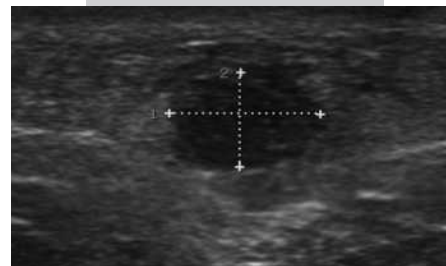


Enfermedad de Rosai-Dorfman de la mama: a propósito de dos casos



Yanina K. Negrón,¹ Félix Cisneros,¹ Ana P. Villa,¹ Diana L. Fernández²

RESUMEN

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una proliferación idiopática y benigna de histiocitos que puede estar presente en múltiples órganos como ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos, órbita, sistema nervioso central y huesos. La afectación mamaria es muy rara, pero de vital importancia reconocerla, pues puede simular radiológicamente un carcinoma invasivo. El diagnóstico de ERD es desafiante, especialmente en una pequeña muestra de biopsia donde se debe evidenciar infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por histiocitos, células plasmáticas y el fenómeno de emperipolesis y, en el estudio inmunohistoquímico, S100 y CD68 positivos. Se presentan dos casos con ERD de mama con características altamente sospechosas de malignidad en la mamografía, ultrasonido y resonancia magnética. El diagnóstico definitivo histológico e inmunohistoquímico fue ERD.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Rosai-Dorfman, mama, emperipolesis

Rosai-Dorfman disease of the breast. Two cases report

ABSTRACT

Rosai-Dorfman disease (ERD) is an idiopathic and benign proliferation of histiocytes that can be present in multiple organs such as lymph nodes, skin, soft tissues, orbit, central nervous system and bones. Breast involvement is very rare, but it is vitally important to recognize it, because it can radiologically simulate an invasive carcinoma. The diagnosis of ERD is challenging, especially in a small biopsy sample where inflammatory infiltrate composed mainly of histiocytes, plasma cells and the phenomenon of emperipolesis must be shown and, in the immunohistochemical study, S100 and CD68 positive. Two cases of breast ERD with highly suspicious characteristics of malignant mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging are presented. The definitive histological and immunohistochemical diagnosis was ERD.

KEYWORDS: Rosai-Dorfman disease, breast, emperipolesis

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Negrón YK, Cisneros F, Villa AP, Fernández DL. Enfermedad de Rosai-Dorfman de la mama: a propósito de dos casos. Rev Per Radiol. 2019;19:133-139.

CORRESPONDENCIA

Yanina K. Negrón: socpr@socpr.org.pe

1. Unidad de Mama, Centro Oncológico Aliada
2. Médico residente de Radiología, Tercer año. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía, es un raro trastorno proliferativo histiocítico benigno de células no Langerhans,² con una prevalencia de 1:200 000 y un estimado de 100 casos por año en Estados Unidos.^{1,2} Es más frecuente en niños y adultos jóvenes (con una edad media de 20,6 años). Sin embargo, se han reportado casos en personas mayores de 74 años, con una predilección por el sexo masculino y descendientes africanos y caucásicos,^{1,5} en el caso de ERD extranodal mamario. La mayoría de los casos aislados ocurren en mujeres mayores de 50 años,⁸ hallazgo significativo porque a esa edad se someten a estudios de tamizaje debido al mayor riesgo de carcinoma de mama.

Su etiología no está bien definida, por lo que existe un espectro amplio de fenotipos.^{1,3} Histológicamente los estudios de clonalidad han determinado que las células de ERD son policlonales, reactivas no neoplásicas. La ERD típicamente presenta afectación de los ganglios linfáticos cervicales, sin embargo, también hay afectación de sitios extranodales en 43% de los casos,¹ con mayor frecuencia a nivel de la piel, vías respiratorias superiores y huesos. La afectación extranodal de la glándula mamaria es muy rara, con un número menor de 40 casos reportados hasta la actualidad.¹⁻⁵

La ERD en mamas generalmente se presenta como masas palpables indoloras, de bordes irregulares con características imagenológicas: mamográficas, ecográficas y de resonancia magnética que pueden simular un carcinoma invasivo de mama;²⁻⁴ por lo cual requiere una correlación histopatológica, incluido el hallazgo clásico de emperipolesis junto a pruebas complementarias de inmunohistoquímica: células CD68+, S100+ y CD1a-.¹⁻⁵

Se presentan dos casos de ERD.

