



Tratamiento exitoso de enfermedad de Rosai-Dorfman con inmunomoduladores y quimioterapia metronómica

Successful treatment of Rosai-Dorfman disease with immunomodulators and metronomic chemotherapy

Rolig A. Aliaga-Chávez¹ , Luis E. Bendezú-Huwasquiche¹ , Diego A. Crisol-Deza^{2,3*} 

¹Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

²Universidad Privada San Juan Bautista, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina. Lima, Perú.

³Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia: dcrisoldeza@gmail.com

Cómo citar este artículo

Aliaga-Chávez RA, Bendezú-Huwasquiche LE, Crisol-Deza DA. Tratamiento exitoso de enfermedad de Rosai-Dorfman con inmunomoduladores y quimioterapia metronómica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(2):e4457. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4457>

Recibido: 4 de Octubre del año 2021
Aprobado: 15 de Marzo del año 2022

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis linfática masiva caracterizada por emperipolesis con inmunohistoquímica positiva para S100 y CD68. Es una entidad clínica rara y de curso benigno más comúnmente presentada en varones.

Objetivo: El propósito de este caso clínico es demostrar el tratamiento exitoso de la enfermedad de Rosai-Dorfman con inmunomoduladores y quimioterapia metronómica.

Presentación del caso: Paciente masculino de 57 años que acude por linfadenopatía cervical bilateral, a quien se le realiza tomografía y biopsia ganglionar con resultados positivos para S100 y CD68 con marcado fenómeno de emperipolesis. Recibió esquema inmunomodulador y quimioterapia metronómica exitosa con remisión de enfermedad.

Conclusiones: Los pacientes diagnosticados con Rosai-Dorfman son muy pocos debido a lo inusual de esta entidad clínica. Es importante mencionar que esta enfermedad es una histiocitosis de células tipo No Langerhans con características de benignidad y buena respuesta al manejo con corticoides y quimioterapia metronómica, terapia instaurada en nuestro paciente con buena evolución.

Palabras claves:

Enfermedad de Rosai-Dorfman,
Histiocitosis de Células no Langerhans, Emperipolesis.

ABSTRACT

Introduction: Rosai-Dorfman disease is a massive lymphocytic histiocytosis characterized by emperipolesis with positive immunohistochemistry for S100 and CD68. It is a rare clinical entity of benign course most commonly presenting in males.

Objective: The purpose of this clinical case is to demonstrate successful treatment of Rosai-Dorfman disease with immunomodulators and metronomic chemotherapy.

Case presentation: A 57-year-old male patient presenting with bilateral cervical lymphadenopathy underwent CT scan and lymph node biopsy with positive results for S100 and CD68 with marked emperipolesis phenomenon. He received immunomodulatory scheme and successful metronomic chemotherapy with disease remission.

Conclusions: Patients diagnosed with Rosai-Dorfman are very few due to the unusual nature of this clinical entity. It is important to mention that this disease is a non-Langerhans cell histiocytosis with benign characteristics and good response to management with corticosteroids and metronomic chemotherapy, therapy established in our patient with good evolution.

Keywords:

Rosai-Dorfman disease,
Histiocytosis, Non-Langerhans-Cell, Emperipolesis.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman (RD) es una entidad clínica también conocida como “histiocitosis con linfadenopatía masiva” que tiene importancia a partir de 1969, año en el que fue descrita por Rosai y Dorfman mediante un reporte de casos.⁽¹⁾ Se clasifica dentro de las enfermedades histiocíticas tipo II, que tienen células no Langerhans.⁽²⁾ La enfermedad de Rosai-Dorfman se considera idiopática, ya que aún no se ha definido qué agente la causa; solo se han encontrado algunos postulados que refieren que se puede dar como consecuencia de una infección o respuesta inmune de algún agente viral, destacando entre ellos al virus del herpes humano 6 (VHV6) y al virus de Epstein Barr (VEB).⁽³⁾

Se trata de una entidad benigna que afecta generalmente a los varones jóvenes, se caracteriza por la autolimitación de la proliferación de estos histiocitos no Langerhans que no solo estarán en el interior de los ganglios linfáticos de la parte cervical (más frecuente), sino también en las zonas extranodales;⁽⁴⁾ pudiéndose situar, en la piel, senos paranasales, los tejidos blandos, el hueso, glándulas salivales, la cavidad oral, los riñones, el tracto respiratorio, la órbita, la mama, el tracto gastrointestinal, las glándulas endocrinas y el sistema nervioso.⁽⁵⁾

Tendrá un inicio insidioso de curso lento con remisiones espontáneas presentando linfadenopatías indoloras acompañada de signos y síntomas como fiebre, pérdida de peso, debilidad, adenomegalias, dificultad para respirar, cefalea y epistaxis.⁽⁶⁾ El diagnóstico definitivo de Rosai-Dorfman se basa en una adecuada evaluación histológica, que enmarca dos aspectos importantes como la identificación de la emperipolesis y el análisis inmunohistoquímico apropiado.

