



Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman) tratada con metotrexate

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) treated with metotrexate

Juan A. Caverro-Guardamino^{1,2}, Tania Y. Torres-Ríos^{1,2}

RESUMEN

La enfermedad de Rosai-Dorfman con afección cutánea no tiene lesiones clínicamente características, y el diagnóstico se establece mediante estudio histológico e inmuno-histoquímico de la biopsia cutánea. Se presenta el caso de un paciente varón de 62 años ingresado por Emergencia, con signos de obstrucción traqueal, y una historia de 2 años de lesiones cutáneas asintomáticas en tronco y extremidades. Los estudios de imagen informaron de compromiso ganglionar en cuello, tórax, axilas e ingles. El estudio histológico, tanto de piel como de ganglio linfático, revela el fenómeno de emperipolesis; el estudio inmuno-histoquímico es compatible con enfermedad de Rosai-Dorfman. Se indica tratamiento con metotrexate a dosis 7.5 a 15 mg/semana, obteniéndose remisión clínica e imagenológica. Se comenta sobre el curso variable y la falta de un tratamiento estandarizado de esta entidad.

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

Dermatol Peru 2018; 28 (4): 228-231

ABSTRACT

Rosai-Dorfman disease with cutaneous involvement does not have clinically characteristic lesions, and the diagnosis is established by histological and immunohistochemical study of the skin biopsy. We present the case of a 62-year-old male patient admitted for Emergency, with signs of tracheal obstruction, and a record of two years of asymptomatic skin lesions on the trunk and extremities. Imaging studies report lymph node involvement in the neck, chest, armpits and groin. The histological study, both skin and lymph node, reveals the phenomenon of emperipolesis; the immunohistochemical study is compatible with Rosai-Dorfman disease. Treatment with methotrexate is indicated at doses of 7.5 to 15 mg/week, obtaining clinical and imaging remission. We comment on the variable course and the lack of a standardized treatment of this entity.

KEY WORDS: Rosai-Dorfman disease, sinus histiocytosis, methotrexate.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, descrita por Rosai y Dorfman, es una entidad caracterizada por proliferación histiocitaria, de naturaleza benigna, que en ocasiones, puede simular clínicamente un proceso maligno.¹ Actualmente, se considera más adecuado denominar esta entidad como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), habida cuenta que se han descrito casos con compromiso extra-ganglionar,² e incluso pacientes con afección cutánea, sin linfadenopatía.^{3,4} En el caso de compromiso cutáneo, las lesiones no son clínicamente características, y ameritan un amplio diagnóstico diferencial; la única forma de establecer el diagnóstico de esta enfermedad es mediante la biopsia cutánea, para estudio histológico, en el cual, además de la proliferación histiocítica, es característico (aunque no patognomónico) el fenómeno de citofagocitosis o emperipolesis (grandes histiocitos englobando linfocitos y plasmocitos enteros), y el estudio inmuno-histoquímico, el cual muestra positividad para los marcadores S-100 y CD68, y negatividad para CD1a.⁵

1. Médico Cirujano, especialista en Dermatología.

2. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

CASO CLÍNICO

El paciente fue presentado en la Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos 2015, como mini-caso, por Torres y colaboradores.⁶ Se trata de un varón de 62 años de edad, nacido en Ica, procedente de Lima, de ocupación obrero textil, hospitalizado en agosto de 2014 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, con una historia de 2 años de lesiones asintomáticas en piel de tronco y miembros. Desde 1 año antes de la dermatosis, presentó lesiones tumorales, inguinales al inicio, luego cervicales y axilares, indoloras, de curso progresivo. Es ingresado al Servicio de Otorrinolaringología con signos de obstrucción traqueal, disfonía y diagnóstico de tumor nasal de causa a determinar. Se realizó interconsulta al Servicio de Dermatología por las lesiones cutáneas, objetivándose pápulas, placas y nódulos en tronco y miembros, de límites precisos, eritemato-brunos, infiltradas, no dolorosas (figura 1). En el examen general se evidenciaron múltiples adenopatías axilares, cervicales e inguinales, de aproximadamente 3



Figura 1. Lesiones troncales.

