

Síndrome de Rosai-Dorfman associada a Lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso

Rosai-Dorfman syndrome associated with systemic erythematous lupus: case report

Carla Adriane Roballo¹, Stéphanhy Oliveira Bastos², Guilherme Moura Sales², Renata Fernandes Mendes Soares²

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de associação de Síndrome de Rosai-Dorfman e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhado no ambulatório de Clínica Médica de nosso Hospital Universitário. **Metodologia:** O estudo é em formato de relato de caso, realizado a partir de revisão de prontuário e exames complementares. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela paciente. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 37 anos, com quadro de pneumonia associada a derrame pleural recorrente e linfonodomegalia generalizada. Na investigação clínica, foi realizado diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Os exames anatomopatológico e imuno-histoquímico da biópsia linfonodal foi compatível com Síndrome de Rosai-Dorfman. **Conclusões:** A Síndrome de Rosai-Dorfman é uma doença benigna que pode mimetizar neoplasias. A progressão da doença é variável e não há tratamento efetivo estabelecido atualmente, sendo o seguimento regular importante para avaliar compressão de estruturas vitais. Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica com acometimento multissistêmico. Seu tratamento adequado costuma resultar em sobrevida longa e com qualidade. **Importância do problema e comentários:** De acordo com nosso levantamento bibliográfico, este é o quarto artigo relatando a ocorrência concomitante de Síndrome de Rosai-Dorfman e Lúpus Eritematoso Sistêmico em um paciente.

Palavras-chave: Doença de Rosai-Dorfman. Histiocitose Sinusal. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Pleurite.

ABSTRACT

Objective: To report a case of association of Rosai-Dorfman syndrome and Systemic Lupus Erythematosus followed at the Internal Medicine ambulatory of our University Hospital. **Methodology:** This study is in a case report format, carried out from a review of medical records and complementary exams. The consent form was signed by the patient. **Results:** Female patient, 37 years old, with a history of pneumonia associated with recurrent pleural effusion and generalized lymphadenopathy. In the clinical investigation, Systemic Lupus Erythematosus was diagnosed. The *anatomopathological* and *immunohistochemical* exams of lymph node biopsy were compatible with Rosai-Dorfman Syndrome.

1. Médica preceptora do serviço de Clínica Médica do Hospital da PUC-Campinas
2. Médico(a) residente de Clínica Médica do Hospital da PUC-Campinas

CORRESPONDÊNCIA:
Stéphanhy Oliveira Bastos.
Hospital da PUC-Campinas
Av. John Boyd Dunlop, S/N
13034-685 – Campinas/SP – Brasil
bastos.s@hotmail.com

Recebido em 15/05/2018
Aprovado em 27/03/2019

Conclusions: Rosai-Dorfman Syndrome is a benign disease that can mimic neoplasms. The disease progression is variable and, currently, there is no effective treatment established. Regular follow-up is important to assess vital structures compression. Systemic Lupus Erythematosus is a chronic inflammatory disease with multisystem affection. The appropriate treatment usually results in long-term and high-quality survival. **Problem impact and comments:** According to our bibliographic survey, this is the fourth article reporting the concomitant occurrence of Rosai-Dorfman Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus in a patient.

Keywords: Disease, Rosai-Dorfman. Histiocytosis, Sinus. Lupus Erythematosus, Systemic. Pleurisy.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Rosai-Dorfman (SRD) foi descrita pela primeira vez pelo patologista francês Pierre Paul Louis Lucien Destombes, em 1965.^{1,2,3} É uma doença benigna de etiologia desconhecida, em que a linfadenopatia é consequente à proliferação idiopática de histiócitos.⁴ Geralmente, tem evolução autolimitada, mas, em alguns casos, pode ser ameaçadora à vida.⁵ O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial – hormonal, ambiental, infecciosa – em indivíduos com predisposição genética, com acometimento multissistêmico, em que há um desequilíbrio do sistema imunológico caracterizado pela presença de autoanticorpos dirigidos, sobretudo contra antígenos nucleares.^{6,7} Neste trabalho, relatamos um caso de SRD associada a LES em acompanhamento em nosso Hospital Universitário.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado é em formato de relato de caso. Os dados foram obtidos a partir de revisão de prontuário e de exames complementares. Para embasamento do trabalho, foi realizado levantamento da literatura através de busca por palavras-chave (Rosai, Dorfman, Sinus Histiocytosis, Histiocitose Sinusal, Systemic Lupus Erythematosus, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Pleurisy) nas bases PubMed e Scielo, e em acervo bibliográfico de nossa Universidade. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela paciente.

