

Traballo de
fin de grao

**Enfermidade de Rosai-Dorfman: Estudo
clinicopatolóxico dunha enfermidade enigmática**

**Enfermedad de Rosai-Dorfman: Estudio
clinicopatolóxico de una enfermedad enigmática**

**Rosai-Dorfman disease: Clinical and pathological study
of an enigmatic disease**

Autora: Laura Estévez
Fernandes

Titor: Máximo
Francisco Fraga
Rodríguez

Departamento: Ciencias
Forenses, Anatomía
Patolóxica, Xinecoloxía e
Obstetricia, e Pediatría

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Resumo

Antecedentes: A Enfermidade de Rosai-Dorfman (ERD) constitúe unha entidade enigmática, tanto por ser unha histiocitose, patoloxía extremadamente infrecuente cunha gran diversidade de formas de presentación, como pola recente descuberta de que, nalgúns casos, as células albergan mutacións de ganancia de función na vía MAPK. Pasando de considerarse como un proceso exclusivamente reactivo a súa clasificación pola *World Health Organization* no ano 2022 dentro das neoplasias histiocíticas, a ERD maniféstase como unha proliferación de células macrófagas, na que o diagnóstico de certeza unicamente se pode realizar mediante biopsia.

Material e métodos: Casos diagnosticados de ERD no CHUS dende 1990 a 2023 ($n=6$). Obxectívouse a clínica, as características histopatolóxicas, inmunohistoquímicas e moleculares, así como o tratamento e a evolución. Todo elo foi contrastado coa literatura, utilizando PubMed como principal fonte.

Resultados: Todos os casos, agás un, foron de localización extraganglionar. A nivel histopatolóxico, agregados histiocitarios co fenómeno de emperipolese foron observados na totalidade das mostras. As tinguiduras realizadas mostraron positividade nos macrófagos para S100, así como negatividade para CD1a. OCT2, un marcador novedoso, foi positivo nos histiocitos neoplásicos do caso no que foi testado. Tamén este foi o único caso no que se fixo unha determinación de mutacións, que resultou ser negativa. En dous dos casos optouse polo seguimento estreito e, nos demais, realizouse exérese das lesións, con adición de corticoides e metrotexato nunha ocasión. A evolución, a nivel xeral, seguiu un curso benigno.

Conclusións: Este estudo pon en evidencia a infrecuencia desta patoloxía no noso medio, con 6 casos atopados nun período de tres décadas. Contribúe á comprensión actual da ERD, destacando o valor do marcadores inmunohistoquímicos, necesarios para facer un diagnóstico diferencial con outras histiocitoses, e a importancia de buscar as mutacións referidas, pois abren un camiño cara a novas dianas terapéuticas.

Palabras clave: Enfermidade de Rosai-Dorfman, neoplasia histiocitaria, emperipolese, extraganglionar, inmunohistoquímica, OCT2.

Resumen

Antecedentes: La Enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) constituye una entidad enigmática, tanto por ser una histiocitosis, patología infrecuente con gran diversidad de formas de presentación, como por el reciente hallazgo de que, en algunos casos, las células albergan mutaciones de ganancia de función en la vía MAPK. Pasando de considerarse como un proceso exclusivamente reactivo a su clasificación por la *World Health Organization* en el año 2022 dentro de las neoplasias histiocíticas, la ERD se manifiesta como una proliferación de macrófagos, cuyo diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia.

Material y métodos: Casos diagnosticados de ERD en el CHUS desde 1990 a 2023 ($n=6$). Se objetivó la clínica, características histopatológicas, inmunohistoquímicas y moleculares, así como su tratamiento y evolución, todo ello contrastado con la literatura existente, utilizando PubMed como principal fuente.

Resultados: Todos los casos, salvo uno, fueron de localización extraganglionar. A nivel histopatológico, agregados histiocitarios con emperipolesis fueron observados en todas las muestras. Las tinciones realizadas mostraron positividad en los macrófagos para S100, así como negatividad para CD1a. OCT2, un marcador novedoso, fue positivo en los histiocitos neoplásicos del caso en el que fue testado. También fue el único caso en el que se realizó una determinación de mutaciones, que resultó ser negativa. En dos de los casos se optó por un seguimiento estrecho y, en los demás, se realizó exéresis de las lesiones, añadiendo corticoides y metrotexato en una ocasión. La evolución, de manera general, siguió un curso benigno.

Conclusiones: Este estudio evidencia la infrecuencia de esta patología en nuestro medio, con 6 casos encontrados en un periodo de tres décadas. Contribuye a la comprensión actual de la ERD, destacando el valor de los marcadores inmunohistoquímicos, necesarios para hacer un diagnóstico diferencial con otras histiocitosis, así como la importancia de buscar las mutaciones referidas, pues abren un camino de cara a nuevas dianas terapéuticas.

Palabras clave: Enfermedad de Rosai-Dorfman, neoplasia histiocitaria, emperipolesis, extraganglionar, inmunohistoquímica, OCT2.

Abstract

Background: Rosai-Dorfman Disease (RDD) constitutes an enigmatic entity, both for being an histiocytosis, an extremely infrequent disease with a wide variety of presentations, as for the recent finding that, in some cases, the cells harbor gain-of-function mutations in the MAPK pathway. Transitioning from being considered solely a reactive process to its classification by the World Health Organization in 2022 within histiocytic neoplasms, RDD manifests as a proliferation of macrophagic cells, typically with a benign course, where definitive diagnosis can only be made through biopsy.

Materials and methods: Diagnosed cases of RDD at the Santiago University Hospital Complex (CHUS) during the period from 1990 to 2023 ($n=6$). The clinical presentation, histopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics, as well as the treatment and evolution, were analyzed. This was compared with the existing literature, using PubMed as the primary source.

Results: All cases, except one, were of extranodal location. Histopathologically, histiocytic aggregates with emperipolesis were observed in all samples. Staining showed positivity for S100 in macrophages and negativity for CD1a. OCT2, a novel marker, was positive in the neoplastic histiocytes of the case in which it was tested. This was also the only case where mutation determination was performed, resulting negative. In two of the cases, close monitoring was chosen, while in the others, lesion excision was performed, adding corticosteroids and methotrexate on one occasion. Overall, the evolution followed a benign course.

Conclusions: This study highlights the rarity of this pathology in our setting, with 6 cases found. It contributes to the current understanding of RDD, emphasizing the value of immunohistochemical markers, which aids a more precise differential diagnosis with other histiocytosis, as well as the importance of searching for the reported mutations, as they pave the way for new therapeutic targets.

Keywords: Rosai-Dorfman disease, histiocytic neoplasm, emperipolesis, extranodal, immunohistochemistry, OCT2.

Lista de abreviaturas

CD: Cluster of differentiation (cluster de diferenciación)
CVP: Ciclofosfamida, sulfato de vincristina e prednisona
EEC: Enfermidade de Erdheim-Chester
ERD: Enfermidade de Rosai-Dorfman
FASL/FAS: Fas Ligand/ Fas Receptor (ligando de Fas/ receptor Fas)
FDG: Fluorodeoxyglucose (fluorodesoxiglicosa)
FR-1: Framework region 1 (rexión de entramado 1)
FR-2: Framework region 2 (rexión de entramado 2)
FR-3: Framework region 3 (rexión de entramado 3)
GDP: Guanosín difosfato
GTP: Guanosín trifosfato
HC: Histiocitoses Malignas
HCL: Histiocitoses de Células de Langerhans
HCNL: Histiocitoses de Células Non Langerhans
HLA-DR: Human Leucocyte Antigen–DR isotype (antíxeno Leucocitario Humano-Isotipo DR)
ICC: International Consensus Classification
IgG: Inmunoglobulina G
IgG4: Inmunoglobulina G4
IGH: Inmunoglobulin Heavy Locus (locus de cadea pesada)
IHQ: Inmunohistoquímica
IL-6: Interleucina 6
Ki-67: Antíxeno de células en proliferación
Linfocitos NK: Linfocitos Natural Killer
MAPK: Mitogen-activated protein kinases (proteínas quinases activadas por mitóxenos)
MiB1: Anticorpo monoclonal contra a parte recombinante do antíxeno Ki-67, que se emprega en tecidos incluídos en parafina
MTX: Metrotexato
OCT2: Organic cation transporter 2 (transportador orgánico de catións)
PCR: Polymerase reaction chain (reacción en cadea da polimerasa)
PET: Positron emission tomography (tomografía por emisión de positrons)
RMN: Resonancia magnética nuclear
RTK: Receptor tyrosine kinases (receptor tirosina quinasa)
TC: Tomografía computarizada
Tc99m: Tecnecio 99m
TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necrose tumoral)
VSG: Volume de sedimentación globular
WHO: World Health Organization (Organización Mundial da Saúde)

Índice

1. Introducción	7
1.1 As histiocitoses. Breve concepto.	7
1.2 Grupo R: Enfermidade de Rosai-Dorfman. Clasificación e clínica.	7
1.3 Epidemioloxía	10
1.4 Histopatoloxía	10
1.5 Immunohistoquímica	10
1.6 Xenética e características moleculares	11
1.7 Diagnóstico	12
1.8 Tratamento	12
1.9 Prognóstico	14
2. Xustificación do estudo e obxectivos	15
2.1 Xustificación	15
2.2 Obxectivos	15
3. Material e métodos	16
3.1 Mostra de estudo e criterios de inclusión	16
3.2 Deseño do estudo	16
4. Resultados	17
4.1 Caracterización clínica e anatomopatolóxica dos casos	17
5. Discusión	26
6. Conclusións	30
Bibliografía	31
Anexos	36

1. Introducción

1.1 *As histiocitoses. Breve concepto.*

As histiocitoses comprenden un amplo rango de entidades pouco comúns e non totalmente coñecidas, caracterizadas pola presenza excesiva de células histiocíticas no corpo, entre as que encontramos as células dendríticas (as presentadoras de antígeno por excelencia, como as células de Langerhans) e os macrófagos (os grandes fagocitadores do sistema inmune).

Historicamente, a primeira clasificación data de 1987, cando a *Histiocyte Society* as dividiu en histiocitoses de células Langerhans (HCL) e non Langerhans (HCNL), en función da positividade ou negatividade dos marcadores para estas células, como CD1a e CD207. Existía, así mesmo, un terceiro grupo clasificado como Histiocitoses Malignas (HC) (1,2).

Sen embargo, comezou a pórse en dúbida esta clasificación dual cando se observou que histiocitoses previamente non Langerhans, como a Enfermidade de Erdheim-Chester (EEC), que é negativa para marcadores CD1a, compartía mutacións clonais na mesma vía MAPK que as HCL, e ata un 20% dos pacientes presentaban ámbalas enfermidades de maneira concomitante (3,4).

Así, realizouse unha ampla revisión e esta mesma sociedade realizou unha nova clasificación en 2016, actualmente estendida, que divide estas patoloxías en 5 grupos, en función de diferentes características clínicas, fenotípicas, histolóxicas e moleculares (4).

A grandes rasgos diferéncianse o grupo L (relacionado coas células de Langerhans), o grupo C (histiocitoses de carácter cutáneo), o grupo R (a Enfermidade de Rosai-Dorfman), o grupo M (histiocitoses malignas) e o grupo H (linfocitoses hemofagocíticas). Dentro de cada un destes grupos existen, así mesmo, distintas enfermidades.

