

Enfermedad de Rosai-Dorfman nasosinusal: actualización a propósito de un caso de obstrucción nasal progresiva

Nasosinusal Rosai-Dorfman disease: update on a case of progressive nasal obstruction

Antonia Mella F.¹, Andrés Rosenbaum F.², Tomás Andrade D.², Matías Winter D.²

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 22 de marzo de 2021. Aceptado el 11 de junio 2021.

Correspondencia:
Matías Winter D.
Marcoleta 352
Departamento de Otorrinolaringología
Red de Salud UC Christus
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
Email: mwinterd@gmail.com

Resumen

La histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas, conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), es una patología poco frecuente cuya presentación clásica consiste en el desarrollo de grandes adenopatías cervicales bilaterales indoloras. La manifestación extranodal puede involucrar compromiso cutáneo, del sistema nervioso central, hematológico, óseo, de la vía aérea, entre otros. Su diagnóstico es un desafío y requiere una evaluación completa del paciente incluyendo historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio, imágenes y estudio histopatológico que confirme el diagnóstico. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente. Las alternativas incluyen la observación, corticoides sistémicos, radioterapia, quimioterapia, inmunomoduladores y cirugía. Se presenta el caso de una paciente de 65 años con antecedente de enfermedad de Rosai-Dorfman localizada en glándulas lagrimales y linfoma no Hodgkin, que comienza con obstrucción nasal bilateral progresiva refractaria a tratamiento médico, por lo que se decide realizar cirugía, cuyo estudio histopatológico confirmó enfermedad de Rosai-Dorfman.

Palabras clave: Enfermedad de Rosai-Dorfman, recurrencias, histiocitosis sinusal, obstrucción nasal.

Abstract

Rosai-Dorfman disease (RDD), also known as sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, is a rare pathology, with a classic clinical presentation of painless bilateral massive cervical lymphadenopathy. The extranodal manifestations may involve skin, central nervous system, hematological, bones, and airway compromise, among others. Its diagnosis is challenging and requires a complete evaluation of the patient including medical history, physical examination, laboratory testing, imaging and histopathological study to confirm the diagnosis. Treatment should be individualized for each patient, including follow-up, systemic corticosteroids, radiotherapy, chemotherapy, immunomodulators and surgery. We present the case of a 65-year-old patient with a history of RDD located in the lacrimal glands and lymphoma, which begins with progressive bilateral obstruction refractory to medical treatment, for which it is decided to perform surgery, whose histopathological study confirmed RDD.

Keywords: Rosai-Dorfman disease, recurrence, sinus histiocytosis, nasal obstruction.

Introducción

La histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas también conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), es una condición poco frecuente que suele manifestarse con adenopatías cervicales bilaterales

de indoloras, de gran tamaño que pueden estar acompañadas de fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso¹. Sin embargo, la presentación extranodal se ha reportado en un 43% de los casos, observándose en un 11% compromiso de cavidad nasal y senos paranasales².

Caso Clínico

Este reporte cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 200702017). Se presenta caso de mujer de 65 años, con antecedente de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes con lesiones óseas múltiples, sin compromiso cervical, tratada con quimioterapia en remisión completa hace 5 años, en control con hematología. Además, refiere antecedente de ERD localizada en glándulas lagrimales, diagnosticada por biopsia hace dos años en seguimiento por oftalmología. Consulta en nuestro servicio por obstrucción nasal bilateral progresiva de un año de evolución, sin respuesta a corticoides intranasales. Niega otros síntomas nasosinusales o atópicos, fiebre, sudoración nocturna o baja de peso. Al examen físico destaca leve proptosis bilateral, induración de glándulas lagrimales, y en la rinoscopia anterior desviación septal a derecha y tumoraciones polipoideas septales bilaterales de consistencia gomosa. Sin adenopatías ni masas cervicales.

Se realiza nasofibroscopía que objetiva desviación septal y múltiples pólipos nasales bilaterales. La tomografía computada (TC) de cavidades paranasales muestra aumento de tamaño de glándulas lagrimales, mínimos cambios inflamatorios sinusales, septodesviación

obstructiva a derecha y múltiples formaciones polipoideas dependientes del tabique nasal y de cornetes medios e inferiores, sin linfadenopatías cervicales (Figura 1).

