

# Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva

*Rosai-Dorfman Disease or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy*

**Lina Primo<sup>1</sup>, Maximiliano Mestroni<sup>2</sup>, Miguel Allevato<sup>3</sup>, Mario Marini<sup>4</sup>, Alberto Devés<sup>5</sup>**

1. Médica, becaria de tercer año, División de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
2. Médico dermatólogo, exjefe de residentes, División de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
3. Médico dermatólogo; jefe, División de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
4. Médico dermatólogo; profesor titular consultor de Dermatología, División de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
5. Médico patólogo, Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

La enfermedad de Rosai-Dorfman, o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es un trastorno histioproliferativo crónico y de curso benigno, en la mayoría de los casos, con tendencia a la involución espontánea. Su causa es aún desconocida. Puede afectar a ambos sexos, pero predomina en hombres, en la primera y segunda décadas de la vida. Si bien se caracteriza por su afección ganglionar, también compromete, en el 40 % de los casos, otros órganos como la piel, el sistema respiratorio, el sistema urinario, los huesos y el sistema nervioso central. Las lesiones cutáneas son, por lo general, múltiples e inespecíficas.

Se presenta el caso de un hombre con enfermedad de Rosai-Dorfman, con adenopatías cervicales bilaterales, artralgias en codo y tobillo, y con tumores eritematosos en la cara. Fue tratado con corticoides intralesionales y sistémicos, con evolución favorable.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Rosai-Dorfman, histiocitosis sinusal, terapéutica.

## Summary

Rosai-Dorfman Disease, or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, is a chronic histiocytic spreading disorder with a benign process which in the majority of the cases has a tendency to spontaneous regression. The etiology is still unknown. It may affect both genders but it is predominant on men at their first and second decades of life. Even though it is characterized by a lymph node condition, it also compromises other organs such as skin, respiratory tract, urinary system, bones and the central nervous system. Skin injuries are generally numerous and unspecified.

A male patient is introduced with Rosai-Dorman disease presenting bilateral cervical lymph nodes, elbow and ankle arthralgia and erythematic tumors on face. He was treated with intra-lesion corticosteroids and systemics with favorable evolution.

**KEY WORDS:** Rosai-Dorman disease, sinus histiocytosis, therapeutics.

### Correspondencia:

Lina Primo

### Email:

divisiondermatologia@gmail.com

*Recibido: 20 de marzo de 2013.*

*Aceptado: 11 de junio de 2013.*

No se reportan conflictos de intereses.



**FIGURA 1.** Tumores eritematosos supraciliar y malar derechos.

**FIGURA 2.** Vista lateral de lesiones en la cara.

**FIGURA 3.** Con mayor aproximación, tumor en el párpado inferior derecho.

## Introducción

La enfermedad de Rosai-Dorfman, también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una de las histiocitosis de tipo II (histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a células de Langerhans). Fue descrita en 1969 por Rosai y Dorfman, en su forma sistémica, y por Thawerani, en 1978, en su forma cutánea. Su etiología es multifactorial. Algunos autores sugieren su relación con trastornos inmunológicos o infecciones virales. Se manifiesta con adenomegalias, fiebre, escasa afectación del estado general y buen pronóstico. Se asocia con leucocitosis con neutrofilia, eritrosedimentación elevada e hipergammaglobulinemia. Suele presentarse en adultos jóvenes (media de edad, 20,6 años), con predominio en hombres (1,4:1) caucásicos o de raza negra, y es rara en los orientales.

El compromiso extraganglionar ocurre en el 40 % de los pacientes, incluyendo la piel, la cavidad nasal, los senos paranasales, las órbitas, los huesos y el sistema nervioso central.

La histopatología se caracteriza por la dilatación de los senos de los ganglios linfáticos, debida a la presencia mayoritaria de histiocitos que, en forma casi patognomónica, presentan el fenómeno de “emperipolesis”, es decir, inclusión de linfocitos o plasmocitos intactos en el citoplasma de los histiocitos.

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Rosai-Dorfman de un año de evolución, con compromiso ganglionar, cutáneo y articular, que evolucionó satisfactoriamente con el tratamiento instaurado.

## Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 34 años de edad, con antecedentes de sordera congénita, internado en el Servicio de Clínica Médica para estudio de adeno-

patías de un año de evolución, asociadas a tumores cutáneos desde seis meses atrás y aparición de artralgias en codo y tobillo derechos en el último mes.

