

Enfermedad de Rosai-Dorfman asociada a miastenia gravis

Rosai-Dorfman disease associated with myasthenia gravis

VÍCTOR ERNESTO SEMINARIO-MARCELO, ALEJANDRA LA TORRE-MATUK • LIMA (PERÚ)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3035>

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 29 años con diagnóstico previo de miastenia gravis a los 20 años, que desarrolló años después lesiones cutáneas compatibles con enfermedad de Rosai-Dorfman al estudio histopatológico.

Inicialmente presentó una lesión estable en pabellón auricular derecho, luego progresó con nuevas lesiones en glúteo, muslo y rodilla derechos. Ante la aparición de lesiones multifocales recurrentes, se inició corticoterapia oral en ciclos, logrando reducción transitoria del tamaño y coloración de las lesiones, pero con recurrencia al suspender el tratamiento.

Actualmente la paciente se encuentra estable, habiendo recibido múltiples ciclos de corticoides en los últimos años. La asociación de estas dos entidades es sumamente infrecuente y apunta a una posible interrelación inmunopatológica. El caso ejemplifica las dificultades en el manejo efectivo a largo plazo de las lesiones dérmicas asociadas a la enfermedad de Rosai-Dorfman, que en este caso particular requirió múltiples ciclos de corticoides con un beneficio transitorio.

Se precisan estudios sobre opciones terapéuticas más sostenibles en el tiempo y/o con un mejor perfil de respuesta. La comunicación de estos casos poco frecuentes fomenta el intercambio de conocimientos y experiencias entre especialistas. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3035>).

Palabras clave: *Rosai-Dorfman, miastenia gravis, corticoterapia.*

Abstract

We present the case of a 29-year-old patient with a prior diagnosis of myasthenia gravis at age 20, who years later developed skin lesions compatible with Rosai-Dorfman disease on histopathological testing.

She initially had a stable lesion on her right auricle, and then progressed with new lesions on her right buttock, thigh and knee. With the onset of multifocal, recurrent lesions, oral corticosteroid therapy cycles were started, achieving a transient reduction in the size and color of the lesions, but with recurrence when the treatment was stopped.

Currently, the patient is stable, having received multiple corticosteroid cycles over the last few years. The association of these two conditions is extremely rare and points to a possible immunopathological interrelationship. This case illustrates the difficulties in effective long-term management of the skin lesions associated with Rosai-Dorfman disease, which in this particular case required multiple corticosteroid cycles with a transient benefit.

Studies of more sustainable treatments and/or with a better response profile are needed. Communicating these rare cases encourages the exchange of knowledge and experiences among specialists. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3035>).

Keywords: *Rosai-Dorfman, myasthenia gravis, steroid therapy.*

Dr. Víctor Ernesto Seminario-Marcelo: Hematólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; Dra. Alejandra La Torre-Matuk: Hematóloga, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima (Perú).

Correspondencia: Dr. Víctor Ernesto Seminario Marcelo, Lima (Perú).

E-Mail: victor.seminario.hematologia@outlook.com

Recibido: 19/IX/2023 Aceptado: 22/I/2024

Introducción

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una enfermedad rara de origen desconocido que se caracteriza por la proliferación excesiva de células histiocíticas en los ganglios linfáticos y otros tejidos extranodales. Fue descrita por primera vez en 1969 por Rosai y Dorfman (1). La enfermedad se presenta más comúnmente en niños y adultos jóvenes, pero puede ocurrir a cualquier edad. Se caracteriza por linfadenopatía masiva, principalmente en el cuello y la región supraclavicular. Sin embargo, también puede afectar otros sistemas, como la piel, los huesos, el sistema nervioso central y otros órganos (2).

Histopatológicamente, la ERD se caracteriza por la presencia de células histiocíticas grandes con citoplasma abundante con emperipolesis, que es la inclusión de células hematopoyéticas en el citoplasma de las células histiocíticas. Además, se observa un infiltrado inflamatorio mixto, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y células multinucleadas (3).

No existe un tratamiento estándar establecido para la ERD debido a su rareza y heterogeneidad clínica. En algunos casos, se ha observado una resolución espontánea, mientras que en otros se requiere intervención terapéutica (4). Los corticosteroides, como la prednisona, suelen ser el tratamiento de primera línea. Sin embargo, en casos refractarios o con manifestaciones extranodales graves, se pueden utilizar otros enfoques terapéuticos, como la radioterapia, la quimioterapia, los agentes inmunomoduladores o la cirugía (5).