Co progreso da medicina molecular nestes últimos anos, púxose de manifesto que as mutacións clonais, asociadas principalmente ao grupo L das histiocitoses, están tamén presentes noutros grupos, entre eles, o grupo da Enfermidade de Rosai-Dorfman (ERD), motivo central deste Traballo de Fin de Grao (1).

1.2 *Grupo R: Enfermidade de Rosai-Dorfman. Clasificación e clínica.*

Seguindo a xa comentada clasificación da *Histiocyte Society*, a Enfermidade de Rosai-Dorfman englobase dentro do “grupo R”. Cabe destacar que existe tamén unha forma cutánea única desta doenza que se clasifica dentro do “grupo C”. A ERD tamén é coñecida como histiocitose sinusoidal con linfadenopatía masiva, aínda que a *World Health Organization (WHO)* desaconsella esta denominación, debido a que esta non é a súa única forma de presentación (5). Podemos distinguir formas familiares e formas idiopáticas da enfermidade. As formas familiares son moi raras e están asociadas principalmente a dúas síndromes: a primeira delas é

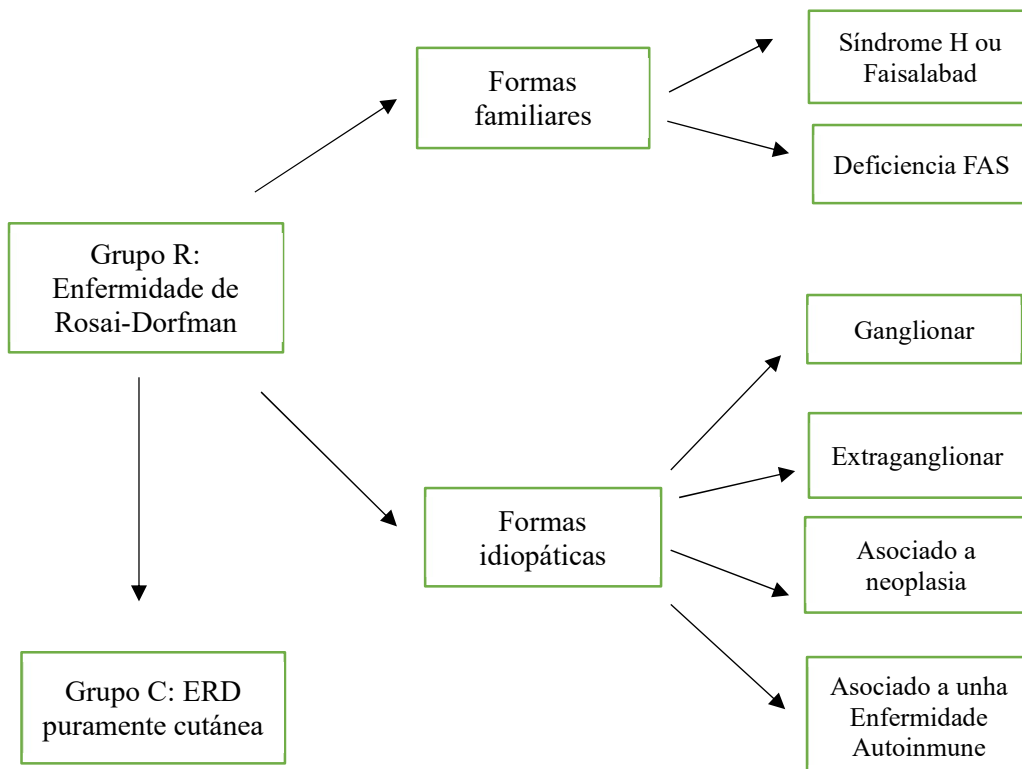
a síndrome H ou Faisalabad, asociada á mutación do xene *SLC29A3*, na que un 20% dos pacientes presentaron caracterización clinicopatolóxica compatible coa ERD (6). Esta síndrome cursa tamén con outras alteracións dermatolóxicas (hiperpigmentación, hipertricose), baixa estatura, anomalías cardíacas, xordeira neurosensorial, hepatoesplenomegalia e hipogonadismo (7). A segunda é a deficiencia FAS ou Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*) causada por mutacións xerminais en xenes da vía de sinalización Fas, que activan a vía extrínseca da apoptose. Nesta, un ligando determinado únese a un dos receptores da superfamilia de receptores do factor de necrose tumoral (TNF), máis coñecidos como “receptores de morte”, e produce unha sinalización que activa a cascada das caspasas, que finalmente conduce a morte celular programada. Este mecanismo mediado por FasL/Fas é crucial para regular os linfocitos do sistema inmune (8). A incapacidade de que se leve a cabo a morte celular programada por esta vía ocasiona unha acumulación de linfocitos T autorreactivos, negativos para CD4 e CD8. Tipicamente cursa xa na infancia e a súa presentación é diversa con linfadenopatías, esplenomegalia, hipergammaglobulinemia, citopenias e un risco elevado de linfoma (9).

As formas esporádicas son máis comúns, e dentro delas englobase a forma ganglionar, extraganglionar, asociada a outra neoplasia ou a un proceso autoinmune (4):

- ERD ganglionar: tamén denominada clásica, foi a primeira descrita por Juan Rosai e Ronald Dorfman en 1969. É á que tipicamente nos referimos cando falamos desta patoloxía (10). Os pacientes presentan grandes adenopatías bilaterais cervicais indoloras acompañadas ou non de síndrome constitucional (febre, perda de peso, suor nocturna, astenia) (4). Menos frecuentemente, pode haber afectación doutros ganglios linfáticos periféricos (axilares e inguinais, habitualmente non tan grandes como os cervicais) e, incluso, ganglios mediastínicos. Non acostuma haber envolvimento a nivel retroperitoneal (11, 12). Adoita aparecer na idade pediátrica ou en adultos novos (de media aos 20,6 anos), máis caracteristicamente en varóns de descendencia africana (4).
- ERD extraganglionar: ao redor dun 40% ocorre en diversos órganos (asociados ou non a formas ganglionares) e normalmente preséntase en adultos cunha media de idade maior. Pode encontrarse en calquera localización, pero principalmente tense documentado afectación na pel, cavidade nasal, aparato esquelético, órbita e sistema nervioso central (4).

Na pel poden apreciarse lesións papulosas ou placas de crecemento lento e non dolorosas acompañadas ás veces de nódulos subcutáneos. Se existe afectación dos senos paranasais e da cavidade nasal pode causarse obstrución, deformidade nasal e epistaxe. Os ósos aféctanse nun grao variábel, cunhas lesións en ocasións dolorosas, principalmente de aparencia lítica e que poden chegar a estenderse ao longo do tecido brando circundante. A nivel do sistema nervioso central a ERD preséntase principalmente como unha masa intracranial en relación coa duramáter, que radioloxicamente pode asemellarse a un meninxioma. En función da localización é posible que asocie focalidade neurolóxica. As lesións na medula espiñal son moito menos frecuentes. Outra forma de presentación é como unha masa orbitaria, que dependendo do seu tamaño pode chegar a comprometer o nervio óptico. Outras localizacións máis infrecuentes inclúen o ril e o pulmón (12–14).

- ERD asociada a neoplasia: aínda que pouco habitual, existen numerosos artigos que demostran a vinculación desta patoloxía con outras neoplasias hematolóxicas. Estas poden preceder, coexistir ou aparecer con posterioridade a ERD (12). Constan casos de pacientes con Linfomas Hodgkin e non-Hodgkin con afectación pola ERD no mesmo ganglio, aínda que a ocupación desta era focal e normalmente pequena. Por este motivo é controvertido considerar estes focos como a manifestación dunha verdadeira ERD ou como un proceso de tipo reactivo (15, 16). Normalmente esta situación encóntrase de maneira accidental ao observar a histoloxía. Existen outras series de casos que mostran pacientes diagnosticados de diferentes linfomas Hodgkin e non Hodgkin así como da ERD (17–21). En dous destes artigos menciónase que a ERD atopábase en ganglios retroperitoneais, o que é pouco frecuente, polo que a existencia desta entidade en ganglios infradiafragmáticos podería servir como un indicio para sospeitar dun linfoma concomitante (18,19). Hai publicado un caso no que se diagnosticou xunto cun linfoma difuso de células B grandes en diferentes localizacións anatómicas (22). A presenza desta histiocitose en relación a leucemias tamén está descrita na literatura, pero non hai tantos casos referidos (23). Por último, pode haber superposición con outras histiocitoses, como a HCL e a EEC (24, 25).
- ERD asociada un proceso autoinmune: tense asociado a lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica e artrite xuvenil idiopática (4). En pacientes con enfermidades autoinmunes e linfadenopatías, a ERD é un dos diagnósticos diferenciais a descartar (26).



Esquema 1. Clasificación da ERD seguindo a *Histiocyte Society 2016*.

1.3 Epidemioloxía

Descoñécese a incidencia desta histiocitose a nivel global e tampouco se atoparon datos a nivel europeo. En Estados Unidos, a prevalencia anual estimouse de 1:200.000 (12). Pode afectar a calquera idade, pero no rexistro máis extenso ata día de hoxe, realizado por Foucar *et al* en 1990, asociase frecuentemente a nenos e adultos novos (media de idade de 20,6 anos) e con descendencia africana. Na ERD de carácter cutáneo (actualmente dentro dun grupo aparte, o “grupo C”) asociouse maioritariamente a mulleres asiáticas (12). Actualmente existen publicacións posteriores, con numerosos pacientes con ERD, que difiren un pouco destes datos, cunha media de idade de aparición máis tardía (14).

1.4 Histopatoloxía

Na ERD clásica, macroscopicamente, os ganglios poden presentar fibrose da cápsula, así como incremento do seu tamaño por masas multinodulares (23). Coa microscopía óptica podemos contemplar unha dilatación dos sinusoides debido a un infiltrado variable de células macrofágicas cun citoplasma claro, no que se pode diferenciar un núcleo hipocromático e un nucléolo central. Normalmente non observan signos de atipia. Na área cortical do ganglio pódense tamén encontrar infiltrados de células plasmáticas e linfocitos B activados (4).

A principal característica histolóxica da ERD é un fenómeno denominado emperipolese. Neste, pódense observar células linfocíticas e plasmáticas íntegras dentro do citoplasma dos macrófagos. O mecanismo polo cal estas células se adentran nos macrófagos é, por agora, descoñecido. Aínda así, non podemos considerar a emperipolese como patognomónica, pois hai outras entidades que tamén poden presentala (27).

Se a ERD resulta ser extraganglionar, a histoloxía da mostra será a propia do tecido no que se encontre, pero observarase a acumulación dunha poboación histiocitaria cunha citomorfoloxía igual a referida na ERD clásica, co perfil inmunofenotípico típico e focos de emperipolese (12, 28).

1.5 Immunohistoquímica

A inmunohistoquímica (IHQ) é un requisito esencial para poder diagnosticar a ERD. A similitude histolóxica con outras condicións reactivas e neoplásicas dificulta moitas veces a súa valoración. Unha das formas de poder achegarse a un diagnóstico definitivo é mediante tingiduras de determinados marcadores presentes nas células da Enfermidade de Rosai-Dorfman. Tal vez a maior dificultade preséntase á hora de diferenciar esta entidade de outras histiocitoses, como a HCL e a EEC, coas que comparte reacción contra determinados antíxenos celulares.