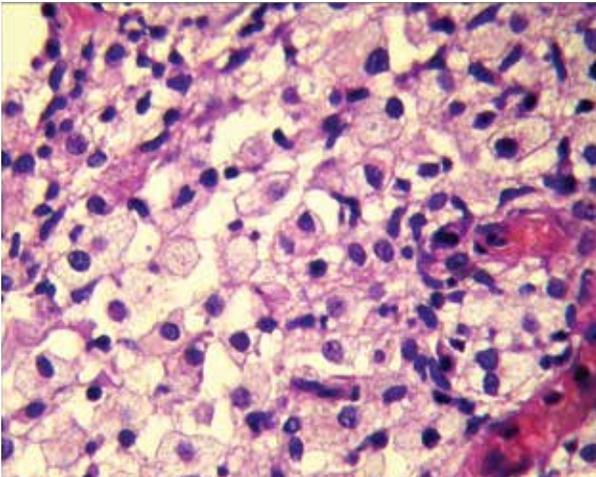
En la exploración física se constata buen estado general, adenopatías cervicales bilaterales, submandibular izquierda y axilar izquierda, todas levemente dolorosas. Se aprecia un tumor de 8 mm de diámetro, eritematoso, duro y elástico en la región supraciliar derecha, otro de 6 mm de diámetro en la región malar derecha de 6 mm y uno de 4 mm en el párpado inferior del mismo lado, todos de similares características (**FIGURAS 1-3**).

Los exámenes complementarios no arrojaron hallazgos relevantes. En la tomografía computarizada (TC) cráneo-facial y cerebral, con contraste, no hubo hallazgos patológicos. En la TC de cuello se apreciaban ganglios de moderado tamaño en ambas glándulas parótidas y un ganglio submaxilar izquierdo de tamaño limítrofe. En las de tórax y abdomen no se observaron adenomegalias; se visualizaron lesiones líticas en la apófisis transversa de D1, el lado izquierdo del manubrio esternal, la punta escapular izquierda y el séptimo arco costal en su zona posterior derecha, y el platillo vertebral inferior de L2 y S1.

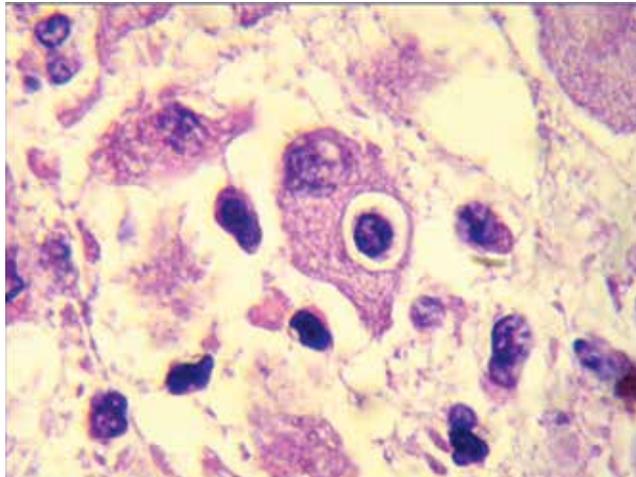
En la histopatología cutánea se encontró dermis con infiltración por células histiocíticas, algunas con citoplasma vesiculoso claro y otras con citoplasma granular eosinófilo, con presencia de fenómeno de ‘emperipolesis’ de linfocitos (**FIGURA 4, A Y B**). En la biopsia ganglionar se demostró distorsión de la arquitectura con presencia de histiocitos a nivel sinusal, acompañados de plasmocitos y linfocitos, con ‘emperipolesis’. Los histiocitos de la muestra histopatológica cutánea y de la ganglionar, fueron positivos para CD 68 y S100, y negativos para CD 1 a (**FIGURA 5, A Y B**).

En virtud de las manifestaciones clínicas, los estudios complementarios y la histopatología, se llegó al diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman.

