

# Enfermedad de Rosai-Dorfman: forma clínica acneiforme

## Rosai-Dorfman disease: acneiform clinical form

Hugo N. Cabrera<sup>1</sup>, María Sol Fernández Venegas<sup>2</sup>, Graciela Verdejo<sup>3</sup>, José G. Casas<sup>4</sup>

### Resumen

La enfermedad de Rosai-Dorfman es una enfermedad histiocítica, probablemente reaccional, que suele comprometer ganglios, piel y/o vísceras. Presentamos el caso de un hombre de 24 años con pústulas y pápulas rojo amarronadas en cara y cuero cabelludo, levemente pruriginosas, y adenopatías cervicales. La biopsia cutánea demostró epidermis conservada y en dermis infiltrado linfocitario con emperipolesis. La tinción con S-100 fue positiva. Se realizó el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:23-26).

**Palabras clave:** *histiocitosis sinusal, linfadenopatía masiva, enfermedad de Rosai-Dorfman, emperipolesis.*

### Abstract

Rosai-Dorfman disease is a histiocytic disease, probably a reactional form, with ganglionic and/or visceral involvement. We present a 24-year old man with multiple erythematous papules and acneiform lesions on his forehead and face, mildly pruritic, and cervical lymphadenopathy. A skin biopsy showed dermal infiltrate of histiocytes with emperipolesis. Histiocytes stained positively with S-100. He was diagnosed with Rosai-Dorfman disease (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:23-26).

**Key words:** *sinus histiocytosis, massive lymphadenopathy, Rosai-Dorfman disease, emperipolesis.*

**Fecha de recepción:** 22/7/2009 | **Fecha de aprobación:** 19/10/2009

1. Profesor Titular Consulto de Dermatología. Universidad de Buenos Aires. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional "Alejandro Posadas".
2. Médica becaria de tercer año, Servicio de Dermatología, Hospital Nacional "Alejandro Posadas".
3. Médica dermatóloga.
4. Profesor Titular Consulto de Patología.

### Correspondencia

Dr. Hugo N. Cabrera. E-mail: hugocabrera20@yahoo.com

### Caso clínico

Varón de 24 años, sin antecedentes, consultó por un cuadro de 8 meses de evolución caracterizado por la presencia de lesiones acneiformes localizadas inicialmente en cuero cabelludo y que luego se extendieron a la cara. Se observaban pápulas y pústulas, eritematosas y excoriadas en su vértice, de entre 0,3 a 0,5 cm de diámetro, algunas aisladas y otras dispuestas de a pares, levemente pruriginosas. Se acompañaban de adenopatías cervicales y retroauriculares izquierdas, levemente dolorosas. Los exámenes de laboratorio fueron normales.

Se realizó biopsia y estudio histopatológico de una lesión cutánea. La tinción con hematoxilina eosina demostró epidermis conservada y, en dermis, un infiltrado linfocitario moderado. Se destaca la presencia de histiocitos que han fagocitado varios linfocitos, es decir emperipolesis. La tinción con S-100 fue positiva.

Se realizó el diagnóstico de histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman. Las lesiones resolvieron de forma espontánea a los 6 meses.

### Comentario

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSLM) es una alteración histiocítica proliferativa poco común. Fue descrita por primera vez en 1965 por Destombes,<sup>1</sup> pero recono-

cida como una entidad clínico patológica distintiva por Rosai y Dorfman en 1969.<sup>2</sup> Actualmente, la enfermedad es conocida por su designación epónima de *enfermedad de Rosai-Dorfman*.

Es una enfermedad relativamente rara, de distribución mundial. Afecta principalmente a hombres y en el 80% de los casos se produce en la primera o segunda década de la vida. Ocasionalmente se describen casos familiares.<sup>3</sup>

La manifestación clínica característica es la presencia de linfadenopatía cervical masiva, generalmente bilateral e indolora. En el 80% también hay compromiso de ganglios linfáticos axilares, inguinales y mediastinales. La fiebre es un síntoma frecuente. La enfermedad extraganglionar se produce en más del 40% de los pacientes y la piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia.