RELATO

V.G., sexo feminino, 37 anos, natural de Campinas – SP, procedente de Sumaré – SP há

2 anos, casada, motorista de ônibus, evangélica, previamente hígida, com antecedentes pessoais de duas gestações tubárias e um aborto com idade gestacional de 4 meses.

Há 3 meses, apresentou quadro de prostração e febre, procurando pronto-socorro onde foi constatada pneumonia associada a derrame pleural à direita, permanecendo em regime de internação durante 17 dias para tratamento, tendo sido realizada radiografia e tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste endovenoso, que evidenciou consolidação parenquimatosa homogênea envolvendo o lobo inferior direito e a pleura deste lado, com derrame pleural à direita associado, que apresentava realce após contraste, além de linfonodomegalia axilar bilateral (Figuras 1 e 2 A, B e C).



Figura 1: Radiografia de tórax evidenciando consolidação em base direita associada a velamento de seios costofrênico e cardiofrênico à direita, caracterizando derrame pleural.

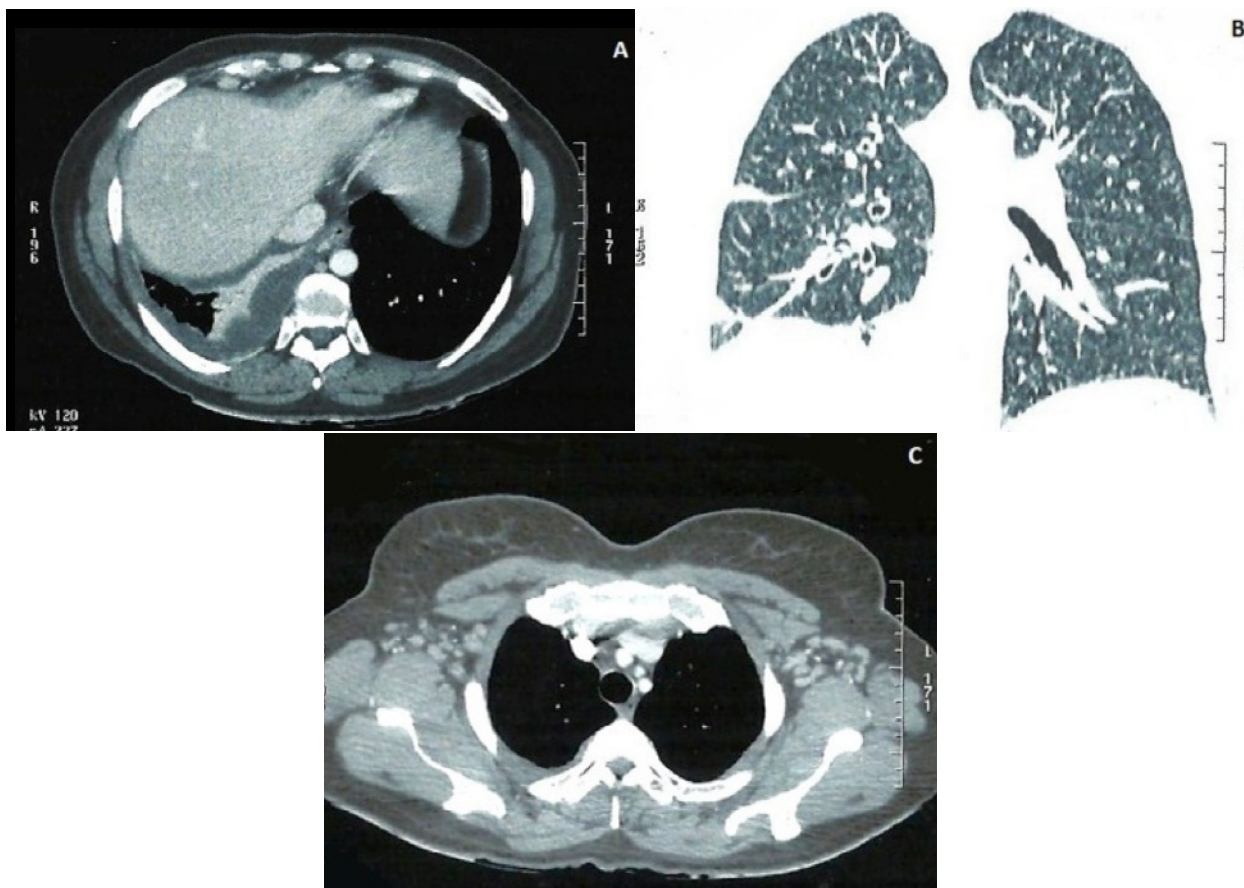


