmunohistoquímico con los siguientes resultados: CD 68(+), S 100(+), LCA (+), Ki 67(29-30 %). Se concluyó como una histiocitosis no células de Langerhans. Además de estas lesiones aparecieron otras de aspecto tumoral y en forma de placas, en los muslos, región sacra y cara interna del brazo derecho. Se inició tratamiento con metrotexate y esteroides sistémicos. Como consecuencia presentó una leucopenia severa que evolucionó a la sepsis severa con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que recibió antibioticoterapia de amplio espectro y fue egresada sin secuelas.

Posteriormente, se comenzaron nuevos estudios. Dentro de los hallazgos, al examen físico se observaron lesiones en placa infiltrada en la cara anterior del muslo y región sacra, otra más voluminosa a nivel de la pared abdominal izquierda (Fig. 1). Además se observó otra de aspecto tumoral y superficie enrojecida en la cara interna del brazo derecho.

De los estudios complementarios realizados resultaron positivos un leucograma con leucocitosis de $13,5 \times 10^9 /L$, de predominio neutrofílico. Otros complementarios como: hematocrito, conteo plaquetario, eritrosedimentación, TGP, TGO, LDH, proteínas totales, bilirrubina, creatinina y glicemia se encontraron dentro de parámetros normales.

En relación con los estudios imagenológicos se destacaron los resultados del ultrasonido de partes blandas, que evidenció un engrosamiento de apariencia tumoral del tejido celular subcutáneo a nivel de la región inguinal izquierda, con una baja ecogenicidad, heterogéneo y muy vascularizado que midió aproximadamente 74 mm x 33 mm. En la tomografía axial computarizada no se observaron alteraciones pleuropulmonares ni mediastinales. Sin embargo, en la región de la pared abdominal izquierda, afectando la grasa y el tejido celular subcutáneo, se apreció una tumoración de bordes irregulares, heterogénea, que midió 70 mm x 36 mm, con densidades entre 15-45 UH; zonas de necrosis central y fibrosis asociada. La radiografía anteroposterior de tórax fue negativa.

Se realizó una biopsia de la lesión del brazo, en la que se encontró un infiltrado histiocitario con fenómenos de linfohistiofagocitosis (emperipolesis). Se realizaron nuevamente técnicas de inmunohistoquímica con los siguientes resultados: vimentina+, S100+, CD68+, Lisozima+, CD20-, CD3-, CD 30-, EMA-, Kappa-, Ki-67(3 %) (Fig. 2).



Fig. 1. Hallazgos al examen físico. A: lesión en placa infiltrada en región inguinal izquierdo; B: lesión inguinal después de un mes de tratamiento; C: lesión en placa infiltrada en el tercio inferior de muslo izquierdo; D: lesión en placa infiltrada en el tercio medio de muslo izquierdo.

