

## ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN: LUCES Y SOMBRAS DE UNA ENFERMEDAD POCO CONOCIDA

### REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Cuba X, Machado M, Catalá C, Peverelli F. Enfermedad de Rosai-Dorfman: luces y sombras de una enfermedad poco conocida. *Rev Arg Med* 2023;11:357-60  
DOI: 10.61222/RAM.V11I4.903

### ROSAI-DORFMAN'S DISEASE: LIGHTS AND SHADOWS OF A LITTLE-KNOWN DISEASE

Ximena Cuba  0000-0003-3209-4630,<sup>1</sup> Mariana Machado  0009-0008-0104-6429,<sup>1</sup> Cecilia Catalá  0000-0002-7207-7862,<sup>2</sup> Franco Peverelli  0009-000-8332-0189<sup>3</sup>

Recibido: 11 de marzo de 2023.

Aceptado: 20 de abril de 2023.

<sup>1</sup> Residente de Clínica médica 3. Hospital Maciel. Universidad de la República.

<sup>2</sup> Asistente de Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Universidad de la República.

<sup>3</sup> Profesor Adjunto de Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Universidad de la República.

### RESUMEN

La enfermedad de Rosai-Dorfman, o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida y con características clínicas inespecíficas, a las que se asocian aumento del tamaño de los ganglios linfáticos. Afecta principalmente al sexo masculino y adultos jóvenes. Su diagnóstico es histopatológico e inmunohistoquímico. Generalmente presenta una evolución benigna. Las fallas en el diagnóstico y/o tratamiento pueden causar una mala evolución, en ocasiones con desenlace fatal. Se presenta el caso de un paciente joven con fiebre de origen desconocido asociado a adenopatías profundas en el cual se llegó al diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman.

**PALABRAS CLAVE.** Histiocitosis, linfadenopatía, fiebre, sistémico, emperipolesis.

### ABSTRACT

*Rosai-Dorfman's disease, or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, is a rare disease of unknown etiology and non-specific clinical characteristics, associated with enlarged lymph nodes. It mainly affects males and young adults. Its diagnosis is histopathological and immunohistochemical. It generally presents a benign evolution, but failures in diagnosis and/or treatment can cause a poor evolution, sometimes with a fatal outcome. We present the case of a young patient with fever of unknown origin associated with deep adenopathies in whom the diagnosis of Rosai-Dorfman's disease was reached.*

**KEY WORDS.** Histiocytosis, lymphadenopathy, fever, systemic, emperipolesis.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

### AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Ximena Cuba. Correo electrónico:  
xcuba91@gmail.com.

## Introducción

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una patología rara, también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Se trata de una histiocitosis del tipo II, descrita por primera vez en África en 1965. En aquel entonces, Destombes describió el caso de cuatro niños africanos con linfadenopatía y se la denominó “adenitis con exceso de lípidos”, dada la carga de lípidos en los histiocitos.

En 1969 Julio Rosai y Ronald Dorfman iniciaron un reporte que culminó con 423 casos de pacientes que presentaban adenopatías con las mismas características histopatológicas, que denominaron “histiocitosis sinusal con adenopatías masivas” (1,2).

Su prevalencia es de 1:200.000, afecta predominantemente a adultos jóvenes, con predominio en el sexo masculino. Su etiología es multifactorial e incierta. Existen reportes de casos que vinculan la ERD con patologías infecciosas, autoinmunes, oncológicas y genéticas, al igual que con diversos factores ambientales (1,3,4).

Se trata de una histiocitosis de tipo II, lo cual representa un incremento anormal en el número de fagocitos mononucleares distintos de las células de Langerhans. Existe dilatación de los senos de los ganglios linfáticos por la presencia mayoritaria de histiocitos que presentan el fenómeno de inclusión de linfocitos y/o plasmocitos intactos en el citoplasma de los histiocitos, denominado emperipolesis (1,2,5,6). La ERD se diagnostica de forma histopatológica e inmunohistoquímica.

