



Doença de Rosai-Dorfman mediastinal em paciente pediátrico

Mediastinal Rosai-Dorfman disease in a pediatric patient

Enfermedad mediastínica de Rosai-Dorfman en un paciente pediátrico

Thaís Caroline Sales Raposo¹, Rafaelle Taynah Soares da Silva², Pablo Marques Reis², Maria Carolina Coutinho Xavier Soares³, Thiago Guimarães Mattos de Souza⁴, Luiz Carlos de Lima²⁻⁵, Fernando Luiz Westphal²⁻⁵, José Correa de Lima Netto²⁻⁵.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso clínico de um paciente jovem com diagnóstico de Doença de Rosai-Dorfman, uma patologia rara, com acometimento linfonodal incomum. **Detalhamento de caso:** Paciente, 15 anos, sexo masculino deu entrada no pronto socorro pela sala de emergência devido a astenia, dispneia aos médios e pequenos esforços associado a perda ponderal e dor torácica ventilatório dependente há aproximadamente 30 dias evoluindo intensificação dos sintomas, cianose de extremidades e escarros hemoptóicos. Após investigação clínica, o estudo imuno-histoquímico revelou padrão de Doença de Rosai-Dorfman. O paciente então seguiu para acompanhamento ambulatorial e decisão clínica quanto o tratamento. **Considerações finais:** Também denominada de Histiocitose Sinusal com Linfadenopatia Maciça (SHML), a Doença de Rosai-Dorfman é rara e o plano terapêutico ainda é controverso. No caso relatado, observa-se o acometimento de cadeia linfática em mediastino, poupando a os linfonodos cervicais, algo incomum para essa doença rara. Destaca-se a importância do estudo multidisciplinar dessa patologia com o objetivo de proporcionar o diagnóstico precoce nos demais casos e incentivar pesquisas a respeito do tratamento oferecido.

Palavras-chave: Histiocitose sinusal, Doenças do mediastino, Linfadenopatia.

ABSTRACT

Objective: To report a clinical case of a young patient diagnosed with Rosai-Dorfman Disease, a rare pathology, with unusual lymph node involvement. **Case details:** A 15-year-old male patient was admitted to the emergency room via the emergency room due to asthenia, dyspnea on medium and light exertion associated with weight loss and ventilatory-dependent chest pain for approximately 30 days, which progressed to intensification of symptoms, cyanosis of extremities and hemoptoic sputum. After clinical investigation, the immunohistochemical study revealed a Rosai-Dorfman disease pattern. The patient then progresses to outpatient follow-up and clinical decision regarding treatment. **Final considerations:** Also referred to as Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (SHML), Rosai-Dorfman Disease is rare and the therapeutic plan is still controversial. In the reported case, the lymphatic chain in the mediastinum was affected, sparing

¹ Hospital SAMEL, Manaus – AM.

² Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus – AM.

³ Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Fundação Centro de Controle em Oncologia do Amazonas (FCECON). Manaus – AM.

⁴ Programa de Pós-graduação em Cirurgia (PPGRACI). Manaus – AM.

⁵ Departamento de Clínica Cirúrgica, Manaus – AM.

SUBMETIDO EM: 2/2024

ACEITO EM: 2/2024

PUBLICADO EM: 7/2024

the cervical lymph nodes, something unusual for this rare disease. The importance of the multidisciplinary study of this pathology is highlighted with the aim of providing early diagnosis in other cases and incentives for research into the treatment offered.

Keywords: Sinus histiocytosis, Mediastinal diseases, Pathology.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso clínico de un paciente joven diagnosticado con Enfermedad de Rosai-Dorfman, una patología rara, con afectación ganglionar inusual. **Detalles del caso:** Paciente masculino de 15 años de edad, ingresó a urgencias vía urgencias por cuadro de astenia, disnea de medianos y ligeros esfuerzos asociada a pérdida de peso y dolor torácico dependiente de ventilación de aproximadamente 30 días de evolución, que evolucionó a intensificación de síntomas, cianosis de extremidades y esputo hemoptoico. Tras la investigación clínica, el estudio inmunohistoquímico reveló un patrón de enfermedad de Rosai-Dorfman. Luego, el paciente pasa al seguimiento ambulatorio y a la decisión clínica sobre el tratamiento. **Consideraciones finales:** También conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (SHML), la enfermedad de Rosai-Dorfman es poco común y el plan terapéutico aún es controvertido. En el caso reportado, la cadena linfática en el mediastino resultó afectada, sin afectar los ganglios linfáticos cervicales, algo inusual en esta rara enfermedad. Se destaca la importancia del estudio multidisciplinar de esta patología con el objetivo de proporcionar un diagnóstico precoz en otros casos e incentivar la investigación del tratamiento ofrecido.