Las lesiones cutáneas son usualmente múltiples y clínicamente inespecíficas. Se presentan como pápulas, nódulos o placas eritematosas o xantomatoides, y con menor frecuencia como pústulas o lesiones acneiformes. Se localizan en cualquier parte del cuerpo, habitualmente en región cefálica y parte proximal del tronco.

Se describe una variedad clínica distintiva que es la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Aquí la piel es el único órgano comprometido. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1978<sup>4</sup> y afecta principalmente a mujeres, con edad promedio de aparición de 40 años.

Otros órganos que pueden afectarse son: órbitas, párpados, tracto respiratorio superior, glándulas salivales mayores, hueso, piel, tracto digestivo, genitourinario y sistema nervioso central. En el laboratorio puede hallarse anemia y leucocitosis. El 90% de los pacientes presenta aumento de la velocidad de eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia policlonal. Con menor frecuencia se detectan anticuerpos antinucleares. Aproximadamente el 13% de los pacientes tiene alteraciones autoinmunes.<sup>5</sup> El hallazgo más frecuente es la anemia hemolítica autoinmune, fatal en algunos casos.

Otras asociaciones son poliartalgias, artritis reumatoidea, glomerulonefritis, asma y diabetes mellitus. Algunos autores sugieren asociación con enfermedades malignas, fundamentalmente hematológicas. Sin embargo, esa relación no está aclarada aún.

La HSLM tiene habitualmente un curso crónico y un comportamiento benigno, con tendencia a la regresión espontánea en la mayoría de los casos. Algunos pacientes evolucionan con períodos de exacerbación y remisión por años. Puede ocurrir persistencia de linfadenopatías o progresión hacia una enfermedad sistémica. Aquellos pacientes con altera-



**Foto 1.** Pápulas eritematosas, de tipo acneiformes, localizadas en mejilla izquierda.



**Foto 2.** Folliculitis de cuero cabelludo.

ciones inmunológicas son los que tienen peor pronóstico. La afectación ganglionar diseminada, hepática, renal o del tracto respiratorio inferior también predice un pronóstico desfavorable.

La histopatología es característica. Los senos de los ganglios linfáticos están dilatados y contienen neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Los histiocitos muestran núcleos grandes, vesiculados o redondeados, con membranas nucleares bien definidas y un único nucléolo prominente. El citoplasma es abundante, espumoso y eosinófilo. El dato patognomónico de la HSLM es la emperipolesis, es decir, la fagocitosis de linfocitos y células plasmáticas intactas por parte de los histiocitos.<sup>6</sup> Las lesiones cutáneas muestran un denso infiltrado dérmico de histiocitos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. La emperipolesis es un hallazgo constante. En otras regiones extraganglionares, los hallazgos histológicos son similares y se observan mayor fibrosis y menor emperipolesis.



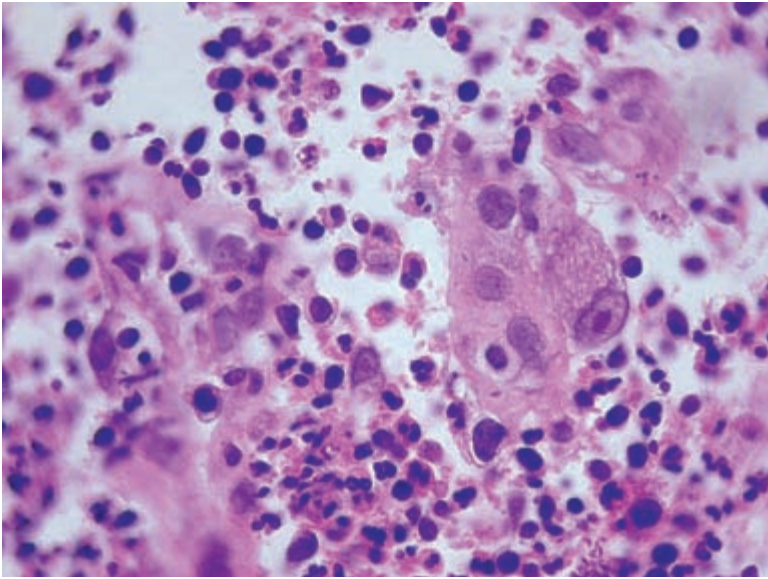


Foto 3. Infiltrado inflamatorio linfohistiocitario en dermis con emperipolesis (H-E 400X).