El **diagnóstico histopatológico** se caracteriza por:

- Fibrosis pericapsular con bandas que penetran en la sustancia del ganglio y lo dividen en varias fracciones.
- Proliferación masiva de histiocitos.
- Emperipolesis, patrón característico de la enfermedad. Se trata de la presencia de núcleos de linfocitos en el citoplasma de los histiocitos y estos toman una forma de células en corona.
- Aumento de la capacidad fagocítica de los histiocitos.
- Reemplazo de los linfocitos por células plasmáticas y formación de cuerpos de Russel.

El **diagnóstico inmunohistoquímico** se caracteriza por presentar los marcadores S100+, CD68+ y CD1a- (5,6,7). La presentación clínica es muy variada e inespecífica, y pueden verse afectados múltiples órganos y sistemas. Predomina la afectación ganglionar, en forma de adenopatías con predominio de las cadenas altas, afectación del estado general, compromiso sistémico y fiebre; los otros órganos más afectados son la piel, los huesos, el hígado y, en menor medida, el bazo, el tubo digestivo y los ojos. Existe una forma de patología similar limitada únicamente a la piel que se conoce como enfermedad de Thawerani (1,5,6).

Al igual que los síntomas clínicos, los paraclínicos son inespecíficos; las alteraciones más frecuentes son hiperglobulinemia con marcado aumento de la fracción  $\gamma$ , anemia

normocítica, leucocitosis con neutrofilia y aumento de los reactantes de fase aguda como la velocidad de eritrosedimentación (VES) y la proteína C reactiva (PCR) (1,2,4).

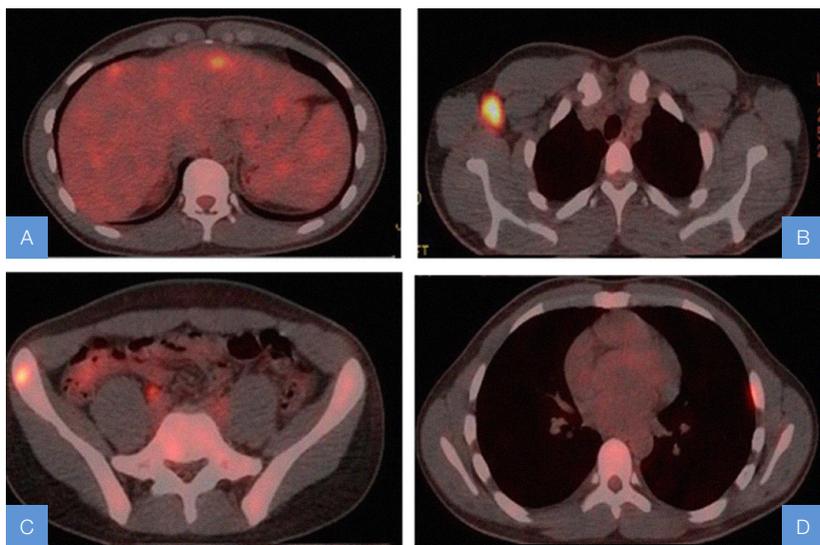
Dada su baja prevalencia, el tratamiento se basa en la experiencia de reportes de casos clínicos. En casos leves limitados, sólo en la piel puede emplearse crioterapia. En las formas localizadas de la enfermedad, el tratamiento de elección es quirúrgico. En la presentación sistémica, el tratamiento de primera línea son los corticoides en forma prolongada, cuya administración durará según la gravedad del paciente (1,6,7,8). De no haber respuesta positiva a los seis meses o en casos de corticodependencia, se indican tratamientos de segunda línea sobre la base de inmunosupresores (metotrexato, interferón alfa, vinblastina).

