



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“HISTIOCITOSIS DE ROSAI-DORFMAN: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

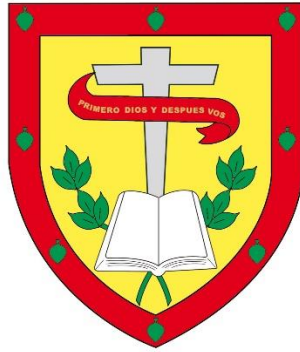
AUTOR: JENNY ELISSABETH BONILLA ANGOS

DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CORDOVA SERRANO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“HISTIOCITOSIS DE ROSAI-DORFMAN: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JENNY ELISSABETH BONILLA ANGOS

DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CORDOVA SERRANO

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jenny Elissabeth Bonilla Angos portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400647952**. Declaro ser el autor de la obra: **“Histiocitosis de Rosai-Dorfman: Revisión bibliográfica”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de marzo de 2024

F: 

Jenny Elissabeth Bonilla Angos

C.I. 1400647952

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Histiocitosis de Rosai-Dorfman: Revisión bibliográfica** " realizado por **Jenny Elissabeth Bonilla Angos** con documento de identidad No. **1400647952**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 15 de marzo de 2024

F:

Dra. Rosana Daniela Córdova Serrano

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi madre quien a pesar de todas las adversidades que ha tenido que afrontar, siempre velo por mi bienestar y me apoyo incondicionalmente en cualquier decisión durante este trayecto. A mis abuelos Juan Octavio Angos y Mariana Paucar quienes son mis segundos padres y estuvieron en cada momento siendo un refugio y alentándome en los distintos momentos de mi vida.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, expreso mi gratitud a Dios por haberme dado la vida y la sabiduría necesaria para llegar tan lejos como me lo propuse.

Agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por haberme dado la oportunidad de formarme como profesional en la carrera de Medicina.

Agradezco a mi familia: Angos Paucar y Judith Paucar: quienes no dudaron en brindarme su ayuda y generosidad en todo momento para llegar a ser una profesional.

De igual manera agradezco de manera especial a la Dra. Rosana Córdova por su paciencia, guía y continua ayuda desinteresada para alcanzar mi aspiración.

RESUMEN

Introducción: La Histiocitosis de Rosai-Dorfman (ERD) es una patología poco frecuente a nivel mundial con una prevalencia de 1 por 200000 habitantes es de carácter benigno y etiología desconocida. Se caracteriza por una clínica diversa y de gran similitud con otras patologías lo que ha generado un gran desafío al momento de su diagnóstico.

Se caracteriza por presentar en su histología la presencia de emperipolesis con un perfil de inmunohistoquímica negativo para CD1 y positivo para CD68 y S100, y pese a los distintos tratamientos farmacológicos, esta enfermedad está acompañada de múltiples recaídas que dan un mal pronóstico dificultan su tratamiento.

Objetivo: Describir de forma general los conocimientos actualizados de la Histiocitosis de Rosai-Dorfman y las medidas terapéuticas que se han implementado mediante una revisión de la literatura y la medicina basada en evidencia.

Metodología: Estudio exploratorio tipo revisión bibliográfica de la enfermedad de Rosai-Dorfman.

Conclusión: El conocimiento de la ERD aportara una comprensión del tema y por ende diagnostico diferencial oportuno permitiendo un correcto manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Emperipolesis, Enfermedad de Rosai-Dorfman, Histiocitosis sinusal, Síndrome de Destombes-Rosai-Dorfman.

ABSTRACT

Introduction: Rosai-Dorfman histiocytosis (RDD) is a rare pathology worldwide, with a prevalence of 1 per 200,000 inhabitants, is benign in nature and is of unknown etiology. It's characterized by a diverse clinical practice and great similarity with other pathologies, which has generated a great challenge at the time of its diagnosis. Histology, it is characterized by the presence of emperipolesis with an immunohistochemical profile negative for CD1 and positive for CD68 and S100, and despite the different pharmacological treatments, this disease is accompanied by multiple relapses that give a poor prognosis, that make it difficult to treatment treat.

Objective: To generally describe the updated knowledge of Rosai-Dorfman Histiocytosis and the therapeutic measures that have been implemented through a review of the literature and evidence-based medicine.

Methodology: exploratory study of Rosai-Dorfman's disease.

Conclusion: Knowledge of DRD will provide an understanding of the subject and, therefore, timely differential diagnosis, allowing a correct management of the disease.

Key words: Destombes Rosai-Dorfman syndrome, Emperipolesis, Rosai-Dorfman disease, Sinus histiocytosis.

ÍNDICE

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTO	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	10
MÉTODOLOGÍA	12
OBJETIVOS	13
Objetivo general:	13
Objetivos específicos:	13
Marco teorico	14
Epidemiología	14
Etiología	14
Clínica	15
Diagnóstico	16
Histopatología	16
Inmunohistoquímica	17
Citología FNA	17
Métodos de imagen	17
Tratamiento	18
Cirugía	18
Corticosteroides	18
Ciclosporina y sirolimus	19
Quimioterapia	19
Antraciclinas y agentes alquilantes:	19
La cladribina y la clofarabina:	19
Terapia inmunomoduladora TNF α :	20
Rituximab:	20
Terapias dirigidas	20
Radioterapia	20
RESULTADOS	20
CONCLUSIÓN	28
BIBLIOGRAFÍA	29

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman sigue siendo un tema de mucha incertidumbre, dada su baja prevalencia y gran dificultad al momento de su diagnóstico, esto debido a la gran similitud de su clínica con otras patologías, convirtiéndola en un desafío clínico para el médico.