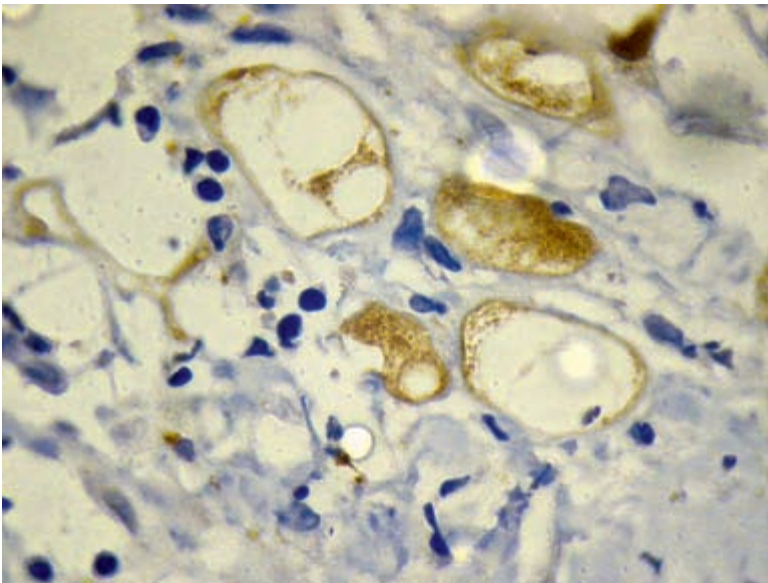


Foto 4. Inmunohistoquímica con S-100: positiva para histiocitos.

Los histiocitos se tiñen positivamente para S-100, que es el marcador más útil. A su vez, expresan marcadores clásicos para monocitos/macrófagos: CD68, CD11c, CD14, CD15; marcadores de actividad lisosomal: lisosima y alfa 1 antitripsina; marcadores de activación inmune: receptor de IL-2 y marcadores asociados a fagocitosis: CD64. Son negativos para CD1a y no contienen gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica. Tampoco expresan CD21, CD23 o CD35, marcadores de diferenciación dendrítica.

La etiología es desconocida. Inicialmente se sospechó que la causa era una respuesta anormal de los histiocitos frente a estímulos infecciosos. Varios autores postularon una patogenia viral. En un estudio que utilizó hibridación *in situ* en los ganglios linfáticos se demostró un resultado positivo para secuencias genómicas de HHV-6 en 7 de 9 pacientes.<sup>7</sup> Sin embargo, el HHV-6 se encuentra en muchos procesos reactivos e infecciosos del

CUADRO 1. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN

Diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas	Diagnósticos diferenciales de la linfadenopatía masiva
Sarcoidosis	Linfoma de Hodgkin
Xantogranuloma juvenil	Linfoma no Hodgkin
Xantoma	Leucemia linfóide crónica
Reticulohistiocitosis	Metástasis
Histiocitosis eruptiva generalizada	Enfermedad de Kikuchi
Acné	
Procesos infecciosos	

tejido linfático, por lo que aún su papel en la HSLM no está aclarado.