CASO 1

Paciente mujer de 18 años, con antecedentes familiares de cáncer de colon; presenta: nódulo palpable indoloro en el cuadrante superointerno (CSI) de la mama derecha. En la ecografía, evidencia: tumoración sólida, hipoecoica,

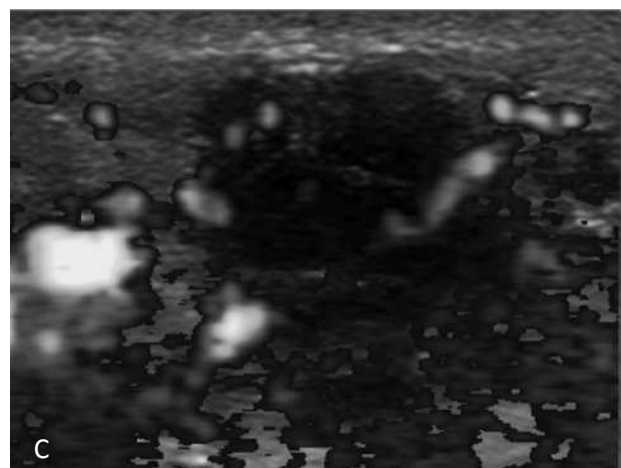
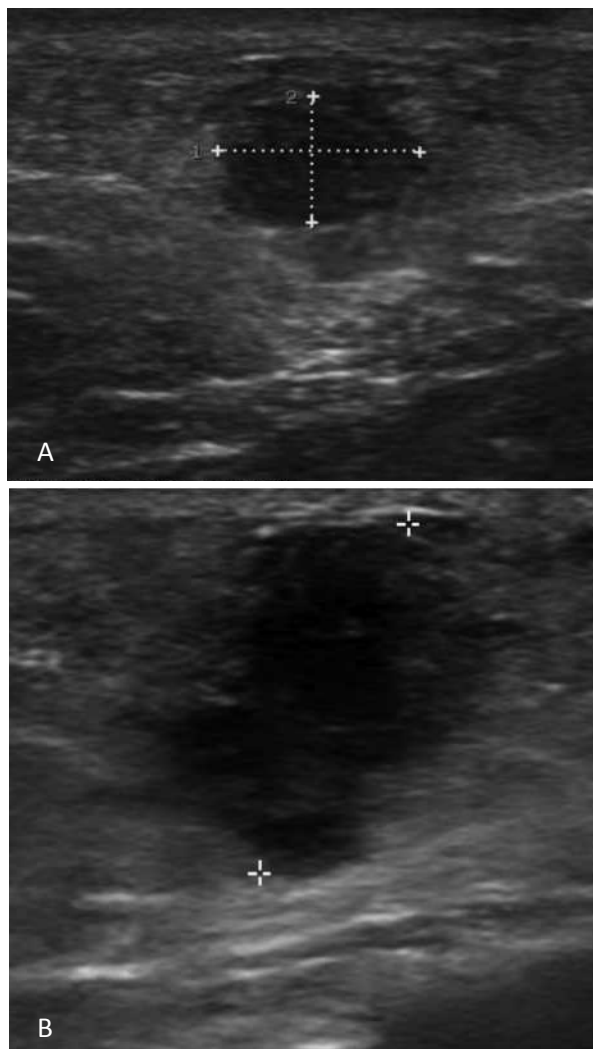


Figura 1. A) Ecografía en modo B, en la mama derecha en R2 a 6 cm del pezón; se observa: nódulo ovoide, hipoecoico, sólido de márgenes parcialmente circunscritos; dimensiones: 7,7 x 5,3 mm. B) Ocho meses después, muestra notorio incremento de sus dimensiones, sus contornos son irregulares, lobulados; su diámetro máximo es de 14,5 mm. C) con Doppler power muestra vascularidad interna y periférica.

