

# Patología rara en pediatría: Enfermedad de Rosai Dorfman

(Unusual disease in pediatrics: Rosai  
Dorfman disease)

Adriana Porras-Moreno<sup>1</sup> y Kathia Valverde-Muñoz<sup>2</sup>

### Resumen

La enfermedad de Rosai Dorfman es una entidad rara caracterizada por linfadenopatías no dolorosas de predominio cervical y submandibular. En el pasado se había considerado como una reticuloendoteliosis maligna, hasta que fue descrita como una entidad clínico-patológica, aislada en 1969 por Rosai y Dorfman. Se presenta el caso de una niña de 4 años de edad, conocida sana, con un cuadro agudo de sensación febril, masa cervical y leucocitosis. Los estudios de laboratorio no identificaron malignidad, ni infección como etiología. Recibió tratamiento con antibióticos sin resolución de su adenopatía, lo cual motivó a que se efectuara una biopsia excisional. El estudio histológico reveló una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Se decidió dar manejo conservador ya que tuvo una resección completa.

**Descriptor:** Rosai Dorfman, histiocitosis sinusal, nódulos linfáticos.

### Abstract

Rosai Dorfman's disease is a rare entity characterized by non-painful lymphadenopathies predominantly cervical and submandibular. In the past it had been considered a malignant reticuloendotheliosis, until it was described as a clinical-pathological entity, isolated in 1969 by Rosai and Dorfman. We present the case of a 4-year-old girl, known to be healthy, with an acute condition of febrile sensation, cervical mass and leukocytosis. Laboratory studies did not identify malignancy or infection as an etiology. She was treated with antibiotics without resolution of his adenopathy, which led

to an excisional biopsy. The histological study revealed a sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. It was decided to give conservative management since it had a complete resection.

**Keywords:** Rosai-Dorfman, Sinus histiocytosis, lymph nodes.

*Fecha recibido:* 20 de setiembre 2017

*Fecha aprobado:* 02 de noviembre 2017

La enfermedad de Rosai Dorfman (ERD) es una patología histioproliferativa benigna muy rara, a la cual también se le conoce como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Es producto de la sobreproducción de histiocitos, los cuales después se acumulan en los ganglios linfáticos.<sup>1,2</sup> Clínicamente, se caracteriza por linfadenopatías no dolorosas, sobre todo a nivel cervical y submandibular, asociadas a fiebre, leucocitosis, sudoración nocturna y pérdida de peso. El cuadro clínico típico se caracteriza por fiebre, leucocitosis y adenopatía cervical no dolorosa. A pesar de que la enfermedad tiene una predilección por los ganglios linfáticos de la cabeza y cuello, puede presentarse en cualquier sitio extranodal, siendo los sitios más frecuentes: piel, tejidos blandos, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal.<sup>1,3</sup> Histológicamente, se observa proliferación de histiocitos con abundante citoplasma pálido, fibrosis pericapsular y senos dilatados en los nódulos linfáticos.<sup>1</sup> La mayoría de las células que están dentro de estos senos son histiocitos no neoplásicos.<sup>4</sup> La presencia de emperipolesis, que es la fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos, es un hallazgo considerado un elemento histológico patognomónico de ERD y se requiere para establecer el diagnóstico.<sup>1,3</sup> La arquitectura normal del ganglio linfático se ve alterada por la masiva dilatación sinusoidal que contiene los histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Por inmunohistoquímica, las células característicamente son positivas para CD68, CD163 y S-100, y negativas para CD1a.<sup>1</sup>

El número real de casos se desconoce, solo se sabe que ocurre por igual en todo el mundo, no discrimina entre hombres y mujeres, y a pesar de ser observado con más frecuencia en niños menores de 10 años, también puede encontrarse en adolescentes y pacientes adultos.<sup>1</sup> Al ser la ERD una entidad poco frecuente, no hay reportes con suficientes casos para construir protocolos de tratamiento.<sup>1,3</sup> Sin importar el tratamiento que se escoja, la evolución clínica de la enfermedad no es predecible, puede ser lenta y puede haber regresión espontánea sin tratamiento. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad benigna, las manifestaciones clínicas pueden evolucionar y dejar de responder a los tratamientos, e incluso terminar en la muerte del paciente.<sup>1</sup>