Palabras clave: Histiocitosis sinusal, Enfermedades del mediastino, Patología.

INTRODUÇÃO

A doença de Rosai-Dorfman (DRD) é uma patologia benigna rara, de etiologia desconhecida na qual ocorre mieloproliferação de histiócitos. Tem distribuição global e geralmente afeta crianças e adultos jovens entre a primeira e a segunda década de vida, principalmente indivíduos negros do sexo masculino, com menor incidência na população asiática. A análise histológica revela marcadores imune de S100+, CD68+ e CD1 associado ao fenômeno de emperipoese e a células plasmáticas policlonais em quantidade aumentada associada a fibrose e a distúrbio linfoproliferativo IgG (PINTO DCG, et al., 2008). Clinicamente, a doença pode se manifestar com linfadenomegalias cervicais bilaterais, indolores com consistência maciça, podendo também acometer outras cadeias linfáticas.

Outros sintomas associados são: febre e mal-estar. Em alguns casos podem ocorrer manifestações puramente cutâneas, esses ocorrem em apenas 3% dos casos, geralmente se manifestam como pápulas ou nódulos de aspecto eritemato-acastanhadas ou eritemato-amareladas os quais podem ser solitárias ou múltiplas, localizadas ou disseminadas, sem acometer uma região específica. Diferentemente da manifestação clínica clássica, a doença restrita à pele acomete principalmente indivíduos do sexo feminino a partir da terceira década de vida com média de idade de 49 anos, havendo predomínio na população asiática (LANDIM F, et al., 2009).

Os exames laboratoriais podem evidenciar leucocitose com neutrofilia, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia policlonal. Pode ocorrer o acometimento de outras cadeias linfonodais e as manifestações extranodais são raras. Apesar de a maior parte dos casos ter sido observado nas áreas mais pobres do globo terrestre, nenhum agente etiológico foi isolado (DOGLIONI C, 2021).

Os primeiros casos foram descritos em 1969 por Rosai e Dorfman em uma sequência com 4 relatos de casos clínicos, posteriormente, Reed e Azoury relataram um clássico caso e mais tarde, em 1972, Rosai e Dorfman descreveram 34 casos, os laudos autópticos mostraram envolvimento difuso de linfonodos de SHML com broncopneumonia necrosante ocasionado por *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto em outros foi observada amiloidose difusa, com remanescentes de linfonodos de SHML.

Rosai e Dorfman sugeriram que a amiloidose poderia estar relacionada à proliferação de células plasmáticas que foi acrescentada como uma importante característica morfológica a esta doença, juntamente com a possível presença de características nucleares atípicas de histiócitos sinusais (DOGLIONI C, 2021).

A doença então foi melhor caracterizada, reforçando as características morfológicas e clínicas específicas desta patologia, recebendo o nome dos autores. Já em 1978 a manifestação cutânea da Doença de Rosai-Dorfman foi descrita pela primeira vez, por Thawerani e equipe que relataram um caso clínico de um homem com 48 anos apresentando nódulo solitário no ombro associada a hipergamaglobulinemia (YOUNES I, et al., 2022).

É uma patologia de caráter idiopático, no entanto algumas revisões de literatura sugerem a associação do surgimento dos sintomas a resposta imune diante algumas infecções prévias por alguns agentes como varicela-zoster e outras viroses herpéticas, Epstein-Barr e Citomegalovírus, Brucella e Klebsiella. Outros autores também demonstram a associação da DRD a doenças autoimunes, tumores malignos e distúrbios hereditários raros. Outros estudos recentes mostraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes com DDR abrigam genes mutações envolvendo a via MAPK/ERK (BRUCE-BRAND C, et al., 2020).