Destacaba, además, VHS 25 mm/h y leucocitosis 7.200/uL. Se inicia lavados nasales y corticoides intranasales y se discute caso con equipos de hematología, radiología y rinología. Al mes refiere escasa mejoría por lo que se decide realizar una septoplastía, obtención de muestras para biopsia y citometría de flujo. Durante la cirugía se observan abundantes formaciones irregulares dependientes del tabique y de los cornetes inferiores principalmente, de aspecto polipoideo y consistencia dura que ocluyen ambas fosas nasales y dificultan el paso del endoscopio (Figura 2).

Se reseca abundante tejido anómalo en relación a los cornetes inferiores, aumentando el espacio de la fosa nasal, enviándose muestras a biopsia diferida y citometría de flujo. Además, se toman muestras de apófisis unciforme a derecha, bulla etmoidal y de etmoides anterior izquierdo, donde también se encontró tejido indurado.

La biopsia de las muestras informó numerosos histiocitos de citoplasma claro, algunos con fenómeno de emperipolesis, con estudios histoquímicos que muestran células histiocíticas que fueron inmunorreactivas para CD68, CD163 y proteína S-100, compatible con ERD

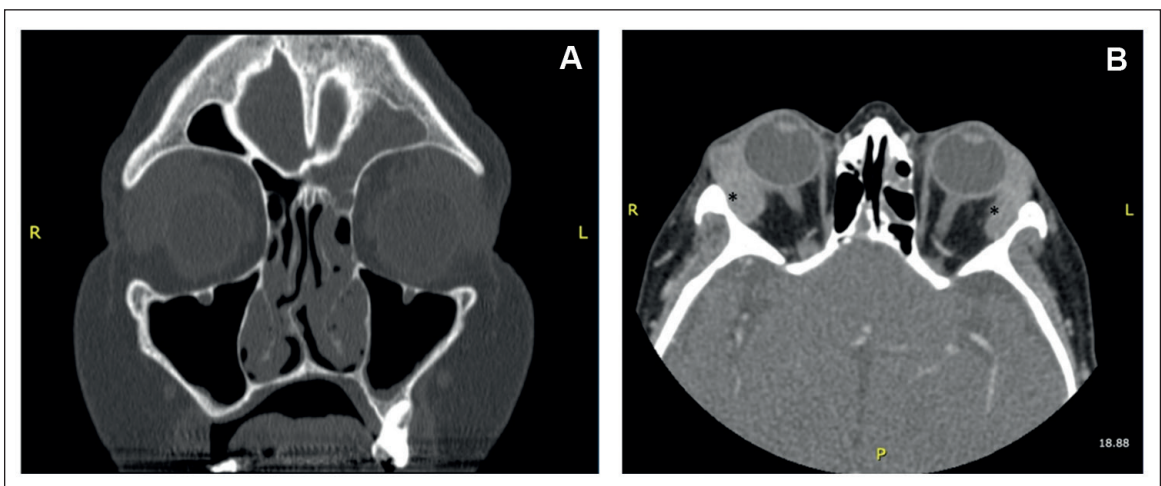


Figura 1. TC de cavidades paranasales. **A:** Corte coronal donde se observa septodesviación a derecha, cambios inflamatorios sinusales de predominio frontal izquierdo y múltiples formaciones polipoideas en fosas nasales. **B:** Corte axial con contraste en que destaca aumento de tamaño con refuerzo de glándulas lagrimales (asteriscos).