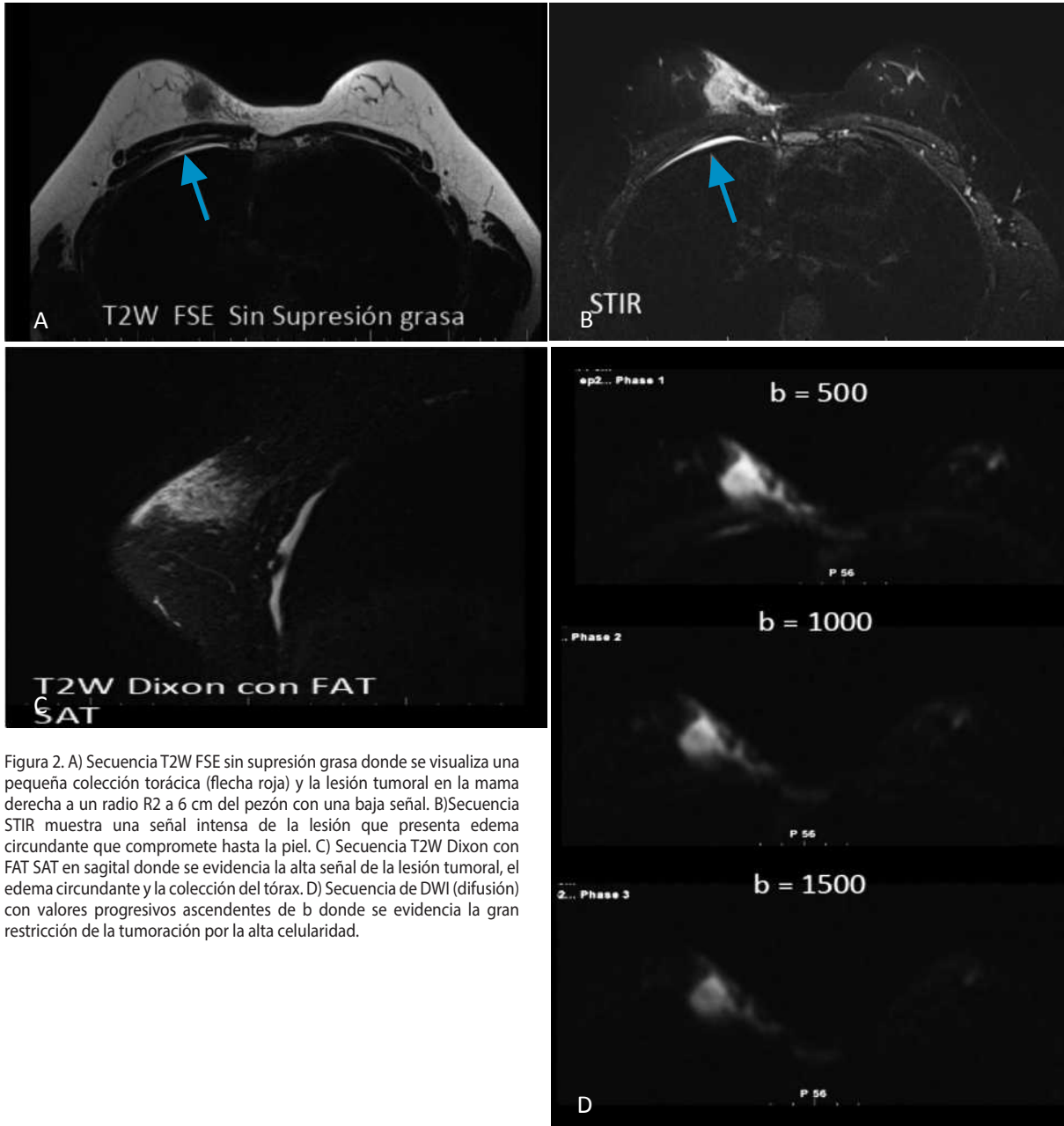


Figura 2. A) Secuencia T2W FSE sin supresión grasa donde se visualiza una pequeña colección torácica (flecha roja) y la lesión tumoral en la mama derecha a un radio R2 a 6 cm del pezón con una baja señal. B) Secuencia STIR muestra una señal intensa de la lesión que presenta edema circundante que compromete hasta la piel. C) Secuencia T2W Dixon con FAT SAT en sagital donde se evidencia la alta señal de la lesión tumoral, el edema circundante y la colección del tórax. D) Secuencia de DWI (difusión) con valores progresivos ascendentes de b donde se evidencia la gran restricción de la tumoración por la alta celularidad.

de contornos lobulados, parcialmente circunscritos; en radio R2, a 6 cm del pezón; el cual aumenta de tamaño y cambio de morfología en el tiempo; además muestra aumento de vascularidad al Doppler energética (Figura 1).