O curso clínico é variável, podendo se apresentar como um processo autolimitado ou disseminado sistematicamente sendo refratário a diversos fármacos com aumento da mortalidade. O tratamento ainda é contestado e incerto, devido ao aspecto heterogêneo da doença, sendo aplicadas várias modalidades terapêuticas como: cirurgia, antibioticoterapia, radioterapia, quimioterapia e esteroides. Essas terapias são rotineiramente combinadas, com o objetivo de produzir uma resposta efetiva, no entanto ainda não foram obtidas respostas consistentes e um consenso terapêutico (AL-MAGHRABI H, et al., 2020).

O objetivo desse artigo foi apresentar um caso clínico de um paciente jovem diagnosticado com uma apresentação única da doença de Rosai-Dorfman na região Norte brasileira. O presente estudo é um relato de caso, estudo retrospectivo com análise de dados contidos em prontuário. O mesmo encontra-se aprovado em análise por comitê de ética sob o número CAAE: 74611623.5.0000.5020, número de parecer 6.555.368 e fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, 15 anos, sexo masculino, pardo, natural e procedente de Manaus, Amazonas, foi hospitalizado no dia 21 de agosto de 2021, admitido pela sala vermelha por apresentar quadro evolutivo de aproximadamente 30 dias de astenia, dispneia aos médios e pequenos esforços evoluindo para cianose de extremidades, dor em tórax ventilatória, tosse seca, emagrecimento e escarros hemoptóicos que foram intensificando. Na observação realizou ecocardiograma transtorácico no dia 22 de agosto 2021 com evidência de massa infiltrativa entre a aorta e átrio esquerdo, estendendo-se até arco aórtico, sem sinais de restrição de fluxo cardíaco.

No dia 23/08/2021 realizou tomografia computadorizada (TC) de tórax com achados sugestivos de pneumopatia inflamatória aguda/infecciosa no lobo inferior esquerdo associada a linfonodomegalias mediastinais, formação tecidual de limites imprecisos no mediastino posterior em contiguidade com a aorta torácica descendente.

Foi internado, sendo realizado tratamento de suporte respiratório e posteriormente foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para seguimento do caso. Realizada ressonância magnética (RNM) de tórax no dia 25/08/2021, evidenciando heterogeneidade do parênquima pulmonar no lobo inferior esquerdo, mais evidente em seguimento basal posterior do lobo inferior esquerdo com consolidação parenquimatosa e broncograma aéreo associado a tecido heterogêneo envolvendo a aorta descendente de aspecto inespecífico, sugestivo de conglomerados linfonodal com fina lâmina de derrame pleural à esquerda. Coletou exame de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) dia 26/08/21 com resultado positivo 2+. Recebeu alta com tratamento padrão para tuberculose, realizou esquema com fase intensiva e de manutenção com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RHZE) sendo acompanhado em Unidade Básica de Saúde (UBS) por 6 meses.

No dia 20 de julho de 2022 foi admitido novamente no pronto socorro por apresentar intensificação de tosse seca, escarros hemoptóicos, sudorese, astenia, evoluindo com dispneia aos médios esforços e persistência da perda de peso. Foi avaliado pela equipe de cardiologia a qual sugeriu a realização de ecocardiograma transtorácico no dia no dia 27 de julho de 2022, evidenciando tumoração envolvendo a aorta, coronárias e artérias pulmonares com aumento da cavidade cardíaca à direita.

Foi realizada nova TC de tórax no dia 27 de julho de 2022 evidenciando massa mediastinal de formação tecidual de limites imprecisos circunferencialmente a aorta torácica ascendente, artérias coronárias, carina, brônquios fontes, tronco e artérias pulmonares, envolvendo a aorta descendente até transição toracoabdominal e presença de linfonodomegalias mediastinais, evidenciando aumento do acometimento linfonodal quando comparado ao estudo tomográfico anterior.

Realizou broncoscopia no dia 27 de julho de 2022 com lavado brônquico resultando BAAR negativo e teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) com traços detectáveis. Sendo sugerido a realização de uma angiotomografia computadorizada (AngioTC) realizada no dia 2 de agosto de 2022 a qual evidenciou massa mal definida situada nos mediastinos médio e posterior e no hilo esquerdo, com densidade de partes moles e limites imprecisos, envolvendo o pericárdio, a aorta (em toda sua extensão torácica), artérias coronárias direita e esquerda, a origem dos troncos supra-aórticos, as artérias intercostais (porção proximal), artérias pulmonares, os brônquios fontes (notadamente o esquerdo) e o esôfago.