CASO CLÍNICO

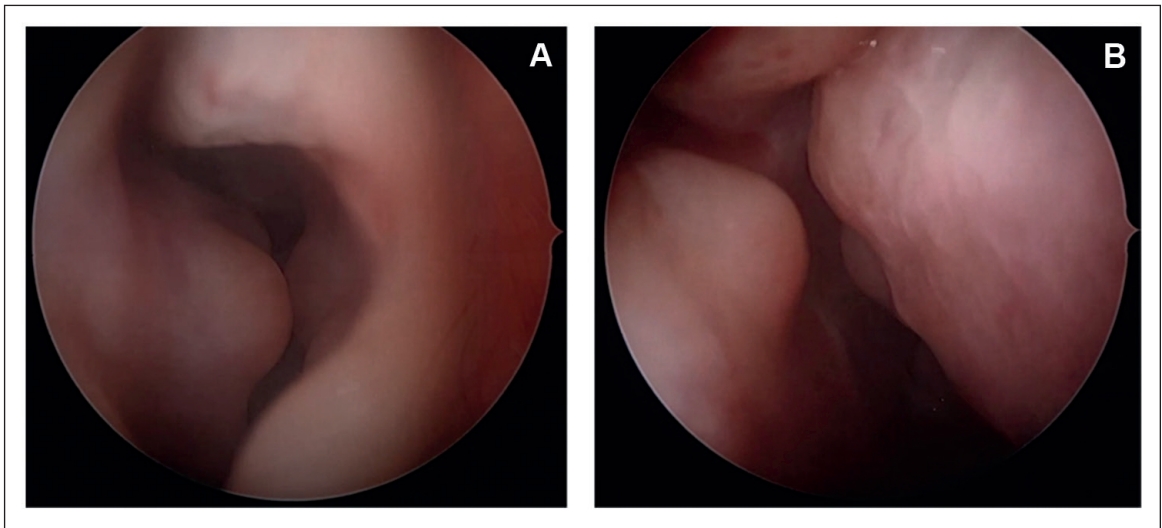


Figura 2. Endoscopia intraoperatoria que muestra abundantes formaciones irregulares que ocluyen ambas fosas nasales (A: derecha; B: izquierda) dependientes del tabique y de los cornetes inferiores principalmente, que dificultan el paso del endoscopio.

con compromiso extranodal nasosinusal. La citometría de flujo resultó negativa para linfoma.

Al mes posoperatorio se mantuvo sin obstrucción nasal, por lo que se maneja con observación y control periódico ambulatorio. A los seis meses de la intervención la paciente se encontraba asintomática, sin signos de recidiva, usando corticoides intranasales y continúa en seguimiento multidisciplinario.

Discusión

La ERD es una enfermedad poco frecuente con prevalencia de 1 en 200.000 e incidencia de 100 casos nuevos al año en Estados Unidos. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes, con reporte de casos hasta los 74 años¹. Su etiología no está del todo dilucidada, pero se ha asociado a infecciones virales como virus Epstein-Barr, herpes, citomegalovirus y VIH sin vínculo claro demostrado¹. Autores como Cai y cols. sugieren que alteraciones en la inmunidad jugarían un rol importante en la patogenia, gatillando una respuesta inmune con reclutamiento de monocitos y producción de moléculas inflamatorias³. Además, se ha planteado el rol de la mutación SLC29A3, y estudios recientes han identificado otras

mutaciones, como NRAS, KRAS, MAP2K1 y ARAF en pacientes con ERD³.

Esta enfermedad suele presentarse con adenopatías cervicales bilaterales e indoloras de gran tamaño, aunque pueden no estar presentes, como en el caso expuesto¹. Ocasionalmente involucra adenopatías mediastínicas, axilares e inguinales, y puede asociarse a fiebre, baja de peso y sudoración nocturna¹. Las manifestaciones extranodales incluyen manifestaciones cutáneas, oftálmicas, hematológicas, de cabeza y cuello, entre otras¹. En la ERD nasosinusal, los síntomas más frecuentes son obstrucción nasal, epistaxis e hiposmia y, menos frecuentemente, deformidad del dorso nasal¹.

El laboratorio puede mostrar anemia leve, leucocitosis, aumento de VHS e hipergammaglobulinemia, aunque pueden no estar presentes, como en el presente caso⁴. En cuanto al estudio imagenológico, la ERD que compromete cabeza y cuello se puede presentar con compromiso de múltiples sitios, principalmente la cavidad nasosinusal como el caso reportado, cuello y órbita⁵.

El diagnóstico debe incluir una historia clínica y examen físico extensos. Se recomienda una TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis¹. El estudio debe incluir un perfil bioquímico, hemograma con VHS, proteína C reactiva y niveles cuantitativos de inmunoglobulinas¹. Si

bien la clínica e imágenes pueden orientar al diagnóstico, el diagnóstico definitivo se hace con una biopsia de tejido. Además, puede requerirse una citometría de flujo para descartar patología linfoproliferativa¹.