O porcentaxe de positividade das células histiocitarias da ERD ronda o 100% para S100, OCT2 e Ciclina D1. Outros, clasicamente de estirpe macrofágica, como CD68 e CD163 tamén costuman ser positivos, tendo un porcentaxe de positividade maior CD68, pero unha tinción

máis forte CD163 (29). Menos característicos pero que tamén poden mostrar positividade son fascina, CD14 e HLA-DR (4).

Ao contrario da HCL, a ERD presenta negatividade para marcadores fenotípicos dendríticos, como CD1a, CD207 e ZBTB46 (29). A superposición de marcadores coa EEC é maior, sendo esta tamén positiva para CD68 e CD163, e incluso ás veces para S100 (4). Porén, a expresión de OCT2 é moito máis específica da ERD (29).

Determinouse, polo tanto, que o fenotipo altamente característico sería o positivo para OCT2, CD163, S100 e Ciclina D1 (29).

1.6 *Xenética e características moleculares*

Historicamente postulábase que as histiocitoses eran enfermidades reactivas e inflamatorias de carácter policlonal. Unha das primeiras entidades nas que se descubriu que as células posuían mutacións oncoxénicas, concretamente en BRAF V600E, foi a Histiocitose de Células Langerhans (HCL) e, posteriormente, a Enfermidade de Erdheim-Chester (EEC) (30, 31). Estas dúas patoloxías xa se encontran na clasificación de neoplasias linfoides da *WHO* de 2016 como neoplasias histiocíticas (32).

Os avances xenéticos nestes últimos anos permitiron descubrir mutacións celulares tamén na ERD. Inicialmente procuráronse mutacións en BRAF pero na gran maioría dos pacientes testados esta mutación non foi atopada (31). A posteriori, encontráronse algúns casos (33–36).

En cambio, si existe unha maior porcentaxe de mutacións noutros niveis da vía de sinalización MAPK. Descubríronse principalmente mutacións en KRAS e en MAP2K1 (36–42). Nunha proporción menor descubríronse alteracións en ARAF e NRAS (43) e tamén hai na literatura algún caso de mutación en CSF-1R (42).

As alteracións nas histiocitoses téñense observado principalmente na vía de sinalización das proteínas cinasas activadas por mitóxenos (MAPK en inglés) que están implicadas principalmente na regulación e proliferación celular. De maneira resumida, a unión dun ligando mitóxeno ao dominio extracelular do receptor tirosina quinasa (RTK) produce a dimerización e autofosforilación deste no seu dominio intracelular. Unha proteína GRB2 reconece os dominios fosforilados do RTK e recluta a SOS. Esta proteína substitúe GDP por GTP na proteína RAS, activándoa. O seguinte paso é a activación secuencial por GTP-RAS de RAF-1 ou MAPKKK (MAP cinasa cinasa cinasa), que activará a MEK ou MAPKK (MAP cinasa cinasa) e, consecuentemente, a ERK ou MAPK (MAP cinasa). Esta última será a molécula efectora, que se dirixirá ao núcleo para fosforilar factores de transcrición e producir unha resposta celular. Se as proteínas implicadas nesta vía de sinalización albergan mutacións de ganancia de función poden actuar como oncoxenos, producindo un crecemento celular descontrolado (44).

Aínda que isto supuxo un enorme avance de cara a coñecer a patoxenia da ERD, cabe destacar que non sempre se atopan estas mutacións (xenes *wild type*), e unha gran porcentaxe dos casos da ERD seguen tendo unha etiopatoxenia descoñecida. Porén, o descubrimento destas

alteracións permite a aproximación á comprensión da patoxenia da enfermidade e ofrece novas posibilidades de tratamento (39).

Recentemente, debido ao coñecemento da clonalidade celular observada nestes últimos anos, a 5ª edición da clasificación de tumores da *WHO* de 2022, así como o *International Consensus Classification (ICC)* engaden a ERD dentro do grupo de neoplasias histiocíticas (45, 46).

1.7 *Diagnóstico*

O diagnóstico establécese mediante biopsia, observándose tanto o patrón histolóxico como o inmunofenotipo típicos, referidos en apartados anteriores (1).

Como calquera outra afección, a historia clínica é fundamental, sendo de especial consideración recoller de maneira precisa a existencia de neoplasias e enfermidades autoinmunes, debido a súa relación xa descrita. A posibilidade de que a ERD se presente con formas extranglionares radica tamén na importancia de facer unha boa exploración física por órganos e sistemas.

Deberanse realizar unha serie de estudos de cara á valoración e extensión da enfermidade, aínda que non existe unha concordancia clara das probas que se deberían efectuar. A asociación con alteracións no hemograma como anemia, leucocitose con neutrofilia e trombocitopenia é altamente frecuente, polo que serán precisos estudos analíticos. Parece razoado solicitar unha TC que inclúa pescozo, tórax, abdome e pelve. En pacientes pediátricos algúns autores prefiren comezar con alternativas con menos radiación, como podería ser unha ecografía de pescozo e unha placa de tórax. Outra posibilidade sería comezar cunha resonancia magnética. Cabe destacar que un PET marcado con FDG pode por de manifesto as tumoracións da ERD e algúns investigadores prefiren facelo de primeira liña se é posible. En función da afectación poden ser precisos outros estudos de imaxe como, por exemplo, unha resonancia con galodinio en caso de clínica neurolóxica (12).

1.8 *Tratamento*

Non hai na literatura un protocolo estandarizado de tratamento a seguir para esta patoloxía, sen embargo a *Histiocyte Society* elaborou en 2018 unhas recomendacións para manexar a ERD unha vez diagnosticada (12).

Na maior parte dos casos a enfermidade resólvese espontaneamente, polo que os pacientes asintomáticos ou con linfadenopatía non comprometedor non precisarán tratamento, senón unha observación estreita (12).

Pode ser necesaria unha intervención cirúrxica en caso de masas cervicais que comprometan a vía aérea superior ou masas extranglionares que comprometan outros órganos. Se o foco de enfermidade é nun lugar único con capacidade de escisión cirúrxica esta podería ser unha opción de tratamento (12).

Se o paciente presenta clínica constitucional existen diversos tratamentos cos que iniciar unha terapia, sen que exista unanimidade por un fármaco específico para tratar. Unha opción altamente empregada inclúe os corticoides, como a prednisona e a dexametasona, que mostran unha resposta variable na redución do tamaño ganglionar, así como unha melloría dos síntomas, pero non sempre se ten obtido resposta con este tratamento e as recaídas non son infrecuentes (14).

A radioterapia podería ser unha alternativa en casos nos que existan lesións residuais post-tratamento que non se poidan intervir cirurxicamente, que reaparezan despois desta ou se os tratamentos sistémicos están contraindicados (47, 48).

Algúns artigos tamén mencionan o sirolimus, como unha publicación que demostra remisión completa dun neno con grandes adenopatías cervicais con este fármaco, refractarias a tratamento corticoide, despois de tres meses do inicio da terapia (49). Tamén foi beneficioso para un paciente pediátrico con ERD resistente por aparición de citopenias asociadas, tras remisión das masas con tratamento corticoideo (50). O seu uso xunto con infiltracións de metilprednisona nunha paciente con ERD puramente cutánea que non respondeu a múltiples terapias foi satisfactorio (51).

A quimioterapia, normalmente, resérvase para situacións agresivas como enfermidade extraganglionar múltiple e envolvimento do SNC, con resultados variables. Hai referencias a uso de fármacos como cladibrina (52–54), metrotexato (MTX) e alcaloides da vinca (12).

Os fármacos inmunomoduladores, como os inhibidores de TNF (talidomida, lenalidomida) mostraron resposta nalgúns casos da ERD refractarios a outros tratamentos. Esta resposta pode deberse a que nesta enfermidade existe un patrón inflamatorio, con elevadas concentracións de citoquinas como TNF e IL-6. A talidomida mostrou efecto principalmente en casos de ERD cutáneo refractario (55), pero recentemente tamén mostrou acción en 3 casos de ERD extraganglionar de localización larínxea (56) e nun caso de ERD extraganglionar pulmonar (57). A lenalidomida presentou resultados positivos nalgúns casos, de forma individual (58) e asociada a corticoides (59, 60). O Rituximab podería ser beneficioso en casos de ERD asociada a un proceso autoinmune, pero as publicacións do seu uso atopadas foron limitadas (61–63).

O descubrimento das alteracións na vía da MAPK nun porcentaxe amplo de pacientes abre unha novo camiño nas opcións de tratamento da ERD. Nun caso severo ou refractario desta enfermidade que albergue devanditas mutacións, unha opción podería ser o tratamento con terapia biolóxica.

Existen publicacións de casos de ERD refractario a terapia sistémica que presentaron resposta a imatinib, un inhibidor da tirosina kinasa (64, 65). Outro exemplo atopado sería un paciente con ERD refractaria a esteroides, no que se atopou unha mutación en KRAS, que respondeu a tratamento con cobimetinib, un inhibidor de MEK (38). Hai un estudo de cohortes con 16 pacientes con ERD extraganglionar, no que a metade presentaba mutación en xenes KRAS ou MEK. Todos foron tratados con cobimetinib, e observouse que naqueles con dita mutación, a resposta xeral ao tratamento foi asociada a un mellor prognóstico, tanto a nivel xeral (resposta 88% vs 38%) como remisión completa (77% vs 0% de resposta total) (66). Non obstante, debido a que é un dato recentemente descuberto, aínda non existe moita evidencia de pacientes tratados con este tipo de biolóxicos.

A inexistencia dun consenso claro pola infrecuencia desta enfermidade fai que sexa de gran importancia individualizar a cada paciente, dependendo da forma de presentación da ERD, da súa evolución clínica e dos tratamentos previos.

1.9 Prognóstico

É complexo dar un prognóstico global dunha enfermidade rara e con tantas manifestacións posibles. En xeral, as formas ganglionares e cutáneas teñen un bo desenlace, mentres que as extranganglionares, en función do número de órganos afectados, poden ser dunha gravidade variable (12). A mortalidade por ERD é infrecuente, pero nos casos que provoquen dano orgánico extenso pode ser letal se non se trata (14).

2. Xustificación do estudo e obxectivos

2.1 Xustificación

A ERD é unha enfermidade rara e complexa, recentemente clasificada pola *WHO* e a *ICC* como neoplasia histiocítica (45,46). En relación a esta recente reclasificación pareceunos oportuno facer unha revisión narrativa para a actualización dos coñecementos existentes da enfermidade, así como revisar os casos diagnosticados na nosa área sanitaria. Ademais, a rareza desta patoloxía fai difícil que sexa tida en conta nos diagnósticos diferenciais clínicos e mesmo nos anatomopatolóxicos. Este é un motivo adicional para chamar a atención sobre esta enfermidade.

Por outra banda, o seu diagnóstico descansa en gran medida no recoñecemento dos fenómenos de emperipolese, unha manifestación morfolóxica chamativa polo enigmática, polo seu incerto significado, máis que pola súa aparencia (ás veces pode pasar desapercibida nun primeiro exame histolóxico). Por iso revisaremos tamén as teorías existentes con respecto ao seu significado biolóxico.

2.2 Obxectivos

Obxectivo principal

Estudar as características clínicas, morfolóxicas, inmunohistoquímicas e moleculares dos casos de ERD diagnosticados no Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela no período de tempo seleccionado (dende 1990 ata 2023) e contrastalas cunha revisión actualizada da bibliografía existente.