x 2 cm, y tumoración nasal dependiente del septum. Se realizaron estudios por imágenes: Tomografía (TAC) de senos paranasales, cara y cuello informa polisinusitis, poliposis facial y nasofaríngea, poliadenopatías cervicales (a considerar proceso linfoproliferativo) y engrosamiento mural laríngeo de aspecto inflamatorio; Tomografía espiral multicorte de cuello informa marcado engrosamiento de mucosa en región subglótica, con extensión a tráquea proximal, y engrosamiento de mucosa nasal y orofaríngea con compromiso de anillo de Waldeyer, asociado a múltiples adenopatías cervicales y parotídeas en tamaño y rango patológico correspondiente a diagnóstico de proceso linfoproliferativo; TAC torácica informa pulmones normales, microadenia mediastinal y poliadenia axilar bilateral, a considerar proceso linfoproliferativo. Una laringoscopia informa lesión subglótica de aspecto granulomatoso, que deja aproximadamente 5-10% de luz. La broncofibroscopia describe tumoración subglótica que se extiende a $\frac{1}{3}$ inferior de la tráquea. El estudio histopatológico cutáneo informó células histiocitoides en dermis superficial y profunda, algunas con emperipolesis y otras bi o tri-nucleadas, con escasos linfocitos y eosinófilos (figura 2A), CD68(+), S100(+), compatible con ERD; las biopsias de ganglio cervical y de tumor nasal son informadas como compatibles con ERD, observándose intensa emperipolesis (figura 2B), con S100(++), CD68(++), Melan A(-) y HMB45(-). Un aspirado de médula ósea no evidenció infiltración linfomatosa. Análisis de laboratorio: el estudio hematológico reveló anemia ferropénica (Hb 9.6 gm%, hierro sérico 20.7 μ g/dl y constantes corpusculares disminuidas), trombocitosis (plaquetas 636.000/mm³) y velocidad de sedimentación globular 103 mm/h; el estudio bioquímico muestra glicemia, úrea, creatinina y perfil hepático normales, con perfil lipídico alterado (triglicéridos 428 mg%, colesterol 238 mg%); la serología para Ac VIH es negativa.

El paciente fue sometido a traqueotomía profiláctica en octubre de 2014 y se inició metotrexate 7.5 mg/semana, vía oral, en mayo de 2015, incrementándose 2 meses después a 15 mg/semana, vía oral. Se indicó, además, como adyuvantes, ácido fólico y ranitidina. Hacia enero de 2016 había recibido metotrexate 285 mg como dosis acumulada, observándose placas brunas con centro blanquecino, algunas anetodérmicas y otras infiltradas (figura 3); se indicó biopsia cutánea de una lesión infiltrada, que es informada como histiocitosis compatible con enfermedad de Rosai Dorfman, CD68(+), CD45(-), vimentina(+). En vista de la mejoría parcial, y no haber alteración en el perfil hepático y en el hemático (salvo trombocitosis, calificada como reactiva por el Servicio de Hematología), se decidió