Histológicamente además de presentar la emperipolesis como determinante de esta enfermedad,⁽⁷⁾ también se verán histiocitos con abundante citoplasma eosinófilo pálido, de núcleos redondos con un solo nucléolo prominente. En cuanto a la tinción inmunohistoquímica se considera diagnóstica cuando las células son positivas para la proteína S100 y CD68, y negativa para CD1a esta última nos ayuda a diferenciarla de las células de Langerhans.⁽⁸⁾

El tratamiento no suele ser necesario en la mayoría de los casos, salvo que se comprometan estructuras vitales. Entonces al no existir un régimen terapéutico ideal, hay opciones como cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia e incluso el uso de corticoides.⁽⁹⁾

Presentamos el caso de un paciente masculino de 57 años que acudió al Servicio de Oncohematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), con el **objetivo** de elevar la evidencia de que el manejo con inmunomodulador y quimioterapia metronómica es exitoso.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 57 años que acude al Servicio de Oncohematología del HNAL y presenta adenopatía cervical bilateral de 3 meses de evolución dolorosa a la palpación y que condiciona odinofagia a sólidos en primera instancia y luego parcialmente a líquidos; concomitante a sensación de alza térmica no cuantificada e hiporexia. Al examen físico paciente adelgazado con cuello aumentado de volumen con adenopatías cervicales bilaterales dolorosas a palpación arraigadas a planos profundos poco móviles de consistencia dura sin llegar a ser pétreas (**Fig. 1A**). No se palpan otras adenopatías en región axilar ni inguinal. La tomografía mostró conglomerado de adenopatías cervicales bilaterales que comprimen estructuras anatómicas aledañas (**Fig. 1B y 1C**), de las cuales se tomó biopsia y los cortes histológicos mostraron ganglios linfáticos con sinusoides distendidos por células de aspecto histioide de citoplasma amplio que distorsionan la arquitectura ganglionar con infiltrado linfoplasmocitario asociado (**Fig. 2**).



Fig. 1- A) Adenopatías cervicales; B) Corte transversal con conglomerado ganglionar cervical; C) Corte frontal con conglomerado ganglionar cervical.

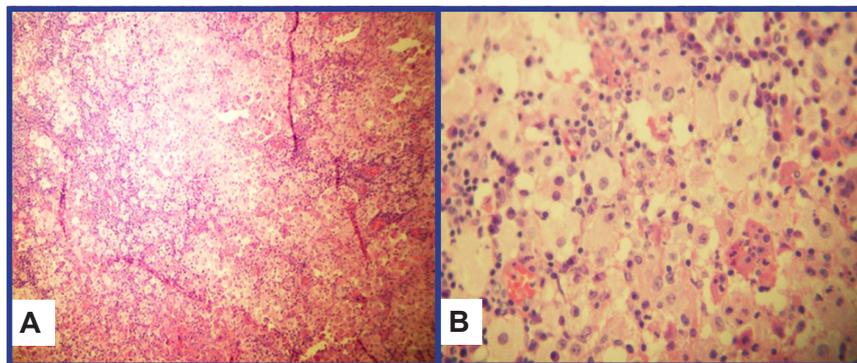


Fig. 2- A) Biopsia de ganglio cervical con Emperipolesis (10X);
B) Emperipolesis (40X)

Dentro de los diagnósticos diferenciales se plantearon síndromes linfoproliferativos como linfomas de células B y T, siendo las pruebas de inmunotinción para ello negativas. La inmunohistoquímica por el contrario fue positiva para pS100 en las células sinusoidales de aspecto histioide, realizando la emperipolesis (**Fig. 3A**). El angioma de células litorales (ACL) es expresado en una subpoblación celular y el CD68 en algunas células (**Fig. 3B**), con lo cual se llegó al diagnóstico de Enfermedad de Rosai-Dorfman y de inmediato se inició tratamiento inmunomodulador y quimioterapia metronómica con el esquema Ciclofosfamida 50 mg. 1 tableta por vía oral C/24h de lunes a viernes por 4 semanas, Prednisona 50 mg. 1 tab. Por vía oral C/24h por 2 semanas, y Talidomida 100 mg. 2 tabletas por vía oral C/24h (noche) por 20 días, con lo cual se logró mejoría sustancial de los síntomas y remisión de linfadenopatías cervicales. El paciente continúa chequeos periódicos por consulta externa sin evidencia de regresión de enfermedad.