### Caso clínico

Los padres de una niña de 4 años, previamente sana, consultan por dos días de evolución de sensación febril, cefalea, prurito ocular y masa cervical izquierda de crecimiento progresivo. Al examen físico se evidencia una masa cervical en

**Trabajo realizado en:** Departamento de Hemato-oncología, Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

**Afiliación de las autoras:** Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

✉ adie.porras@gmail.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/42-44

Acta Médica Costarricense, © 2018

Colegio de Médicos y Cirujanos  
de Costa Rica

triángulo anterior izquierdo, duro elástica, dolorosa, móvil, no fluctuante, no adherida a planos profundos, de aproximadamente 5 cm de diámetro y escasas adenopatías inguinales bilaterales menores a 1 cm. Se le realizó un hemograma con hemoglobina en 11,7g/dL, hematocrito 35,1%, leucocitos 12300/uL, 8979 polimorfonucleares, 1722 linfocitos, plaquetas 373000/uL. La proteína C reactiva estaba negativa y la radiografía de tórax se describió normal. Se indicó tratamiento con amoxicilina por 7 días. Ante la persistencia de los síntomas la paciente fue hospitalizada y recibió cefotaxime y clindamicina intravenosos, lo cual no resolvió el problema clínico. Por este motivo, tras 12 días de cobertura antibiótica intravenosa se realizó biopsia excisional, de una pieza de 5 cm x 2,5cm x 1,7cm, la observación histológica mostró numerosos histiocitos situados en sinusoides, el citoplasma de muchos macrófagos con emperipolesis evidente; la inmunohistoquímica fue positiva para S-100, CD68 y negativo para CD1a; todo lo cual es compatible con histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (ERD).

Estudios complementarios con radiografías de cráneo, tórax óseo, huesos largos, y columna lumbosacra, no mostraron lesiones líticas. Las serologías virales por citomegalovirus, toxoplasmosis y virus de Epstein Barr, fueron negativas. Pruebas de función hepática y tiempos de coagulación resultaron dentro de límites normales. El ultrasonido de cuello describe múltiples adenopatías hipervasculares bilaterales de 1,5cm a 0,9cm, que se extienden desde la región II hasta la región V en la cadena cervical izquierda, y predominantemente en la región III en la cadena cervical derecha. Glándulas tiroideas y paratiroides y submandibulares no evidenciaron alteraciones.

Adicionalmente, se realizó una TAC de cráneo y cuello que no reportó lesiones líticas, con engrosamiento mucoso del seno maxilar izquierdo, sin erosión ósea. En cuello se observó adenopatías inespecíficas cervicales bilaterales.

En esta niña se realizó una resección completa, lo que motivó un manejo conservador y de vigilancia con ultrasonidos anuales. Tres años después del diagnóstico, se encuentra una niña con excelente estado general y asintomática; el último ultrasonido realizado muestra múltiples adenopatías cervicales con hilio graso conservado de aspecto reactivo en nivel cervical II bilateral, siendo las mayores de 1,5 cm x 0,7 cm derecha y 1,6 cm x 0,6 cm, izquierda. Estas adenopatías, a lo largo del tiempo, no han aumentado de tamaño.

