

Enfermedad de Rosai-Dorfman, limitada a la piel. Informe de cuatro casos

Carlos Ortiz-Hidalgo,^{***} Teresa C. Cuesta-Mejías,^{*,***} Concepción Ochoa-Ochoa,^{***}
Alfonso Valenzuela-Espinosa,^{****} Sonia Toussaint-Caire,^{*****}

Recepción versión modificada 28 de enero del 2002; aceptación 7 de febrero del 2002

Resumen

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSLM) o Enfermedad de Rosai-Dorfman, cursa con afección ganglionar cervical bilateral indolora, fiebre y alteraciones hematológicas diversas. La piel es el sitio extraganglionar más frecuentemente involucrado. Describimos cuatro casos de HSLM, limitada a la piel y enfatizamos su posible confusión con otras dermatosis. Se revisó el aspecto clínico-morfológico-inmunohistoquímico de las lesiones en cuatro pacientes con HSLM cutánea, diagnosticados, tres de ellos en el Hospital ABC de la Ciudad de México y uno en el Hospital "Hnos. Ameijeiras" en Ciudad Habana, Cuba. Tres hombres y una mujer, de 48, 35, 42 y 55 años de edad respectivamente, mostraron nódulos, pápulas o placas asintomáticas en tronco, extremidades y cara, de evolución crónica. Las biopsias cutáneas revelaron infiltrado linfoplasmocitario y macrófagos espumosos, estos últimos con emperipolesis prominente e inmunomarcación intensa con S-100 y CD68. Los cuatro casos presentados mostraron un trastorno proliferativo histiocítico, benigno, correspondiente con la HSLM cutánea. La emperipolesis sugirió el diagnóstico. La inmunohistoquímica destacó positividad para proteína S-100 en los macrófagos. Las manifestaciones cutáneas de la HSLM son fácilmente reconocidas si están integradas al cuadro clásico, pero su presentación puramente cutánea puede confundirse con otras dermatosis.

Palabras clave: Piel, enfermedad de Rosai-Dorfman.

Summary

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML), or Rosai-Dorfman Disease, presents with bilateral painless cervical adenomegaly, fever, and several hematologic abnormalities. Skin is the extranodal site most frequently affected. We described four additional cases of SHML limited to the skin, emphasizing possible confusion with other dermatoses. Clinical, morphologic, and immunohistochemical aspects of four patients with cutaneous SHML, three diagnosed in the ABC Medical Center in Mexico City and the other at the Hermanos Ameijeiras Hospital of Havana, Cuba, are reviewed. Three males and one female, 48, 35, 42, and 55 years of age, presented with chronic asymptomatic dermal nodules, papules, or plaques on trunk, extremities, and face. Skin biopsies showed dense infiltrates of foamy histiocytes, lymphocytes, and plasma cells; histiocytes presented with prominent emperipolesis and intense S100 and CD68 immunostain. The four cases reported here had histiocytic benign proliferative disorder corresponding with cutaneous SHML: Emperipolesis suggested the diagnosis. Immunohistochemistry demonstrated positivity for S100 protein in macrophages. Cutaneous lesions of SHML are easily recognized when they are found in the classical clinical picture, but as purely skin disease could be confused with other dermatoses.

Key words: Skin, Rosai-Dorfman disease.

* Departamento de Patología Quirúrgica. A.B.C. Medical Center. México D.F., México.

** Departamento de Histología. Universidad Panamericana. México D. F., México.

*** Departamento de Anatomía Patológica. HCQ "Hnos. Ameijeiras", C. Habana. Cuba.

**** Departamento de Patología. Hospital General de Tijuana de la SS. Tijuana. México.

***** Departamento de Dermatología. Hospital Gral. "Dr. Manuel Gea González" SS. México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. The American British Cowdray Medical Center. Calle Sur 132. No.116, Col. Las Américas. Del. Álvaro Obregón 01120. Tel/Fax(525)230-81-71 e-mail: cortiz@abchospital.com

Introducción

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (HSL) fue individualizada como entidad en 1969, por Rosai y Dorfman.¹ En su forma clásica el cuadro clínico es de adenomegalia cervical bilateral indolora. Suele asociarse con fiebre y alteraciones hematológicas tales como leucocitosis, eritrosedimentación acelerada e hiperglobulinemia policlonal.¹⁻³ No existe predominio racial, pero sí del sexo masculino, y aunque el rango de edades afectadas es muy amplio, la mayoría de los casos se presentan en las dos primeras décadas de la vida. Inicialmente fue considerada como un proceso únicamente ganglionar, pero posteriormente se identificaron lesiones semejantes, en vísceras diversas y la piel. La piel constituye el sitio extraganglionar más frecuentemente afectado.¹⁻⁸ En un informe publicado recientemente se ha referido localización hipofisaria⁹ y se conoce también su presentación como nódulo mamario recurrente.¹⁰ En este informe describimos cuatro casos de Enfermedad de Rosai-Dorfman únicamente cutánea, y enfocamos la atención en su posible confusión con otras enfermedades en la piel.