Figura 2 A e B: Tomografia computadorizada de tórax com contraste evidenciando consolidação parenquimatosa homogênea em lobo inferior direito e derrame pleural ipsilateral, com realce após contraste. **C:** Linfonomegalia axilar bilateral.

Após 4 dias da alta, foi internada novamente por persistência da febre (39 °C), tosse seca, dispneia, linfonomegalia axilar e cervical e *rash* malar (Figura 3).

Nesta ocasião, a TC de tórax com contraste endovenoso evidenciou consolidação parenquimatosa heterogênea, com broncogramas aéreos de permeio envolvendo o hilo pulmonar esquerdo e lobo inferior ipsilateral, com derrame pleural associado bilateralmente, maior à esquerda, com perfusão após a injeção de contraste, sugerindo processo inflamatório/infeccioso (Figura 4 A e B).



Figura 3: *Rash* malar observado durante a segunda internação.

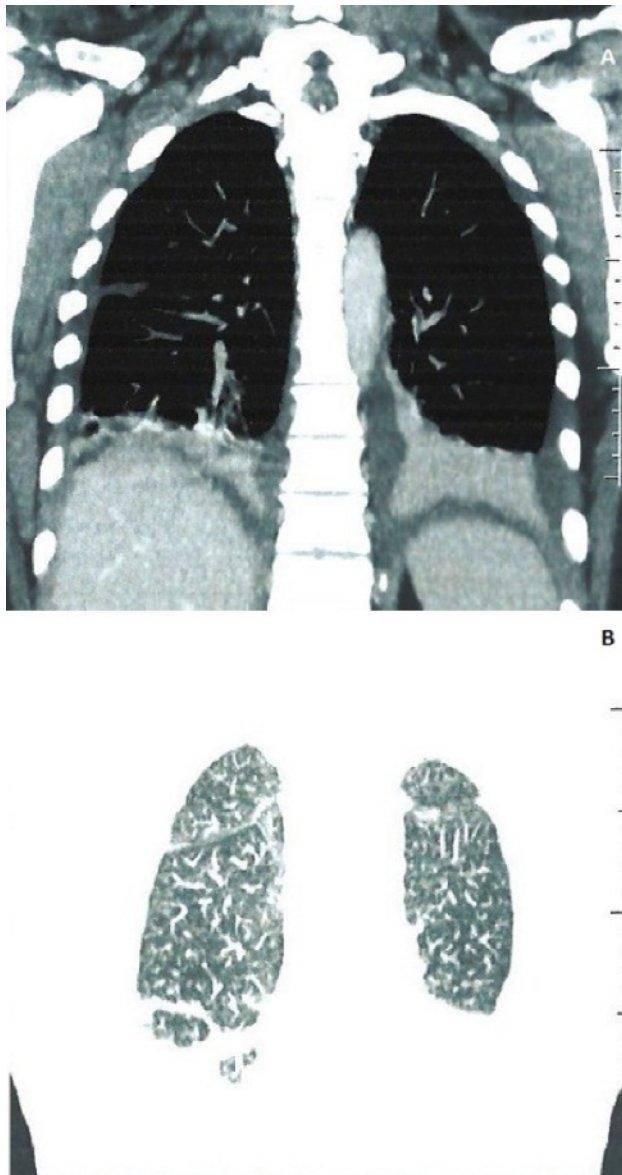


Figura 4 A e B: Tomografia computadorizada de tórax com contraste evidenciando consolidação parenquimatosa heterogênea, com broncogramas aéreos de permeio envolvendo o hilo pulmonar esquerdo e lobo inferior ipsilateral, com derrame pleural associado bilateralmente, maior à esquerda, com perfusão após a injeção de contraste.