Histopatológicamente, se observan histiocitos con abundante citoplasma y con linfocitos T intactos y, menos frecuentemente, células plasmáticas, neutrófilos y eritrocitos, fenómeno conocido como emperipolesis o linfocitosis³. En la inmunohistoquímica los histiocitos reaccionan a la proteína S-100, CD68, CD163 y catepsina D y E³. Es importante descartar diagnósticos diferenciales, donde destacan las patologías hematolinfoides que involucran la cavidad nasal y senos paranasales. En la Tabla 1⁶ se presentan los más relevantes.

El tratamiento es necesario solo cuando hay síntomas¹. No existe un tratamiento uniforme definido para esta patología y debe evaluarse individualmente. Una opción es la observación, especialmente en compromiso nodal o cutáneo, donde remite espontáneamente en el 20%-50% de los casos, y en casos asintomáticos^{1,7}.

Los corticoides son una alternativa con respuesta variable, pero las dosis y duración de tratamiento son variables en la literatura¹. Algunos autores plantean su uso en la presentación cutánea o nodal sintomática¹, mientras otros los recomiendan cuando hay síntomas severos, donde está comprometida la función

de órganos vitales⁸. La cirugía es usualmente limitada a la biopsia, pero puede ser curativa en presentaciones unifocales¹. La resección endoscópica de la ERD nasosinusal puede lograr el control sintomático y restauración de la función, como en el caso presentado⁹. La radioterapia también es una opción con modesta eficacia. Puede considerarse para paliar síntomas locales, obstrucción persistente de vía aérea, recidiva tras cirugía, en pacientes no candidatos a cirugía o con contraindicación a otros tratamientos⁷. Otra alternativa es la quimioterapia, reservada para casos refractarios o recidivantes, casos diseminados o que amenazan la vida¹. El sirolimus y terapias inmunomoduladoras como la talidomida o lenalidomida, han mostrado beneficios, pero al igual que los otros tratamientos, faltan estudios para determinar su verdadera efectividad¹.

En cuanto al pronóstico, la ERD con compromiso nasosinusal generalmente se describe como una entidad benigna y autolimitada⁹, pero se ha reportado hasta un 17% de pacientes con síntomas residuales a 10 años del debut de la enfermedad¹⁰. Según Foucar y cols. el compromiso nasosinusal no afecta el pronóstico². En una revisión de Pulsoni y cols. se reportó un 12% de pacientes que fallecían como resultado de ERD⁷.

Han sido reportados casos de ERD coexistentes con linfoma Hodgkin o no Hodgkin en la literatura. Algunas series muestran que la

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de lesiones hematolinfoides en el tracto nasosinusal

Grupo de patologías	Patologías específicas
Neoplasias de células B agresivas	Linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma linfoblástico B, linfoma plasmablastico
Neoplasias de células B de bajo grado	Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma folicular, linfoma extranodal de zona marginal tipo MALT, plasmocitoma extraóseo
Linfoma de Hodgkin	
Neoplasias de células T y NK agresivas	Linfoma extranodal de células NK/T, leucemia/linfoma de células T del adulto, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma periférico de células T sin otra especificación diferente, leucemia/linfoma linfoblástico de células T
Proliferación linfoblástica de células T indolente	
Otras enfermedades hematopoyéticas	Sarcoma mieloides, enfermedad de Rosai-Dorfman

CASO CLÍNICO

ERD suele preceder al linfoma¹¹. Sin embargo, otras series muestran que el 70% de los casos fue un diagnóstico simultáneo¹². Clásicamente la afectación linfonodal en la ERD es supradiafragmática, pero en ERD concomitante con linfoma hay mayor compromiso retroperitoneal¹¹. Además, los histiocitos en la ERD asociada a linfoma muestran activación de la vía MAPK/ERK, que sería inducida por citoquinas, prevalentes en linfoma¹³, lo que podría sugerir una patogénesis diferente a los casos clásicos de la ERD. Al diagnosticar la ERD se debe tener alta sospecha de linfoma, especialmente con linfadenopatías retroperitoneales o si no sigue el curso habitual de la enfermedad, y considerar biopsiar otros grupos de linfonodos afectados.