Obxectivos secundarios

Tratarase de:

1. Saber a frecuencia e o tipo de presentación clínica da ERD na nosa área sanitaria.
2. Coñecer o espectro morfolóxico, inmuno-fenotípico e molecular que poden presentar os casos da ERD.
3. Coñecer as hipóteses en torno ao significado biolóxico do fenómeno de emperipolese, tan característico desta enfermidade.
4. Describir os avances máis recentes no diagnóstico e tratamento da ERD.

3. Material e métodos

3.1 *Mostra de estudo e criterios de inclusión*

Para a realización deste traballo elaborouse, conxuntamente co Biobanco do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), un protocolo de investigación biomédica que recolle os aspectos éticos e legais necesarios para a autorización do uso da información recollida. Este documento consta coa aprobación do Comité de Ética da investigación de Santiago-Lugo (CEI-SL), engadido no apartado de Anexos.

Os criterios de inclusión foron os seguintes:

- Diagnóstico de Enfermidade de Rosai-Dorfman no servizo de Anatomía Patolóxica do CHUS no período comprendido entre 1990 e 2023, independentemente da idade, sexo ou estado evolutivo da patoloxía.
- Almacenamento das mostras destes casos no CHUS, para posibilitar a revisión das súa histoloxía e o seu inmunofenotipo.

A procura foi realizada no programa EOS seguindo os criterios seleccionados, sendo o tamaño da mostra un total de 6 casos, que serán discutidos no apartado de resultados.

3.2 *Deseño do estudo*

Debido á infrecuencia desta enfermidade, e atopando un número de pacientes $n=6$, parece doado dotar este estudo dun carácter observacional, concretamente unha serie de casos. Levarase a cabo unha descrición individual de cada un dos 6 casos atopados e comentaremos diferentes aspectos, tanto no ámbito clínico (idade de aparición, sexo, forma de debut, evolución, sintomatoloxía presentada e tratamento) así como no ámbito anatomopatolóxico e molecular. Tamén se procederá a realizar unha táboa que mostre globalmente as formas da ERD atopadas, principais tinguaduras usadas e a presenza de emperipolese. Posteriormente, levarase a cabo no apartado da discusión unha revisión global dos nosos casos en relación coa literatura recollida mediante PubMed.

4. Resultados

4.1 *Caracterización clínica e anatomopatológica dos casos*

4.1.1 **Caso 1**

Varón de 46 anos con obesidade grado 1, hipertensión arterial, dislipemia e hipeuricemia. O debut deste varón é de dor a nivel pélvico, encontrándose nunha radiografía unha lesión lítica con límites mal definidos no óso ilíaco esquerdo.

Para filiar esa lesión, un mes despois realízase unha TC a nivel da pelve con reconstrucións multiplanares que mostran unha lesión de densidade intermedia no óso ilíaco esquerdo localizada a nivel supraacetabular. A lesión interrompe parte da cortical a nivel lateral e inferior. Os diámetros atopados son de 3,5x5,2 centímetros. Compórtase como unha lesión lítica que interrompe a cortical e que radioloxicamente non se pode cualificar como non agresiva, polo que se aconsella completar estudo con gammagrafía e RMN.

Lévase a cabo unha gammagrafía ósea vascular en 3 fases con Tc99m centrado na pelve e de corpo completo. As dúas horas de administración do radiotrazador, evidénciase depósito a nivel de rexión acetabular esquerda en fase ósea, suxestivo dun proceso óseo sen compoñente inflamatorio. O resto da pelve e corpo non denotan alteracións significativas.

Complétase o estudo cunha RNM que mostra a presenza dunha lesión ósea sobre o teito acetabular do lado esquerdo, de aspecto alargado, que se comporta como hiposinal en secuencia T1 e hipersinal en T2, cun diámetro aproximado de 6x2,5 centímetros. No estudo axial parece existir interrupción da cortical externa, cunha discreta cantidade de líquido rodeando a rexión acetabular. Así mesmo obsérvanse áreas de hipersinal mal definidas rodeando todo o acetábulo en relación á edema óseo, probablemente reactivo á lesión mencionada anteriormente. Dende o punto de vista de imaxe non hai sospeita de necrosis avascular de cabezas femorais.

Inicialmente esta lesión podería corresponder a un quiste óseo de orixe sinovial, aínda que non se pode descartar malignidade, tendo en conta o seu comportamento agresivo e a posible interrupción da cortical. Por iso, decide realizarse un legrado da lesión e enviar a mostra ao Servizo de Anatomía Patolóxica.

Macroscópicamente obtéñense múltiples fragmentos irregulares, de coloración pardo-agrisado, algúns deles de consistencia indurada, que pesan un total de 2 gramos.

Microscópicamente obsérvase unha lesión altamente celular composta por abundantes células plasmáticas, linfocitos e, maioritariamente, numerosas células histiocíticas que mostran núcleos vesiculares de gran tamaño con citoplasma claro e abundante. Evidénciase emperipolese. As células histiocitárias son positivas para S100 e negativas para CD1a, ALK e CD30. As células linfoides acompañantes son CD20 e CD3 positivas. O índice de proliferación con MiB1 é moderado. Con esta mostra faise o diagnóstico de Enfermidade de Rosai-Dorfman.

A última TAC programada para avaliar a ERD neste paciente mostra persistencia das alteracións observadas en TC previas pero sen progresión a outros niveis. Non se precisou tratamento ata

día de hoxe. Desde entón preséntase asintomático, sen adenopatías nin megalias, así como sen dores óseas recentes.

4.1.2 Caso 2

O segundo caso trátase dun varón de 3 anos, sen antecedentes persoais de interese e correctamente vacinado para a súa idade. Como antecedentes familiares destaca un avó materno que padecera un Linfoma de Hodgkin.

Foi derivado ao servizo de Pediatría do CHUS por unha adenopatía laterocervical dereita de 4 centímetros que contaba con 3 meses de evolución, de carácter non dolorosa, non adherida a planos profundos e fácil de mobilizar. No momento da exploración física observáronse, así mesmo, varias adenopatías ipsilaterais de aproximadamente 1 centímetro e outras contralaterais, unha de 3 centímetros e as demais milimétricas.

Obxectívouse leve hepatoesplenomegalia á palpación. Non se evidenciaron adenopatías supraclaviculares, axilares nin inguinais. A coexistencia dun cadro catarral no momento da exploración levou a pautar tratamento antibiótico e solicitar unha radiografía de tórax, informada cun patrón de prominencia peribroncovascular e perihiliar suxestiva de viriase.

Óptase por realizar unha ecografía cervical, que mostra múltiples ganglios cervicais bilaterais. Visualízase tamén a cavidade abdominopélvica, na que non se evidencia aumento de tamaño nin do fígado nin do bazo. Ante a posibilidade de que os ganglios fosen de carácter reactivo polo cadro catarral, decidiu realizarse unha vixilancia estreita.

Coa persistencia das adenopatías tras outro mes desde a primeira valoración, realízase unha biopsia. Recíbese un fragmento de tecido ovalado e cor amarela agrisada que mide 1,5x 1 centímetros. A microscopio óptico obsérvase un ancheamento dos senos linfáticos, con presenza de histiocitos con emperipolese (*Figura 1*). As tinguiduras denotaron positividade para marcadores como S100, CD68, CD31 e negatividade para CD1a, CD20, CD39 e ALK. Ademais realizouse unha tinguidura para bacilos alcohol resistentes, que foi negativa.

Diagnosticouse de Enfermidade de Rosai-Dorfman e dado que o paciente non tiña clínica sistémica nin compromiso da vía aérea superior, decidiu darse de alta sen tratamento. Realizáronse consultas periódicas para avaliar as adenopatías e, ante a estabilidade destas, o seguimento pasou a levarse por Atención Primaria.

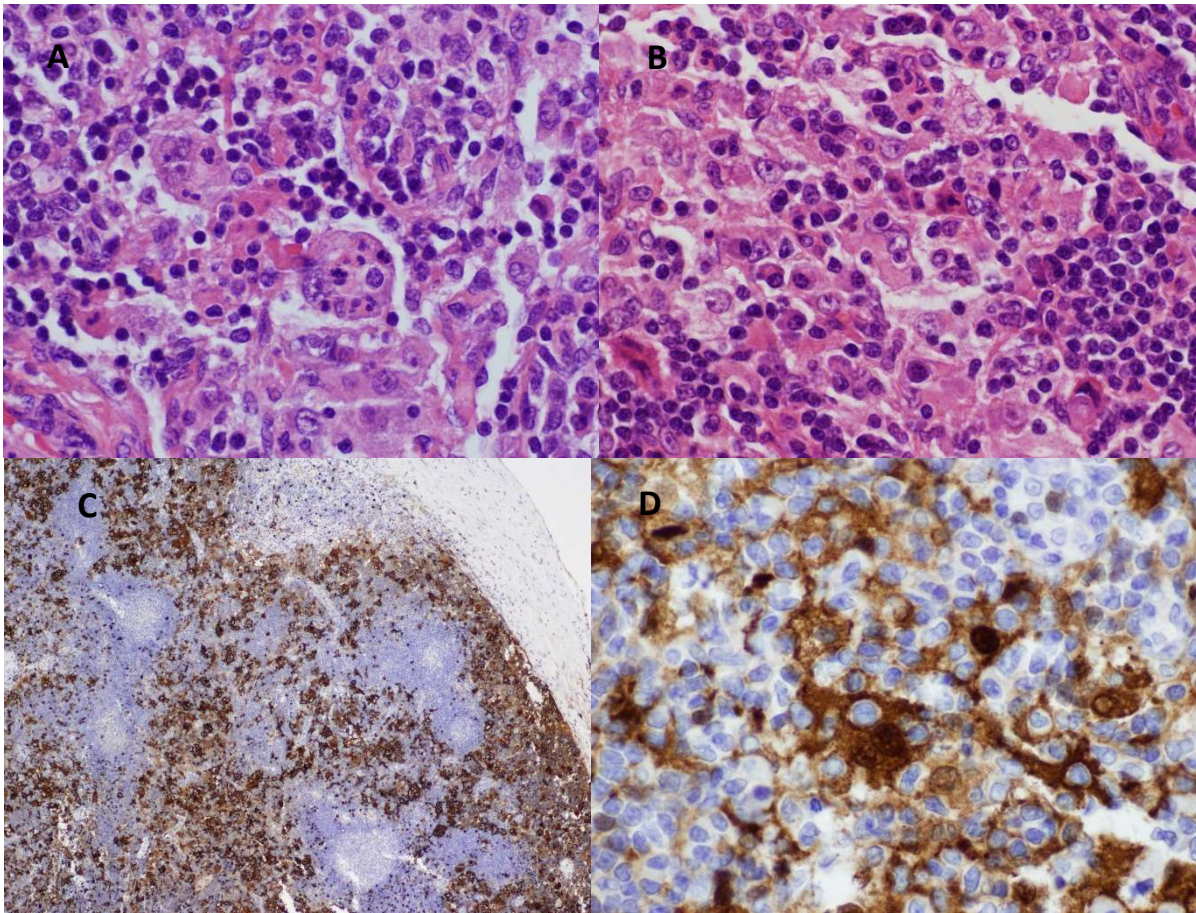


Figura 1. Caso 2. A, B. Senos linfáticos ocupados por macrófagos con fenómenos de emperipolese de linfocitos e outras células inflamatorias; **C.** Positividade das células histiocíticas para S100, atopadas nos senos linfáticos (4x); **D.** Positividade das células histiocíticas para S100, obsérvase o fenómeno de emperipolese con células linfocíticas no interior do macrófago (40x).