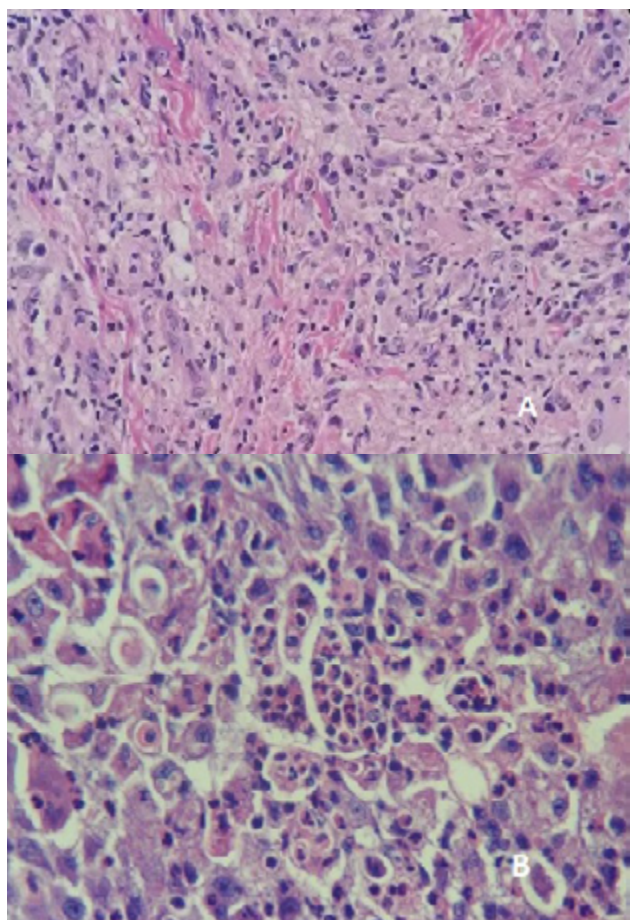


Figura 2. Emperipolesis A: en biopsia cutánea. B: en biopsia de ganglio.

continuar con metotrexate a la dosis señalada. Se observó un paulatino incremento de lesiones en fase anetodérmica (figura 4). En noviembre de 2016 una TAC informó: no se definen adenopatías cervicales, cánula de traqueotomía



Figura 4. Lesiones con signos de anetodermia secundaria.

permeable, ganglio a nivel axilar anterior derecho, múltiples adenopatías axilares bilaterales, pulmones normales, quiste hepático simple. Hacia junio de 2017, con una dosis total de 1.425 mg, y lesiones cutáneas anetodérmicas en su totalidad, se suspende metotrexate. Paulatinamente, en los meses siguientes, se comienza a observar, nuevamente, induración en las lesiones previamente anetodérmicas; por este motivo, y tomando en cuenta la dislipidemia (que desaconseja el uso de retinoide sistémico), se reinicia el tratamiento con metotrexate 15 mg/semana, vía oral, con remisión progresiva de las lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

La ERD fue descrita inicialmente en ganglios linfáticos cervicales, reportándose posteriormente casos con lesiones cutáneas y aun, con compromiso cutáneo exclusivo.^{3,4} La naturaleza benigna de las células histiocitarias en ERD, no excluye un curso potencialmente letal, reportado en un 10% de pacientes,⁷ como en el caso que presentamos, en que la estenosis subglótica, causada por la proliferación

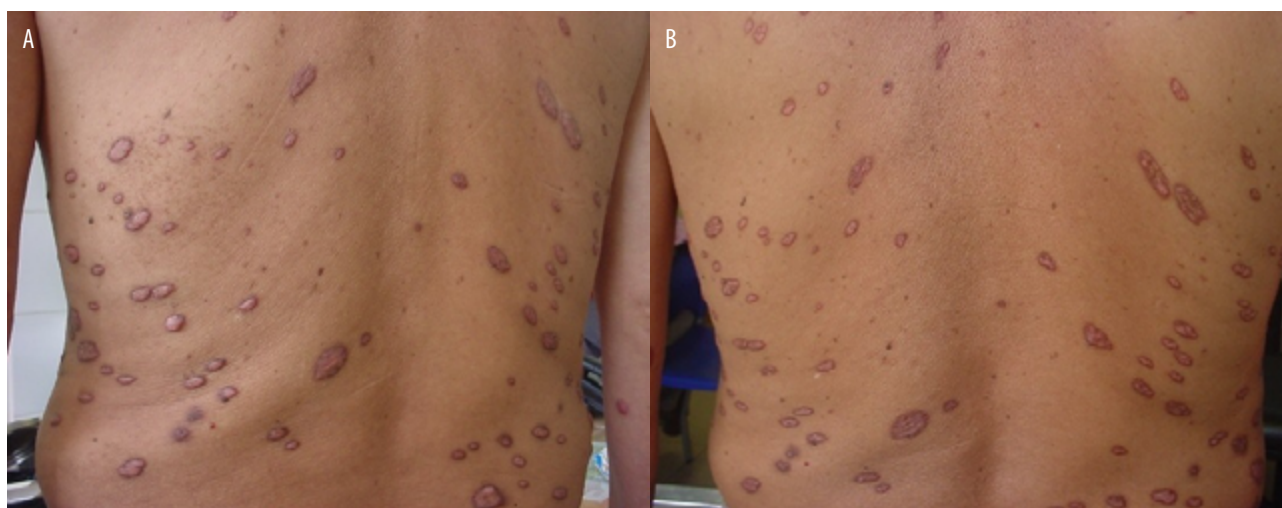


Figura 3. A: inicio de tratamiento con metotrexate. B: luego de 1 año de tratamiento.