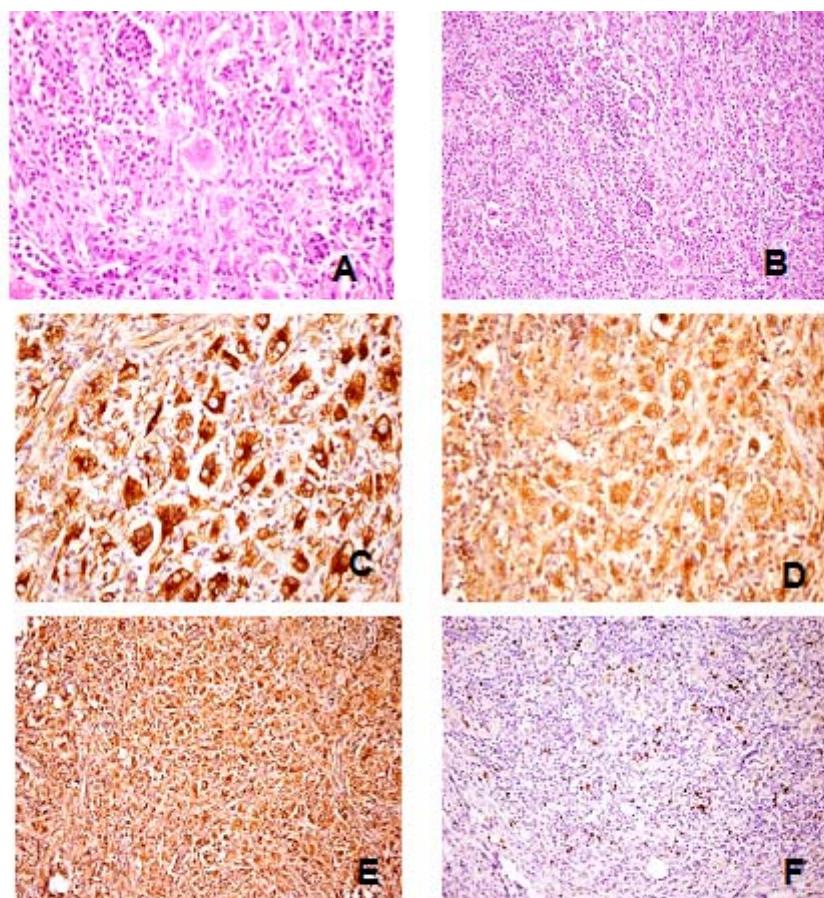


Fig. 2. Estudio inmunohistoquímico. A: histiocitos de citoplasma claro con linfocitos y neutrófilos en su interior (emperipoleisis) (hematoxilina-eosina, 100 X); B: denso infiltrado inflamatoriomixto superficial y profundo (hematoxilina-eosina, 100 X); C: vimentina(+), 40X; D: S-100(+), 40X; E: S-100(+), 20X; F: Ki-67(3%), 20X.

El aspecto histopatológico fue consistente con una enfermedad de Rosai-Dorfman extraganglionar con afectación de la piel y los tejidos blandos. Se solicitó consulta con expertos del Instituto Nacional de Oncología de Suiza, los que coincidieron con el diagnóstico de enfermedad de *Rosai-Dorfman* cutánea.

Se decidió iniciar tratamiento con Dapsone 100 mg/diarios. Al término del segundo mes de tratamiento se evaluó a la paciente y se observó aplanamiento de las lesiones, así como su aclaramiento, sin aparición de nuevas lesiones.

En los estudios imagenológicos evolutivos la paciente se mantuvo sin infiltración visceral y en el ultrasonido de partes blandas se apreció una disminución de la lesión tumoral a 40 mm x 25 mm, por lo que, ante la buena respuesta, se decidió mantener el mismo tratamiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman es una enfermedad proliferativa, con un predominio celular histiocítico, generalmente de curso benigno. Histológicamente, los histiocitos son grandes y presentan en su citoplasma células intactas como linfocitos, células

plasmáticas, polimorfonucleares y eritrocitos, fenómeno bastante típico de esta entidad conocido como emperipolesis.^{10,11}

La enfermedad de Rosai-Dorfman tiene 2 formas clínicas: la *sistémica*, también denominada histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman sistémica, y la *extranodal*, cuyo principal órgano diana es la piel. Esta forma cutánea es conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman extranodal cutánea y es infrecuente. Puede alcanzar el 3 % del total de casos y afecta por lo general a adultos mayores de 40 años, con un cierto predominio del sexo femenino.¹²⁻¹⁵

No existe una etiología bien definida, aunque se menciona un origen infeccioso, destacándose las asociaciones con los siguientes virus: VEB, VHS-6, VHS-8 y HTLV-1 o en ocasiones, como manifestación post-vacunal.^{16,17}

El cuadro clínico de esta forma tiende, en ocasiones, a la cronicidad con períodos de exacerbaciones y remisiones.¹⁸ Las lesiones de piel no son patognomónicas y pueden exhibir una gran variabilidad. Pueden observarse máculas, pápulas, nódulos, lesiones de acné o placas infiltradas eritematosas o violáceas, aisladas o diseminadas, con un predominio de la localización en la región cefálica, sobre todo en los párpados y en la región malar, así como en la parte proximal del tronco. En el caso presentado fue llamativa la afectación de las extremidades con placas violáceas y una lesión de tipo tumoral, esta última lesión ha sido poco reportada.^{19,20}

Puede existir anemia moderada y eritrosedimentación acelerada. En algunos pacientes se ha reportado una hipergammaglobulinemia policlonal probablemente por una respuesta inmunológica exagerada a agentes infecciosos, hallazgos no evidenciados en el caso que se presenta.²¹

La emperipolesis es un elemento orientativo. Debe destacarse que en las zonas más superficiales de las lesiones tumorales solo se observa un infiltrado granulomatoso mixto inespecífico, de manera que las biopsias por sacabocado pueden ser muy superficiales y no contribuir al diagnóstico correcto.²²

Los estudios de inmunohistoquímica han mostrado que los histiocitos son intensamente positivos para la proteína S-100²³ y el CD68, elementos diagnósticos coincidentes en la mayoría de los reportes encontrados en la literatura. Otros marcadores como el CD11a, CD4, CD1a y el factor XIIIa pueden ser positivos en menor grado.^{24,25}

Tanto la biopsia como el estudio inmunohistoquímico son indispensables para el diagnóstico de esta entidad ya que desde el punto de vista clínico tiene una gran similitud con numerosas dermatosis.