O resultado da toracocentese foi compatível com exsudato linfocítico. Também foi realizada TC de pescoço com contraste endovenoso, com presença de linfonodomegalia cervical bilateral, maior à esquerda (Figura 5).

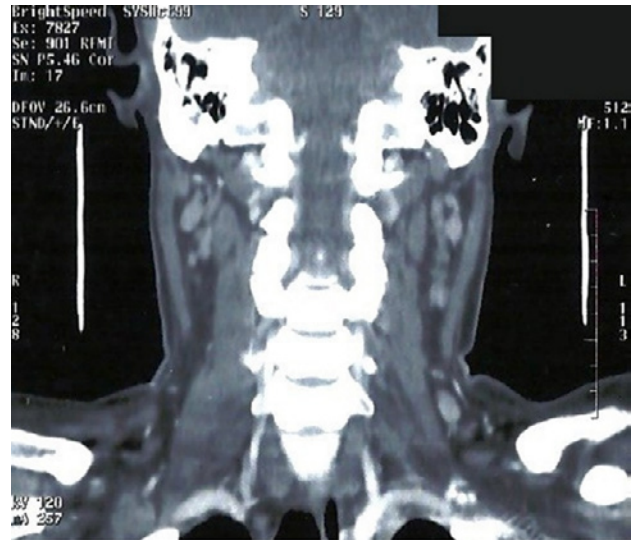


Figura 5: Tomografia computadorizada de pescoço evidenciando linfonodomegalia cervical bilateral, maior à esquerda.

Em hemogramas seriados, apresentava anemia hipocrômica e microcítica leve, sem alterações de leucócitos e plaquetas. A dosagem de anticorpo Anti-DNA mostrou-se positiva (234,1 UI/mL – VR: positivo se > 60 UI/mL) e de complemento C4, diminuída (8 mg/dL – VR: 16 a 38 mg/dL), bem como Proteína C Reativa elevada (48 mg/L – VR: positivo se > 6 mg/L).

Nesta internação, foi realizada biópsia linfonodal que evidenciou linfonodo com alargamento de sinusoides, permeação histiocitária sinusal e proliferação de centros germinativos, sendo constatada histiocitose sinusal reacional (Figuras 6 A e B e Figura 7 A e B).

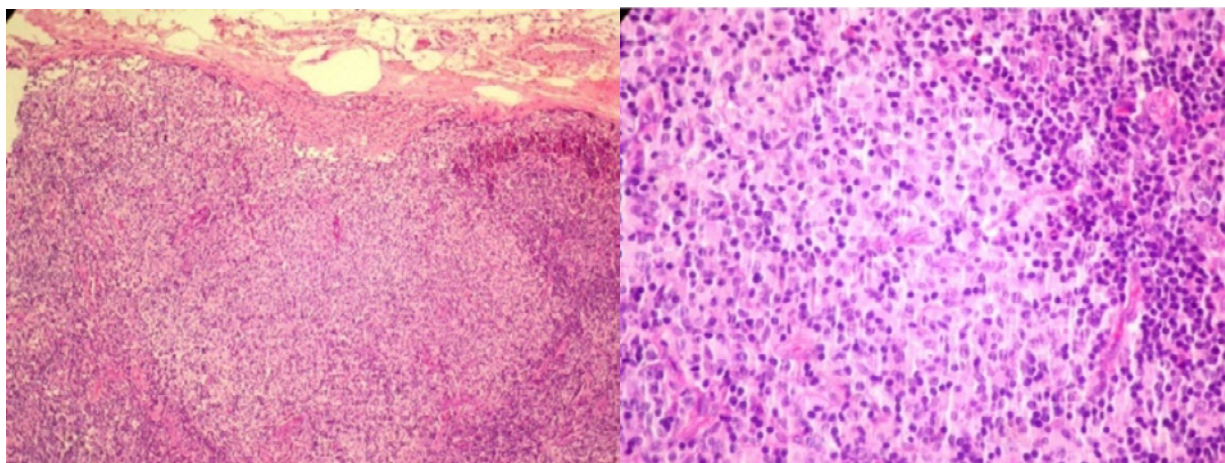


Figura 6: A – Perda da arquitetura linfonodal com infiltração de células com citoplasma claro (HE – aumento 10x). B – Permeação histiocitária sinusal (HE – aumento 40x).