Esta patología es un tipo de histiocitosis de células no Langerhans de los trastornos de proliferación histiocítica de carácter benigno y clínica heterogénea caracterizada por adenopatías cervicales bilaterales masivas acompañada de otras manifestaciones como los síntomas B (1,2).

En Ecuador, se desconoce su incidencia y prevalencia debido a la falta de registros médicos sobre el número de casos presentados, sin embargo, a nivel mundial se estima que aproximadamente el 80 % de los casos se presentan en niños y adultos jóvenes menores de 20 años; siendo más frecuente en varones que en mujeres con una relación de 1,4:1 y una prevalencia de 1 por 200.000 habitantes, además se ha evidenciado que puede estar asociada a otras comorbilidades como enfermedades de origen autoinmune, infecciones virales y ciertos tipos de neoplasias (3). Se estima que alrededor del 25 al 40 % de los casos van a presentarse en una forma extranodal de tipo aislada (4,5).

Los distintos métodos diagnósticos empleados para su detección como la biopsia excisional han revelado hallazgos significativos como son los histiocitos lesionales inmunofenotipados negativamente para CD1 y positivo para CD68 y S100. De igual manera los distintos métodos de imagen han evidenciado que en su forma extraganglionar las lesiones presentan un aspecto hipermetabólico en la tomografía por emisión de positrones e isointenso en la imagen potenciada en T1 facilitado su diagnóstico y evolución (6).

En cuanto al tratamiento, no se han establecido protocolos ni guías bien definidas lo que supone un reto al momento de tratar a estos pacientes y sumado a esto en muchos de los casos no es tomada en cuenta como diagnóstico diferencial retardando un diagnóstico oportuno.(7,8).

Esta revisión bibliográfica narrativa, pretende motivar a que en futuras investigaciones se considere a la enfermedad de Rosai-Dorfman dentro del campo investigativo, y así se

pueda conocer con mayor exactitud su fisiopatología, con el fin de establecer un algoritmo diagnóstico y de tratamiento.

MÉTODOLOGÍA

Estudio observacional tipo revisión bibliográfica narrativa de la enfermedad de Rosai-Dorfman. El presente trabajo tiene como objetivo describir la enfermedad de Rosai-Dorfman y las medidas terapéuticas que se han implementado.

Criterios de inclusión: Se incluyó estudios o investigaciones como: artículos originales, reporte de caso, revisiones bibliográficas y ensayos clínicos con un rango de 5 años de antigüedad (2019-2023), artículos en diferentes idiomas (inglés y español) y aquellos que abarcaran el tema de la enfermedad de Rosai-Dorfman.

Criterios de exclusión: Se excluyó aquellos artículos que no demostraran relación directa con la enfermedad de Rosai-Dorfman de manera objetiva, estudios no disponibles en la base de datos consultadas y aquellos que presentaban similitud entre sí.

Como palabras claves se emplearon: Enfermedad de Rosai-Dorfman, Histiocitosis sinusal, Emperipolesis. La implementación de los operadores booleanos en todas las bases de datos fueron “and”, “or” y “not” lo que facilitó el proceso de búsqueda de la información. Se realizó una revisión de los artículos en bases de datos como: “Scopus”, “PubMed” y “Elsevier” abordando los estudios que se centraban en la Histiocitosis de Rosai-Dorfman.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir los conocimientos actualizados de la Histiocitosis de Rosai-Dorfman y las opciones terapéuticas mediante una revisión de la literatura y la medicina basada en evidencia.

Objetivos específicos:

- Describir las principales manifestaciones clínicas de la histiocitosis de Rosai-Dorfman.
- Identificar los principales métodos diagnósticos en la enfermedad de Rosai-Dorfman.
- Definir las principales características histológicas que caracterizan a esta enfermedad para la detección de la Histiocitosis de Rosai-Dorfman.
- Identificar las medidas terapéuticas que evidenciaron un buen pronóstico de la Histiocitosis de Rosai-Dorfman.

MARCO TEORICO

La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes (ERD) es una histiocitosis de células no Langerhans, poco frecuente de carácter benigno, descrita por primera vez en 1969 por Rosai y Dorfman en donde se la denominó como una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, caracterizada por un infiltrado variable y una proliferación de histiocitos grandes con leucocitos intracitoplasmáticos intactos, marcada por múltiples fases de remisión y recaída (8,9). Generalmente se presenta en su forma clásica, caracterizada por la presencia de adenopatías cervicales bilaterales masivas, acompañado de otras manifestaciones como fiebre, anemia, hipergammaglobulinemia policlonal, síndrome inflamatorio con elevación de los reactantes de fase aguda, o de forma extranodal en un 40% de los casos con presencia de fibrosis extensa o escasa emperipolesis (5,10,11).

Epidemiología

La ERD tiene una incidencia global de 690 casos desde su descripción con una prevalencia de 1 por 200000 habitantes y se estima alrededor de 100 casos nuevos por año en Estados Unidos (12). Según estudios se evidencia que aproximadamente el 80% de los casos se presentan en niños y adultos jóvenes menores de 20 años. Es más frecuente en la raza africana y en el sexo masculino con una relación de 1,4:1 en comparación con las mujeres (9). Además, hasta la fecha no se tiene un registro del número de casos en Ecuador impidiéndonos conocer su epidemiología en el País.

Etiología

Se desconoce su etiología y debido a que presenta una gran variación de las características morfológicas comunes de comportamiento incierto y ubicación variable, podemos asociarlo en primera instancia a una desregularización autoinmune (13). Entre otra de las posibles causas a las que se puede asociar esta patología son las infecciones virales como el virus de herpes humano 6, el parvovirus B19, la varicela zoster, el virus del Epstein Barr, el citomegalovirus o VIH, sin embargo, no se ha podido establecer un vínculo específico con estas patologías (12). Otra de las posibles causas que se asocia a esta

enfermedad es la presencia de VEB, VHH 6 por técnica de PCR y la mutación del BRAF V600E y mutaciones en KRAS y MAP2K1 (9,14).