4.1.3 Caso 3

O terceiro caso é o dunha paciente de 78 anos, cun irmán falecido de leucemia, que foi remitida ao servizo de Hematoloxía por unha biopsia dunha lesión cutánea elevada, indurada e pigmentada no brazo esquerdo, que foi diagnosticada como un linfoma B de zona marxinal. Nese momento presentaba varias lesións semellantes de entre 3 e 5 centímetros nese mesmo brazo, na zona lumbar e na zona femoral esquerda, así como unha adenopatía axilar esquerda de 1,5 centímetros, adherida a planos profundos.

O tratamento que se decidiu levar a cabo foi de quimioterapia CVP ao 75% en 7 ciclos, cunha duración aproximada de 6 meses, conseguindo unha remisión parcial.

Catro anos máis tarde a paciente é remitida dende Atención Primaria ao observarse, por ecografía, crecemento da lesión previamente tratada e biopsiada, polo que se volve extraer de

maneira cirúrxica. Á exploración física destaca a persistencia da adenopatía axilar comentada previamente.

Anatomía Patolóxica recibe un fragmento con forma de elipse de 1,8x0,7 centímetros, cunha profundidade máxima de 2,3 centímetros e unha lesión indurada de 1,5x0,9 centímetros. Nesta atópase unha proliferación atípica de linfocitos B de pequeno tamaño, dispostos de maneira cohesiva no tecido celular subcutáneo. Expresan CD20, CD79a e BCL2, expresión focal para CD23 e son negativos para CD10 e Ciclina D1. O índice de proliferación con Ki-67 é baixo. O compoñente plasmocelular está lixeiramente aumentado en número, realzándose con CD138. Nas tinguiduras para cadeas lixeiras kappa e lambda as primeiras teñen un leve predominio no compoñente plasmático e linfocitario, pero sen signos concluíntes de monoclonalidade. Realízase unha proba complementaria mediante PCR para *IGH* (FR1, FR2, FR3) na que tampouco se evidencian signos concluíntes de clonalidade. Aínda así, a similitude da histoloxía coas mostras de 2012 evidencian a posibilidade dunha recidiva tumoral. CD3 e CD5 realzan linfocitos T, de aspecto maduro.

Ademais, xunto con esta poboación de linfocitos B infórmase da presenza dun agregado histiocitario, con presenza de emperipolese, que expresa CD68 e S100 e é negativo para CD1a, compatible con trazos da ERD.

Debido á idade, as comorbilidades presentadas no momento do diagnóstico (a paciente desenvolvera deterioro cognitivo e tiña unha vida limitada, non relacionada co proceso neoplásico) e a baixa agresividade do linfoma, tomouse unha actitude conservadora e non se tratou. Non se tomou ningunha decisión a maiores respecto a ERD. A paciente acabou falecendo aos 91 anos por unha infección respiratoria de probable orixe aspirativa xunto con unha insuficiencia cardíaca descompensada.

4.1.4 Caso 4

O paciente número catro é un varón de 48 anos sen antecedentes persoais de interese. Foi visto nunha consulta de Dermatoloxía por unha lesión cutánea no costado esquerdo que contaba cun ano de evolución. Esta era de tipo pápula cupuliforme, levemente azulada e translúcida, inespecífica á dermatoscopia. Na exploración física non se atoparon adenopatías e preguntouse por clínica sistémica, que o paciente negou.

Ante a posibilidade de que se tratara dun carcinoma basocelular procedeuse a extirpación cirúrxica. Obtívose un fragmento cutáneo elíptico de 1,5x1,2x0,8 centímetros no que se observou unha lesión nodular e sobreelevada de 0,6 centímetros de diámetro. Nela, evidenciouse un compoñente maioritariamente histiocítico localizado na derme, con fenómeno de emperipolese, que foi positivo ás tincións con CD68 e S100. Con CD1a realizábanse unicamente as células dendríticas da epiderme.

Diagnosticouse de tecido cutáneo con cambios morfolóxicos tipo ERD. Ante a benignidade do cadro, a exérese da lesión e non presentando outras alteracións, deuse de alta.

4.1.5 Caso 5

O caso cinco é o dunha muller de 38 anos sen antecedentes médicos de interese na que a sintomatoloxía de presentación foi unha dor lumbar aguda asociada a dor abdominal, sen síntomas B.

A paciente acudiu ao servizo de Urxencias remitida por un centro privado porque se lle realizou unha RMN lumbar pola dorsaxia, obxectivándose unha lesión lítica a nivel de L4, cun posible diagnóstico de osteoma osteoide.

Ante a presenza deste achado solicitouse un PET no que se describiu unha lesión hipercaptante sospeitosa de malignidade no ovario esquerdo, así como posibles metástases hepáticas e na cuarta vértebra lumbar (*Figura 2*). Á exploración xinecolóxica atopouse unha lesión de 2,5mm, sólida, sen outros signos de malignidade e con marcadores tumorais negativos. Decidiuse tratar a masa mediante ooforectomía laparoscópica. A mostra recibida por Anatomía Patolóxica (noutro centro) foi suxestiva de malignidade, sen conseguir establecer un diagnóstico claro.

Tamén se procedeu a biopsiar a lesión da columna, pero obtívose unha mostra informada como altamente artefactada, na que unicamente se podía visualizar una proliferación celular atípica, non concluínte. Para as masas hepáticas fíxose unha punción con agulla grosa pero as mostras obtidas tampouco tiñan material suficiente para establecer un diagnóstico, aínda que se informan como sospeitosas de sarcoma.

Debido á posible malignidade, a paciente volve ingresar dous meses despois para exérese cirúrxica das lesións ocupantes de espazo hepáticas. Extráense diversas lesións, de carácter milimétrico, no segmento III e na unión dos segmentos II-III.

Nestas biopsias hepáticas obsérvase unha poboación histiocítica discretamente polimórfica con emperipolese focal e sen evidencia de actividade mitótica significativa. Estas células son positivas para CD163, CD68 e S100 así como negativas para CD1a, langerina, mieloperoxidasa, CD30, CD45-LCA. Acompañando aos histiocitos atópanse linfocitos de aspecto maduro que expresan CD20 e CD3, con predominio de linfocitos T. Establécese o diagnóstico de ERD.

O tratamento que se decide levar a cabo é inmunosupresor con 3 bolos de metilprednisolona de 250 gramos durante 3 días, administrados no hospital de día de Hematoloxía. A valoración post-tratamento realízase un mes despois cunha PET-TC, observándose unha diminución do hipermetabolismo focal en L4 así como un realce único nun segmento IV do fígado. Decidiu seguirse un tratamento oral con prednisona e metotrexato en pauta descendente. Dez meses despois repítese a proba de imaxe na que non se mostraron cambios en relación ao PET post tratamento.

A día de hoxe a paciente e as lesións persisten estables.



Figura 2. Caso 5. PET-TAC: obsérvase a hipercaptación na cuarta vértebra lumbar.

4.1.6 Caso 6

O último caso é o dun varón de 21 anos procedente de Senegal cunha epilepsia indeterminada a seguimento por Neuroloxía e con síncope de repetición nas que se descartou patoloxía cardíaca. No momento actual está tamén en seguimento por Reumatoloxía por episodios de gonaxia bilateral cunha bioquímica con IgG e VSG alterados.

Debutou cunha alteración da visión con exoftalmía e desprazamento do globo ocular debido a unha tumoración orbitaria dereita de 3-4 meses de evolución. Para caracterizar mellor a lesión procedeu a realizar unha TC na que se obxectivou unha masa orbitaria dereita disposta inmediatamente por riba do solo orbitario con ocupación tanto do espazo intraconal como extraconal. Os diámetros máximos obtidos foron de 11,7x35,2 milímetros no plano saxital e 31mm no plano axial. Coa administración de contraste a tumoración realzouse de maneira homoxénea, cun eixo maior anteroposterior que se estendía anteriormente máis alá do límite óseo do solo da órbita, rodeando o terzo anterior do músculo recto inferior e posiblemente todo o músculo oblicuo inferior, que non se consegue individualizar da masa. Non existían datos de erosión nin expansión dos marxes óseos e tampouco se evidenciou relación anatómica coa glándula lacrimal. De maneira accidental atopouse unha expansión ósea dos marxes anteriores esquerdos do clivus, que comprometen a ala maior do esfenoideas dese mesmo lado, con ocupación da luz do seno esfenoidal esquerdo, así como unha alteración densitométrica a modo de vidro esmerilado nos malaes, todo elo suxestivo de displasia fibrosa, sen maior transcendencia clínica.

O xuízo clínico debido á idade do paciente e o comportamento densitométrico foi de hemangioma cavernoso, non podendo descartar outros diagnósticos. Complétase o estudo cunha RMN posterior. Nesta, a lesión continuaba co mesmo tamaño con hipointensidade en T1 (Figura 3) e realce homoxéneo en T2.

Ante a clínica compresiva e para establecer un diagnóstico de certeza procedeuse a extracción cirúrxica. Mediante cantotomía lateral e con eversión da pálpebra inferior, accedeuse ao espazo orbitario inferior vía conxuntival, onde se localizou a tumoración, que se extrae sen complicacións.

No Servizo de Anatomía Patolóxica recíbense dous fragmentos de coloración castaña e consistencia indurada, medindo o maior deles 3,7x2x1,2 centímetros e o menor 1,5x0,7x0,5 centímetros. Na hemisección e ao corte apréciase unha coloración branquecina e amarelenta coa mesma consistencia.

Na análise histopatolóxica da mostra apréciase, no medio do tecido fibroso, nódulos compostos por histiocitos de núcleo agrandado e citoplasma moi amplo con emperipolese, acompañados de abundante infiltrado linfoplasmocitario de tipo reactivo (*Figura 4*). A inmunohistoquímica foi positiva para S100, OCT2 e Ciclina D1 e negativa para CD1a. O cociente IgG4/IgG foi moi baixo, inferior ao 40% (*Figura 5*).

A nivel molecular faise unha determinación de mutacións en BRAF e NRAS que resultou ser negativa, así como técnicas de PCR para detección de reordenamentos xenéticos de *IGH*, tamén negativos.

Actualmente o paciente está a seguimento noutro centro e tivo perda da visión no ollo afectado. Despois da cirurxía, non se realizou, por agora, ningún tipo de tratamento farmacolóxico, aínda que está pendente de reavaliación para ver se a ERD está localizada ou non.