Se solicitó consentimiento informado por escrito y se utilizó la ética médica de la confidencialidad del paciente.

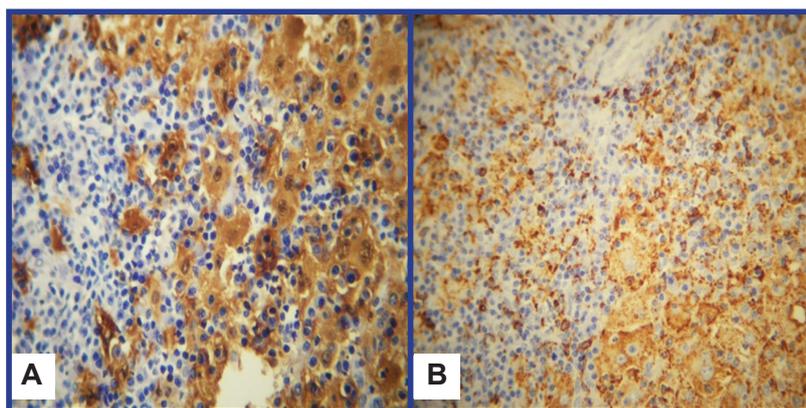


Fig. 3- A) Inmunohistoquímica. S100 positivo. 40X;
B) Inmunohistoquímica CD68 positivo. 40X.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis benigna, proliferativa y rara; que en ciertas ocasiones es confundida con algunas enfermedades malignas como linfomas u otros tumores.⁽¹⁰⁾ Su cuadro clínico es inespecífico; puede presentarse fiebre, faringitis, malestar general, pérdida de peso de duración variable, en 80 a 90 % de los casos hay adenomegalias con predominio cervical bilateral, aunque también pueden estar a nivel axilar e inguinal, o incluso extranodal. Estas adenopatías se caracterizan por ser gigantes, indoloras de consistencia dura y, por lo general, son múltiples, estas serán el signo cardinal para el diagnóstico de esta enfermedad.⁽¹¹⁾ El caso actual presenta las características clínicas descritas en la mayoría de las literaturas médicas que se han dedicado a su estudio, siendo estas menos de 1 000 reportados hasta el momento.⁽¹⁾ En este caso, el paciente presentó como signo principal las adenopatías cervicales bilaterales; sin embargo, a diferencia de la mayoría de los casos que las describen sin dolor, estas adenopatías eran dolorosas a la palpación; tampoco se reportaron otros síntomas, a excepción de la odinofagia. Además, al examen físico el paciente se ve adelgazado, lo cual podría indicar una neoplasia por el tiempo de referencia.⁽¹²⁾ El estudio de imagen que se utilizó fue la tomografía en cuyos resultados mostraron los referidos ganglios a nivel cervical que al comprimir estructuras aledañas originan la odinofagia; no se encontraron otros ganglios afectados y tampoco afección extraganglionar, esta última se presenta en aproximadamente 43 % de los pacientes y puede ubicarse en diferentes regiones (intracraneales, intratorácicas, intrabdominales).⁽¹³⁾ Debido a la presencia de ganglios cervicales, se planteó el diagnóstico diferencial con Linfoma. Sin embargo, la biopsia de ganglios resultó negativa para linfoma de células B y T; y resultó positivo para el marcador pS100 en las células sinusoidales de aspecto histioide realizando la emperipolesis, además de considerar el CD68 positivo al presentarse en algunas células, esto es lo que diferenciará a RD de las células de Langerhans.⁽¹⁴⁾ La mayoría de las revisiones concluye que la principal característica histológica es la emperipolesis con marcador ps100 en los histiocitos, pudiendo existir otros datos de laboratorio, pero que, en su mayoría, no son específicos.⁽¹⁵⁾