En pacientes inmunocomprometidos se ha evidenciado el riesgo de ERD después de trasplantes de médula ósea, en aquellos con leucemia linfoblástica aguda, o en la enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, así mismo en pacientes con trastornos autoinmunes linfoproliferativos.

Según el «Writing Group of the Histiocyte Society» clasifica a la ERD como parte del grupo “R” de las histiocitosis, entre las cuales podemos encontrar la ERD familiar y esporádica, esta última abarca la forma ganglionar clásica, la extranodal, la ERD asociado a neoplasias y la ERD asociada a enfermedades, lo que nos ayuda a orientarnos es su clínica y por ende su correcta diferenciación (9).

Clínica

Al ser una enfermedad de entidad heterogénea se caracteriza por una clínica muy variable que dependerá del lugar afectado. La ERD tiene diferentes fenotipos clínicos incorporando grupos familiares, esporádicos y cutáneos. En su presentación esporádica se clasifica en ERD clásica y extraganglionar que nos ayudarán a tener una mejor visión de la enfermedad. En el caso de la ERD clásica es indolora y se caracteriza por linfadenopatías cervical bilateral, asociado a síntomas como anemia y síntomas B. En la cual se pueden ver afectados otros grupos ganglionares como los inguinales, mediastínicos y retroperitoneales.

La ERD de tipo extranodal es más representativa en pacientes mayores y se caracteriza por una clínica que varía dependiendo del órgano afectado, entre los sitios extraganglionares encontramos: Lesiones cutáneas, que representan el 10% de los casos se caracterizan por la presencia de maculas, pápulas, nódulos o placas xantomatosas de color rojo anaranjado o marronáceas de origen inespecífico, otro sitio afectado es el tejidos de la órbita en un 11%, el tracto respiratorio superior en un 11%, glándulas salivales, hueso en un 5-10% y sistema nervioso central aproximadamente en un 5% (5). Entre otros síntomas sistémicos se pueden evidenciar los síntomas B, leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación, anemia e hipergamaglobulinemia policlonal (9,15).

Table 1. Manifestaciones clínicas de la ERD	
Nodal	
Ganglio linfático	- Adenopatías cervicales bilaterales. - Masas palpables,
Extraganglionar	
Piel	- Pápulas, nódulos o máculas indoloras de lento crecimiento en cualquier parte del cuerpo.
SNC	- Cefalea - Convulsiones - Desequilibrio - Alteración del nervio auditivo (hipoacusia).
Orbita	- Se puede presentar como una uveítis - Presencia de masa.
Cabeza y cuello	- Obstrucción nasal - Epistaxis - Deformidad del tabique nasal.
Intratorácico	- Disnea progresiva acompañada de tos. - Insuficiencia respiratoria.
retroperitoneal/tracto genitourinario	- Dolor abdominal - Hematuria - IR - Síndrome nefrótico.
Tracto gastrointestinal	- Estreñimiento. - Hematoquecia - Obstrucción abdominal.
Hueso	- Dolor óseo. - Es más propenso a fracturas patológicas.

Fuente: Younes E (16)
Elaboración propia.

Diagnóstico

Debido a la clínica que presenta la ERD su diagnóstico se confirmará mediante la obtención de una biopsia del ganglio linfático afectado en la cual se deberán evidenciar ciertas características respaldadas por un examen de inmunohistoquímica (11).

Histopatología

Para la evaluación del ganglio se deberá realizar una biopsia excisional en donde se evidencia células linfoides, linfocitos, células plasmáticas e histiocitos grandes dispersos con núcleo vesicular ovalado y núcleo conspicuo, una característica de los histiocitos es su citoplasma abundante y la presencia de emperipolesis (17).

A nivel macroscópico podremos observar un agrandamiento y apelmazamiento del ganglio linfático, con masas multinodulares firmes de aspecto blanco amarillento en la sección de corte, además de fibrosis de la capsula (18).

Microscópicamente se observa una expansión sinusoidal con infiltración difusa de histiocitos en los ganglios patológicos y en etapas avanzadas puede existir borramiento de la arquitectura ganglionar con un infiltrado difuso de histiocitos. Así como un dato importante en la parte histológica es la emperipolesis, es decir, células hematolinfoides intactas que se encontrarán flotando en el citoplasma o en el interior de histiocitos (19).

En el caso de la enfermedad extraganglionar su evidencia folículos linfoides más prominentes con los centros germinales, esclerosis, fibrosis de la cápsula y una menor emperipolesis que puede pasar desapercibida (20).

En el caso de la ERD intraóseo tendrá un aspecto mal definido que reemplaza la médula, caracterizada por laminas y acúmulos de histiocitos, otro hallazgo característico de la enfermedad es la presencia de una notoria emperipolesis (21).

Inmunohistoquímica

Se observará un infiltrado dérmico denso, de células histiocitarias, con núcleo vesicular alargado, nucleolo pequeño y citoplasma eosinofílico con positividad para S100, CD68, CD163, CD11C, CD14 amina 5 y negativo para lisosoma, CD5, CD1a y CD207 rodeado de linfocitos, neutrófilos y emperipolesis esta expresión es característica en todas las expresiones de histiocitosis (5,12,22). La positividad de IgG4 e IgG en IHC ha sido útil para el diagnóstico de la ERD cutánea, aunque aún faltan más estudios (14,23).