---

## Discusión

---

La manifestación clínica por excelencia de la enfermedad de Rosai Dorfman es la presencia de linfadenopatías cervicales masivas, generalmente bilaterales e indoloras, como el caso expuesto, en el cual la paciente se presentó con un cuadro sugestivo de adenitis, tratada como proceso infeccioso sin respuesta alguna. Además de las adenopatías, los pacientes suelen presentarse con fiebre, leucocitosis, neutrofilia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación e hipergamaglobulinemia policlonal, y a diferencia de otros problemas histiocíticos, la presencia de hepatoesplenomegalia no es común en los pacientes

con enfermedad de Rosai Dorfman.<sup>2,3</sup> Cerca del 80% de los pacientes tienen compromiso de otros ganglios linfáticos, tales como axilares, inguinales y mediastinales. En más del 40% de los pacientes se produce enfermedad extraganglionar, donde la piel es el órgano afectado con más frecuencia. Los diagnósticos diferenciales son amplios, incluyen: tuberculosis, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, granuloxantomas juveniles, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, melanoma, leucemia y sarcoma de células de Langerhans.<sup>3,6</sup>

La etiología de ERD continúa siendo un misterio; se han propuesto diferentes teorías que incluyen disfunciones inmunes e infecciones virales tales como: virus del herpes humano, parvovirus B19 y Epstein Barr; sin embargo, no se ha llegado a ninguna conclusión y se mantiene como una histiocitosis idiopática, en la cual el abordaje debe incluir la histología y la inmunohistoquímica.<sup>3</sup>

Al ser una patología que tiene un curso crónico, pero benigno, en donde la tendencia es a la involución espontánea, la decisión de tratar al paciente depende de que haya compromiso de algún órgano vital, de progresión de la enfermedad, o con fines meramente estéticos, ya que las adenopatías pueden ser significativas.<sup>5</sup> En ese caso se puede recurrir al uso de quimioterapia, esteroides, radiación o cirugía.<sup>2</sup> Algunos pacientes pueden verse beneficiados del uso de una combinación de Metrotexate, 6-Mercaptopurina, Vinblastina y 6-Tioguanina; otros responden a esteroides, el más usado es la prednisona oral y tiene una respuesta favorable. Aquellos pacientes que no responden a esteroides pueden ser tratados con radioterapia, o recibir un segundo ciclo de esteroides. Si no hay respuesta favorable ante los esteroides y la radioterapia, se puede considerar la resección quirúrgica.<sup>1</sup>

La bibliografía disponible sobre esta patología es muy escasa, los hallazgos recientes sugieren que la ERD puede consistir en una respuesta inmunológica ante un estímulo desconocido. Es de suma importancia el seguimiento de estos pacientes por un largo periodo, ya que es una patología que puede imitar varias enfermedades o, inclusive, aparecer antes, durante o después del diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune, tales como: síndrome antifosfolípidos, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico.<sup>1</sup> De ahí el valor de la presentación de este caso: la enfermedad de Rosai Dorfman es una entidad muy rara, se desconoce su incidencia real y es en extremo importante que se dé a conocer entre los médicos, para que al presentarse el cuadro de fiebre, leucocitosis y adenopatía cervical no dolorosa, se considere entre los diagnósticos diferenciales. Dada la rareza de esta enfermedad y la falta de consenso en cuanto a un tratamiento específico, el paciente debe ser referido a un tercer nivel de atención para confirmar el diagnóstico y considerar el manejo por seguir.<sup>3</sup>

---

## Referencias

---

1. Maia RC, Meis E, Romano S, Dobbin JA y Klumb CE. Rosai - Dorfman disease: a report of eight cases in a tertiary care center and a review of the literature. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48:6-12

- Miceli A, Cleaver N, Spizuoco A. Rosai-Dorfman Disease. *Cutis*. 2015;96:39-40
- Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman Disease: Tumor biology, clinical features, pathology and treatment. *Cancer Control* 2014;21:322-327
- Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. *Arch Pathol*. 1969;87:63-70.
- Prolo C, Minaudo C, Martínez J, Marini M, Alevatto M y Juárez M. *et al*. Enfermedad de Rosai Dorfman cutánea pura: a propósito de un caso. *Arch Argent. Dermatol*. 2014;64:61-65
- Coras B, Michel S, Landthaler M, y Hohenleutner U. Rosai Dorfman disease with cutaneous manifestations. *EUR J Dermatol* 2006;16:293-296

# Neutropenia severa inducida por propiltiuracilo

## (Severe neutropenia induced by propylthiuracil)

José G. Jiménez-Montero<sup>1</sup> y Víctor Cartín-Caballero<sup>2</sup>

### Resumen

Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento. El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en bloquear el exceso de hormonas tiroideas empleando tionamidas, tiroidectomía o terapia con I131. Los agentes antitiroideos como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, pero tienen efectos adversos incluyendo, alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis. Se presenta un paciente hipertiroides con neutropenia severa durante tratamiento con propiltiuracilo.