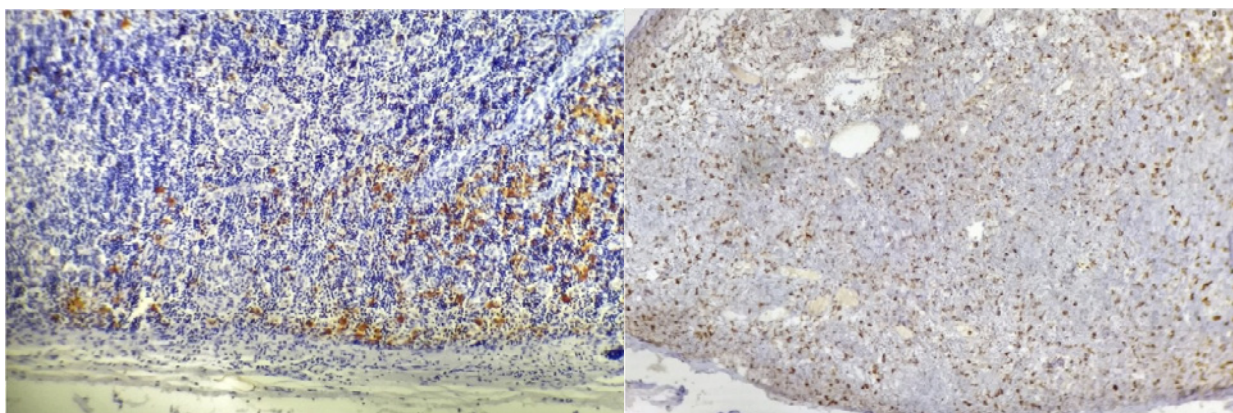


Figura 7: Análise imuno-histoquímica demonstrando em A – padrão positivo para proteína S-100, em B – padrão positivo para CD68.

Na ocasião, foi diagnosticada com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome de Rosai Dorfman, além de Hipertensão Arterial Sistêmica, introduzida terapia com cloroquina, prednisona e anlodipino, e encaminhada para acompanhamento ambulatorial em nosso serviço.

Na primeira consulta no ambulatório de Clínica Médica em nosso Hospital Universitário, referia dor retroesternal em aperto, de leve intensidade, aos esforços, que melhorava ao repouso. No retorno, após redução da dose do corticoide, apresentava derrame pleural em base direita e dor torácica ventilatório-dependente, além de dispneia aos pequenos esforços. Optado então por retornar a dose de prednisona para 80 mg/dia. Paciente retornou após uma semana com re-

gressão do derrame pleural, mas com piora do *rash* malar, sendo realizado ajuste da dose de cloroquina. Na consulta seguinte, paciente mantendo dispneia e dor do tipo pleurítica, foi optado por iniciar terapia com azatioprina.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Rosai Dorfman é uma doença rara, patologicamente caracterizada por uma proliferação histiocitária nos sinusoides linfonodais.^{1,8} A característica mais reconhecida é a frequente presença de células hematolinfoides intactas dentro do citoplasma dos histiócitos, fenômeno conhecido como *emperipolesis*.^{2,4,5,8}

A etiopatogenia da doença é desconhecida.^{4,8} É considerada como um processo benigno e autolimitado, com frequente resolução espontânea. Entretanto, pode tornar-se persistente e progressiva.^{5,8} A SRD pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente é diagnosticada em adultos jovens.^{1,2,8}

Na forma clássica, apresenta-se frequentemente como linfadenopatia cervical associada a febre, mal-estar, emagrecimento, anemia e leucocitose.⁸ Outros sítios linfonodais também podem ser acometidos, como região inguinal, axilar e mediastinal.^{2,5} A paciente em questão apresentava linfonodomegalia cervical e axilar observada aos exames de imagem na ocasião da internação, associada a febre e prostração. No entanto, devido à patologia autoimune concomitante, é provável que o quadro se devesse à associação das duas doenças.