Pacientes y métodos

La muestra fue integrada por cuatro pacientes con HSLM cuyas lesiones se encontraron limitadas a la piel. Los casos proceden del Hospital "Hermanos Ameijeiras", en Ciudad de la Habana, Cuba; del Hospital "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad de México; y del "Hospital General de Tijuana", en Baja California, México.

Caso 1

Hombre de 48 años de edad con antecedentes de salud. Trabajador de una granja avícola, que refirió manipular plaguicidas directamente. La primera de sus lesiones apareció en el antebrazo derecho y el paciente la relacionó con la picadura de un pollo acontecida cuatro meses antes. La lesión inicial evolucionó durante dos meses y se transformó de pápula a nódulo y finalmente a tumor, con un diámetro de 2,6 cm. Durante este tiempo aparecieron nuevas lesiones hasta completar un número de ocho distribuidas en tronco y cara, de aproximadamente 1 cm de diámetro mayor y consistencia duroelástica. La piel por encima de las lesiones no mostró alteración.

El paciente se ha mantenido sin síntomas acompañantes, con óptimo estado general. Los estudios de laboratorio detectaron como única alteración hipergammaglobulinemia policlonal, ligera. La lesión cutánea más antigua y de mayor dimensión fue biopsiada y remitida para consulta al Centro de Referencia de Anatomía

Patológica del Hospital "Hermanos Ameijeiras", en Ciudad Habana, Cuba, con el diagnóstico histopatológico presuntivo de proceso granulomatoso reactivo, secundario a picadura. Después fueron extirpadas las lesiones faciales, por razones estéticas.

Caso 2

Mujer de 42 años de edad, ocupación: peluquera estilista. Consultó por lesiones cutáneas múltiples, de aparición progresiva durante los últimos 22 meses, localizadas en tronco y ambos miembros inferiores. En la inspección se observaron placas de aspecto infiltrado, duras a la palpación, la mayor de 6.5 cm de diámetro localizada en el muslo derecho, las otras menores de 1 cm. No refirió síntomas acompañantes. Los exámenes de laboratorio no mostraron alteraciones. Se le realizó biopsia a la lesión del muslo, y se sugirió como posibilidad diagnóstica linfoma cutáneo, linfocitoma o paniculitis lúpica. La muestra fue remitida al Centro Médico ABC, de la Ciudad de México en calidad de consulta y para estudio inmunohistoquímico.

Caso 3

Hombre de 35 años. No se precisó ocupación. Acudió por lesiones diseminadas en la piel de la cara, tronco (cara anterior) y abdomen, así como lesiones aisladas en ambas piernas. En la inspección las lesiones mostraron aspecto infiltrado, consistencia firme y la piel suprayacente resultó eritematosa. No refirió prurito, dolor u otro síntoma acompañante. Su estado general era bueno. Según refirió el paciente las lesiones aparecieron progresivamente, desde hace un año, con involución espontánea de algunas, y aparición subsecuente de nuevas lesiones. No precisó el sitio de aparición de la primera lesión. Recibió tratamiento con corticoides por vía oral (no especificó la dosis), mejoró pero las lesiones no desaparecieron totalmente. Se le realizó biopsia de lesión facial. El material fue remitido para estudio histopatológico con la sugerencia clínica de lupus eritematoso, enfermedad granulomatosa de etiología infecciosa o histiocitosis. Se envió al Centro Médico ABC para consulta y caracterización inmunohistoquímica con el diagnóstico histopatológico probable de HSLM.

Caso 4

Hombre de 55 años, agricultor. Consultó por lesiones en pabellones auriculares (Figura 1), tetilla izquierda, espal-

da (Figura 2) y muslo derecho (Figura 3), que consistieron en placas y pápulas eritematosas elevadas, así como nódulos de bordes mal definidos. Negó prurito. Las lesiones evolucionaron en el curso de meses (no precisó cuántos), la mayor alcanzó 3 cm de diámetro y fueron autorresolutivas. Clínicamente se valoraron como diagnósticos presuntivos: pseudolinfoma, sarcoma de Kaposi, y angiomas. No se registraron alteraciones hematológicas. La muestra de la biopsia cutánea fue recibida en el Laboratorio de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, para consulta e inmunotipificación.