En la literatura nacional se han reportado al menos dos casos similares de ERD con compromiso extranodal, uno nasosinusal¹⁴ y otro laríngeo¹⁵. El primero fue manejado en forma similar a nuestro caso, con cirugía y tratamiento de mantención con antihistamínicos, lavados nasales, corticoides intranasales y seguimiento periódico, manteniéndose asintomático a los diez meses. El segundo, fue abordado con una traqueostomía de emergencia y control periódico. De ambas publicaciones destaca la necesidad de seguimiento dada la alta tasa de recurrencia.

Conclusión

La ERD es una enfermedad rara que se caracteriza por la proliferación y acumulación de histiocitos, con un curso variable pero benigno en la mayoría de los casos. Dentro del compromiso extranodal, se encuentra la localización en la región nasal y cavidades perinasales, por lo que debe sospecharse en pacientes con obstrucción nasal progresiva o refractaria a manejo médico habitual. Si bien las imágenes y la clínica pueden ser sugerentes del diagnóstico, se requiere una biopsia para confirmarlo y descartar otros diagnósticos diferenciales. El tratamiento es variable y necesario ante la presencia de síntomas. Si bien la progresión maligna es rara, dado el curso variable de la enfermedad y las recurrencias, es necesario el control periódico y manejo multidisciplinario.

Bibliografía

1. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
2. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol*. 1990;7(1):19-73.
3. Cai Y, Shi Z, Bai Y. Review of Rosai-Dorfman Disease: New Insights into the Pathogenesis of This Rare Disorder. *Acta Haematol*. 2017;138:14-23. doi: 10.1159/000475588.
4. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. *Cancer*. 1972;30:1174-88. doi: 10.1002/1097-0142(197211)30:5<1174::aid-cncr2820300507>3.0.co;2-s.
5. Xu Q, Fu L, Liu C. Multimodality imaging-based evaluation of Rosai-Dorfman disease in the head and neck: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9372. doi: 10.1097/MD.0000000000009372.
6. Crane G, Duffield A. Hematolymphoid Lesions of the sinonasal tract. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2016;33(2):71-80. doi: 10.1053/j.semdp.2015.09.008.
7. Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. *Am J Hematol*. 2002;69(1):67-71. doi: 10.1002/ajh.10008.
8. Shrirao N, Sethi A, Mukherjee B. Management Strategies in Rosai-Dorfman Disease: To Do or Not To Do. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:e248-50. doi: 10.1097/MPH.0000000000000526.
9. Chen HH, Zhou SH, Wang SQ, Teng XD, Fan J. Factors associated with recurrence and therapeutic strategies for sinonasal Rosai-Dorfman disease. *Head Neck*. 2012;34(10):1504-1513. doi: 10.1002/hed.21832.
10. Kattner KA, Stroink AR, Roth TC, Lee JM. Rosai-Dorfman disease mimicking parasagittal meningioma: case presentation and review of literature. *Surg Neurol*. 2000;53:452-457. doi: 10.1016/s0090-3019(00)00197-x.
11. Moore JC, Zhao X, Nelson E. Concomitant sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) and diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:70. doi: 10.1186/1752-1947-2-70.
12. Edelman A, Patterson B, Donovan K, Malone J, Callen J. Rosai-Dorfman disease with a concurrent mantle cell lymphoma. *JAAD case reports*. 2018;5(1):40-43. doi: 10.1016/j.jdc.2018.09.017.

13. Garces S, Yin CC, Patel KP, et al. Focal Rosai-Dorfman disease coexisting with lymphoma in the same anatomic site: a localized histiocytic proliferation associated with MAPK/ERK pathway activation. *Mod Pathol.* 2019;32(1):16-26. doi: 10.1038/s41379-018-0152-1.
14. Albertz N, Godoy JM, Cabezas L, Contreras L. Causa poco común de obstrucción nasosinusal recurrente: Enfermedad de Rosai-Dorfman. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2011;71:155-60. doi: 10.4067/S0718-48162011000200008.
15. Cabello P, Villarroel P, Poblete M, Cabezón R. Enfermedad de Rosai-Dorfman con compromiso laríngeo: A propósito de un caso. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2018;78(4):426-430. doi: 10.4067/s0717-75262018000400426.