Por los hallazgos y la edad de la paciente, se realizó una resonancia magnética. Se observó, en el CSI de la mama derecha, un nódulo de márgenes irregulares y tras la administración del contraste mostró realce precoz en el nódulo y realce regional. Además, el patrón de realce es heterogéneo y curva cinética de captación de contraste tipo II; sugestivo de neoplasia neoformativa con infiltración ductal y de la fascia del músculo pectoral adyacente (BIRADS MR V) (Figuras 2 y 3).

La histología demostró tejido mamario con marcado infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocítico asociado con cúmulos de histiocitos largos, con emperipolesis y cúmulos linfoides; inmunohistoquímica positiva (panqueratina negativa, CD68 y proteína S100 positivos) para ERD (Figura 4).

El tratamiento fue una escisión quirúrgica con un seguimiento a corto plazo sin evidenciarse, hasta la actualidad, signos de recurrencia.

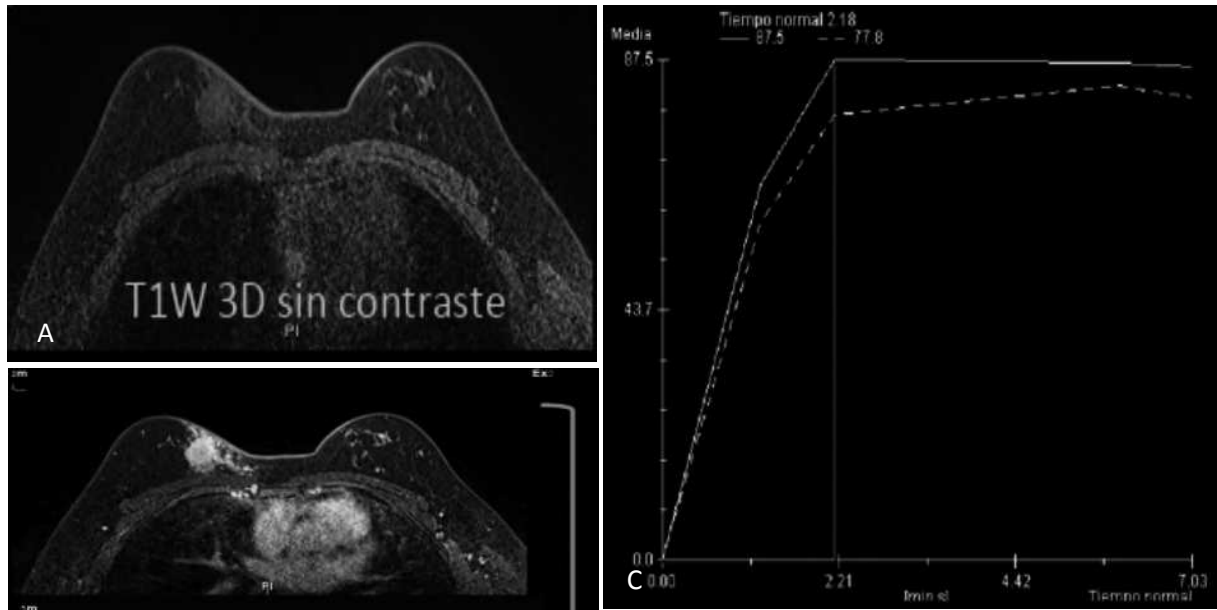


Figura 3. Estudio dinámico de la mama. A) Secuencia T1W 3D sin contraste. B) Secuencia T1W FAT SAT con gadolinio y adquisiciones 3D donde se muestra la captación de la sustancia de contraste con realce de tipo nodular y no nodular. C) Curva de intensificación de contraste: curva tipo II en meseta.