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune crónica que afecta la unión neuromuscular y se caracteriza por debilidad y fatiga muscular. La enfermedad se produce por la presencia de autoanticuerpos que interfieren con la transmisión del impulso nervioso al músculo, lo que resulta en debilidad muscular fluctuante y fatiga. Esta enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad, pero es más común en mujeres jóvenes y hombres mayores. Los síntomas pueden variar desde debilidad en los músculos oculares y de la cara, hasta debilidad en los músculos del cuello, brazos y piernas. En casos graves, la debilidad puede afectar los músculos respiratorios, lo que puede ser potencialmente mortal (6). El mecanismo exacto para la aparición de la miastenia gravis no está completamente comprendido, pero se cree que involucra una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Los autoanticuerpos se dirigen principalmente a los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que conduce a la disminución de la respuesta muscular (7).

La coexistencia de la miastenia gravis y la ERD es extremadamente rara, y hasta la fecha solo se ha reportado un caso en un paciente con compromiso tímico (8). La coexistencia de estas dos enfermedades es interesante desde el punto de vista clínico y sugiere una posible interacción entre los mecanismos inmunológicos involucrados en ambas entidades (9). Sin embargo, la relación precisa entre la miastenia

gravis y la ERD aún no se ha establecido claramente y se requiere más investigación.

Presentar este caso clínico es importante para resaltar la relevancia clínica de estas dos enfermedades en coexistencia en el contexto de una paciente joven. Además de ello, al no responder adecuadamente al tratamiento estándar se destaca la necesidad de explorar enfoques terapéuticos alternativos.

Presentación de caso

Se trata de una paciente joven de 29 años, previamente diagnosticada a los 20 años con miastenia gravis, quien presentó síntomas dados por debilidad muscular generalizada progresiva, astenia y elevados títulos de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina. El tratamiento inicial con piridostigmina resultó efectivo, y la paciente no presentó complicaciones relevantes.

A los 25 años, la paciente desarrolló una tumoración en el pabellón auricular derecho de bordes bien definidos, ausencia de dolor y sin signos de inflamación, con un cambio de coloración en la piel circundante hacia un tono violáceo (Figura 1). Además, la paciente refería constante sensación de plenitud aural y disminución de la audición. Se realizó una biopsia de la lesión, cuyos hallazgos fueron compatibles con la ERD, evidenciándose tejido conectivo denso con acúmulos linfoides primarios e infiltrado mixto compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos con emperipolesis. Los resultados de la inmunohistoquímica fueron positivos para S100 (Figura 2).

La lesión auricular se mantuvo estable; sin embargo, tres años después del diagnóstico, la paciente comenzó a presentar lesiones en otras regiones del cuerpo, incluyendo el glúteo y el muslo derechos, así como en la rodilla ipsilateral. La lesión glútea continuó aumentando de tamaño, lo que requirió su extirpación quirúrgica.

Ante el crecimiento constante de las lesiones dérmicas y la aparición de nuevas lesiones, se inició corticoterapia oral. Los ciclos consistieron en dosis de 1 mg/kg de prednisona oral diaria durante períodos de uno a tres meses, seguidos de una reducción gradual hasta la suspensión del tratamiento. Durante la administración de corticoides, se observó una notable disminución del tamaño y coloración de las lesiones dérmicas. No obstante, se obtuvo un efecto indeseado posterior a la disminución y suspensión del tratamiento, ya que las lesiones previamente mejoradas reaparecieron y mostraron un nuevo crecimiento. Esto llevó a reiniciar ciclos cortos de corticoterapia oral en varias ocasiones.

En la actualidad, la paciente se encuentra estable, con lesiones dérmicas que, si bien no han desaparecido, se mantienen en tamaño y sin la aparición de nuevas lesiones en al menos el último año. Durante el año 2023, la paciente recibió dos ciclos de corticoterapia oral hasta el momento de redactar este caso clínico.

Por otro lado, los síntomas asociados a la miastenia gravis han sido controlados exitosamente y permanecen ausentes únicamente con el tratamiento de piridostigmina. Sin em-



Figura 1. Lesiones cutáneas en la paciente. **A:** La lesión del oído muestra bordes mal definidos con un tono violáceo que cubre casi toda la aurícula. **B:** La lesión mandibular presenta bordes bien definidos con una tonalidad violácea más intensa. Ambas fotos destacan la gran variabilidad morfológica de las lesiones cutáneas en la enfermedad de Rosai-Dorfman.