Citología FNA

Es importante para el diagnóstico sin embargo no es netamente específica debido a la incorrecta interpretación por su semejanza con otras patologías y por la baja sospecha clínica que tiene esta afección (24,25). Se han implementado marcadores nucleares para el diagnóstico de la histiocitosis como el PU.1 que es un factor de transcripción involucrado en la proliferación y diferenciación de los progenitores linfoides, que se expresa en los distintos tipos de histiocitosis debido a su marcada tinción nuclear, siendo útil en la confirmación o descarte de una histiocitosis (26).

Métodos de imagen

Gracias a los avances de la tecnología los métodos de imagen como resonancia magnética (RM), ecografía, tomografía y la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con F-fluorodesoxiglucosa (FDG) nos han ayudado a identificar la ubicación de las lesiones, así

como su estadio y posible pronóstico, no obstante, no existen estudios que establezcan un método ideal para dicha enfermedad (27,28).

Tratamiento

La ERD al ser de carácter benigno en muchos de los casos no requieren de un tratamiento específico, sin embargo, se caracteriza por presentar fases de remisión espontánea alrededor de un 20.50% de los casos y fases de recaídas (29).

En primera instancia se recomienda que en ausencia de síntomas no se debe administrar un tratamiento específico, sino que se deberá realizar un seguimiento de la enfermedad para evaluar su desarrollo o progresión. A lo que respecta al tratamiento la mayor información se ha obtenido de ensayos clínicos por lo cual no se ha podido establecer un tratamiento de primero o segunda línea, entre los tipos de tratamientos encontramos:

Cirugía

Por lo general esta técnica se limita para la obtención de una biopsia, o en casos en los que exista un síndrome compresivo ya sea de la médula espinal, la vía respiratoria u órganos vitales. Se ha evidenciado que demuestra buenos resultados a largo plazo en la enfermedad aislada y de manera especial en aquellas lesiones aisladas de la piel, la recesión mediante endoscopia para la nariz y los senos paranasales, por otra parte, no está indicada en enfermedades multifocales, a menos de que haya un compromiso importante que ponga en riesgo al individuo (12).

Corticosteroides

Se han empleado en la reducción del tamaño del ganglio y síntomas acompañantes y su respuesta ha sido variable, llegando a producir una respuesta significativa, parciales o nulas. La administración de primera instancia será una monoterapia con prednisona de 40-70 mg/día en casos de afección del SNC y en asociación de la ERD con anemia hemolítica autoinmunitaria o se emplea dexametasona de 8-20 mg/día ha demostrado un buen efecto en ERD asociado al SNC o linfadenopatías hiliares.

En cuanto a la duración del tratamiento no se ha definido pero se recomienda una duración de entre 6 a 12 meses o hasta que se obtener una máxima respuesta, para posterior iniciar con dosis de mantenimiento con una reducción gradual de los glucocorticoides y una reevaluación a los 4 meses, así mismo se ha evidenciado que su uso en monoterapia ha

tenido buenos resultados en los tipos aislados, a diferencia de los extraganglionares en los cuales su respuesta es poca o nula un ejemplo de estos son las enfermedades a nivel traqueal, renal, orbitario, compresión del nervio óptico, etc.

Ciclosporina y sirolimus

La implementación de los inmunosupresores como la ciclosporina ha tenido buenos resultados y de igual forma el sirolimus se ha implementado en la ERD debido a que este suprime la producción de las citoquinas por parte de las células inmunitarias. En la ERD se produce una reacción inflamatoria por parte de los histiocitos patológicos o por inflamación por lo que la administración de estos fármacos asociado a un glucocorticoide reducirá la inflamación de dicha afección (12).

Quimioterapia

La aplicación de la quimioterapia ha sido empleada específicamente en casos de una ERD diseminación avanzada, en casos refractarios, recurrentes y aquellas que sean potencialmente mortales

Antraciclinas y agentes alquilantes:

La eficacia de estos fármacos es incierta ya que existen fracasos como éxitos terapéuticos. El metotrexato (MTX) y 6-mercaptopurina (6-MP) a dosis bajas asociados a un glucocorticoide ha demostrado ser efectivos en ciertos casos y presentan una remisión a largo plazo. Este es el caso de la 6-MP que administrado en un régimen similar a CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha mostrado gran utilidad en el tratamiento post quirúrgico.

En pacientes que presentan múltiples recaídas se ha evidenciado que responde bien a la combinación de citarabina/prednisona/vincristina más una dosis de mantenimiento con MTX/6-MP. Otras combinaciones como el interferón α más azatioprina igualmente demostró una remisión a largo plazo, mientras que el interferón α asociado a la quimioterapia no mostraron buenos resultados (12).

La cladribina y la clofarabina:

Estos fármacos análogos de nucleótidos han demostrado una buena respuesta, estos actúan a nivel de los monocitos alterando su función y por ende disminuye la producción de citoquinas como la interleucina-6 (IL6), IL-1b y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Se recomienda administrarlos durante 5 días cada 28 días durante 6 meses a una dosis de

2,1- 5 mg de cladribina o a 25 mg de clofarabina, sin embargo, debido a la gran toxicidad de estos fármacos se recomienda administrarlos sólo en casos graves evaluando su riesgo y beneficio (30).

Terapia inmunomoduladora TNF α :

Los fármacos inhibidores del TNF- α y la IL-6 como la talidomida en dosis bajas de 100mg/día han demostrado buenos resultados, pero por otra parte la lenalidomida es más eficaz además de que presenta menos efectos adversos.

Rituximab:

Es un anticuerpo monoclonal anti CD20+ que interviene en la inmunidad; contribuye a la disminución de las citoquinas mediante la destrucción de las células B y que pese a su buena respuesta aún se evidenciaron varios casos de recurrencia y refractariedad.