## Caso clínico

Un varón de 21 años, sin antecedentes personales patológicos, consultó por registros febriles de hasta 39 °C (axilar) de una semana de evolución, dolor epigástrico moderado que cede espontáneamente al inicio del cuadro, náuseas y un episodio de vómito. Sin otros elementos clínicos que orienten hacia un foco infeccioso, se destaca el contacto con un gato de pocos meses de vida. En el examen de ingreso presentaba un buen estado general, febril, sin adenopatías superficiales, ausencia de soplos al examen cardiovascular, sin hallazgos patológicos pleuropulmonares o abdominales. Los análisis iniciales arrojaron: anemia con hemoglobina de 9,7 g/dl normocítica normocrómica, leucocitosis de 16,5  $10^3$ /ul, con predominio neutrofílico, con PCR de 151 mg/l y VES de 100 mm/h. Función renal y hepatograma sin alteraciones. Serologías virales negativas (VIH, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C). Negativo para SARS-CoV-2 y radiografía de tórax normal. Una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis informa un aumento del número de ganglios de aspecto inflamatorio a nivel del pedículo hepático, asociado a hepatomegalia leve y esplenomegalia heterogénea a expensas de varias áreas redondeadas, bien definidas, de pequeño tamaño y distribuidas en forma difusa.

Serología para *Bartonella henselae*, con resultado de IgG e IgM positivas. Con planteo de enfermedad por arañazo de gato se inicia tratamiento dirigido con doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante tres semanas.

El paciente presenta mala evolución, registros febriles y RFA elevados al finalizar el tratamiento antibiótico. Se agrega repercusión general, dolores óseos y pápulas eritematosas de distribución universal. Se descartan complicaciones infecciosas, se realiza balance autoinmune negativo. Ecocardiograma transesofágico (ETE) sin elementos de endocarditis. Se solicita tomografía por emisión de positrones (PET-TC, su sigla en inglés), que evidencia hipercaptación glandular a nivel de parótidas y submaxilares, adenopatías hipermetabólicas supra e infra diafragmáticas asociadas a hepatoes-



**Figura 1.** PET-TC. a) Hipercaptación difusa hepatoesplénica con múltiples imágenes focales hipercaptantes. b) Adenopatía hipercaptante. c y d) Imágenes hipercaptantes a nivel óseo.

plenomegalia con múltiples imágenes nodulares hipercaptantes y compromiso óseo múltiple (Fig. 1).

Bajo la sospecha de un probable síndrome linfoproliferativo/hemafagocítico se realizó una biopsia de médula ósea (BMO) con inmunohistoquímica, que evidenció una médula rica, normocelular para la edad con presencia de aislados histiocitos CD68 positivos y ausencia de hemofagocitos. Se biopsia adenopatía axilar derecha, cuyo estudio anatómopatológico informa presencia de acúmulos de histiocitos sin corona linfocitaria ni necrosis, evidencia de emperipolesis, aumento de los espacios interfoliculares a expensas de tractos fibrosos e histiocitos, y preservación en la periferia de foliculos linfoides activados reactivos (Fig. 2). Se realiza la inmunomarcación con CD68 positivo en el componente histiocítico, SD100 positivo intenso en los histiocitos y CD1a negativo.

Con esta histomorfología e inmunomarcación se llegó al diagnóstico de una histiocitosis sinusal con linfopatía masiva, conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman. Se realizó tratamiento con prednisona en dosis de 40 mg por día por 12 semanas y descenso progresivo hasta su sus-

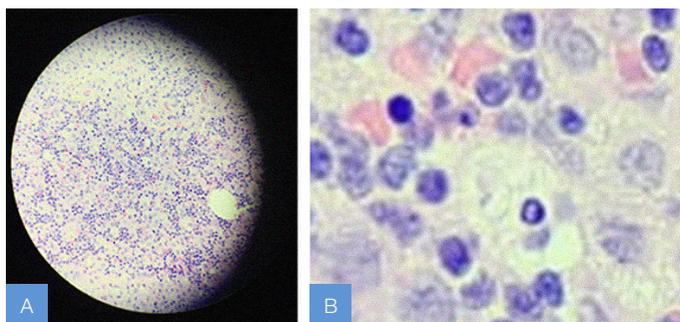
pensión, con excelente respuesta clínica. El paciente presentó franca mejoría de su estado general, se mantuvo en apirexia sostenida, con la normalización de sus parámetros paraclínicos.