Desde el punto de vista anatomicopatológico puede simular otras enfermedades como el lupus cutáneo y el linfoma no hodgkiniano, lo que puede explicar los diagnósticos planteados en el caso presentado antes de ser enviado al INOR para su atención y realización de las técnicas inmunohistoquímicas. Otro de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta es la histiocitosis no células de *Langerhans* debido al predominio de histiocitos en la muestra analizada. Esta última entidad fue planteada inicialmente, pero fue descartada por los estudios realizados en el Instituto de Oncología y Radiobiología y por expertos del Instituto de Oncología de Suiza. En ambos centros se concluyó como una enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, lo que constituyó un verdadero reto para los profesionales vinculados con la atención médica de la paciente. Otros diagnósticos diferenciales son la sarcoidosis, infecciones u otros procesos infiltrativos tumorales.²⁶

El tratamiento de la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea incluye: corticoides tópicos, sistémicos e intralesionales con prednisolona, metilprednisolona y dexametasona. También pueden ser utilizados el metotrexate, la mercaptopurina, el etopósido, la ciclosporina A, el dapsone, la talidomida, los retinoides como la isotretinoína, la radioterapia superficial y la cirugía.^{27,28} La crioterapia con nitrógeno líquido es una variedad de tratamiento utilizada con frecuencia.²⁹

El uso del Interferón alfa, ha sido descrito fundamentalmente en variantes más agresivas de la enfermedad, como lo evidencian reportes realizados por *Pulsoni* y otros³⁰ que describieron resultados satisfactorios en un solo paciente, al igual que *Palomera* y otros³¹ que obtuvieron buenos resultados con el uso de dosis bajas y por períodos de tiempo prolongados.

En relación con el uso de la quimioterapia con diferentes agentes citostáticos, los alcaloides de la vinca, alquilantes y las antraciclinas no han evidenciado buenos resultados, reportándose ciertos beneficios con el uso del metrotexate; pero la quimioterapia solo debe ser utilizada en casos con enfermedad avanzada y no en aquellos limitados a la forma cutánea.²¹

En la paciente que presentamos existió una buena respuesta al tratamiento con dapsone evidenciado en la mejoría clínica de las lesiones (Fig. 1), además, no hubo progresión ni aparecieron nuevas lesiones después de un mes de tratamiento.

Ante un caso como el que se presenta es importante que los profesionales de la salud tengan presente a la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea como una de las posibilidades, ya que constituye un verdadero reto diagnóstico. Es indispensable un profundo estudio de la biopsia, así como la realización de estudios de inmunohistoquímica debido a la benignidad del proceso y al buen pronóstico que lo caracteriza, de esa manera se evitan efectos deletéreos a corto y largo plazo cuando se realiza un diagnóstico erróneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali. Bull Soc Pathol Exot Filiales. 1965 Nov-Dec;58(6):1169-75.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol. 1969 Jan;87(1):63-70.
3. Lu CI, Kuo TT, Wong WR, Hong HS. Clinical and histopathologic spectrum of cutaneous Rosai-Dorfman disease in Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2004 Dec;51(6):931-9.
4. Carrington PR, Reed RJ, Sanusi ID, Fowler M. Extranodal Rosai-Dorfman disease (RDD) of the skin. Int J Dermatol. 1998 Apr;37(4):271-4.
5. Cabrera HN, Fernández Venegas MS, Verdejo G, Casas JG. Enfermedad de Rosai-Dorfman: forma clínica acneiforme. Dermatol Argent. 2010;16 (Supl 2):23-6.
6. Chu P, LeBoit PE. Histologic features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): study of cases both with and without systemic involvement. J Cutan Pathol. 1992;19:201-6.

7. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Extranodal rosai-dorfman disease with cutaneous and periodontal involvement: a rare presentation. *Case Rep Oncol.* 2011 Feb; 4(1):96-100.
8. Thawerani H, Sánchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol.* 1978 Feb; 114(2):191-7.
9. Pitamber HV, Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol.* 2003 Jan; 28(1):1721.
10. Kroumpouzos G, Demierre MF. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: histopathological presentation as inflammatory pseudotumor. A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82(4):292-6.
11. Kusutani N, Tamiya H, Tsuruta D, Mizuno N, Sowa J, Kaida M, et al. Apoptosis of neutrophils resulting after emperipoleisis in cutaneous Rosai-Dorfman disease: a new ultrastructural finding. *J Cutan Pathol.* 2011 Jan; 38(6):529-31.
12. Gupta P, Babyn P. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): a clinicoradiological profile of three cases including two with skeletal disease. *Pediatr Radiol.* 2008 Jul; 38(7):721-8.
13. Kala C, Agarwal A, Kala S. Extranodal manifestation of Rosai-Dorfman disease with bilateral ocular involvement. *J Cytol.* 2011 Jul; 28(3):131-3.
14. Rubenstein MA, Farnsworth NN, Pielop JA, Orengo IF, Curry JL, Drucker CR, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Dermatol Online J.* 2006 Jan; 12(1):8.
15. Landim FM, Rios Hde O, Costa CO, Feitosa RG, Rocha Filho FD, Costa AA. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *An Bras Dermatol.* 2009 Jul; 84(3):275-8.
16. Hindermann W, Katenkamp D. Extranodal Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy). Report of 5 cases. *Pathologe.* 2004 May; 25(3):222-8.
17. Bassis AV, Fairley JA, Ameln RT, Swick BL. Cutaneous Rosai-Dorfman disease following pneumococcal vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct; 65(4):890-2.
18. Shi XY, Ma DL, Fang K. Cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as a granulomatous rosacea-like rash. *Chin Med J (Engl).* 2011 Mar; 124(5):793-4.
19. Pitamber HV, Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Dermatol.* 2003 Jan; 28(1):17-21.
20. 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 Oct; 24(5):385-91.
21. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer.* 1984 Nov; 54(9):1834-40.

22. Beltrán G, Navarro F, Meza B, Bravo F, Santos R. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: tratamiento con nitrógeno líquido. *Folia Dermatol Perú.* 2004; 14(3):198-200.
23. Pérez A, Rodríguez M, Febrer I, Aliaga A. Sinus histiocytosis confined to the skin: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1995 Aug; 17(4):384-8.
24. Annessi G, Giannetti A. Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 749-53.
25. Quaglino P, Tomasini C, Novelly M, Colonna S, Bernengo MG. Immunohistologic findings and adhesion molecule pattern in primary pure cutaneous Rosai-Dorfman disease with xanthomatous features. *Am J Dermatopathol.* 1998 Aug; 20(4):393-8.
26. Quispetira J, Moisés C, Paredes A, Sánchez G, Pacheco M, Carbajal T. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: reporte de caso y revisión de la literatura. *Folia Dermatol Peru.* 2009; 20(2): 91-4.
27. Chang HS, Son SJ, Cho KH, Lee JH. Therapeutic challenge of dapsone in the treatment of purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Jun; 36(4):420-2.
28. Fening K, Bechtel M, Peters S, Zirwas M, Darabi K. Cutaneous rosai-dorfman disease persisting after surgical excision: report of a case treated with acitretin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Sept; 3(9):34-6.
29. Fumerton R, Ball N, Zhou Y. Refractory cutaneous Rosai-Dorfman disease responsive to cryotherapy. *Cutis.* 2011 Jun; 87(6):296-9.
30. Pulsoni A, Villivà N, Cavalieri E, Falcucci P, La Verde G, Matera R, et al. Continuous low dose of melphalan and prednisone in patients with multiple myeloma of very old age or severe associated disease. *Drugs Aging.* 2002; 19(12):947-53.
31. Palomera L, Domingo JM, Soria J, Gutiérrez M. Supervivencia prolongada en un paciente con enfermedad de Rosai-Dorfman de curso agresivo tratado con interferón alfa. *Med Clin (Barc).* 2001 Jun; 116(20):797-8.

Recibido: 1 de noviembre de 2012.

Aprobado: 20 de noviembre de 2012.

Dra. *Yaniurka Cruz-Camejo.* Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: burgos@infomed.sld.cu