Terapias dirigidas

Los inhibidores de la tirosina quinasa han demostrado cierto beneficio, fármacos como el mesilato de imatinib bloquea la proteína PDGFRB y KIT (proteínas que permiten la fosforilación de proteínas transductores que modulan la quimiotaxis e inhiben la apoptosis). Según ciertos estudios reflejan que el cobimetinib ha evidenciado resultados prometedores en el tratamiento de la ERD dando otra opción de tratamiento de la cual se deberán realizar más investigaciones (30,31).

Radioterapia

El uso de la radioterapia en la ERD, es un tema que no está bien descrito debido a que no existe una dosis de radiación establecida. Este método terapéutico es el último recurso que se emplea, ya que está reservado de manera especial en aquellos que no son aptos para cirugía, cuando existe una persistencia de los síntomas post cirugía, en pacientes en los que esté contraindicado otros métodos de tratamiento o aquellos que respondan a un tratamiento inicial (12).

RESULTADOS

En este apartado se analizarán temas como la clínica, diagnóstico y tratamiento de la ERD mediante la elaboración de tablas con la recopilación de artículos plasmados en las respectivas tablas.

Tabla 1. Aspectos clínicos de la ERD.

Autor	Año	Tipo de estudio y población	Hallazgos
Adán et al. (12)	2022	Revisión de la literatura.	Se presenta con linfadenopatía cervical bilateral, acompañado de sudoración nocturna y en el caso de la ERD extraganglionar su clínica dependerá del órgano afectado.
Zou et al.(14)	2023	Retrospectivo observacional. Población: 23 pacientes.	De 23 pacientes 14 fueron hombres y 9 mujeres con una edad de entre 17 y 68 años con una media de $47,91 \pm 14,16$. La mayoría presentó lesiones únicas.
Deen et al. (20)	2022	Reporte de caso.	La ERD es de carácter benigno que afecta a los ganglios linfáticos que puede ser única o extraganglionar e incluso a otros órganos. Suele presentarse con fiebre, leucocitosis y linfadenopatía cervical indoloras.
Dogliani C. (11)	2021	Revisión de la literatura.	Se caracteriza por linfadenopatía cervical bilateral masiva asociada con fiebre y leucocitosis, más común en hombres y en la raza africana. La ERD en su forma cutánea es más común que se de forma localizada.
Bruce C. (9)	2020	Revisión de la literatura.	El EDR clásico se presenta con linfadenopatía cervical bilateral masiva e indolora con fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos asociados y aparece entre los 20,6 años.
Nasany et al. (7)	2022	Revisión sistemática.	En la ERD asociada al SN se manifiesta con cefalea, déficits neurológicos focales, síntomas visuales, convulsiones, neuropatías craneales, disfunción cerebelosa y deterioro cognitivo.
Salamá et al. (1)	2021	Revisión de la literatura.	Se presenta como una linfadenopatía indolora y masiva que es principalmente cervical, acompañada de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. El tipo más común extranodal es el de la piel.
Yaam et al. (8)	2020	Reporte de caso.	Las características de presentación más comunes fueron linfadenopatía cervical, obstrucción nasal y epistaxis. También se informaron pérdida de visión, proptosis, lagrimeo, ronquera e hiposmia.
Younes et al. (16)	2022	Revisión de la literatura.	Se presentarse con linfadenopatía cervical bilateral y suelen ir acompañados de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso).

Tabla 2. Métodos diagnósticos de la ERD.

Autor	Año	Tipo de estudio y población	Hallazgos
Zou et al. (14)	2023	Retrospectivo observacional. Población: 23 pacientes.	Los criterios más reconocidos en la ERD cutánea es la emperipolesis y la tinción IHC positiva para CD68 y S-100 y tinción negativa para CD1a.
Weng et al. (21)	2022	Retrospectivo observacional. Población: 66 pacientes.	Inmunohistoquímica de los histiocitos grandes positivos para OCT2 además de S100 y CD68. Detección de alteración relacionada con la vía MAPK.
Xu et al. (22)	2023	Reporte de caso.	Presentó una fuerte actividad de las proteínas CD68 y S100 en inmunohistoquímica.
Deen et al. (20)	2022	Reporte de caso.	Biopsia e inmunohistoquímica positiva para antígenos S-100 y CD68.
Dogliani C. (11)	2021	Revisión de la literatura.	Las características diagnósticas más importantes son la emperipolesis y positividad para proteína S100 más marcadores histiocíticos CD68 y CD163 y OCT2; negativo para marcadores de células de Langerhans – CD1a y CD207
Bruce C. (9)	2020	Revisión de la literatura.	El aumento de células plasmáticas positivas para IgG4 es un hallazgo aislado que tiene importancia limitada y debe interpretarse con precaución.
Garcia et al. (10)	2022	Revisión de la literatura.	El diagnóstico definitivo se basa en la identificación histopatológica de emperipolesis e inmunorreactividad a la proteína S-100.
Mahajan et al. (28)	2020	Revisión de la literatura.	La PET/TC con FDG nos ayuda a definir la extensión de la enfermedad y optimizar la estrategia de tratamiento en pacientes con ERD.
Salamá et al. (1)	2021	Revisión de la literatura.	Las tinciones IHC de células RDD también son positivas para CD68 y CD163, mientras que CD1a suele ser negativa, pero se plantea la posibilidad de un origen clonal debido a la presencia de KRAS, NRAS y MAP2K1.
Amoako et al. (24)	2022	Reporte de caso	La citología por aspiración con aguja fina es una herramienta útil y rentable en el muestreo de tejidos; sin embargo, las probabilidades de un diagnóstico erróneo son altas. El diagnóstico se confirma con las características histológicas y la positividad de S100.
Iancu et al. (17)	2021	Reporte de caso.	El diagnóstico patológico de emperipolesis y tinción positiva en inmunohistoquímica para proteína S100 y CD-68 es de suma importancia