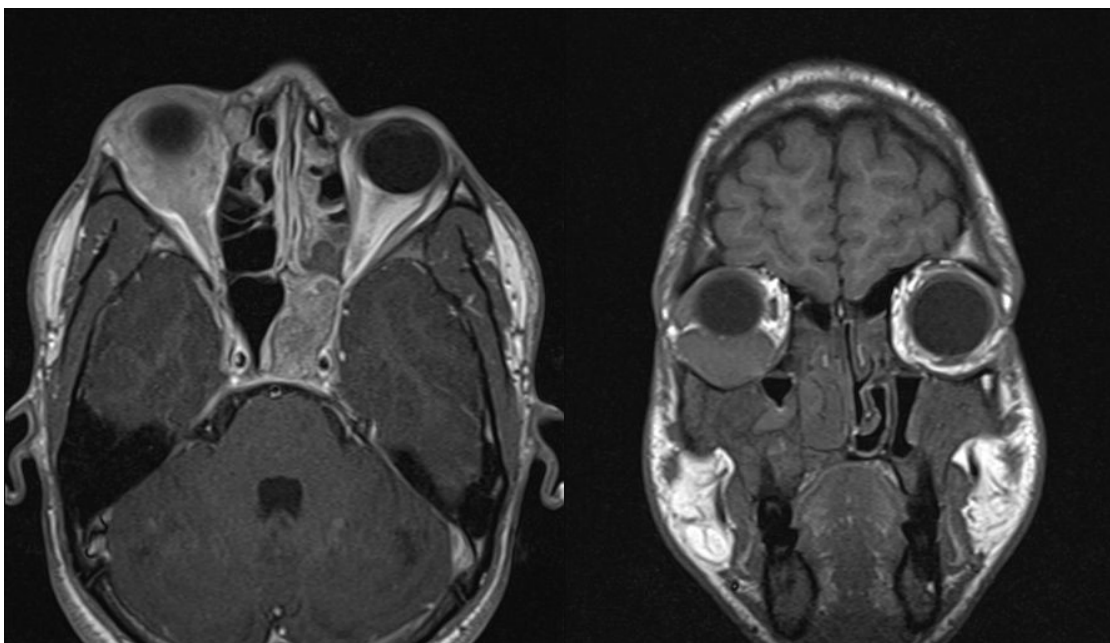


Figura 3.a.

Figura 3.b.

Figura 3. Caso 6. RMN cerebral potenciada en T1. Plano axial (Figura 3.a.) e saxital (Figura 3.b.) Obsérvase a tumoración na cavidade orbitaria inferior.

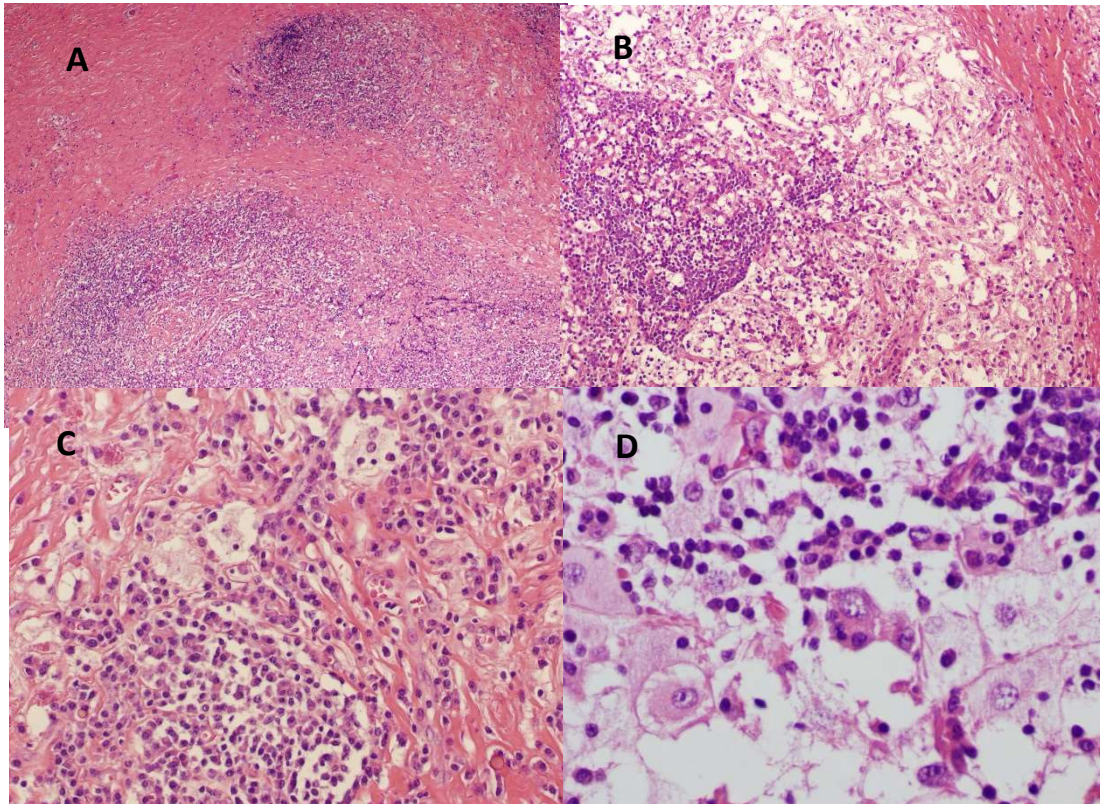


Figura 4. Caso 6. A. Esclerose que separa tecido de aspecto inflamatorio (4x); B. No lado esquerdo da imaxe, Células inflamatorias crónicas (lado esquerdo da imaxe) aparecen rodeadas dun anel periférico de histiocitos con citoplasmas abundantes que lle dan unha coloración máis clara (10x);C. Abundantes células plasmáticas (20x) D. Histiocitos con fenómeno de emperipolese (40x).

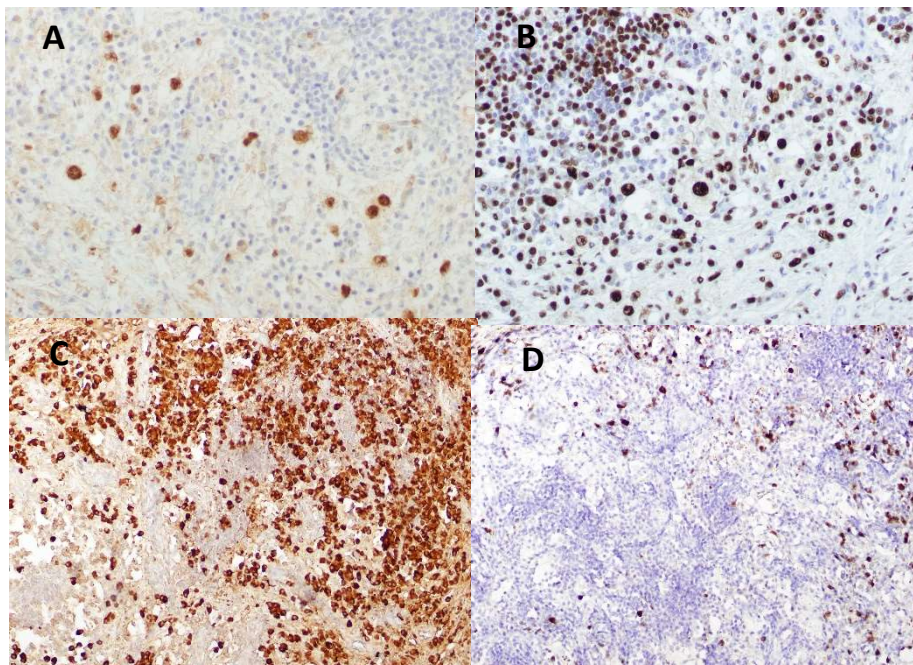


Figura 5. Caso 6. A, B. Positividade IHQ nos histiocitos neoplásicos para ciclina D1 e OCT2, respectivamente; C, D. Positividade IHQ nunha gran proporción de células plasmáticas para IgG e moi escasa para IgG4 nestas mesmas células, respectivamente.

	Tipo ERD	Marcadores Inmunohistoquímicos					Emperipolesis
		S100	CD68	CD1a	OCT2	CD163	
Caso 1	Extraganlionar óseo	+	NR/NV	-	NR/NV	NR/NV	+
Caso 2	Ganglionar cervical	+	+	-	NR/NV	NR/NV	+
Caso 3	Extraganlionar asociado a neoplasia	+	+	-	NR/NV	NR/NV	+
Caso 4	Extraganlionar cutáneo	+	+	-	NR/NV	NR/NV	+
Caso 5	Extraganlionar sistémico	+	+	-	NR/NV	+	+
Caso 6	Extraganlionar orbitario	+	NR/NV	-	+	NR/NV	+

Táboa 1. Forma de presentación da enfermidade, perfil inmunohistoquímico e presenza de emperipolesis nos casos estudados. NR/NV: Non realizado/ Non valorable.

5. Discusión

Os 6 casos atopados nestes últimos 33 anos no CHUS (dende 1990 ata o pasado ano 2023) mostraron unha ampla variedade das posibles formas de presentación da ERD. Así mesmo, as idades de presentación foron moi variables, existindo casos de practicamente todas as idades. A idade mais nova que se atopou foi con 3 anos, e a mais lonxeva con 78 anos. Dos 6 casos encontrados, 4 foron varóns e 2 mulleres.

Na nosa área sanitaria atopamos unicamente un caso exclusivamente ganglionar, o do varón máis novo, aínda que non se presentou con adenopatías bilaterais masivas, como se ten descrito tipicamente na bibliografía (4), senón que se tratou dun cadro con múltiples adenopatías centimétricas non acompañadas de síntomas constitucionais. Ademais, no momento da valoración polo servizo de Pediatría o paciente presentaba un cadro suxestivo de viriase, polo que é posible que algunhas das adenopatías exploradas nese momento fosen de carácter reactivo e non estiveran infiltradas por histiocitos da ERD. A paciente do linfoma concomitante presentaba, xunto coas lesións na pel, unha adenopatía axilar que nunca se chegou a biopsiar, polo que non podemos esclarecer se presentaba tamén ERD ganglionar.

Por outro lado, a ERD extraganglionar foi claramente predominante, sendo a forma de presentación dos 5 casos restantes.

O primeiro deles presentouse en tecido óseo, concretamente no óso ilíaco esquerdo. Aínda que non se puido obter un diagnóstico histolóxico de certeza, no caso da paciente con lesións hepáticas é moi probable que a presentara tamén ERD neste tecido, concretamente na cuarta vértebra lumbar.

En dous dos nosos casos esta entidade viuse limitada á pel. Este é o lugar de afectación extraganglionar da ERD máis común, atopándose lesións que frecuentemente se describen como nódulos, placas ou pápulas, que non acostuman asociar ningunha sintomatoloxía (67). Entre os lugares de presentación máis frecuentes encóntranse as extremidades e o tronco (67). No primeiro caso presentado, ao asociarse a un linfoma de zona B marxinal, clasificaríámolo dentro das formas extraganglionares asociadas a neoplasia. Por outra banda, o seguinte caso poderíámolo englobar no “grupo C” da clasificación de 2016 da *Histiocyte Society*, pois foi unha lesión que afectou exclusivamente á pel. Este amplo grupo de patoloxías divídense en enfermidades da familia xantogranulomatosa e non xantogranulomatosa, sendo nesta última onde se clasificarían as lesións únicas dermatolóxicas da ERD (4).

Nun dos casos máis agresivos, a paciente presentou ERD extraganglionar que unicamente se puido obxectivar con seguridade nas masas de carácter hepático, pois as mostras das lesións, tanto da cuarta vértebra lumbar como do ovario, non foron diagnósticas. A ERD de carácter hepático é excepcional (12). Aínda máis rara é a afectación ovárica, que nin sequera se menciona nas posibilidades de afectación extraganglionar nalgúns dos principais artigos da ERD (12–14). Na literatura atopouse unicamente un caso da ERD ovárica bilateral, posiblemente asociada á implantación das células histiocíticas a través dun drenaxe ventrículo peritoneal colocado anos antes ao tratar a resección dun caso de ERD cerebral (67).