O estudo através do exame demonstrou aspecto macroscópico sugestivo de linfoma com estenose de aproximadamente 64% da artéria pulmonar direita devido compressão extrínseca, não identificado linfonodos em base de pescoço e axila. Todos demais vasos descritos apresentam calibre e fluxo conservados.

Em discussão multidisciplinar entre a equipe de pneumologia e a cirurgia torácica no hospital universitário foi determinado a estratégia de abordagem cirúrgica da massa mediastinal e posteriormente a tomada de conduta. Paciente passou por uma nova avaliação em policlínica especializada sendo decidido a reintrodução esquema para tratamento de tuberculose no dia 5 de agosto de 2022. Paciente realizou novo tratamento com esquema RHZE e 3 meses após o início do tratamento foi submetido a toracotomia exploratória e biópsia incisional de massa em mediastino.

O resultado da imuno-histoquímica revelou linfadenopatia maciça com histiocitose sinusal compatível com doença de Rosai-Dorfman e com expressão de genes CD5, CD3, CD4RO, CD20, CD79 e CD80. Paciente então recebeu suporte clínico com alta hospitalar sem complicações ou intercorrências durante o procedimento ou no pós-operatório, permanecendo em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A doença de Rosai-Dorfman é uma patologia rara, benigna que é caracterizada pelo acometimento de linfonodos cervicais bilaterais. No caso relatado, observa-se um paciente jovem, do sexo masculino, indo de acordo com a apresentação epidemiológica da doença. Foi admitido na cidade de Manaus com sinais de gravidade e foi demonstrado através de exames de imagem e histopatológico o acometimento primário da doença em região mediastinal, uma topografia incomum, uma vez que a maioria dos casos clínicos relatados anteriormente é encontrada em cadeia linfonodal cervical (LANDIM F, et al. 2009).

O diagnóstico definitivo é realizado através da biópsia em conjunto com estudo imuno-histoquímico o qual mostra Células de Rosai-Dorfman, que são células histiocitomacrofágicas com coloração positiva para alfa-1 antiqumotripsina, S-100 e CD68, com imunomarcagem negativa para CD1a. Nos raros casos em que ocorre acometimento cutâneo, o exame microscópico ótico das lesões revela denso infiltrado histiócitos misturados a plasmócitos e linfócitos na derme, os histiócitos geralmente tem aparência espumosa, podendo ser multinucleados e efetuar emperipolese.

Na Doença de Rosai-Dorfman restrita à pele a emperipolese é um presente, no entanto não é patognomônico para o diagnóstico, uma vez que também pode ser visto em processos neoplásicos e inflamatórios (MOTTA L, et al. 2005). A invasão dos vasos principais é extremamente rara na DRD, o curso

da doença é geralmente benigno e autolimitado, nesses casos a excisão dos linfonodos locais tende a ser resolutive, no entanto, formas agressivas da doença têm sido documentadas na literatura assim como nesse caso clínico relatado (MOHAMMADI O, et al. 2020).

Por esse motivo o tratamento para casos graves da doença de Rosai-Dorfman continua controverso, contudo, estudos utilizando esteróides, retinóides, crioterapia, metotrexato, talidomida e/ou radiação localizada mostraram eficácia em casos não passíveis de ressecção cirúrgica sendo necessária a monitorização clínica dos casos.

A quimioterapia mostrou resultados mistos no tratamento e geralmente é reservada para casos recidivantes ou refratários, já a cirurgia é frequentemente reservada para pacientes com envolvimento de órgãos vitais ou doença. Dado a compressão extrínseca de órgão vitais no caso apresentado, o paciente seguiu para tratamento em centro especializado em oncologia para avaliara possibilidade de radioterapia e quimioterapia (KANG KR, et al. 2016).

O acometimento extranodal da DRD ocorre entre 25-40% dos casos, podendo mimetizar etiologias neoplásicas primárias, representando um desafio clínico diagnóstico para a equipe médica. Os locais mais frequentes acometidos são a pele, osso, sistema nervoso central, trato respiratório superior, globo ocular e as manifestações da doença em rins, fígado, trato gastrointestinal ou trato respiratório inferior, além do acometimento de outros tipos de células como plasmócitos e hemácias são consideradas um fator de risco e mau prognóstico.