Como la HSLM tiene habitualmente un curso crónico y benigno, con tendencia a la involución espontánea, no sería necesario realizar tratamiento, a menos que el paciente lo requiera por fines cosméticos o en casos de enfermedad progresiva o con compromiso de algún órgano vital.<sup>8</sup>

Se describen múltiples opciones terapéuticas, pero hasta el momento ninguna específica. Se observó buena respuesta con radioterapia, crioterapia, corticoides tópicos y sistémicos, isotretinoína y talidomida. Si el cuadro se asocia a fiebre alta y es muy sintomático, se sugiere instaurar terapia con esteroides sistémicos. Si hay compromiso de algún órgano vital, se puede realizar cirugía, terapia radiante o ambas. En casos de HSLM severa, progresiva y extranodal, se puede iniciar tratamiento con metotrexato, interferón, alcaloides de la vinca, corticoides y vinblastina. También se describe buena respuesta con rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD20. Recientemente se informó un caso de HSLM tratado con imatinib que obtuvo remisión completa de la enfermedad;<sup>9</sup> sin embargo, se intentó imatinib como terapéutica en un paciente con enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, pero no se obtuvo respuesta.<sup>10</sup> Aún se necesitan más datos para evaluar la eficacia de estos agentes terapéuticos.

## Conclusión

La HSLM o enfermedad de Rosai-Dorfman es una entidad poco frecuente, quizás subdiagnosticada. Las lesiones cutáneas son inespecíficas y plantean múltiples diagnósticos diferenciales (**Cuadro 1**). Su evolución es variable, desde un curso autolimitado a una evolución fatal. Un 13% de los pacientes tiene alteraciones autoinmunes. La enfermedad ganglionar diseminada, la afectación pulmonar, renal o hepática implican un pronóstico desfavorable. No hay consenso aún sobre un tratamiento específico.

## Referencias

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;58:1035-1039.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87:63-70.
3. Brenn T, Calonje E, Granter SR, Grayson W, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease is a distinct clinical entity. *Am J Dermatopathol* 2002;24:385-391.
4. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, et al. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978;114:191.
5. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer* 1984;54:1834-1840.
6. Chu P, Leboit PE. Histological features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): study of cases both with and without systemic involvement. *J Cutan Pathol* 1992;19:201-206.
7. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, et al. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *J Infect Dis* 1992;166:291-295.
8. Coras B, Michel S, Landthaler M, et al. Rosai Dorfman disease with cutaneous manifestations. *Eur J Dermatol* 2006;16:293-296.
9. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol* 2007;143:736-740.
10. Gebhardt C, Averbeck M, Paasch U, et al. A case of cutaneous Rosai-Dorfman disease refractory to imatinib therapy. *Arch Dermatol* 2009;145:571-574.



### Cigarrillo y piel.

Los efectos nocivos comprobados del hábito de fumar son retardo en la curación de heridas, arrugas (cara de fumador), severidad de psoriasis, pustulosis palmoplantar, hidradenitis supurativa, alopecia androgenética, lupus eritematoso sistémico, dermatitis solar polimorfa; lesiones orales (melanosis, leucoqueratosis del paladar o de lengua, periodontitis, leucoplasia), carcinoma anogenital.

Existe controversia sobre carcinomas basocelular y espinocelular, melanoma y queratoacantoma.

Efectos protectores en enfermedad de Behçet, pénfigo vulgar y piodema gangrenoso.

*Metelitsa AI, Lauzon GJ. Clin Dermatol 2010;28:384-390.*

**AW**

### Vitiligo segmentario y no segmentario.

Estudio de 114 niños con vitiligo. 22% con vitiligo segmentario y 78% con no segmentario. En este último, hay mayor número de lesiones y de superficie corporal afectada, frecuente fenómeno de Koëbner, tendencia a mayor progresión, halo pigmentario perilesional y asociación con tiroideopatías

*Mazereeuw-Hautrier J, et al. J Am Acad Dermatol 2010;62:945-949.*

**AW**

### Psoriasis y tuberculosis

El tratamiento con anti TFF alfa puede reactivar una TBC latente. Este estudio es el primero –al decir de sus autores– en señalar la frecuencia (20%) de TBC latente en pacientes con psoriasis. Para detectarla, la prueba con tuberculina tiene baja sensibilidad y especificidad. Para detectar TBC latente, entonces, ha demostrado ser más específico y sensible el uso de *interferon gamma release assay* (IGRA).

*Laffitte E. Br J Dermatol 2009;16:797-800.*

**LMdeF**