Los aspectos clínicos de los cuatro casos se resumen en el cuadro I.

Las biopsias fueron procesadas con técnica convencional para observación con microscopía óptica. Sobre cortes en parafina de 5µm se aplicó un panel de anticuerpos consistente en: anti-proteína S100 (1:500/BioGenex), anti-CD68 (1:600/Dako), anti-vimentina (1:500/CellMarque), anti-CD20 (1:200/BioGenex), anti-CD45 (1:300/BioGenex), anti-kappa (1:100/CellMarque), anti-lambda (1:100/CellMarque), con la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa, y el cromógeno diaminobencidina (DAB).



Figura 1. HSLM: lesiones múltiples en pabellón auricular.



Figura 2. HSLM: lesión nodular (3 cm), en espalda.



Figura 3. HSLM: lesiones papulares, eritematosas, diminutas, agrupadas en la región del muslo izquierdo.

Hallazgos histopatológicos

Las lesiones de los cuatro casos fueron muy similares en su aspecto microscópico. Sus elementos constituyentes eran esencialmente los mismos, con discreta variación en su cuantía. Se caracterizaron por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario polimorfo, entremezclado con histiocitos de citoplasma claro, algunos espumosos, con núcleo grande y vesiculoso (Figura 4). La linfocitosis (emperipolesis) se evidenció en todas las muestras (Figura 5). Las lesiones se extendieron por la dermis y tejido celular subcutáneo; sólo en el caso 2 constituyeron un cuadro paniculítico. Se evidenció ligero incremento del tejido dérmico fibroso, que en el caso 1 le confería aspecto multinodular a la lesión.

Los resultados de la inmunohistoquímica se resumen en el cuadro II, destaca una población celular macrofágica citofagocítica teñida intensamente con la proteína S-100 en los cuatro casos (Figura 6).

Cuadro I. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Clínica de los casos presentados

	Edad	Género	Evol.	Lesión	Localización	Tamaño	Lab.	Dx clín.
Caso 1	48 años	M	1año	Pápulas nódulos	Cara, tronco, extremidades sup.	2.6 cm	↑Ig	No precisado
Caso 2	42 años	F	22 m	Placas	Extremidades inf., tronco	6.5 cm	N	Linfoma cutáneo, linfocitoma Paniculitis lúpica
Caso 3	35 años	M	1año	Placas	Cara, tronco, extremidades inf.	2 cm	N	L. E. Granuloma Histiocitosis
Caso 4	55 años	M	Meses	Placas Nódulos Pápulas	Pabellón auricular, tronco, extremidades inf.	3 cm	N	Seudolinfoma Sarcoma de Kaposi Angiomas

Evol: tiempo de evolución / Dx clín: diagnóstico clínico referido / F: femenino / M: masculino / m: meses / sup: superiores / inf: inferiores / ↑Ig: hiperglobulinemia / N: normal / L.E.: Lupus eritematoso.

Cuadro II. Resultados de la inmunohistoquímica en los cuatro casos

Marcador	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
S-100	+	+	+	+
CD68	-	+	+	+
Vimentina	+	+	+	+
CD20	+	+	+	+
CD45	+	+	+	+
Kappa	+	+	+	+
Lambda	+	+	+	+

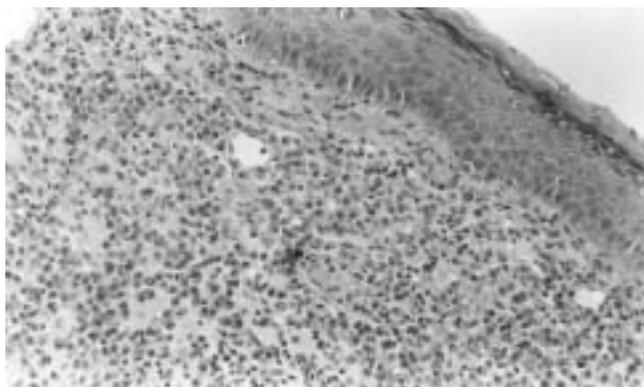


Figura 4. Infiltrado linfoplasmocitario con mezcla de histiocitos de citoplasma claro. H/E x 250.