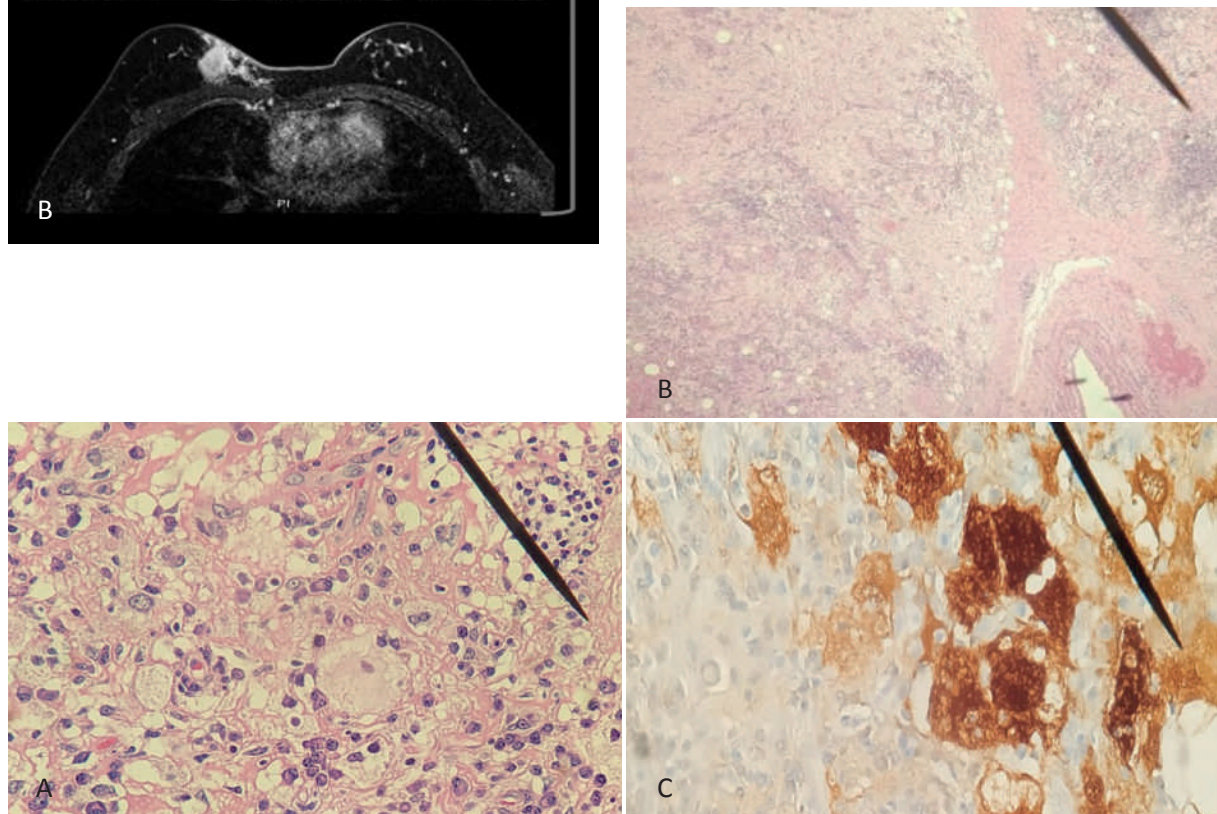


Figura 4. Histología e inmunohistoquímico de tejido mamario obtenido por biopsia CORE. A) Severo infiltrado inflamatorio crónico linfo-plasmocítico asociado a acúmulos de histiocitos y acúmulos linfoides. B) Escasas áreas de emperipolesis. C) Estudio inmunohistoquímico con histiocitos CD 68 positivos.

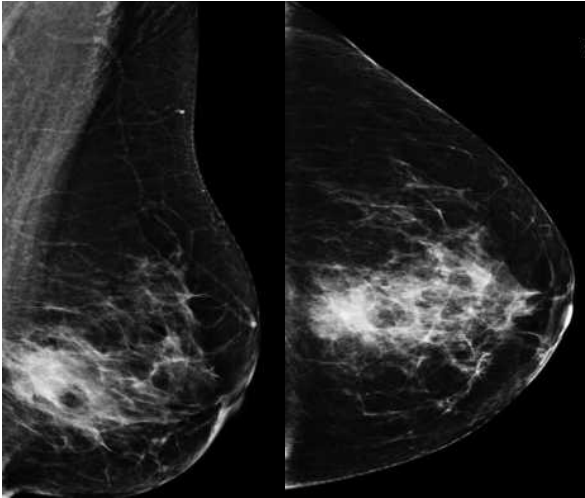


Figura 5: Mamografía digital de la mama izquierda en las proyecciones MLO (a) y CC (b) donde se evidencia una imagen nodular de forma irregular, de márgenes indefinidos, hiperdensa, en la región posterior cerca de la grasa retroareolar.

CASO 2

Paciente mujer de 65 años con antecedente de hipertiroidismo y con historia familiar de cáncer de colon; presenta nódulo blando, palpable, indoloro, retroareolar en la mama izquierda; que incrementó de tamaño en los últimos dos años.