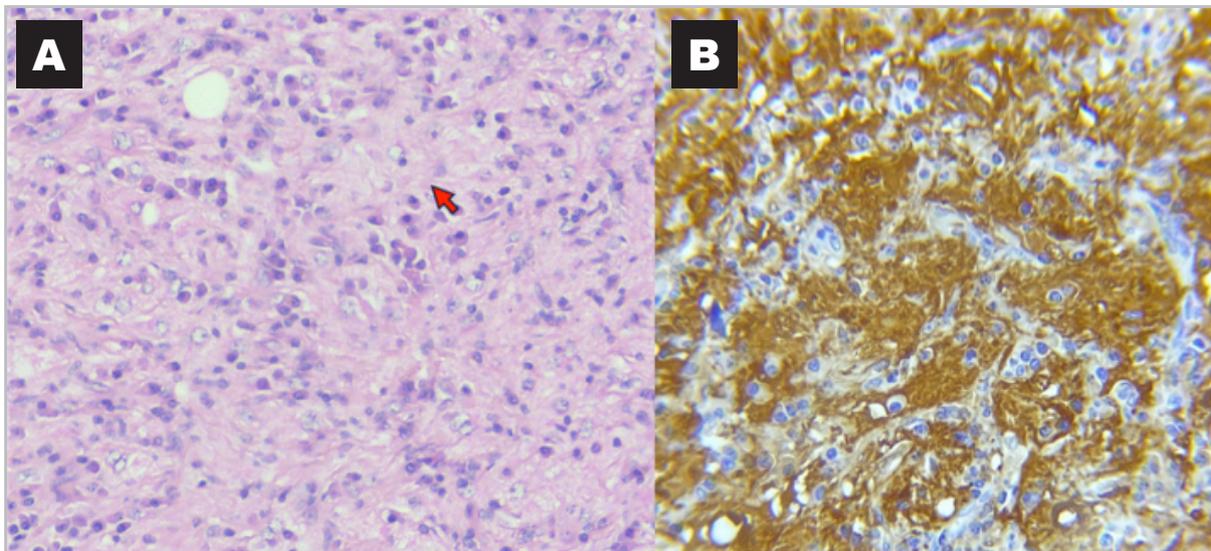


Figura 2. Microscopía de las lesiones. **A:** Se observa un infiltrado inflamatorio mixto con presencia de células histiocíticas gigantes donde destaca la emperipolesis (flecha roja). **B:** S100 positivo

bargo, dado el comportamiento recurrente de las lesiones cutáneas de Rosai-Dorfman tras la suspensión de corticosteroides, la paciente se mantiene bajo observación constante con la perspectiva de buscar nuevas opciones terapéuticas en caso de reactivación de la enfermedad.

Discusión

La asociación de la ERD y la miastenia gravis en una misma paciente es un hallazgo clínico poco frecuente y de

gran interés. Aunque la ERD no es en sí misma una enfermedad autoinmune, parece existir una asociación entre ésta y diversos trastornos autoinmunes. Se ha hecho mención a la asociación de la ERD y autoinmunidad en alrededor de 10% de los casos, con entidades como el lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil idiopática, anemia hemolítica autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (10) y enfermedades relacionadas con IgG4 (11), en un subconjunto de pacientes. Esto se evidencia por la coexistencia

reportada de ERD con dichas enfermedades, así como por casos de ERD en el contexto de mutaciones somáticas y germinales vinculadas a procesos autoinmunes. Si bien los mecanismos exactos que relacionan la ERD y los trastornos autoinmunes no están completamente dilucidados, estos hallazgos apuntan a una posible base patogénica común en algunos pacientes (12).