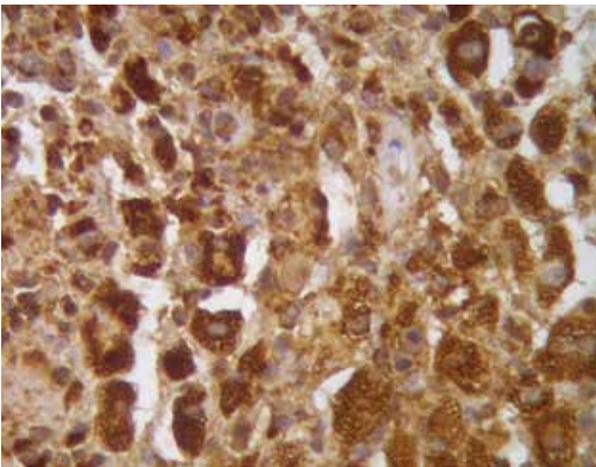
Debido al compromiso cutáneo, al ganglionar y a la sin-



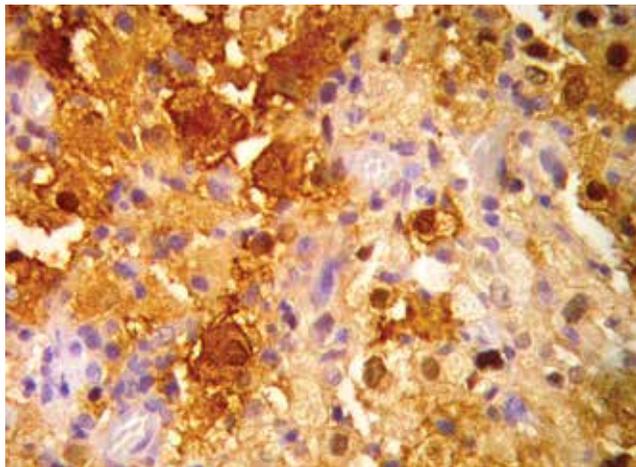
**FIGURA 4A.** Aspecto histológico de la lesión cutánea: infiltración de histiocitos con citoplasma granular eosinófilo. Hematoxilina y eosina, 100X.



**FIGURA 4B.** Con mayor aumento, fenómeno de 'emperipolesis' de linfocitos intactos. Hematoxilina y eosina (400X).



**FIGURA 5A.** CD 68 (+).



**FIGURA 5B.** S 100 (+).

tomatología articular, se inició tratamiento con 40 mg/día de meprednisona por vía oral, así como infiltración única de las lesiones cutáneas (supraciliar y malar derecha) con acetónido de triamcinolona, 0,5 ml por lesión.

Se obtuvo disminución del tamaño de las adenopatías y mejoría considerable del dolor articular a las dos semanas de iniciado el tratamiento, y regresión parcial de las lesiones cutáneas infiltradas después de un mes. La dosis de corticoide se disminuyó gradualmente al cumplir el primer mes de tratamiento y se inició profilaxis para la osteoporosis con 70 mg semanales de alendronato y suplemento de calcio con vitamina D<sub>3</sub>, 1.500 mg y 400 UI, dos veces al día. Actualmente, el paciente recibe 20 mg al día de meprednisona y se efectúan controles periódicos. No se han detectado recidivas de lesiones cutáneas, ganglionares ni articulares. En la piel sólo hay pigmentación parduzca residual (**FIGURA 6**).

## Discusión

La enfermedad de Rosai-Dorfman, o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, se ha clasificado como una histiocitosis idiopática<sup>1</sup>, aunque algunos autores consideran que se produce como respuesta a un agente infeccioso<sup>2</sup>, en especial, virales como HHV-6<sup>1-3</sup>, herpes simple, Epstein-Barr y, con menor frecuencia, a infecciones bacterianas por *Brucella* spp., *Klebsiella rhinoescleromatis* y *Nocardia* spp.<sup>4,5</sup>

Fue interpretada al inicio como una afección de los ganglios linfáticos que presentan hiperplasia de histiocitos con inclusión citoplasmática de linfocitos, plasmocitos y, en ocasiones, neutrófilos, en general, con morfología conservada. Posteriormente, se observó un hallazgo similar en diversos órganos, incluso en la piel<sup>6</sup>.

El cuadro clínico inicial es inespecífico; se caracteriza



**FIGURA 6.** Al mes de iniciado el tratamiento, involución de lesiones y pigmentación residual.

por fiebre, faringitis, malestar general, pérdida de peso de duración variable y adenomegalias con predominio cervical bilateral, en 80 a 90 % de los casos, aunque puede haber compromiso de ganglios de otras regiones, como la axilar, la inguinal, la paraórtica y la mediastinal<sup>7</sup>. Estas adenopatías habitualmente son indoloras, de gran tamaño, y pueden ocasionar deformidad y obstrucción por compresión de estructuras como la tráquea y el nervio óptico, entre otras.

El compromiso extraganglionar está presente en 40% de los casos. Puede presentarse sin adenopatías asociadas, las cuales pueden desarrollarse más tarde, en el curso de la enfermedad<sup>1</sup>. La afectación extraganglionar más frecuente es la cutánea (16 %), que se manifiesta de manera polimorfa, múltiple e inespecífica; puede

presentarse como pápulas y nódulos eritematosos o xantomatosos, placa indurada, tumores o lesiones acneiformes localizadas en cualquier parte del cuerpo, habitualmente en la región cefálica y la parte proximal del tronco (**TABLA 1**)<sup>1-8</sup>.

En este paciente se inició con alteración ganglionar, luego aparecieron las lesiones cutáneas y, por último, se agregó el compromiso óseo.

La forma cutánea pura es rara y predomina en las mujeres adultas (media de edad, 43,7 años). En 1978, Thawarani, *et al.*, reportaron un caso de la enfermedad limitada a la piel (C-RDD)<sup>9</sup>. Se han comunicado, aproximadamente, 70 casos a partir de entonces<sup>10-11</sup>. Las lesiones se localizan en cualquier parte del cuerpo, lo que da lugar a plantear como diagnóstico diferencial un amplio rango de enfermedades, como paniculitis, vasculitis, acné vulgar, hidradenitis supurativa, granuloma anular y sarcoidosis, así como otras histiocitosis<sup>12</sup>.

En el tejido óseo, las lesiones son osteolíticas y pueden confundirse radiográficamente con histiocitosis de células de Langerhans. En algunos casos, las lesiones óseas pueden resultar de la extensión de otro sitio adyacente comprometido<sup>13</sup>.

Pueden estar afectados, además, las glándulas salivales, el sistema urinario, el sistema respiratorio, el hígado, el tubo digestivo, el corazón y la glándula tiroides.

En los exámenes de laboratorio de rutina, se observa anemia normocítica normocrómica, elevación de la eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia policlonal, en la mayoría de los pacientes; con menor frecuencia, se detectan anticuerpos circulantes (antiplaquetarios y antinucleares).

El diagnóstico se establece por la histopatología, la cual tiene hallazgos similares en piel, ganglios<sup>10-14</sup> y en

Sitio	Frecuencia (%)	Clínica
Adenopatías	87	Indoloras, predominio cervical
Piel y partes blandas	16	Tumores rojizos, placas eritematosas, nódulos
Área nasal y paranasal	16	Pólipos, masas
Órbita y ojo	11	Proptosis
Huesos	11	Lesiones osteolíticas
Glándulas salivales	7	Aumento parotideo
Sistema nervioso central	7	Masas epidurales
Boca	4	Infiltración de paladar
Sistema urinario	3	Masas renales
Vía aérea y pulmones	3	Obstrucción, engrosamiento y fibrosis
Hígado	1	Infiltrados, masas

**TABLA 1.** Frecuencia de afectación y manifestación clínicas de la enfermedad de Rosai-Dorfman

Clasificación de las histiocitosis	
Clase I: enfermedad de células de Langerhans	Enfermedad de Letterer-Siwe
	Enfermedad de Hand-Schüller-Christian
	Granuloma eosinofílico
	Enfermedad de Hashimoto-Pritzker
Clase II: enfermedad no de células de Langerhans	Xantogranuloma juvenil
	Histiocitosis cefálica benigna
	Histiocitoma eruptivo generalizado
	Histiocitosis de células indeterminadas
	Xantogranuloma necrobiótico
	Reticulohistiocitoma de células gigantes
	Reticulohistiocitosis multicéntrica
	Enfermedad de Rosai-Dorfman
Xantoma diseminado	
Clase III: trastornos histiocíticos malignos	Leucemia monocítica aguda (FAB M5)
	Histiocitosis maligna
	Linfoma histiocitario verdadero

**TABLA 2.** Clasificación de las histiocitosis . Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7:19-70.

otros órganos, como corazón, riñón y timo<sup>15</sup>. Se caracteriza por dilatación de los senos ganglionares por la presencia de histiocitos que, de forma casi patognomónica, presentan el fenómeno de 'emperipolesis'; este cuadro se acompaña de neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos, en grado variable. Con la técnica de inmunohistoquímica, los histiocitos se tiñen positivamente para S-100 y CD68, pero son negativos para Cd1a.

Los hallazgos histológicos en regiones extraganglionares se caracterizan por mayor fibrosis y menor 'emperipolesis'.