O último caso presentado tratouse dunha ERD extraganglionar de tipo orbitario, concretamente manifestouse como unha masa dos tecidos brandos da órbita. Este é, tal vez, o caso máis concordante coa descrición típica xa mencionada na que o paciente de ERD adoita ser un varón de descendencia africana, pero a presentación non foi de tipo clásico ou ganglionar, como se ten exposto (4).

Na histopatoloxía todas as mostras presentaron unha descrición concordante, tanto entre elas como coa literatura. Independentemente do tecido, en todos os casos de carácter extraganglionar atopáronse agregados histiocitarios cun núcleo agrandado e citoplasma abundante. Cabe recalcar que no caso 4, correspondente a ERD na pel, a poboación histiocitaria encontrábase na derme, que é a localización máis frecuente nesta forma de aparición (68). Por outra banda, no caso ganglionar os macrófagos localizáronse, como se ten descrito, nos senos linfáticos do ganglio, aumentado o seu tamaño (4).

A microscopía óptica o fenómeno que máis chama a atención e foi evidenciado en todos os nosos casos é a denominada emperipoese. Aínda que non sempre facilmente observable, esta manifestación consiste en que determinadas células son visualizadas de maneira intacta e completa no interior do citoplasma de outras (69). No caso da ERD, son os macrófagos os que presentan no seu interior linfocitos e células plasmáticas, que seguen sendo viables (27). Tamén se ten observado esta condición en outras células como megacariocitos e células tumorais (27).

Non se ten moi claro o mecanismo polo cal isto sucede e a literatura atopada sobre o proceso é limitada. Postulouse que podería ser un mecanismo polo cal se media a morte celular tumoral, pois tense evidenciado a desintegración da célula hóspede mediante mecanismos lisosomais tras a emperipoese de linfocitos NK. Sen embargo, tamén se obxectivaron casos nos que os linfocitos engulidos acabaron sendo destruídos pola célula, tamén mediante vía lisosomal. Noutros estudos observouse que as células incluso poden chegar a dividirse dentro do citoplasma da célula hóspede (69).

Aínda que altamente característica, non é patognomónica da ERD, pois ás veces tamén se poden evidenciar focos de emperipoese noutras patoloxías como histiocitosis malignas, a EEC e o xantugranuloma xuvenil (12).

Os paneis IHQ realizados nos 6 casos atopados non se realizaron en todos eles cos mesmos marcadores. Porén, na totalidade dos casos observouse un patrón de positividade nas células histiocitarias para marcadores histiocíticos como S100 e de negatividade para o marcador de células dendríticas CD1a, permitindo facer un diagnóstico diferencial coa HCL (4). En catro das mostras tamén se utilizou o marcador CD68, que foi positivo para os agregados macrofáxicos. No caso hepático realizouse a maiores CD163, un marcador histiocitario, que foi positivo para estas células. Unicamente no caso orbitario se realizou unha tinción con OCT2, un factor de transcripción expresado en linfocitos B e monocitos, que se asociou recentemente de maneira moi específica a ERD (29), permitindo excluír con maior seguridade a EEC. Cabe recordar que S100, aínda que costuma ser negativo na EEC, pode ser moderadamente positivo ata nun 20-30% dos casos (29, 70).

En relación coa inmunohistoquímica, cabe destacar que o Libro Branco da Sociedade Española de Anatomía Patolóxica (SEAP) de 2023 recomenda utilizar como abordaxe para as neoplasias histiocitarias/dendríticas marcadores de orixe histiocitarios/dendríticos como CD68, CD1a, lisozima, S100, CD21, CD23 e, en casos máis infrecuentes, CD163, langerina e CD35 (71).

Algúns casos da ERD, coma o noso de presentación orbitaria, poden ter grandes cantidades de células plasmáticas acompañantes. Por este motivo, avalíase o ratio de IgG/IgG4. A *Histiocyte Society* recomenda avaliar a infiltración por células plasmáticas IgG4 positivas en todos os casos de ERD (grado de evidencia D2) (4). Isto débese a que nalgúns casos a ERD tense asociado á infiltración por células plasmáticas IgG4 positivas, polo que podería haber unha asociación entre a enfermidade IgG4 e a ERD. Aínda así, a súa asociación non está claramente establecida (12). Neste paciente, non se atopou un porcentaxe significativos de células IgG4 positivas.

No eido da bioloxía molecular, só consta a realización dun estudo clonal neste último caso mencionado. No caso extraganglionar asociado a neoplasia tamén se estudou a monoclonalidade, pero unicamente en relación ao linfoma B de zona marxinal. A inexistencia deste estudo nas outras mostras denota a recente descuberta que é a presenza de mutacións na ERD. A búsqueda de mutacións no caso orbitario, que resultou ser negativa, foi realizada co test Biocartis Idylla™ para mutacións NRAS e BRAF. Este é un método de PCR a tempo real e automatizado que pode detectar ata 18 mutacións nos codóns 12, 13, 59, 61, 117 e 146 de NRAS e ata 5 mutacións no codón 600 de BRAF. Non se realizou unha búsqueda de mutacións en MAP2K1 nin en KRAS, que son as dúas mutacións atopadas máis frecuentes na Enfermidade de Rosai-Dorfman (12, 37, 39).

En ningún dos nosos casos se observou unha síndrome constitucional. No caso do neno foi a adenopatía a que levou a consultar atención médica, así como nos casos da ERD cutáneas foron as lesións na pel. O caso óseo, así como o caso extraganglionar sistémico, debutaron con dor, que é unha manifestación común nos casos de ERD extraganglionar de tipo óseo (12). No caso orbitario, a masa produciu exoftalmía e déficit visual por compresión.

Para filiar as lesións foron empregadas diferentes probas de imaxe, principalmente TC e RNM. No caso en idade pediátrica, optouse por realizar unha ecografía cervical para observar as adenopatías, técnica beneficiosa nestes pacientes ao non constituír unha fonte de radiación (12). É tamén interesante recalcar que as tumoracións da ERD son captadas de maneira homoxénea nun PET-FDG, como ocorreu no caso da lesión da vértebra lumbar .

En relación ao tratamento, en dous dos casos optouse por realizar unicamente un seguimento estreito, como foi nos caso óseo e ganglionar. A exérese das lesións mediante cirurxía foi o tratamento máis empregado, como ocorreu nos casos cutáneos, extraganglionar sistémico e orbitario. O único tratamento farmacolóxico que se levou a cabo foi primeiro con bolos de corticoides e posteriormente prednisona por vía oral e MTX en pauta descendente, ambos no caso da ERD extraganglionar con múltiples localizacións, que pareceu diminuír o tamaño das lesións.

En xeral, tense documentado que os casos ganglionares e limitados a pel acostuman ter un curso benigno e autolimitado (12), o que concorda cos nosos casos . Tamén poderíamos clasificar cun bo pronóstico o caso no óso ilíaco, no que as lesións óseas nunca se chegaron a tratar pero non

progresaron nin asociaron gran sintomatoloxía, polo que realizar unicamente un seguimento semella, por agora, razoado. Os casos máis agresivos foron a paciente na que a día de hoxe persiste unha lesión a nivel hepático e a nivel vertebral, aínda que se manteñen estables e decidiron non volver a tratarse de momento, e o paciente coa tumoración orbitaria, pois estaba nunha localización anatómica comprometedora que acabou por producir perda da visión do ollo, aínda coa exérese da lesión. Ningún dos nosos casos faleceu de forma directa debido a Enfermidade de Rosai-Dorfman.

Aínda que xa se comprende moito mellor esta entidade, a ERD segue sendo unha enfermidade enigmática, na que queda moito por descubrir. É importante a súa abordaxe mediante un enfoque multidisciplinario e individualizado.

6. Conclusións

1. A Enfermidade de Rosai-Dorfman constitúe unha patoloxía infrecuente a nivel global e con formas de presentación amplamente diversas, o que se viu reflexado na nosa área sanitaria, na que unicamente encontramos 6 casos nun período de tres décadas (1990-2023).
2. Na nosa serie, a presentación clínica foi maioritariamente extraganglionar, con localización das lesións, nestes casos, en óso, pel, fígado e cavidade orbitaria. A maior proporción de casos extraganglionares coincide con outras series da literatura, aínda que as descricións iniciais foron da forma clásica ou ganglionar.
3. O diagnóstico require unha biopsia na que se aprecie a presenza dunha poboación de estirpe histiocítica con fenómenos de emperipolese (cuxo significado biolóxico é aínda incerto) e, caracteristicamente, positividade para S100 e OCT2, acompañada dun contexto inflamatorio variable.
4. O diagnóstico diferencial da Enfermidade de Rosai-Dorfman con outras histiocitoses require o emprego dun panel de anticorpos que inclúa: CD68, CD1a, lisozima, S100, CD21, CD23, CD163, langerina e CD35.
5. A ERD segue un curso benigno na maioría dos casos, especialmente os de localización cutánea ou ganglionar.
6. Polo motivo anterior, o seguimento estreito semella ser razoable se a lesión non asocia sintomatoloxía ou non é complicada. A exérese da tumoración, nas localizacións únicas, rescisorias ou potencialmente comprometedoras, tamén constitúe un tratamento eficaz.
7. Nos casos sistémicos ou de comportamento agresivo, ademais de bolos de corticoides ou outras terapias convencionais, é importante determinar posibles mutacións en MAP2K1, KRAS e BRAF xa que a súa positividade supoñe unha oportunidade de tratamento biolóxico máis dirixido.

Bibliografia

1. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idhahbi A, Abdel-Wahab O, et al. Histiocytosis. Vol. 398, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 157–70.
2. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987;1(8526):208–9.
3. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Lifermann F, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAF V600E mutation. 2014;124(7):1119–26. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/124/7/1119/1382904/1119.pdf>
4. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Vol. 127, *Blood*. 2016.
5. Natkunam Y, DEZB et al. Rosai-Dorfman Disease. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 Mar 8]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.
6. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, Doviner V, Babay S, Luis SJ, et al. H syndrome: The first 79 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):80–8.
7. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, Glaser B, Doviner V, Hiller N, et al. The H syndrome: A genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):79–85.
8. Calvo D. *Biología celular biomédica*. 2nd edition. 2023;
9. Matson DR, Yang DT. Autoimmune lymphoproliferative syndrome an overview. Vol. 144, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2020. p. 245–51.
10. Rosai J, & DRF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol (Chic)*. 1969;63–70.
11. Sodhi KS, Suri S, Nijhawan R, Kang M, Gautam V. Rosai-Dorfman disease: Unusual cause of diffuse and massive retroperitoneal lymphadenopathy. *British Journal of Radiology*. 2005 Sep;78(933):845–7.
12. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26).
13. Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. Vol. 94, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2019. p. 2054–71.
14. Goyal G, Ravindran A, Young JR, Shah M V., Bennani NN, Patnaik MM, et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. In: *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2020. p. 348–57.
15. Lu D, Estalilla OC, Manning JT, Jeffrey Medeiros L. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and malignant lymphoma involving the same lymph node: A report of four cases and review of the literature. *Modern Pathology*. 2000;13(4):414–9.
16. Garces S, Yin CC, Patel KP, Khoury JD, Manning JT, Li S, et al. Focal Rosai–Dorfman disease coexisting with lymphoma in the same anatomic site: a localized histiocytic proliferation associated with MAPK/ERK pathway activation. *Modern Pathology*. 2019 Jan 1;32(1):16–26.