A forma extranodal da patologia ocorre em até 43% dos pacientes, e pode ocorrer em qualquer sítio anatômico.^{1,2,4,8} Os locais mais comuns de envolvimento extranodal são pele, cavidade nasal e seios paranasais, tecido conectivo, órbita, ossos, glândulas salivares e sistema nervoso central.⁸

O diagnóstico desta patologia requer análise histopatológica e imuno-histoquímica. Proliferação histiocitária sinusal associada à presença de emperipoleses são achados característicos da doença.¹ O perfil imuno-histoquímico clássico é caracterizado por S-100+, CD68+ e CD1a-.^{3,9,10} Este tipo de espectro leva a crer que a histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça seja uma proliferação de células dendríticas interdigerentes processadoras de antígeno nos linfonodos.^{9,10} Neste caso, a SRD foi diagnosticada através de biópsia linfonodal devido a linfonodomegalia assintomática, evidenciando linfonodo com alargamento de sinusoides, permeação histiocitária sinusal e proliferação de centros germinativos, constatando-se histiocitose sinusal reacional. Na imuno-histoquímica, foram observados CD68+, proteína S-100+, CD1a -, CD4-, CD3-, CD31-, CD79a- e Actina HUC-, consistentes com o diagnóstico de SRD.

A avaliação por métodos de imagem é recomendada para se definir a extensão da doença. Em adultos, estudo tomográfico de pescoço, tórax, abdome e pelve é recomendado.^{3,4,5,11} Apesar de não haver consenso sobre a utilização do método nestes casos, a avaliação com PET/CT com

fluorodesoxiglicose (FDG) pode ser usada inicialmente, devido às lesões da SRD apresentarem avidéz pelo FDG. Ressonância magnética de órgãos específicos pode ser necessária caso lesões estruturais sejam identificadas, mas pobremente caracterizadas pelos outros métodos citados.^{3,5,11}

O curso clínico da SRD é imprevisível, com episódios de exacerbação e remissão que podem durar anos¹. A maioria dos pacientes não requer terapia. No entanto, uma pequena fração dos casos sofre de um quadro progressivo, ocasionalmente resultando em óbito devido ao efeito de massa em estruturas vitais.² Até o momento, nossa paciente não apresentou evidências de progressão da doença.

Não há tratamento ideal para esta síndrome. Pacientes assintomáticos ou com linfadenopatia não complicada podem ser mantidos somente em observação clínica.^{3,4} Para doença localizada que requer tratamento, ou para decompressão de estruturas vitais, a cirurgia para extração da massa linfonodal é o procedimento de escolha.^{1,5,8,11} Corticoterapia sistêmica com prednisona ou dexametasona pode ser útil na redução da linfonodomegalia e dos sintomas, mas a recorrência do quadro pode ocorrer após curto período de interrupção da droga.^{1,3,5,11} A quimioterapia geralmente é reservada para casos refratários ou em recaídas, porém, pode ser a terapia inicial em casos disseminados ou ameaçadores à vida.^{1,3,11} Terapia imunomoduladora com talidomida e lenalidomida tem mostrado resultados promissores.³

O LES tem incidência 3,7 e 5,5/100 mil habitantes. Esta proporção varia conforme diversos fatores, como exposição à radiação ultravioleta. Há uma predominância de casos no sexo feminino (cerca de 9:1 comparado aos homens), sendo mais comum em jovens durante a idade fértil (entre os 15-45 anos) e na raça negra.⁶ A paciente em questão era branca, mas em idade fértil.

É uma doença que evolui com períodos de exacerbações e de remissões com o comprometimento de diversos órgãos ou sistemas podendo ocorrer de forma simultânea ou sequencial. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética e fatores ambientais que estão envolvidos com o desencadeamento da doença, como agentes infecciosos, uso de medicações, radiação ultravioleta e fatores hormonais.⁷

Nas manifestações clínicas podemos encontrar acometimento cutâneo, articular, hematológico, renal, neurológico, de serosas, pulmonar, cardíaco, vascular, de linfonodos, sistema digestivo, ocular e alterações endócrinas, o que demonstra sua complexidade, tanto diagnóstica como terapêutica.⁶

Como há um pleomorfismo no fenótipo da doença, para o diagnóstico são utilizados os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology*.⁷ Além disso, em paciente com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de LES, deve-se realizar exames subsidiários rotineiramente para avaliar possíveis comprometimentos e sua gravidade.¹² Em nosso caso, a paciente apresenta os critérios de *rash* malar, fotossensibilidade, serosite (pleurite) e desordem imunológica (anti-DNA elevado), inteirando quatro critérios presentes, valor mínimo necessário ao diagnóstico de LES.