En el examen mamográfico digital 2D: mama tipo ACR C; en la mama izquierda, a nivel retroareolar y próximo a la grasa retroareolar; se observa una imagen nodular de forma irregular, hiperdensa y de márgenes indefinidos (Figura 5).

En la ecografía se visualiza un nódulo mixto de 2 cm de diámetro mayor, con ecos internos heterogéneos, y áreas anecogénicas y otras hiperecogénicas aparentemente sólidas, en la región posterior (Figura 6). Se realizó una biopsia tipo CORE, donde se obtuvo tejido mamario con infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocítico, asociado a acúmulos de histiocitosis largos y linfoides, con abundantes áreas de emperipolesis; característico de la ERD. Con los hallazgos obtenidos el manejo a seguir fue una escisión quirúrgica con un seguimiento posterior a corto plazo.

DISCUSIÓN

La ERD afecta comúnmente a los ganglios linfáticos; los hallazgos característicos son la expansión sinusal de los histiocitos, con una emperipolesis característica y una proliferación de histiocitos que resulta en una linfadenopatía.¹⁻⁵

El diagnóstico definitivo es histopatológico y en el caso ERD mamaria es por biopsia CORE, el cual es complicado por presencia de tejido limitado obtenido en la muestra, que no siempre permite evidenciar los rasgos característicos principales como la emperipolesis, por lo cual es necesario ampliar con estudios inmunohistoquímicos en algunos casos.^{2,4,6}

En otras situaciones el diagnóstico histopatológico es por escisión quirúrgica.³ En los dos casos reportados, el tejido histopatológico fue obtenido mediante biopsia CORE, donde se evidenció áreas ricas en histiocitos y linfocitos con zonas de emperipolesis, obtenidas en mayor cantidad en el segundo caso, sin la necesidad de ampliar mayores estudios en comparación con el primer paciente; en el cual se llegó a recurrir a estudios inmunohistoquímicos para mejor caracterización: panqueratina negativa y S100 y CD 68 positivas.¹⁻¹⁰

La etiología de la ERD no está bien definida.¹ Hay estudios que han asociado la ERD con infecciones virales, como el virus del herpes simple, el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y VIH; aunque hasta la actualidad no se ha demostrado una relación clara.¹ Estudios recientes han identificado mutaciones en algunos genes como *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* y *ARAF* en pacientes con ERD.^{1,11-13} (Figura 7)

En una revisión retrospectiva, se han reportado 34 casos de ERD mamaria en los últimos 20 años.^{2,3} La mayoría de los casos eran imágenes sospechosas de malignidad, como en nuestros casos reportados.^{1,4,6} En la literatura peruana se han reportado casos de ERD nodal en pacientes pediátricos y con respecto a la afectación extranodal, la piel y la órbita son las regiones que mayor publicación han tenido como reporte de casos y en el 2017 se reportó un caso de ERD mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).¹⁴ Actualmente, se cuenta con poca evidencia bibliográfica a nivel mundial y en nuestro país se necesita mayores estudios, para definir las características clínicas, imagenológicas e histológicas.

Las características de los casos reportados fueron rango de edad de 15 a 84 años (con una edad media de 53 años); predominancia del sexo femenino; algunos casos con afectación de piel y ganglios linfáticos intramamarios; afectación mamaria parenquimal mamaria en mayor porcentaje.²⁻⁴

En la mayor parte de los casos reportados, la afectación del seno fue de una lesión solitaria y en 17,6% de los casos las lesiones fueron múltiples: unilaterales o bilaterales;