17. Tiwari V, Pareek A, Ghori H, Ahirwar M. Rosai Dorfman disease and peripheral T-cell lymphoma: A rare co-occurrence. *J Postgrad Med.* 2019;65(1):62–3.
18. Garg K, Singh H. Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease) and Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017 Mar 15;2(LATEST ONLINE).
19. Moore JC, Zhao X, Nelson EL. Concomitant sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) and diffuse large B-cell lymphoma: A case report. *J Med Case Rep.* 2008 Mar 5;2.
20. Shelley AJ, Kanigsberg N. A unique combination of Rosai-Dorfman disease and mycosis fungoides: a case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Jan;6:2050313X1877219.
21. Edelman A, Patterson B, Donovan K, Malone J, Callen J. Rosai-Dorfman disease with a concurrent mantle cell lymphoma. *JAAD Case Rep.* 2019 Jan 1;5(1):40–3.
22. Hirofumi SHODA, Teruaki OKA, Morihiro INOUE, Seishi KUSAKA, Hideo TSUNEYOSHI, Jun MIYAZAKI, et al. Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy Associated with Malignant Lymphoma.
23. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. Vol. 73, *Journal of Clinical Pathology.* 2020.
24. O'Malley DP, Duong A, Barry TS, Chen S, Hibbard MK, Ferry JA, et al. Co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: Possible relationship of two histiocytic disorders in rare cases. *Modern Pathology.* 2010 Dec;23(12):1616–23.
25. Erdheim-Chester disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by MAP2K1.
26. Lopetegui-Lia N, Asad SD, Jafri SI, Harrison JS. Autoimmune diseases and rosai-dorfman disease coexist more commonly than expected: Two case reports. *American Journal of Case Reports.* 2019;20:770–2.
27. Rastogi V, Sharma R, Misra SR, Yadav L, Sharma V. Emperipolysis – A review. Vol. 8, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* *Journal of Clinical and Diagnostic Research;* 2014. p. ZM01–2.
28. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, et al. Histiocytic disorders. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers.* *Nature Research;* 2021.
29. Ravindran A, Goyal G, Go RS, Rech KL. Rosai-dorfman disease displays a unique monocyte-macrophage phenotype characterized by expression of OCT2. *American Journal of Surgical Pathology.* 2021;45(1).
30. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2010 Sep 16;116(11):1919–23.
31. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, Von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* 2012 Sep 27;120(13):2700–3.
32. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/127/20/2375/1393632/2375.pdf>
33. Fatobene G, Haroche J, Rodziewicz ZH, Charlotte F, Taly V, Ferreira AM, et al. BRAF V600E mutation detected in a case of rosai-dorfman disease. *Haematologica.* 2018 Jul 31;103(8):e377–9.

34. Richardson TE, Wachsmann M, Oliver D, Abedin Z, Ye D, Burns DK, et al. BRAF mutation leading to central nervous system rosai-dorfman disease. *Ann Neurol*. 2018 Jul 1;84(1):147–52.
35. Mastropolo R, Close A, Allen SW, McClain KL, Maurer S, Picarsic J. BRAF-V600E–mutated Rosai-Dorfman-Destombes disease and Langerhans cell histiocytosis with response to BRAF inhibitor. *Blood Adv*. 2019;3(12):1848–53.
36. Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J, Terrones N, Barkaoui MA, Lambilliotte A, Moshous D, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytoses. *Am J Hematol*. 2023 Jul 1;98(7):1058–69.
37. Garces S, Medeiros LJ, Patel KP, Li S, Pina-Oviedo S, Li J, et al. Mutually exclusive recurrent KRAS and MAP2K1 mutations in Rosai-Dorfman disease. *Modern Pathology*. 2017 Oct 1;30(10):1367–77.
38. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai–Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation — Response to Cobimetinib . *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 14;377(24):2398–9.
39. Chakraborty R, Abdel-Wahab O, Durham BH. Map-kinase-driven hematopoietic neoplasms: A decade of progress in the molecular age. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(5).
40. Shanmugam V, Margolskee E, Kluk M, Giorgadze T, Orazi A. Rosai–Dorfman Disease Harboring an Activating KRAS K117N Missense Mutation. *Head Neck Pathol*. 2016 Sep 1;10(3):394–9.
41. Matter MS, Bihl M, Juskevicius D, Tzankov A. Is Rosai-Dorfman disease a reactive process? Detection of a MAP2K1 L115V mutation in a case of Rosai-Dorfman disease. *Virchows Archiv*. 2017 Oct 1;471(4):545–7.
42. Durham BH, Lopez Rodrigo E, Picarsic J, Abramson D, Rotemberg V, De Munck S, et al. Activating mutations in CSF1R and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms. *Nat Med*. 2019 Dec 1;25(12):1839–42.
43. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, Yao Z, Ma J, Parikh SA, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov*. 2016 Feb 1;6(2):154–65.
44. (Boron, 2017-05-24) 1. Boron, W. F. *Fisiología médica*, 3rd Edition. Elsevier; 2017-05-24. Retrieved from ckmeded://97884911312672017-05-24.
45. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Vol. 36, *Leukemia*. 2022.
46. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11).
47. Toguri D, Louie A V, Rizkalla Md K, Franklin Md J, Rodrigues Md Msc G, Venkatesan V. Radiotherapy for steroid-resistant laryngeal Rosai-Dorfman disease. Vol. 18, *Current OnCOlogy*. 2011.
48. Maklad AM, Bayoumi Y, Tunio M, AlShakweer W, Dahar MA, Akbar SA. Steroid-Resistant Extranodal Rosai-Dorfman Disease of Cheek Mass and Ptosis Treated with Radiation Therapy. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:1–4.
49. Golwala ZM, Taur P, Pandrowala A, Chandak S, Desai M. Sirolimus—A targeted therapy for Rosai-Dorfman disease. Vol. 66, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley and Sons Inc.; 2019.
50. Cooper SL, Arceci RJ, Gamper CJ, Teachey DT, Schafer ES. Successful Treatment of Recurrent Autoimmune Cytopenias in the Context of Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy Using Sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb 1;63(2):358–60.

51. Tirado-Sánchez A. Recalcitrant primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. Efficacy of sirolimus and intralesional methylprednisolone. *Skin Health and Disease*. 2023 Oct 1;3(5).
52. Tasso M, Esquembre C, Blanco E, Moscardó C, Niveiro M, Payá A. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5):612–5.
53. Konca C, Özkurt ZN, Deger M, Akı Z, Yağcı M. Extranodal multifocal Rosai-Dorfman disease: Response to 2-chlorodeoxyadenosine treatment. *Int J Hematol*. 2009;89(1):58–62.
54. Sasaki K, Pemmaraju N, Westin JR, Wang WL, Khoury JD, Podoloff DA, et al. A single case of Rosai-Dorfman disease marked by pathologic fractures, kidney failure, and liver cirrhosis treated with single-agent cladribine. *Front Oncol*. 2014;4(OCT).
55. Chen E, Pavlidakey P, Sami N. Rosai-Dorfman disease successfully treated with thalidomide. *JAAD Case Rep*. 2016 Sep 1;2(5):369–72.
56. Wei C, Zhou D bin. Long-time remission of laryngeal Rosai–Dorfman disease with thalidomide: a report of three cases. *Hematology (United Kingdom)*. 2021;26(1):552–5.
57. Hoyo-Muñoz A, Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Bastos-Oreiro M, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Thalidomide as treatment of refractory thoracic Rosai-Dorfman disease. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Apr 1;47(4):548–51.
58. Rubinstein M, Assal A, Scherba M, Elman J, White R, Verma A, et al. Lenalidomide in the treatment of Rosai Dorfman disease-a first in use report. Vol. 91, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2016. p. E1.
59. Al-Ghawas MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed Efficacy of Lenalidomide and Dexamethasone in Unresectable Cutaneous Facial Rosai-Dorfman-Destombes Disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Mar;3(1):94–6.
60. Liu T, Cao X. Successful treatment of multisystemic Rosai-Dorfman disease with lenalidomide and dexamethasone: a case report. Vol. 101, *Annals of Hematology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1351–3.
61. Pagel JM, Lionberger J, Gopal AK, Sabath DE, Loeb K. Therapeutic use of Rituximab for sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Am J Hematol* [Internet]. 2007;82(12):1121–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.21024>
62. Alqanatish JT, Houghton K, Bond M, Senger C, Tucker LB. Rituximab treatment in a child with Rosai-Dorfman disease and systemic lupus erythematosus. Vol. 37, *Journal of Rheumatology*. 2010. p. 1783–4.
63. Razanamahery J, Humbert S, Emile JF, Cohen-Aubart F, Fontan J, Maksud P, et al. Immune Thrombocytopenia Revealing Enriched IgG-4 Peri-Renal Rosai-Dorfman Disease Successfully Treated with Rituximab: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 16;8.
64. Singh A, Simons Y, Biren-Fetz J, Mohapatra G, Ni H, Gaitonde S, et al. Extended treatment response to imatinib in Rosai-Dorfman disease. *Eur J Haematol*. 2021 Jun 1;106(6):868–70.
65. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, Erben P, Reiter A, Hochhaus A, et al. Imatinib as a Treatment Option for Systemic Non-Langerhans Cell Histiocytoses. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Jun 1;143(6):736–40. Available from: <https://doi.org/10.1001/archderm.143.6.736>
66. Abeykoon JP, Rech KL, Young JR, Ravindran A, Ruan GJ, Dasari S, et al. Outcomes After Treatment With Cobimetinib in Patients With Rosai-Dorfman Disease Based on KRAS and MEK Alteration Status. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1;8(12):1816–20. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4432>

67. Yamaguchi M, Yahata T, Fujita K, Sakurada J, Hasegawa G, Umezu H, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease involving bilateral ovaries in a patient with a ventriculoperitoneal shunt. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2009 Oct;35(5):1000–3.
68. Ahmed A, Crowson N, Magro CM. A comprehensive assessment of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Ann Diagn Pathol*. 2019 Jun 1;40:166–73.
69. Gupta N, Jadhav K, Shah V. Emperipolesis, entosis and cell cannibalism: Demystifying the cloud. Vol. 21, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. Medknow Publications; 2017. p. 92–8.
70. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O, Hameed MR, et al. The histopathology of Erdheim-Chester disease: A comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Modern Pathology*. 2018 Apr 1;31(4):581–97.
71. Antonio Martínez. Neoplasias de células histiocíticas y dendríticas. In: *Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España*. 8ª edición. 2023. p. 377–80.



Código de registro 2024/113

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo (CEI-SL)

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del estudio

Título: Enfermidade de Rosai-Dorfman: Estudo clinicopatolóxico dunha enfermidade enigmática
Código del promotor:
Código de Registro: 2024/113
Promotor: Máximo Francisco Fraga Rodríguez
Investigador Principal: Máximo Francisco Fraga Rodríguez
Versión y fecha: Versión 1 (21/01/2024)

Que este Comité vista la solicitud, ha realizado la evaluación del estudio de investigación y ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), de acuerdo con lo previsto en el Decreto 63/2013 por el que se regulan los Comités de ética de la investigación en Galicia y considera que:

- 1 El procedimiento para obtener el consentimiento informado, si lo hubiera, (incluyendo las hojas de información y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en la legislación vigente.
- 2 El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- 3 El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el estudio, si las hubiera, se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día miércoles 17 de abril de 2024. Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en galego como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

Comité Territorial de Santiago y Lugo
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complejo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 346423
ceic@sergas.gal
<https://ecis.sergas.es/cartafo/Redes-de-Comites-de-Etica-de-Investigacion>