As principais causas de mortalidade incluem amiloidose, citotoxicidade ou envolvimento de órgãos vitais com compressão extrínseca podendo evoluir para falência múltipla, com variação de 2,5 a 22,5% dos casos (MOHAMMADI O, et al. 2020). Após os casos estudados, Rosai e Dorfman descartaram a hipótese de um distúrbio hematológico maligno em sua discussão, além de relacionar a SHML ao grupo de “histiocitose diferenciada” que incluía outras patologias raras descobertas na época como granuloma eosinofílico, doença de Hand-Schiller-Christian e doença de Letterer-Siwe (DOGLIONI. 2021).

Posteriormente, outros casos foram descritos em locais raros como mama e intestino, com análise por aspiração com agulha fina, estabelecendo a relação da SHML com doenças linfoproliferativas autoimunes e com doenças à IgG4 (MENON GK, et al., 2014). Wang e equipe em 2002 descreveram a associação da DRD na forma cutânea com a histiocitose de células de Langerhans (HCL). Ambos são distúrbios histiocíticos diferentes, mas patogeneticamente relacionados. Apesar de que no caso relatado as formas sistêmicas e localizadas tenham sido identificadas em ambas as doenças, destaca-se que cada uma tem seu perfil histológico, imuno-histoquímico e ultraestrutural característico.

Raramente, as histiocitoses ocorrem na coexistência de outras neoplasias malignas sendo o relato de um caso de DRD cutânea em que foi encontrado foco de HCL um caso inédito. O artigo mostra que os exames clínicos e laboratoriais não revelaram evidência de envolvimento extracutâneo (WANG E, et al. 2002). Posteriormente, O'Malley e equipe em 2010, caracterizaram os achados e selecionaram estudos moleculares em nove casos adicionais de histiocitose de células de Langerhans e doença de Rosai-Dorfman concomitantes.

Nos casos apresentados no artigo, sete pacientes eram do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idade média de 25 anos, entre 15 meses a 59 anos sendo a maioria dos casos identificada por manifestação nos linfonodos, sendo 4 pacientes com acometimento em linfonodo cervical e os demais com manifestação em outras cadeias incluindo abdômen, gástrica, facial, axilar e em tonsilas. Na análise microscópica com coloração as áreas de histiocitose de células de Langerhans tinham uma aparência típica com a existência de núcleos insossos de “grãos de café”, citoplasma claro e eosinófilos associados. Na avaliação do imunofenótipo foi verificado o padrão típico, incluindo expressão de CD1a, S100, CD68 e langerina. Já nas áreas da doença de Rosai-Dorfman, houve emperipolese típica, observada em todos os casos com células lesionais foram positivas para S100, CD68, CD163, sem expressão de langerina ou CD1a. Os achados clínicos e patológicos da combinação de histiocitose de células de Langerhans e doença de Rosai-Dorfman sugere que as duas entidades podem estar fisiopatologicamente relacionadas (O'MALLEY DP, et al. 2010).

Observa-se que em alguns dos casos relatados, as duas doenças coexistiram ou manifestaram-se durante o curso da doença com sinais e sintomas associada com histiócitos em proliferação apresentando características clínicas, patológicas e imunofenotípicas sobrepostas. Esta descrição clínica indica novamente uma relação estreita entre histiocitoses, sugerindo uma origem comum da linhagem mieloide-monocítica relacionado a algum evento mutacional sobreposto, em particular a mutação do gene MAP2KI, sendo fatores ambientais ainda desconhecidos (O'MALLEY DP, et al. 2010).

Apesar de mais de 2.000 artigos e casos clínicos que descrevem as características clínicas e patológicas da DRD, diversos aspectos da doença permanecem incertos e muitas propriedades ainda não foram investigados como os mecanismos biológicos relacionados a emperipoese que caracterizam a RDD e os mecanismos de aprisionamento dos linfócitos aprisionados no citoplasma dos histiócitos associado a suas características. A descoberta desses e de novos marcadores diagnósticos específicos poderiam auxiliar na descoberta na origem dessas células e na patogênese do RDD correlacionando às formas clínicas e a um tratamento específico (FOUCAR E, et al. 1990).

Este relato de caso revisou uma apresentação incomum da doença de Rosai-Dorfman em um paciente jovem na região Norte do Brasil. Uma doença rara, geralmente autolimitada com regressão espontânea, no entanto em alguns casos pode apresentar curso agressivo. A apresentação clínica geralmente ocorre em cadeia linfática cervical sendo o acometimento mediastinal extremamente raro. A linfonodomegalia cervical é o principal sintoma de acordo com a literatura, entretanto, no caso relato, observa-se um paciente com sintomas respiratórios importantes sem acometimento cervical.