Lu et al. (27)	2023	Estudio retrospectivo con revisión de la literatura. Población: 28 pacientes.	Generalmente, 18 La PET/CT con F-FDG es beneficiosa para mostrar las características holísticas del RDD y podría compensar algunas desventajas de la CT y la MRI. La biopsia de tejido de sitios metabólicos elevados sugerida por PET/CT facilita el diagnóstico patológico oportuno y preciso.
Ungureanu et al. (26)	2023	Retrospectivo observacional. Población: 66 biopsias.	PU.1 sirve para distinguir la histiocitosis de los tumores ricos en histiocitos con una fácil interpretación debido a su marcada tinción nuclear. Su negatividad en células lesionadas/tumorales en lesiones similares a histiocitos es útil para eliminar una histiocitosis.

Tabla 3. Características histológicas de la ERD.

Autor	Año	Tipo de estudio y población	Hallazgos
Zou et al.(14)	2023	Retrospectivo observacional. Población: 23 pacientes.	En la CRDD se evidencia, la presencia de emperipolesis, infiltrado difuso de histiocitos, fibrosis difusa y depósito de colágeno.
Weng et al. (21)	2022	Retrospectivo observacional. Población: 66 pacientes.	La ERD a nivel de los ganglios linfáticos evidencia una afección sinusoidal prominente misma que no es evidente en la de tipo interóseo; existe presencia de una notoria emperipolesis y células plasmáticas enredadas en estroma fibrosado.
Deen et al. (20)	2022	Reporte de caso	Histopatológico presenta proliferación histiocítica, fagocitosis mediada por histiocitos de linfocitos intactos y otras células inmunes (emperipolesis).
Dogliani C. (11)	2021	Revisión de la literatura.	En el caso de afección cutánea la emperipolesis puede estar ausente o ser poco visible, hay presencia de fibrosis y proliferación histiocítica.
Bruce C. (9)	2020	Revisión de la literatura.	Características macroscópicas (fibrosis de la capsula y borramiento de su arquitectura por infiltración histiocítica) y microscópica (prevalencia de emperipolesis)
Garcia et al. (10)	2022	Revisión de la literatura.	A nivel óseo se presenta un infiltrado difuso en la médula y una marcada emperipolesis
Jaudah et al. (3)	2022	Retrospectivo observacional. Población: 7 pacientes.	Emperipolesis patognomónica (presencia de linfocitos, células plasmáticas y glóbulos rojos dentro de vacuolas en el citoplasma de muchos histiocitos).

Hu et al. (25)	2021	Revisión sistemática	La PET/CT es útil para descubrir lesiones en todo el cuerpo y puede proporcionar alguna evidencia para el diagnóstico.
Amoako et al. (24)	2022	Reporte de caso	El examen histológico típicamente mostró fibrosis pericapsular y senos dilatados intensamente infiltrados con grandes histiocitos, linfocitos y células plasmáticas.

Tabla 4. Tratamiento de la ERD.

Autor	Año	Tipo de estudio y población	Hallazgos
Bruce C. (9)	2020	Revisión de la literatura.	Remisión espontánea hasta en el 50% de los casos y el 10% puede morir a causa de esta patología, en el caso de adenopatías focalizadas se recomienda la escisión quirúrgica en los casos extranodales no se ha establecido un plan estandarizado.
Deen et al. (20)	2022	Reporte de caso	De resolución espontánea en el 50% de los casos, en caso de agravamiento se puede recurrir a terapia con corticosteroides, cirugía, radioterapia y productos biológicos.
Garcia et al. (10)	2022	Revisión de la literatura.	El tratamiento con escisión quirúrgica se reserva para lesiones sintomáticas, se recomienda una adecuada observación en aquellos con enfermedad localizada asintomática.
Wazzan et al (6)	2020	Reporte de caso	No existe un tratamiento específico, debido a la rareza de la afección y la dificultad del diagnóstico preoperatorio. Se estima que la resección quirúrgica es la estrategia más exitosa para prevenir la recurrencia de la afección.
Younes et al. (16)	2022	Revisión de la literatura	No existe una terapia estándar basada en ensayos clínicos prospectivos hasta la fecha, sin embargo, los descubrimientos estimulan el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, generando mejores resultados.
Nasany et al. (7)	2022	Revisión sistemática	El tratamiento de primera línea consistió en resección quirúrgica y monoterapia con esteroides, antes de avanzar a otros tipos de tratamiento.
Hu et al. (25)	2021	Revisión sistemática	La resección total de la lesión se percibe como la opción ideal. La radioterapia, los esteroides y/o la quimioterapia se utilizan individualmente o en caso de lesión residual.
Salamá et al. (1)	2021	Revisión de la literatura.	Pacientes asintomáticos se necesita observación y seguimiento cercano y aquellos con síntomas

			se recomienda el uso de prednisona a dosis bajas de 1mg/kg.
Amoako et al.	2022	Reporte de caso	Está indicado un seguimiento regular a largo plazo, que debe incluir la evaluación de la progresión de la enfermedad.
(24)			
Ádan et al	2022	Revisión de la literatura.	El tratamiento con cladribina parece ser el más efectivo, o rituximab en combinación con otros fármacos y recientemente el cobimetinib aunque aún falta evidencia.
(12)			

DISCUSIÓN

La ERD se caracteriza por una proliferación histiocítica de etiología incierta, se puede presentar en su forma nodal y en menor medida en su forma extranodal, afectando a distintos órganos, siendo el sitio más común la piel que se caracteriza por lesiones de forma aislada (12). Según Zou et al y Adam et al. confirman que esta patología es más común en hombres menores de 20 años de raza negra (14).