El tratamiento de Rosai-Dorfman no es específico. Estudios revelan que los corticoides se han usado para el tratamiento de esta enfermedad, ya que se ha evidenciado que reducen el tamaño de los ganglios y disminuyen la sintomatología en general.⁽¹⁶⁾ Además de esto se ha observado que el uso de quimioterapia metronómica puede resultar efectiva, ya que aparte de tener efecto antitumoral presenta niveles muy bajos de toxicidad y efectos adversos y brinda de esta manera una mejor calidad de vida a estos pacientes.⁽¹⁷⁾ También otros estudios recientes han demostrado una respuesta prometedora con inmunomoduladores como Talidomida y Lenalidomida, este último mejor tolerado debido a la poca frecuencia de aparición de efectos secundarios.⁽¹⁶⁾ El uso de la radioterapia es ineficaz, ya que se han obtenido resultados mixtos e incluso algunos pacientes sin mejoría; sin embargo, puede ser beneficiosa para la enfermedad refractaria de los tejidos blandos y el daño del hueso orbitario, o la obstrucción persistente de las vías respiratorias o como cuidados paliativos.^(18,19) En nuestro caso, el paciente fue manejado con tratamiento inmunomodulador y quimioterapia metronómica con el esquema de ciclofosfamida, prednisona y talidomida, con resultado exitoso.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Rosai-Dorfman, al ser una entidad clínica de presentación poco común, ha tenido muy pocas investigaciones; por tal motivo, para su diagnóstico será crucial evidenciar el patrón de emperipolesis en el estudio histológico y la diferenciación en cuanto a su inmunohistoquímica, siendo proteína S100 y CD68 positivo. Su tratamiento es empírico, no existe un tratamiento específico y definitivo, aunque se obtuvo una buena respuesta al manejo con corticoides y quimioterapia metronómica, terapia instaurada en nuestro paciente con buena evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miekus A, Stefanowicz J, Kobierska Gulida G. Rosai-Dorfman disease as a rare cause of cervical lymphadenopathy-case report and literature review. *Centr Eur J Immunol*. 2018;43(3):341-5.
2. Acota M, Rodríguez G, Gésime J. Enfermedad de Rosai-Dorfman y sus manifestaciones bucales en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Rev Venez Invest Odont IADR*. 2018;6(2):244-53.
3. O'Gallagher K, Dancy L, Sinha L. Rosai-Dorfman disease and the heart. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016;5(1):1-5.
4. Pătrașcu V, Filculescu A, Georgescu C, Ciurea R. Cutaneous Rosai-dorfman disease—a clinical case. *RoJCED*. 2018;5(2):56.
5. Molina Carrión L, Mendoza Álvarez S, Vera Lastra O. Enfermedad de Rosai-Dorfman y lesiones espinales y craneales. Informe de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):218-23.
6. Maffia S, Peruffo M, Malvaso R. Enfermedad de Rosai-Dorfman. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(6):327-9.
7. Arilala F, Mamisoa I, Raharolahy O. Rosai-Dorfman Disease Involving Multiple Organs: An Unusual Case with Poor Prognosis. *Case Report in Medicine*. 2016; 2016:1-4.
8. Barrón V, Peláez C. Enfermedad de Rosai Dorfman primario de mama: Reporte de caso. *Rev Scientifica*. 2017;15(1):24-6.
9. Yazid P, Ping L, Kiang K. Rosai Dorfman disease: a case report. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4(2):582-4.
10. Pemartin B, Gómez Chacón J, Llavador M. Linfadenopatías gigantes de curso benigno: enfermedad de Rosai-Dorfman. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(6):e7-e8.
11. Primo L, Mestroni M, Allevato M. Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2013;21(3):274-9.
12. Dalia S, Sagatys E, Sokol L. Rosai-Dorfman disease: tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control*. 2014;21(4):322-7.
13. Averitt A, Heym K, Akers L. Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease): Diagnostic and Treatment Modalities for this Rare Entity Revisited. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 May;40(4):e198-e202.
14. Badlissi F, Pihanb G, Corominasa H. Rosai-Dorfman disease: Ultrasonography and histopathology study of a soft tissue mass in the forearm. *Reumatol Clin*. 2017;30(20):30.
15. Cai Y, Shi Z, Bai Y. Review of Rosai-Dorfman Disease: New Insights into the Pathogenesis of This Rare Disorder. *Acta Haematol*. 2017;138(1):14-23.
16. Ablá O, Jacobsen E, Picarsic J. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood Journal*. 2018;18(31):34-6.
17. Scharovsky G, Matar P, Rozados V. Inmunomodulación y Antiangiogéneseis en la terapéutica oncológica de la Investigación Básica a la Clínica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2012;72:47-57.
18. Bendersky T, Vago S, Oyarbide AI. Enfermedad de Rosai-Dorfman. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires)* 2020;62 (278):159-62.
19. Zumaeta J, Palacios F, Anicama W, Burgos C. Enfermedad de Rosai-Dorfman intracraneal aislada: Reporte de caso. *Peru J Neurosurg* 2020; 2(1):15-21.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaran que la realización del presente caso clínico fue autofinanciada.

Contribución de autoría

Rolig A. Aliaga-Chávez: concepción y diseño del reporte de caso, en la recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del reporte, revisión crítica del artículo.

Luis E. Bendezú-Huwasquiche: concepción y diseño del reporte de caso, en la recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del reporte, revisión crítica del artículo.

Diego A. Crisol-Deza: concepción y diseño del reporte de caso, en la recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del reporte, revisión crítica del artículo

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.