Trata-se de uma doença com diversos diagnósticos diferenciais, sendo os mais frequentes: doenças difusas do tecido conjuntivo (artrite reumatoide, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo e vasculites sistêmicas primárias); doenças infecciosas (moléstia de Hansen, endocardite bacteriana subaguda, sífilis secundária, síndrome de imunodeficiência adquirida e infecção por citomegalovírus, parvovírus B19 e hepatite por vírus C e B); e outras doenças como pênfigo, porfiria, linfoma e hepatite crônica ativa.⁷ Poucos são os relatos de associação de LES com SRD, já tendo sido descrita associação desta histiocitose com LES catastrófico¹³, SRD de glândula parótida em paciente lúpico¹⁴, e LES com acometimento ocular e de glândula lacrimal associado a SRD nodal e extranodal.¹⁵

Glicocorticoides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais e, em casos graves e refratários, agentes imunossupressores são usados no tratamento do paciente lúpico.^{12,16} Como forma de terapia adjunta, o uso de protetor solar pode reduzir lesões cutâneas provocadas pela fotoexposição. Em pacientes em uso de corticoterapia de longo prazo, a associação de cálcio e vitamina D pode proteger contra perda de massa óssea.¹⁷

CONCLUSÃO

SRD é uma doença rara, benigna e geralmente autolimitada. Pode envolver diversos órgãos, de modo que pode mimetizar neoplasias. O envolvimento de estruturas vitais deve ser prontamente abordado cirurgicamente, caso seja possível. Não há tratamento efetivo estabelecido atualmente, sendo o seguimento regular importante no manejo destes pacientes. LES é uma doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial, com acometimento multissistêmico.^{6,7} Seu tratamento deve abordar orientações gerais, que incluem também a educação do paciente sobre a doença e sua evolução.¹⁶ É importante frisar que o tratamento adequado, na grande maioria dos casos, permite sobrevida longa, produtiva e com boa qualidade.¹² De acordo com nosso levantamento bibliográfico, a associação destas duas patologias é rara, sendo este o quarto artigo relatando a ocorrência concomitante de SRD e LES.

REFERÊNCIAS

1. Haroche J, Abl O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematology*. 2015; 1:571-8.
2. Kroft SH. Rosai-Dorfman disease: Familiar yet enigmatic. *Semin Diagn Pathol*. 2016; 33: 244-53.
3. Abl 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: 2877-90.
4. Hassani J, Porubsky C, Berman C, Zager J, Messina J, Henderson-Jackson E. Intraperitoneal Rosai-Dorfman disease associated with clear cell sarcoma: first case report. *Pathology*. 2016; 48: 742-4.
5. Lai KL, Abdullah V, Ng KS, Fung NS, Van Hasselt CA. Rosai-Dorfman disease: presentation, diagnosis, and treatment. *Head Neck*. 2011; 35: 85-8.
6. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina adaptado à realidade brasileira*. 23ª ed. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier, 2009.
7. Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 6ª ed. Philadelphia-PA: Elsevier, 2015.

8. Zhu F, Zhang JT, Xing XW, Wang DJ, Zhu RY, Zhang Q, et al. Rosai-Dorfman disease: a retrospective analysis of 13 Cases. *Am J Med Sci.* 2013; 345: 200-10.
9. Landim FM, Rios HO, Costa CO, Feitosa RGF, Rocha Filho FD, Costa AAA. Doença de Rosai-Dorfman cutânea. *An Bras Dermatol.* 2009; 84: 275-8.
10. Luz FB, Gaspar AP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Os histiócitos e as histiocitoses não Langerhans em dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2003; 78: 99-118.
11. Galicier L, Boutboul D, Oksenhendler E, Fieschi C, Meignin V. Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman. *Presse Med.* 2017, 46: 107-16.
12. Sato EI. *Reumatologia.* 2ª ed. Barueri-SP: Manole, 2010.
13. Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräf A, Uhl M, Peter HH. Catastrophic systemic lupus erythematosus" with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001; 126: 998-1001.
14. Juskevicius R, Finley JL. Rosai-Dorfman disease of the parotid gland - cytologic and histopathologic findings with immunohistochemical correlation. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 1348-50.
15. Kaur PP, Birbe RC, Dehoratius RJ. Rosai-Dorfman disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005, 32: 951-3.
16. Cossermelli W. *Terapêutica em reumatologia.* 1ª ed. São Paulo-SP: Lemos Editorial, 2000.
17. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombadieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:195-205.