Al presentar una clínica muy variable compatible con otras patologías hace que su diagnóstico sea complicado, estudios como el de Doglioni C, Nasany et al, Salamá et al y Yaam et al. (11) Se ha llegado a la conclusión de que la presencia de adenopatías cervicales bilateral no dolorosa más síntomas B en su forma clásica y en su forma extranodal aquellas que son propias del órgano afectado, son las principales manifestaciones que presentará la ERD (7,8).

Histológicamente el hallazgo más característico es la presencia de una marcada emperipolesis, misma que puede ser sutil o nula en su presentación extranodal, otro de los hallazgos que se pueden presentar son fibrosis capsular y borramiento de la arquitectura por infiltración histiocítica (25). Según García et al. evidenció que a nivel óseo la emperipolesis de forma marcada (10).

Para su diagnóstico según Zou et al, XU et al y Bruce et al. se han establecido 2 criterios fundamentales siendo la biopsia excisional con la identificación de la emperipolesis y el estudio de inmunohistoquímica positiva para CD68 y S-100 y tinción negativa para CD1a como base para su diagnóstico(9,22). Por otro lado, Amoaho et al. identificó que la mejor técnica para obtener una biopsia es la excisional debido a que en la citología por aguja fina pese a sus resultados tiene un alto índice de falsos positivos (24).

Otro de los métodos diagnósticos que han demostrado un gran valor según, Ungureanu et al. es el PU.1 un factor de transcripción involucrado en la proliferación y diferenciación de los progenitores linfoides que nos ayudarán a identificar o descartar una histiocitosis (26). Un marcador para la identificación de una ERD de tipo cutánea según Bruce C. es la positividad para IgG4 e IgG aislado, misma que aún está en discusión por no presentar un aporte significativo, además de que su interpretación puede generar mucha incertidumbre y confusión (9).

Según Mahajan et al y Lu et al. establecen que la PET/TC con FDG es eficaz en definir la extensión de la enfermedad, mejora el diagnóstico patológico mediante una biopsia de sitios en los que la PET/CT ha demostrado un elevado metabolismo y optimiza la estrategia de tratamiento en pacientes con ERD (28).

La ERD pese a que en el 50% de los casos tiene una remisión espontánea, se ha establecido que en ausencia de síntomas lo primordial es evaluar su desarrollo o progresión (9). Según Salamá et. al. refiere que en aquellos que presenten sintomatología o un agravamiento de la enfermedad se deberá administrar aminoglucósidos a dosis bajas o en combinación que han demostrado un buen resultado (1). Hu et al y Wazzan et al. establecen que la escisión quirúrgica en lesiones asintomáticas y sintomáticas de tipo aislada tienen un buen resultado, sin embargo, aún hay casos de remisión a largo plazo y añadido a esto otros estudios dejan la cirugía en aquellos que exista una compresión importante que ponga en riesgo al paciente (25). La cladribina ha demostrado ser eficaz generando una buena respuesta en monoterapia o en combinación con el rituximab, no obstante, no existe un ensayo con una buena evidencia que afirme esta combinación (12). Wazzan et al. refiere que no existe un tratamiento específico como tal debido al poco conocimiento de la etiología de la enfermedad y progresión variable de la misma, por lo que hasta la fecha no se ha establecido un algoritmo terapéutico que demuestre una efectividad total en cada presentación de la ERD (6).

CONCLUSIÓN

La ERD es una afección poco común que aqueja en mayor medida a hombres jóvenes menores de 20 años y de manera especial a la raza africana, se caracteriza específicamente por presentar una clínica variable aunque en la mayoría de los casos se encontrara linfadenopatías cervicales bilaterales indoloras y síntomas B. Histológicamente se caracteriza por la presencia de emperipolesis que estará más marcada en la enfermedad de tipo nodal que en la extranodal y un IHC positivo para S100, CD68 y CD163 y negativo para CD1a y CD207.

Dicha patología representa un desafío al momento de su diagnóstico y tratamiento por lo que recientes avances tanto biológicos y moleculares han demostrado que el comportamiento de esta afección es totalmente diferente de otras afecciones por lo que existe una necesidad urgente de continuar con investigaciones que nos orienten en nuevos focos terapéuticos y así poder establecer un plan eficaz de primera línea que nos ayude a combatir esta afección. Cabe recalcar que una evaluación detallada de la enfermedad y con ayuda de distintos métodos diagnósticos como la PET-SCAN nos ayudará a determinar su presencia y extensión permitiendo un correcto manejo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salama HA, Jazieh AR, Alhejazi AY, Absi A, Alshieban S, Alzahrani M, et al. Highlights of the Management of Adult Histiocytic Disorders: Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Rosai-Dorfman Disease, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021;21(1):e66–75. Available from: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265020304225/fulltext>
2. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O, et al. Histiocytosis. *The Lancet*. 2021;398(10295):157–70.
3. Al-Maghrabi JA. Rosai-Dorfman disease: A pathological experience from 2 tertiary care hospitals in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* [Internet]. 2022; 43(4):341–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414611/>
4. Elshikh M, Schellingerhout D, Rayan J, Taher A, Elsayes AK, Mujtaba B, et al. Disease Characteristics, Radiologic Patterns, Comorbid Diseases, and Ethnic Differences in 32 Patients With Rosai-Dorfman Disease. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2020; 44(3):450–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972751/>
5. Nieto-Benito LM, Suárez-Fernández RM, Baniandrés-Rodríguez O. Uso de metotrexato intralesional en el tratamiento de la enfermedad de Rosai-Dorfman. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):564–5.
6. Aljuhani WS, Alobaidi SA, Alqaseer AM, Alassiri AH, Khaja AF. Multifocal rosai-dorfman disease. *Journal of Musculoskeletal Surgery and Research* [Internet]. 2020; 4(1):56. Available from: <https://journalmsr.com/multifocal-rosai-dorfman-disease/>
7. Nasany RA, Reiner AS, Francis JH, Abla O, Panageas KS, Diamond EL. Rosai-Dorfman-DeStombes disease of the nervous system: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022; 17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236371/>