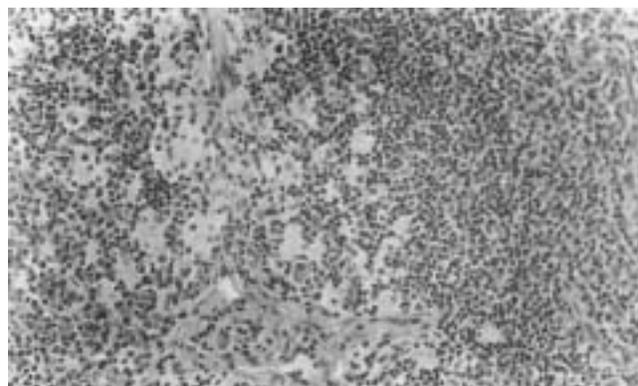


Figura 5. Emperipolesis. H/E x 250.

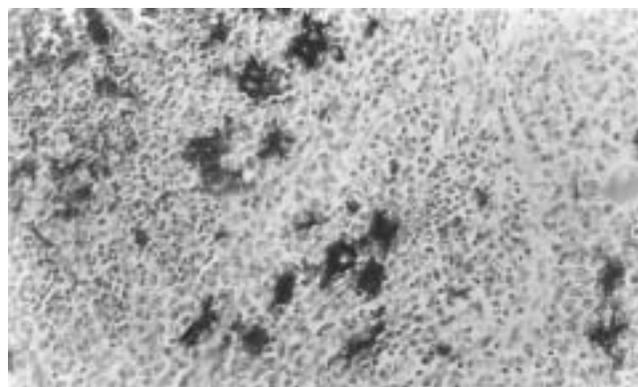


Figura 6. Inmunotinción positiva para S100 en células histiocitarias. Técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa x 250.

Discusión

El aspecto clínico de las lesiones cutáneas de los casos en nuestra serie corresponde con lo descrito clásicamente en la afección dérmica de la enfermedad de Rosai-Dorfman, que consiste en lesiones pápulo-nodulares y

placas asintomáticas.¹¹⁻¹³ Se ha referido además una variante pustular acneiforme,⁶ así como la presencia de eritema,¹⁴ este último presente en los casos 3 y 4. La amplia distribución, aparición progresiva e involución

espontánea se han comentado en casos previamente informados.^{15,16}

En lo relativo al cuadro histopatológico, aunque inespecífico, resulta característica la presencia de emperipolesis^{5,16} y el carácter polimorfo del infiltrado celular, que incluye linfocitos, plasmocitos y neutrófilos ocasionales. La caracterización inmunohistoquímica contribuye a la correcta identificación del proceso al revelar la población de macrófagos reiteradamente positivos para S-100, con inmunomarcación variable para CD1a, y que en la casi totalidad de los casos expresan marcadores panmacrofágicos como el CD68, inmersos en una población mixta de linfocitos "T" y "B", con expresión policlonal de cadenas ligeras kappa y lambda.^{15,17,18}

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que diversos procesos proliferativos histiocitarios de carácter reactivo pueden parecerse al cuadro morfológico de la entidad discutida, entre ellos: reacciones granulomatosas crónicas inespecíficas secundarias a la rotura de quistes epidérmicos, foliculitis profundas, la zona superficial del xantogranuloma necrobiótico con paraproteinemia, algunas micosis y micobacteriosis, particularmente la variante histiocitoide de la lepra. Durante su evolución crónica las lesiones pueden modificarse, haciéndose más xantomatosas y fibrosas, lo que ocasionalmente dificulta un diagnóstico correcto¹⁹

Aún no se conoce la etiología de la HSLM, ni la de su variante cutánea. Existe acuerdo en considerarla como un proceso histiocítico proliferativo benigno. Se han postulado diversos mecanismos patogénicos y agentes etiológicos, pero no se han aclarado definitivamente el o los agentes causales y su modo de acción.

Se ha sugerido una posible naturaleza infecciosa y/o la presencia de algún disturbio inmunológico sutil. Se ha reportado su aparición en un paciente portador del VIH,²⁰ y su asociación con un área cicatrizal resolutive de una lesión por herpes zoster.²¹ Scheel²² reporta el hallazgo de herpes virus humano tipo 6 en un caso, Pérez⁴ comenta la coexistencia de lesiones de HSLM e infección por herpes simplex en una paciente, en la cual la exploración de las lesiones cutáneas propias de HSLM, mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no fue positiva para genoma viral de herpes simplex ni para herpesvirus-6. Tres de los casos en nuestra serie mostraron, por el tipo de labor realizada, exposición a sustancias potencialmente tóxicas; sin embargo, no encontramos evidencias que permitan avalar su posible participación en la génesis del padecimiento.