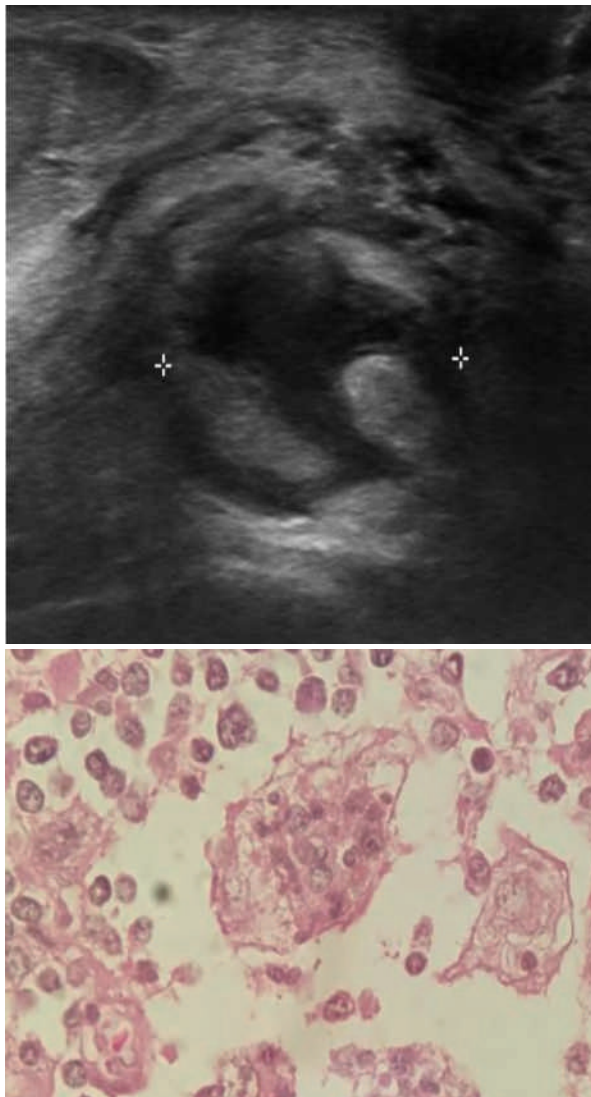


Figura 6. A) Ecografía de mama izquierda: nódulo mixto de 2 cm de diámetro máximo con ecos internos heterogéneos, áreas anecogénicas y otras hiperecogénicas de aspecto sólido en la región posterior. B) Histología de tejido mamaria con emperipolesis, característica de la enfermedad de Rosai-Dorfman.

20,5% de los casos tuvieron enfermedad nodal sincrónica o metacrónica o enfermedad extranodal mamaria como la afección ósea que puede simular cáncer de mama metastásica.²⁻⁴

La forma de presentación más frecuente es una masa palpable, indolora, que a los exámenes mamográfico y ecográfico presentan hallazgos anormales, que pueden tener características variables.¹⁻⁸ Las mamografías mostraron una masa parcialmente circunscrita o mal definida, de alta densidad, sin calcificaciones, de gran tamaño o múltiples nódulos pequeños. En el estudio ecográfico usualmente se evidenció una masa

hipoecoica, con márgenes indistintos o angulados, con un halo ecogénico en algunos casos, y con vascularidad interna a la evaluación Doppler color y; la mayoría de los hallazgos con sospecha de malignidad como BIRADS 4 o 5, similar a los hallazgos imagenológicos obtenidos en nuestros casos.¹⁻¹⁰

El principal diagnóstico diferencial imagenológico, es el carcinoma invasivo de mama por las características descritas previamente,^{2-10,14} por lo cual es recomendable una biopsia para el diagnóstico definitivo. La apariencia microscópica de ERD extranodal es similar a la enfermedad nodal caracterizada por histiocitos grandes asociado con un infiltrado linfoplasmático denso y una emperipolesis característica que apoya al diagnóstico; como en el primer caso reportado; sin embargo esta característica es difícil de demostrar en las zonas extranodales, por lo que se recurre al apoyo de la inmunohistoquímica, que permite observar un patrón característico de panqueratina y CD1a negativas y CD68 y S100 positivas, que ayuda a diferenciar la ERD de otras patologías.

Histológicamente, el diagnóstico diferencial de la ERD incluye la mastitis granulomatosa idiopática, inflamación granulomatosa, tuberculosis, histiocitosis de Langerhans, histiocitoma fibroso, enfermedad de Erhedim-Chester y la malignidad histiocítica, que presentan características que difieren de la ERD.¹⁻¹⁰

En la mayoría de los pacientes, la ERD regresa espontáneamente, sin embargo, algunos pacientes pueden generar recurrencia, enfermedad persistente estable o enfermedad persistente progresiva o exacerbaciones durante años. La mortalidad reportada hasta la actualidad es extremadamente baja, y los factores de riesgo que pueden generar un mal pronóstico incluyen: edad avanzada, disfunción inmunológica, enfermedades sistémicas, afectación de órganos internos vitales (riñón, pulmón e hígado) y la presencia de mutaciones en los genes *KRAS*, *MAP2K1* los cuales, hasta la actualidad, no se ha encontrado en la ERD mamaria.¹⁻³ Con respecto al tratamiento y manejo de la ERD, no hay consenso. El manejo clínico es individualizado.¹⁻⁶