8. Azari-Yaam A, Abdolsalehi MR, Vasei M, Safavi M, Mehdizadeh M. Rosai-Dorfman Disease: A Rare Clinicopathological Presentation and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2021;15(1):352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504287/>
9. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020;73(11):697–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591351/>
10. Garcia RA, DiCarlo EF. Rosai-Dorfman Disease of Bone and Soft Tissue. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2022;146(1):40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965285/>
11. Doglioni C. Rosai-Dorfman disease. A legacy of Professor Rosai that is still not exploited completely. *Pathologica* [Internet]. 2021;113(5):388–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837097/>
12. Adam Z, Adamová Z, Pour L, Řehák Z, Koukalová R, Král Z. Rosai-Dorfman-Destombes disease - histiocytic disorder with inflammatory manifestation. *Klin Onkol* [Internet]. 2022; 35(4):262–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35989082/>
13. Menzinger S, Fraitag S, Barète S. Histiocytosis. *EMC - Dermatología* [Internet]. 2021; 55(1):1–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761289621447102>
14. Zou P, Zhan Y, Xue R, Liu Y, Zhang G. The evaluation of IgG4 and IgG expression in cutaneous Rosai-Dorfman disease. *An Bras Dermatol*. 2023;98(5):651–5.
15. Rosai-Dorfman disease - About the Disease - Genetic and Rare Diseases Information Center [Internet]. 2022. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7588/rosai-dorfman-disease>
16. Elbaz Younes I, Sokol L, Zhang L. Rosai–Dorfman Disease between Proliferation and Neoplasia. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 5271 [Internet]. 2022;14(21):5271. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/21/5271/htm>

17. Iancu G, Gica N, Mustata LM, Panaitescu AM, Vasile D, Peltecu G. Rosai-Dorfman Disease: Breast Involvement-Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021;57(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833385/>
18. Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, et al. The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D1207–17.
19. Abraham ZS, Francis Z, Ngaiza AI, Kahinga AA, Bukanu F. Histocytopathological diagnosis of Rosai-Dorfman disease: Case report. *Clin Case Rep* [Internet]. 2022;10(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145693/>
20. Deen I ud, Chittal A, Badro N, Jones R, Haas C. Extranodal Rosai-Dorfman Disease- A review of diagnostic testing and management. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2022;12(2):18–22. Available from: <https://scholarlycommons.gbmc.org/jchimp/vol12/iss2/5>
21. Weng X, Yang Y, Zhang M, Cai C, Sun Y, Wu X, et al. Primary intraosseous Rosai–Dorfman disease: An analysis of clinicopathologic characteristics, molecular genetics, and prognostic features. *Front Oncol.* 2022;12:950114.
22. Xu H, Zhang H, Li W, Zhang C, Wang H, Wang D. Nasal Presentations of Rosai–Dorfman Disease: Clinical Manifestation and Treatment Outcomes. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2023; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01455613231162226>
23. Wang L, Li W, Zhang S, Peng L, Shen M, Song S, et al. Rosai–Dorfman disease mimicking IgG4-related diseases: a single-center experience in China. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15(1):1–9. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01567-6>
24. Amoako E, Danso KA, Akuaku RS, Ulzen-Appiah K. A Report of Rosai-Dorfman Disease in an Adolescent. *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2022; 2022:1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35664545/>

25. Hu P pan, Wei F, Liu X guang, Liu Z jun. Diagnosis and treatment of Rosai-Dorfman disease of the spine: a systematic literature review. *Syst Rev* [Internet]. 2021; 10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461611/>
26. Ungureanu IA, Cohen-Aubart F, Hérítier S, Haroche J, Donadieu J, Emile JF. PU.1 is a useful nuclear marker to distinguish between histiocytosis and histiocyte-rich tumours. *Histopathology* [Internet]. 2023;83(2):320–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.14909>
27. Lu X, Wang R, Zhu Z. The value of 18F-FDG PET/CT in the systemic evaluation of patients with Rosai–Dorfman disease: a retrospective study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023;18(1):1–10. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02711-8>
28. Mahajan S, Nakajima R, Yabe M, Dogan A, Ulaner GA, Yahalom J, et al. Rosai-Dorfman Disease-Utility of 18F-FDG PET/CT for Initial Evaluation and Follow-up. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2020; 45(6):e260–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349088/>
29. Aliaga-Chávez RA, Bendezú-Huwasquiche LE, Crisol-Deza DA. Tratamiento exitoso de enfermedad de Rosai-Dorfman con inmunomoduladores y quimioterapia metronómica. *Rev habanera cienc méd* [Internet]. 2022; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
30. 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* [Internet]. 2018;131(26):2877–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720485/>
31. Moyon Q, Boussouar S, Maksud P, Emile JF, Charlotte F, Aladjidi N, et al. Lung Involvement in Destombes-Rosai-Dorfman Disease: Clinical and Radiological Features and Response to the MEK Inhibitor Cobimetinib.

Chest [Internet]. 2020; 157(2):323–33. Available from:
<http://journal.chestnet.org/article/S0012369219340991/fulltext>

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jenny Elissabeth Bonilla Angos portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400647952**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Histiocitosis de Rosai-Dorfman: revisión bibliográfica**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de marzo de 2024**

F: 

Jenny Elissabeth Bonilla Angos
C.I. 1400647952