En el tratamiento de la afección cutánea de la HSLM se ha empleado crioterapia, radioterapia, y esteroides por vía oral o intralesional, con variable efectividad. La persistencia o involución espontánea de las lesiones se ha observado independientemente de la terapéutica empleada.^{5,6,12} El tratamiento de los síntomas si los

hubiera, y el seguimiento clínico evolutivo, se adecuan al curso indolente de la enfermedad, especialmente cuando se limita a la piel. En los cuatro casos que informamos el manejo ha sido expectante y corresponden al concepto de un trastorno proliferativo histiocítico, benigno, idiopático, de carácter reactivo, autolimitado. El diagnóstico histopatológico de la entidad debe ser considerado ante toda dermatosis inflamatoria en la que se identifique infiltrado celular mixto, con presencia de histiocitos espumosos. El hallazgo de emperipolesis es un elemento significativo y orientador cuya ausencia, en un contexto sugestivo de histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, nos obliga a realizar cortes seriados e intentar la tipificación inmunohistoquímica de la población celular.

Las manifestaciones cutáneas de la HSLM son fácilmente reconocidas cuando forman parte del cuadro clásico, pero su presentación como manifestación precedente y en ocasiones única, como en los cuatro casos que nos ocupan, provocan que pueda confundirse con otras dermatosis.

Referencias

1. **Foucar E, Rosai J, Dorfman R.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:19-73.
2. **Rosai J.** Ackerman's surgical pathology. 8th. ed., New York: Mosby; 1996.
3. **Burgdorf WHC.** The Histiocytoses. In: *Lever's histopathology of the skin.* Elder D, Elenitsa SR, Jaworky C, Johnson B, editors. Lippincott-Raven 7^a Ed., Philadelphia, 1997, pp591-615.
4. **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;17:384.
5. **Kang JM, Yang Wi, Kim SM, Lee MG.** Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. *Acta Derm Venereol* 1999;79:363-365.
6. **Ang P, Tan SH, Ong BH.** Cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as pustular and acneiform lesions. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:335-337.
7. **Hafner O, Gerstel C, Bertsch HP, Vakilzadeh F.** Kutane Sinushistiozytose (Rosai-Dorfman-Erkrankung). *Hautarzt* 1998;49:392-396.
8. **Carrington PR, Reed RJ, Sanusi ID, Fowler M.** Extranodal Rosai-Dorfman disease (of the skin). *Int J Dermatol* 1998;37:271-274.
9. **Kelly WF, Bradey N, Scoones D.** Rosai-Dorfman disease presenting as a pituitary tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:133-137.
10. **Wang JS, Hsieh SP, Shih DF, Tseng HH.** Cutaneous Rosai-Dorfman disease manifesting as recurrent breast tumor: a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1997;59:269-273.
11. **Saenz-Santamaría MC, Reed JA, Ochs RL, McNutt NS.** Asymptomatic nodules on the chest. Cutaneous sinus histiocytosis (csh) (cutaneous Rosai-Dorfman disease). *Arch Dermatol* 1997;133:233-236.

12. **Annessi G, Gianetti A.** Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 1996;134:749-753.
13. **Child F J, Fuller LC, Salisbury J, Higgins EM.** Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:40-42.
14. **Huang HY, Yang CL, Chen WJ.** Rosai-Dorfman disease with primary cutaneous manifestations- a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:589-593.
15. **Innocenzi D, Silipo V, Giombini S, Ruco L, Bosman C, Calvieri S.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): case report with nodal and diffuse muco-cutaneous involvement. *J Cutan Pathol* 1998;25:563-567.
16. **Skiljo M, García-Lora E, Tercedor J, Massare E, Esquivias J, García-Mellado V.** Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Dermatology* 1995;191:49-51.
17. **Perrin C, Michiels JF, Lacour JP, Chagnon A, Fuzibet JG.** Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. An immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1993;20:368-374.
18. **Eisen RN, Buckley PJ, Rosai J.** Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990;7:74-82.
19. **Quaglino P, Tomasini C, Novelli M, Colonna S, Bernengo MG.** Immunohistologic findings and adhesion molecule pattern in primary pure cutaneous Rosai-Dorfman disease with antomatous features. *Am J Dermatopathol* 1998;20:393-398.
20. **Perry BP, Gregg CM, Myers S, Lilly S, Mann KP, Prieto V.** Rosai-Dorfman disease (extranodal sinus histiocytosis) in a patient with HIV. *Ear Nose Throat J* 1998;77:855-858.
21. **Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, Ortiz S, Schaller J, Rohwedder A.** Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998;138:161-168.
22. **Scheel MM, Rady PL, Tyring SK, Pandya AG.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: presentation as giant granuloma annulare and detection of human herpesvirus 6. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:643-646.