Se han propuesto algoritmos para el manejo de la ERD, divididos en nodal y extranodal. La mayoría de las lesiones extranodales, han sido manejadas con escisión quirúrgica.¹ Como en los casos reportados de ERD mamaria (84%), teniendo el mismo tratamiento nuestros dos casos descritos.^{2,4} Sin embargo, algunas literaturas mencionan el uso de corticosteroides, inmunomoduladores o

quimioterapia cuando la ERD mamaria está acompañada de síntomas sistémicos, son refractarios al tratamiento o existe una recurrencia.^{1,2,4} No hay un lineamiento establecido en el seguimiento en la ERD mamaria, pero por el riesgo de recurrencia reportado y a un corto plazo, algunas literaturas reportaron recurrencia en un período de 4 a 5 años posescisión quirúrgica.^{1,2,4,6} Por tanto, es conveniente un seguimiento posoperatorio a corto plazo. Algunas literaturas mencionan que los seguimientos se deben realizar a pacientes que tienen riesgo de recurrir como es el caso de las pacientes que han presentado afectación mamaria multifocal o bilateral.^{4,6} En los dos casos presentados, el seguimiento se ha establecido a corto plazo para evitar posibles recurrencias reportadas.

En resumen, la ERD mamaria es una enfermedad rara, pero es un importante diagnóstico diferencial de lesiones con características imagenológicas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) que imitan a un carcinoma invasivo de mama. La importancia de una evaluación histológica apropiada y la diferenciación de otras etiologías benignas y malignas son esenciales para un manejo adecuado, a pesar de no tener un consenso de manejo exclusivo de la ERD mamaria.¹⁻¹⁰

En el Perú, no se cuenta con una información actualizada de la epidemiología de la ERD, así como de sus características clínicas, imagenológicas ni de tratamiento, por lo cual, es de vital importancia ampliar estudios para un mejor conocimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ablu 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):2877-2890.
2. Dai D, Cai Q, Vohra NA, Wong J, Therien ZP, et al. Rosai-Dorfman disease presenting as a breast mass. *Arch Pathol Clin Res*. 2019; 3: 008-014.
3. Goldbach AR, Hava S, Caroline D, Zhao X, Bains A, Pascarella S. Rosai-Dorfman disease of the breast: A potential marker of systemic disease. *Breast J*. 2019;25(1):134-137.
4. Yu KK, Briones NF, Chan M, Ahmed A, Stevens E. Rosai-Dorfman disease simulating metastatic breast carcinoma. *J AAD Case Rep*. 2019;5(4):372-374.
5. Mar WA, Yu JH, Knuttinen MG, Horowitz JM, David O, Wilbur A, Menias CO. Rosai-Dorfman Disease: Manifestations Outside of the Head and Neck. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(4):721-732.
6. Morkowski JJ, Nguyen CV, Lin P, Farr M, Abraham SC, Gilcrease MZ, Moran CA, Wu Y. Rosai-Dorfman disease confined to the breast. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14:81-87.
7. Baladandapani PI, Hu Y, Kapoor K, Merriam L, Fisher PR. Rosai-Dorfman disease presenting as multiple breast masses in an otherwise asymptomatic male patient. *Clin Radiol*. 2012;67(4):393-5.
8. Zhou Q, Ansari U, Keshav N, Davis F, Cundiff M. Extranodal manifestation of Rosai-Dorfman disease in the breast tissue. *Radiol Case Rep*. 2016; 11(3):125-8.
9. Pham CB, Abruzzo LV, Cook E, Whitman GJ, Stephens TW. Rosai-Dorfman Disease of the Breast. *AJR*. 2005;185:971-972.
10. Parkin CKE, Howe M, Maxwell AJ. Rosai-Dorfman disease of the breast. *BJR Case Report*. 2015;1:20150010.
11. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov*. 2016;6:154-165.
12. Shanmugam V, Margolskee E, Kluk M, Giorgadze T, Orazi A. Rosai-Dorfman disease harboring an activating KRAS K117N missense mutation. *Head Neck Pathol*. 2016;10(3):394-399.
13. Lee LH, Gasilina A, Roychoudhury J. Real-time genomic profiling of histiocytosis identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight*. 2017;2(3):e89473.
14. Barron Mondaca V, Pelaez Pacheco C. Enfermedad de Rosai-Dorfman primario de mama: reporte de caso. *Rev. Científica* 2017;15 (1):24-26.