## Discusión

La fiebre de origen desconocido (FOD) es hoy un desafío diagnóstico para los equipos asistenciales, para lo cual contamos cada día con más herramientas diagnósticas, y no se debe dejar de lado una detallada anamnesis y correcto examen físico. Dentro del enfoque es necesario empezar por descartar las causas más frecuentes, como las infecciosas. En el caso clínico analizado, si bien se encuentra inicialmente una probable etiología infecciosa del cuadro, dada la mala evolución clínica pese al tratamiento instaurado se debió replantear otras etiologías. Hasta tal punto fue así, que en el encare clínico del paciente cobran valor las etiologías no infecciosas. Dentro de estas, dada la presencia de síndrome poliadenomegálico y el grupo etario, comienzan a tomar valor diagnósticos diferenciales como las patologías hematooncológicas; por ellas se decidió realizar biopsia de las adenopatías.

Los resultados de la anatomía patológica descartaron la etiología hematooncológica y condujeron al grupo minoritario de las misceláneas. La presencia del patrón de emperipolesis junto con la expresión de CD68+ y S100+ fueron clave en el diagnóstico de ERD. En el caso de nuestro paciente vinculamos como desencadenante de la misma la infección por *Bartonella helensae*.

El desafío diagnóstico se presentó por los síntomas clínicos poco específicos con afectación del estado general, que terminaron siendo multiorgánicos. En nuestro caso, el paciente presentó fiebre, malestar general, adenopatías pro-



**Figura 2.** Anatomía patológica. a) Microscopía de adenopatía obtenida por biopsia. b) Presencia de emperipolesis.

fundas altas, dolores óseos, síntomas digestivos y lesiones en la piel. Y los síntomas paraclínicos poco específicos, con aumento de los parámetros infecciosos/inflamatorios (VES y PCR), leucocitosis con neutrofilia, e hiperglobulinemia; esta última no se presentó en el paciente del caso. Lo que nos llevó a plantear, en primera instancia, otras patologías.

El tratamiento quirúrgico tiene una respuesta excelente en los casos localizados. Como nuestro paciente presentó una forma sistémica, se optó por corticoterapia prolongada en dosis altas, con muy buena respuesta, mejoría sintomática y de los registros febriles a las 48 h de tratamiento y, al cabo de tres meses, remisión completa de la enfermedad.

## Conclusión

La enfermedad de Rosai-Dorfman es una enfermedad poco frecuente de compromiso sistémico, asociada a múltiples etiologías cuyo diagnóstico es anatomopatológico y de descarte frente a otras causas más frecuentes de síndromes poliadenomegálicos y fiebre de origen desconocido. Presenta buena respuesta al tratamiento quirúrgico en las formas localizadas, así como buena respuesta a la terapia con glucocorticoides en las formas sistémicas. **RAM**

## Referencias bibliográficas

1. Goyal G, Ravindran A, Young J, et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. *Hematológica Journal* 2020;105. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219626>
2. Galicier L, Boutboul D, Oksenhendler E, et al. Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman. *Presse Med* 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.015>
3. Jahromi H, Goodman H, Hoh C. Rosai-Dorfman-Destombes (RDD) disease presenting as palindromic rheumatism. *BMC Med Imaging* 2021;21:72. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00596-2>
4. Maia RC, Meis E, Romano S, et al. Rosai-Dorfman disease: a report of eight cases in a tertiary care center and a review of the literature. *Braz J Med Biol Res* 2015;48:6-12. [Publicación electrónica: 10 de octubre de 2014]. doi: 10.1590/1414-431X20144110
5. Primo L, Mestroni M, Allevato M y col. Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2013;21:274-9
6. 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
7. Warpe BM, More SV. Rosai-Dorfman disease: A rare clinicopathological presentation. *Australas Med J* 2014;7:68-72
8. Bösmüller H, Nann D, Horger M, Fend F. Erdheim chester und Rosai-Dorfman Erkrankung. Klinisch radiologisch pathologische. Diagnostik von non Langerhans Zell Histiocyosen des Erwachsenenalters. *Pathologe* 2015;36:458-65. Disponible en: <https://DOI:10.1007/s00292-015-0057-4>