El manejo de las lesiones cutáneas asociadas a la ERD puede representar un desafío. Si bien los corticosteroides suelen ser el tratamiento de primera línea, las respuestas son a menudo parciales y no sostenidas con frecuentes recaídas al suspender la medicación (13), tal y como ocurrió en el caso presentado. Esto subraya la necesidad de considerar opciones terapéuticas alternativas o complementarias para lograr un control más prolongado. La cirugía puede ser curativa en casos unifocales, pero tiene utilidad limitada ante múltiples lesiones recurrentes (14). Algunos reportes indican beneficio con metotrexato oral en dosis bajas (15) o con vincristina como agente único (16). Otros medicamentos inmunomoduladores como talidomida (17), lenalidomida (18) o interferón (19) también han mostrado actividad; sin embargo, su perfil de toxicidad debe considerarse previo al inicio del tratamiento.

Dada la heterogeneidad de la enfermedad, probablemente no exista un enfoque único aplicable a todos los pacientes. Se requieren más estudios para optimizar el tratamiento de las manifestaciones cutáneas refractarias de la ERD. Mientras tanto, la combinación de resección quirúrgica, corticosteroides y agentes de segunda línea de forma secuencial o simultánea puede ser una estrategia razonable para lograr remisiones más prolongadas (12).

En conclusión, si bien el manejo de las lesiones dérmicas de ERD puede ser complejo, contamos hoy con más herramientas terapéuticas que nos permiten avanzar hacia un control más sostenido a largo plazo.

Referencias

1. **Rosai J, Dorfman R.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol.* 1969; 87(1): 63-70.
2. **Foucar E, Rosai J, Dorfman R.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990; 7(1): 19-73.
3. **Barrón V, Peláez C.** Enfermedad de Rosai Dorfman primario de mama: Reporte de caso. *Revista Científica.* 2017; 15(1): 340-350.
4. **Emile JF, Ablá O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al.** Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22): 2672-81.
5. **Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, Matera R, Pescarmona E, Ribersani M, et al.** Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (rosai-dorfman disease): Report of a case and literature review. *American Journal of Hematology.* 2002;69(1):67-71.
6. **Gilhus N, Verschuuren J.** Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015; 14(10): 1023-1036.
7. **Conti-Fine B, Milani M, Kaminski H.** Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006; 116(11): 2843-2854.
8. **Tsujimura R, Sato D, Obikane H, Kawachi R, Sugitani M, Hao H, et al.** Rosai-Dorfman disease of thymus with elevated serum anti-acetylcholine receptor antibody: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021; 14(10): 1061-1064.
9. **Grabczynska S, Toh C, Francis N, Costello C, Munk C.** Rosai-Dorfman disease complicated by autoimmune haemolytic anaemia: case report and review of a multisystem disease with cutaneous infiltrates. *British Journal of Dermatology.* 2001; 145(2): 323-326.
10. **O'Malley D, Duong A, Barry T, Chen S, Hibbard M, Ferry J, et al.** Co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: possible relationship of two histiocytic disorders in rare cases. *Mod Pathol.* 2010; 23(12): 1616-2.
11. **Menon M, Evbuomwan M, Rosai J, Jaffe E, Pittaluga S.** A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease?. *Histopathology.* 2014; 64(3): 455-9.
12. **Ablá O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile J, et al.** Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood.* 2018; 131(26): 2877-90.
13. **Ottaviano G, Doro D, Marioni G, Mirabelli P, Marchese-Ragona R, Tognon S, et al.** Extranodal Rosai-Dorfman disease: involvement of eye, nose and trachea. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(6): 657-60.
14. **Al-Khateeb T.** Cutaneous Rosai-Dorfman Disease of the Face: A Comprehensive Literature Review and Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74(3): 528-40.
15. **Horneff G, Jürgens H, Hort W, Karitzky D, Göbel U.** Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): response to methotrexate and mercaptopurine. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 27(3): 187-192.
16. **Liu P, Wang P, Du J, Zhang J.** Successful treatment of refractory cutaneous Rosai-Dorfman disease with vincristine. *J Dermatol.* 2015; 42(1): 97-8.
17. **Chen E, Pavlidakey P, Sami N.** Rosai-Dorfman disease successfully treated with thalidomide. *JAAD Case Rep.* 2016; 2(5): 369-72.
18. **Rubinstein M, Assal A, Scherba M, Elman J, White R, Verma A.** Lenalidomide in the treatment of Rosai Dorfman disease--a first in use report. *Am J Hematol.* 2016 Febrero; 91(2): E1.
19. **Le Guenno G, Galicier L, Fieschi C, Meignin V, Chabrol A, Oksenhendler E.** Dramatic efficiency of pegylated interferon in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Br J Dermatol.* 2011; 164(1): 213-5.