**Descriptor:** enfermedad de Graves, medicamentos antitiroideos, propiltiuracilo, hipertiroidismo, agranulocitosis.

### Abstract

Patients with hyperthyroidism have several treatment options. The treatment of Graves' disease consists of blocking the excess of thyroid hormones using thionamides, thyroidectomy or I131 therapy. Antithyroid agents such as methimazole, carbimazole, propylthiuracil are effective in controlling hyperthyroidism in patients with Graves' disease,

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Endocrinología Hospital CIMA; UCIMED.

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Alajuela.

✉jjimenez@hospitalcima.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/44-46

Acta Médica Costarricense, © 2018

Colegio de Médicos y Cirujanos

de Costa Rica

but they have adverse effects including, allergies, gastritis, hepatitis and agranulocytosis. We present a hyperthyroid patient with severe neutropenia during treatment with propylthiuracil.

**Keywords:** Graves disease, antithyroid drugs, propylthiuracil, hyperthyroidism, agranulocytosis.

*Fecha recibido:* 27 de junio 2017

*Fecha aprobado:* 02 de noviembre 2017

La enfermedad de Graves' es una condición autoinmune caracterizada por hipertiroidismo, bocio, orbitopatía y, en ocasiones, edema pretibial.<sup>1</sup> Es causada por anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotropina que estimulan la síntesis de hormonas tiroideas. Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento.<sup>2,3</sup> Las agentes los antitiroideos (AAT) como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, incluyendo a embarazadas, como terapia inicial para preparar pacientes candidatos a tiroidectomía o radioyodo.<sup>1-3</sup> Con ATT la recurrencia es hasta del 60%.<sup>2</sup> El radioyodo es una posibilidad terapéutica efectiva y segura en pacientes con enfermedad de Graves.<sup>1-2</sup>

Los AAT tienen efectos adversos incluyendo: alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis.<sup>1</sup> El propósito de este informe es reportar un caso de un paciente con enfermedad de Graves tratado con propiltiuracilo, quien desarrolló neutropenia después de recibir propiltiuracilo. Se describe la evolución y reversión de las alteraciones hematológicas después de discontinuar este medicamento.

### Caso clínico

Mujer de 29 años, previamente sana, no expuesta a medicamentos conocidos que pudiesen producir alteraciones hematológicas, presentó cuadro de intolerancia al calor, insomnio, diarrea, palpitations y pérdida de peso en julio de 2016. Cuatro meses más tarde, debido al emperamiento de sus síntomas, fue vista en consulta de Endocrinología. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) estaba en 0,01 uUI/ mL (0.4 - 4.0), la tiroxina libre en 0,94 ng/dL (0.7 - 1.48) y T 3 libre en 13,42 pg/mL (2 - 4.4). Se estableció el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, iniciándose el tratamiento con propiltiuracilo (PTU) 150 mg cada 8 horas y propranolol 40 mg al día. Se le indicó, como suele hacerse, que consultara si presentaba odinofagia o fiebre. La paciente evidenció mejoría de los síntomas asociados con el hipertiroidismo. No obstante, dos meses después presentó odinofagia y fiebre. En esa oportunidad fue vista por un médico general a nivel privado, quien prescribió cefalexina, rupatadina por tres días, y le aconsejó consultar al endocrinólogo. La paciente fue vista en un servicio de endocrinología privado una semana después, encontrándose en buen estado general, afebril, sin evidencia