La evolución de la enfermedad de Rosai- Dorfman sigue un curso benigno en la mayoría de los casos (algo más del 50 %), con tendencia a la involución espontánea. Sin embargo, se ha publicado su asociación con linfomas, tanto Hodgkin como no Hodgkin, y con mieloma múltiple. El 13 % de los pacientes tiene alteraciones autoinmunitarias. La anemia hemolítica autoinmunitaria y la infiltración de pulmones, riñones, hígado o sistema nervioso central, empeoran el pronóstico<sup>16</sup>.

Se ha reportado 7 % de mortalidad en pacientes con disfunción inmunitaria asociada<sup>17</sup>.

El diagnóstico diferencial, tanto clínico como histopatológico, se establece con diversas entidades linfoproliferativas (histiocitosis-linfomas), metástasis (melanoma

metastásico) e infecciones (lepra, histoplasmosis)<sup>1</sup>.

Debido a la infrecuencia de esta enfermedad, en la actualidad no hay consenso sobre su tratamiento. Dado su curso benigno, suele no tratarse, excepto por solicitud del paciente para fines estéticos, cuando hay compromiso sistémico (sintomático u obstructivo) o por afectación de algún órgano vital.

Se han usado diferentes tratamientos, como corticoides tópicos y sistémicos, crioterapia, escisión quirúrgica simple, antibióticos y radioterapia, con remisión variable<sup>18</sup>. También, se describe el uso de quimioterapia antineoplásica asociada con bajas dosis de metotrexato, vinblastina e interferón alfa.

En casos de expansión o progresión de la enfermedad, el tratamiento es similar al empleado en enfermedades hematológicas malignas o histiocitosis.

En este paciente, por el compromiso de varios órganos, se decidió tratarlo con corticoides sistémicos y complementar con infiltraciones con acetónido de triamcinolona en las lesiones cutáneas.

## Conclusión

La enfermedad de Rosai- Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una enfermedad

infrecuente, de causa desconocida, con un curso evolutivo benigno en la mayoría de los casos que, por lo general, involucra los ganglios linfáticos y, con menor frecuencia, otros órganos como la piel.

Se presenta un paciente con manifestaciones de dicha enfermedad, con compromiso progresivo ganglionar, cutáneo y articular, que remitió de forma satisfactoria con el tratamiento local y sistémico instaurado.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Lucila Donatti y Ariel Sehtman por su colaboración en el seguimiento del paciente.

## Referencias

1. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7:19-70.
2. Remadi S, Anagnostopoulou ID, Jlidi R, Cox JN, Seemayer TA. Extranodal Rosai-Dorfman disease in childhood. *Path Res Pract.* 1996;192:1007-15.
3. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *J Infect Dis.* 1992;166:291-5.
4. Kumar B, Karki S, Paudyal P. Diagnosis of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:691-5.
5. Lampert F, Lennert K. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: Fifteen new cases. *Cancer.* 1976;37:783-9.
6. Abulafia J, Vignale R, Macedo N, Piñeyro M. Histiocitosis sinusal cutánea (enfermedad de Rosai-Dorfman). *Arch Argent Dermatol.* 2005;55:137-48.
7. Ünal OF, Köybaı S, Kaya S. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* 1998;44:173-6.
8. Cabrera H, Fernández M, Verdejo G, Casas J. Enfermedad de Rosai-Dorfman. *Dermatol Argent.* 2010;16(Supl.2):23-6.
9. Thawerani H, Sánchez RL, Rosai J, Dorfman R. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol.* 1978;114:191-7.
10. Chu P, Leboit E. Histologic features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): Study of cases both with and without systemic involvement. *J Cutan Pathol.* 1993;19:201-6.
11. Lu CI, Kuo TT, Wong WR, Hong HS. Clinical and histologic spectrum of cutaneous Rosai-Dorfman disease in Taiwan. *J Am Acad.* 2004;51:931-9.
12. Rubenstein MA, Farnsworth NN, Pielop JA, Orengo IF, Curry JL, Drucker CR, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Dermatol Online J.* 2006;12:8.
13. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A newly recognized benign clinicopathologic entity. *Arch Pathol.* 1969;87:63-70.
14. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. *Cancer.* 1972;30:1174-88.
15. Coras B, Michel S, Landthaler M, Hohenleutner U. Rosai-Dorfman disease with cutaneous manifestations. *Eur J Dermatol.* 2006;16:293-6.
16. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer.* 1984;54:1834-40.
17. Komp DM. The treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol.* 1990;7:83-6.
18. Wang K-H, Chen W-Y, Liu H-N, Huang W-R, Hu C-H. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: Clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions. *Br J Dermatol.* 2006;154:277-86.