O tratamento da doença de Rosai-Dorfman continua sendo controverso. Tendo em vista a apresentação incomum e a potencialidade de gravidade em alguns casos, opta-se para terapia multimodal com radioterapia e quimioterapia associado ao suporte cirúrgico. Destacando-se a importância do estudo multidisciplinar dessa patologia rara, uma vez que muitos aspectos permanecem incertos, com o objetivo de proporcionar o diagnóstico precoce nos demais casos e incentivar pesquisas na genética, imunologia, entre outras áreas a respeito do tratamento oferecido e a relação da DRD com outras histiocitoses.

REFERÊNCIAS

1. ABLA O, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018, 131: 2877-2890.
2. AL-MAGHRABI H, et al. Rosai-Dorfman disease with pulmonary involvement mimicking bronchogenic carcinoma. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2020; 15 (1): 37.
3. APPERLEY ST, et al. Intrathoracic Rosai Dorfman disease with focal aggregates of IgG4-bearing plasma cells. Case report and literature review. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13: 666-670.
4. BRUCE-BRAND C, et al. Rosai-Dorfman disease: an overview. *Journal of clinical pathology*, 2020; 73 (11): 697-705.
5. CAMPO E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 2022; 140: 1229–125310.
6. DIAMOND EL, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discovery*, 2016; 6: 154–65.
7. DOGLIONI C. Rosai-Dorfman disease. A legacy of Professor Rosai that is still not exploited completely. *Pathologica*, 2021; 113(5): 388-395.
8. FOUCAR E, et al. Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 74-82.
9. HAZARIKA P, et al. Rosai-Dorfman disease of the subglottis. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 970-3.
10. KANG KR, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease confused with vascular mass. *Arch Craniofac Surg*. 2016; 17: 31-34.
11. KHOURY JD, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 2022; 36: 1703–1719.

12. LANDIM F. Doença de Rosai-Dorfman cutânea. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2009; 84: 275–278.
13. MASTROPOLO R, et al. BRAF-V600E-mutated Rosai-Dorfman- Destombes disease and Langerhans cell histiocytosis with response to BRAF inhibitor. *Blood Adv* 2019; 3: 1848–53.
14. MENON GK, et al. Ultrastructure of skin from Refsum disease with emphasis on epidermal lamellar bodies and stratum corneum barrier lipid organization. *Arch Dermatol Res*. 2014; 306 (8): 731-737.
15. MOYON Q, et al. Lung Involvement in Destombes-Rosai-Dorfman Disease: Clinical and Radiological Features and Response to the MEK Inhibitor Cobimetinib. *Chest*, 2020, 157: 323–333.
16. MOHAMMADI O, et al. Rosai-Dorfman Disease and Unusual Local Invasive Presentation. *Cureus*, 2020; 12(3): 7328.
17. MOTTA L, et al. Crystal deposition in a case of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopathol*. 2005; 27: 339-42.
18. O'MALLEY DP, 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): 1616-1623.
19. PINTO DCG, et al. Doença de Rosai-Dorfman como diagnóstico diferencial de linfadenopatia cervical. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2008; 74: 632–635.
20. RAVINDRAN A, et al., Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. Rosai-Dorfman disease displays a unique monocyte-macrophage phenotype characterized by expression of OCT2. *Am. J Surg Pathol* 2021; 45: 35-44.
21. RAZANAMAHERY J, et al. Erdheim-Chester disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by MAP2K1. *Haematologica*, 2020; 105: e5–8.
22. SANTOSHAM R, et al. Rosai- Dorfman disease of the trachea: an extremely rare benign tumor. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2019; 27 (2): 132–4.
23. YOUNES I, et al. Rosai-Dorfman Disease between Proliferation and Neoplasia. *Cancers (Basel)*, 2022; 14(21): 52-71.
24. WANG E, et al. Rosai-Dorfman disease presenting with isolated bilateral orbital masses: report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (7): 1386-1388.
25. WU KJ, et al. NRAS mutations may be involved in the pathogenesis of cutaneous Rosai-Dorfman disease: a pilot study. *Biology (Basel)*. 2021; 10: 396.