a nivel cervical, obligó a la realización de traqueotomía profiláctica. Se refiere, en revisiones bibliográficas, la remisión espontánea de las lesiones cutáneas, lo que no fue el caso del paciente que presentamos. Las alternativas terapéuticas son múltiples en ERD, reflejando la inexistencia de un modelo estandarizado de tratamiento. En el caso del paciente que presentamos, dado el compromiso extenso en piel, era mandatorio un esquema de tratamiento sistémico. El uso de esteroide sistémico fue descartado, por sus conocidos efectos colaterales; el retinoide sistémico, de igual manera, en vista de la dislipidemia presente en el paciente. Por lo anterior, se optó por metotrexate, inmunosupresor usado en otros casos de ERD.⁸ La respuesta fue favorable, mostrando, luego de 24 meses, una respuesta casi completa en las lesiones cutáneas, y remisión importante del compromiso ganglionar (evidenciado en la TAC). Clínicamente, las lesiones en remisión mostraban una apariencia anetodérmica. Los casos reportados en que se usó metotrexate, mayormente han sido en forma combinada con esteroide sistémico y/o citotóxicos, como vinblastina o mercaptopurina, con variada respuesta.⁸ Hay casos con afectación sistémica que responden a metotrexate, pero también otros, con afectación exclusivamente cutánea, y lesiones muy similares a nuestro paciente, en los cuales se ha reportado fracaso terapéutico con metotrexate solo.⁹ Debido a esto, se ha planteado la posibilidad que la enfermedad de ERD cutánea y ERD sistémica no sean variantes de la misma enfermedad, sino 2 entidades clínicas diferentes. Por otro lado, es frecuente que el compromiso ganglionar sea mayormente concentrado en las regiones de cabeza y cuello¹⁰ como en el paciente que presentamos.

En conclusión, la ERD es una entidad caracterizada por una proliferación histiocitaria de naturaleza benigna, con lesiones cutáneas no específicas, y cuyas manifestaciones extra-cutáneas, eventualmente, pueden tener un curso letal, siendo su origen aún no esclarecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. *Cancer*. 1972; 30:1174-88.
2. Goodman WT, Barrett TL. Histiocytoses. En: *Dermatology* (Volumen 2) de Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. London: Mosby, 2003, pp. 1441-3.
3. Prolo C, Minaudo C, Martínez del Sel J, Marini M, Alevatto MA et al. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea pura: a propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2014; 64(2):61-5.
4. Quispetira J, Moisés C, Paredes A, Sánchez G, Pacheco M et al. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: reporte de caso y revisión de la literatura. *Folia Dermatol Peru*. 2009; 20(2):91-4.
5. Abulafia J, Vignale RA, Macedo N, Piñeyro MI. Histiocitosis sinusal cutánea (Enfermedad de Rosai Dorfman). *Arch Argent Dermatol*. 2014; 55:137-49.
6. Torres TY, Caverro JA, Torres LD, Arenas JL, Chang JA. Enfermedad de Rosai-Dorfman. En: Programa Oficial de XXXIII Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos; 1-4 mayo 2015, Lima, Perú, p. 55.
7. Jabali Y, Smrcka V, Pradna J. Rosai-Dorfman Disease: succesful long-term results by combination chemotherapy with prednisone, 6-mercaptopurine, methotrexate and vinblastine: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2005; 13:285-9.
8. Nasser E, Belisle A, Funaro D. Rosai-Dorfman Disease Treated with Methotrexate and Low-Dose Prednisone: Case Report and Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16:281-5.
9. Gebhardt C, Averbeck N, Paasch U, Ugurel S, Kurzen H, Stumpp P, Simon JC, Treudler R. A Case of Cutaneous Rosai-Dorfman Disease Refractory to Imatinib Therapy. *Arch Dermatol*. 2009; 145:571-4.
10. Mc Alister WH, Dehner LP. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Pediatr Radiol*. 1990; 20:425-32.

Correspondencia: Dr. Juan Caverro Guardamino
E-mail: jacaverog@yahoo.com.ar

Recibido: 16-10-18
Aceptado: 24-10-18



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA