

## DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN EM GLÂNDULA SALIVAR MAIOR: UM RELATO DE CASO

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.001-037>

**Wires Samuel Barbosa Santos**

Escola Superior de Ciências da Saúde  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde Hospital de Base - DF

---

### RESUMO

A Doença de Rosai-Dorfman (DRD), também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, é uma patologia de potencial biológico incerto, rara e desafiadora, caracterizada pela proliferação de histiócitos S100-positivos e pelo fenômeno de emperipoese, onde células intactas, como linfócitos, são encontradas no citoplasma desses histiócitos. Embora classicamente descrita como uma doença nodal, a DRD pode se manifestar em sítios extranodais, sendo o envolvimento das glândulas salivares, especialmente de forma isolada, extremamente incomum. Em muitos casos, a doença é autolimitada, resolvendo-se espontaneamente sem necessidade de tratamento específico. Este relato descreve um caso raro de DRD com acometimento exclusivo da glândula submandibular esquerda em uma paciente de 41 anos, que apresentou uma massa submandibular sem outros sintomas. Após procedimento cirúrgico de excisão, o diagnóstico foi confirmado através de exames histopatológicos e imunohistoquímicos, que revelaram histiocitose com emperipoese e positividade para S100, CD68 e HAM56. O detalhamento deste caso contribui para a compreensão da DRD em sítios extranodais, ampliando o espectro clínico-patológico dessa entidade rara.

**Palavras-chave:** Doença de Rosai-Dorfman. Emperipoese. Glândula Submandibular. Doença Extranodal. Diagnósticos Diferenciais.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Rosai-Dorfman (DRD), ou histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (HSLM), foi inicialmente descrita por Pierre-Paul Destombes em 1965.<sup>1</sup> Em 1969, Juan Rosai e Ronald Dorfman relataram quatro casos e cunharam o termo "sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy", consolidando a entidade em 1972 com a análise de 34 casos.<sup>2</sup> Posteriormente, em 1990, com a assistência de Elliott Foucar, ampliou-se o conhecimento sobre o espectro clínico e patológico da DRD, incluindo suas manifestações extranodais.<sup>1</sup> Embora o termo HSLM tenha sido inicialmente adotado, ele não reflete adequadamente a natureza da DRD, que pode acometer sítios extranodais. Assim, a designação "Doença de Rosai-Dorfman" tornou-se a mais utilizada por sua praticidade e abrangência. Nomes alternativos, como "Doença de Destombes-Rosai-Dorfman", ainda são utilizados ocasionalmente.<sup>3</sup> A DRD é caracterizada pelo acúmulo de histiocitos/macrófagos grandes, com expressão da proteína S100 pelo estudo imunoistoquímico, frequentemente associados ao fenômeno de emperipoese. Esse fenômeno consiste na presença de células viáveis, como linfócitos, plasmócitos ou hemácias, no interior do citoplasma dos histiócitos, dentro de vacúolos intracitoplasmáticos que as protegem de enzimas citolíticas.<sup>1-4</sup>

Clinicamente, a doença nodal se apresenta mais frequentemente na segunda e terceira década de vida<sup>3</sup>, mas pode afetar desde neonatos até idosos. O quadro clássico envolve linfadenopatia cervical bilateral, indolor e volumosa, acompanhada ou não de febre, perda de peso, sudorese noturna e mal-estar. Outros grupos linfonodais, como axilares, mediastinais e inguinais, também podem ser acometidos, enquanto o envolvimento retroperitoneal é raro.<sup>5,6</sup> Em cerca de 20% dos pacientes, há comprometimento de múltiplos sistemas, o que torna o número de sítios extranodais acometidos um fator prognóstico relevante.<sup>5</sup> O envolvimento extranodal ocorre em aproximadamente 43% dos casos da Doença de Rosai-Dorfman, sendo cerca de 75% desses localizados na região de cabeça e pescoço, como órbita, cavidade nasal e seios paranasais.<sup>7</sup> Embora, raramente, as glândulas salivares possam ser acometidas,<sup>3</sup> não há dados precisos sobre sua frequência devido à escassez de estudos detalhados e à dificuldade em diferenciar entre doença extranodal verdadeira e envolvimento de linfonodos intrassalivares.<sup>7</sup> De acordo com os autores Peng Chen et al (2023), apenas oito casos foram descritos do acometimento da DRD nesta topografia.<sup>8</sup>

A etiologia da DRD permanece desconhecida. Hipóteses sugerem que sua patogênese possa estar relacionada a um agente infeccioso ainda não identificado ou a uma resposta imune alterada.<sup>7</sup> Casos familiares raros estão associados a mutações germinativas em genes como *SLC29A3* (síndrome H) e *FAS* (síndrome linfoproliferativa autoimune). No entanto, a relação dessas mutações com a forma esporádica da doença não está esclarecida.<sup>3</sup> Recentes avanços na compreensão molecular da DRD apontam para mutações na via MAPK/ERK, como em *KRAS* e *MAP2K1*, presentes em cerca de um terço dos casos. Essas alterações, além de contribuírem para a patogênese da doença, indicando seu

caráter neoplásico, têm implicações terapêuticas importantes, sugerindo que inibidores de MEK podem representar uma opção promissora para casos refratários ou com envolvimento multifocal.<sup>4</sup>

Os diagnósticos diferenciais podem incluir linfadenopatia reativa, doenças infecciosas, linfadenopatia relacionada à IgG4, histiocitose das células de Langerhans (HCL), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma anaplásico de grandes células (LAGC), doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF)<sup>1,9</sup> e linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)<sup>10</sup>, que tem suas principais características resumidas no Quadro 1.

Quadro 1 - Diagnósticos diferenciais - detalhes no texto

Doença	Características principais	Diferencial
LR	Aumento benigno dos linfonodos.	Sem emperipolese; poucos histiocitos S100+.
Doenças infecciosas	Granulomas, necrose caseosa.	Testes positivos para agentes infecciosos.
Linfadenopatia relacionada à IgG4	Fibrose estoriforme, plasmócitos IgG4+.	Alta razão IgG4/IgG; sem emperipolese.
HCL	Células de Langerhans (CD1a+, langerina+).	DRD é CD1a- e sem grânulos de Birbeck.
LH	Células de Reed-Sternberg (CD15+, CD30+).	DRD é CD15- e CD30-. Células típicas do LH ausentes.
LAGC	Células grandes, CD30+, alguns casos ALK+.	DRD é CD30-, ALK-, com padrão histiocítico sem anaplasia.
DKF	Necrose coagulativa, histiocitos em "crescente".	DRD sem necrose coagulativa.
LHH	Eritrofagocitose, febre persistente.	DRD é S100+ e LHH S100 - /+.

Fonte: própria (2025).

Legenda: LR: Linfadenopatia Reativa; HCL: Histiocitose das células de Langerhans; LH: Linfoma de Hodgkin; LAGC: Linfoma Anaplásico de Grandes Células; DKF: Doença de Kikuchi-Fujimoto; LHH: Linfo-histiocitose hemofagocítica; -/+ : negativo ou fracamente positivo.

A histiocitose sinusal reativa não apresenta emperipolese, característica marcante da DRD, e as células S100-positivas são escassas.<sup>1</sup> Na linfadenopatia relacionada à IgG4, plasmócitos IgG4-positivos podem ser abundantes, mas os histiócitos S100-positivos com emperipolese estão ausentes, além da alteração predominante ser a fibrose estoriforme, podendo exibir flebite obliterante. Além disso, os casos de DRD apresentam um número significativamente menor de plasmócitos IgG4-positivos e uma razão IgG4/IgG reduzida em comparação com a doença relacionada ao IgG4, sendo esses valores semelhantes aos observados em linfonodos reativos. Essa diferença é um critério importante na distinção entre as duas condições.<sup>11</sup> A HCL, apesar de apresentar-se S100-positiva e de ter relato de um caso com presença de emperipolese de eosinófilos<sup>1</sup>, diferencia-se pela presença de grânulos de Birbeck, expressão de CD1a e langerina.<sup>12-15</sup> Considerando que, na DRD, alguns histiócitos e imunoblastos podem apresentar aumento de tamanho e certa atipia reativa, é essencial excluir linfomas de Hodgkin e LAGC, em que marcadores como CD15, CD30 e ALK auxiliam na distinção<sup>1</sup>, enquanto a DKF, que apesar de poder também



exibir linfadenopatia cervical, é diferenciada pela presença de áreas paracorticais com necrose coagulativa associado a abundante detritos cariorréticos associados a histiócitos exclusivamente CD68-positivos e agrupamentos de células dendríticas plasmocitoides, além de histiócitos em “crescente”.<sup>16,17</sup> Na LHH, observa-se infiltração histiocítica proeminente com eritrofagocitose e sintomas constitucionais, como febre persistente.<sup>10,18</sup> Além disso, a DRD apresenta imunomarcação evidente da proteína S-100, em contrapartida, na LHH os histiocitos são negativos ou fracamente positivos.<sup>19</sup>

Os achados de imagem da DRD extranodal são inespecíficos e frequentemente simulam malignidade. Na ressonância magnética, as lesões apresentam sinal hiperintenso em T2, com realce variável ao contraste, enquanto a ultrassonografia pode revelar massas complexas sem características diagnósticas definitivas.<sup>20</sup> As alterações laboratoriais também são comuns nos pacientes com DRD, geralmente apresentam hipergamaglobulinemia policlonal, elevação da taxa de sedimentação de eritrócitos e anemia normocítica normocrômica. Outros achados incluem hipoalbuminemia e leucocitose em uma parcela dos casos. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes com DRD possuem distúrbios imunológicos associados, como asma, lúpus eritematoso sistêmico e artrite juvenil, que podem preceder ou surgir concomitantemente ao diagnóstico.<sup>1</sup>

Embora a DRD seja considerada uma condição autolimitada em muitos casos, o manejo de pacientes com formas multifocais ou refratárias permanece um desafio. A abordagem terapêutica inclui observação em casos assintomáticos, ressecção cirúrgica para lesões localizadas e uso de corticosteroides para redução de sintomas em doenças mais disseminadas.<sup>5</sup> Nos casos graves, agentes imunomoduladores, quimioterápicos e terapias-alvo, como inibidores da via MAPK, têm sido utilizados com resultados variáveis. A investigação de mutações somáticas em genes como *KRAS* e *MAP2K1* pode orientar o tratamento e permitir uma abordagem personalizada.<sup>21,22</sup> Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam resolução completa da doença sem necessidade de intervenção.<sup>22</sup>

O Quadro 2 resume os principais achados da doença, com base nas informações disponíveis na literatura.

Quadro 2 - Principais achados da Doença de Rosai-Dorfman

Aspecto	Descrição
<b>Definição</b>	Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça - histiócitos grandes, S100-positivos e emperipolese.
<b>Epidemiologia</b>	2ª e 3ª décadas de vida, casos descritos de neonatos até idosos.
<b>Forma nodal</b>	Linfadenopatia, particularmente cervical e geralmente de crescimento lento e indolor.
<b>Forma extranodal</b>	43% dos casos, principalmente cabeça e pescoço. O envolvimento de glândulas salivares é raro.
<b>Fatores prognósticos</b>	A extensão do acometimento extranodal representa um fator prognóstico relevante.
<b>Etiologia</b>	Desconhecida. Casos familiares podem ter mutações em <i>SLC29A3</i> e <i>FAS</i> .
<b>Alterações moleculares</b>	Mutações na via MAPK/ERK ( <i>KRAS</i> , <i>MAP2K1</i> ) em 1/3 dos casos, sugere caráter neoplásico.
<b>Diagnóstico diferencial</b>	LR, doenças infecciosas, linfadenopatia relacionada à IgG4, HCL, LH, LAGC, DKF e LHH.
<b>Exames laboratoriais</b>	Hipergamaglobulinemia policlonal, VHS elevado, anemia normocítica/ normocrômica, hipoalbuminemia e leucocitose.
<b>Achados de imagem</b>	Inespecíficos. RM: lesões hiperintensas em T2, com realce variável ao contraste. USG pode mostrar massas complexas.
<b>Tratamento</b>	Desde observação, ressecção cirúrgica e/ ou corticosteroides até imunomoduladores, quimioterapia ou inibidores de MAPK a depender da extensão e gravidade.
<b>Prognóstico</b>	Cerca de 50% dos casos têm resolução espontânea completa, enquanto outros persistem ou recorrem, podendo exigir excisão, radioterapia ou quimioterapia.

Legenda: LR: Linfadenopatia Reativa; HCL: Histiocitose das células de Langerhans; LH: Linfoma de Hodgkin; LAGC: Linfoma Anaplásico de Grandes Células; DKF: Doença de Kikuchi-Fujimoto; LHH: Linfo-histiocitose hemofagocítica; VHS: velocidade de hemossedimentação; RM: Ressonância Magnética; USG: Ultrassonografia. Fonte: própria (2025).

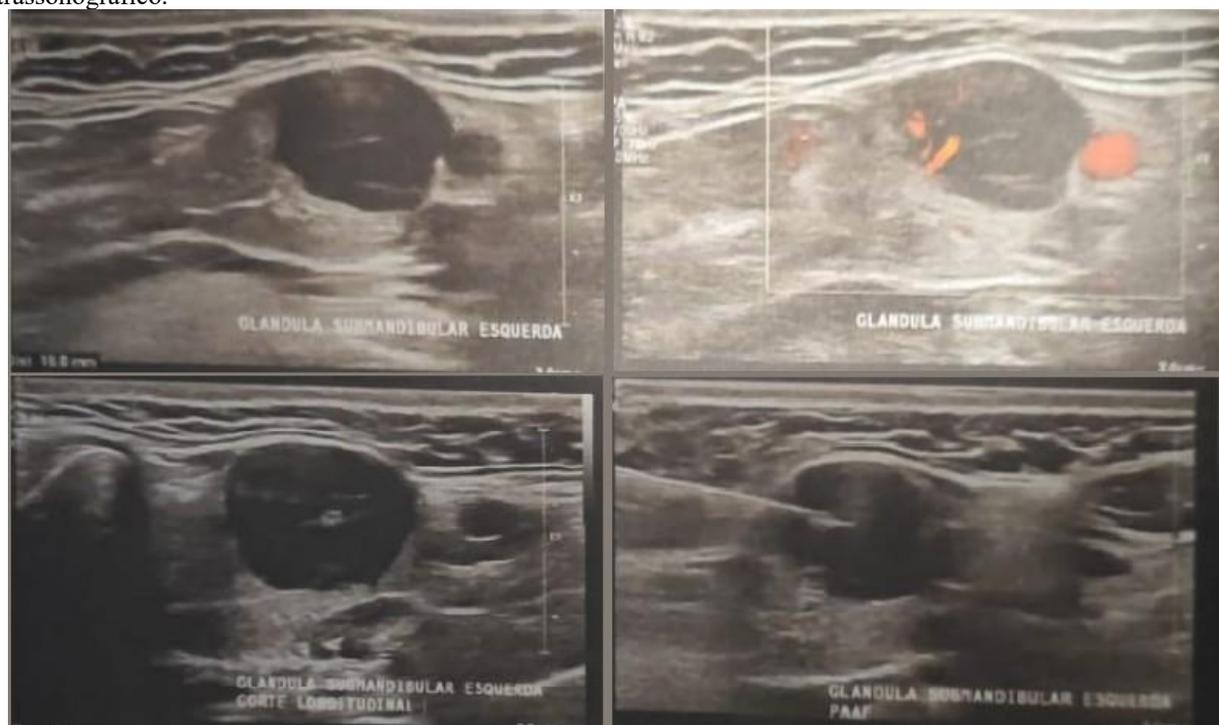
Por ser uma doença rara e de baixa prevalência, a DRD frequentemente apresenta manifestações clínicas e morfológicas que desafiam o diagnóstico, especialmente em localizações extranodais. Descrever uma apresentação incomum, como em glândulas salivares maiores, representa não apenas uma oportunidade de ampliar o entendimento sobre o espectro clínico-patológico da doença, mas também de oferecer subsídios para aprimorar o reconhecimento de seus aspectos diagnósticos.

## 2 RELATO DO CASO

Uma paciente do sexo feminino, 41 anos, previamente hígida, apresentou queixa de massa em região submandibular esquerda, de crescimento progressivo, associado a leve desconforto local. Não houve relato de sintomas sistêmicos como febre, perda ponderal ou alterações hematológicas. A avaliação inicial incluiu exame clínico, que revelou massa não aderida a planos profundos, de consistência firme, sem sinais de linfadenomegalia regional ou alterações cutâneas.

Diante da persistência da lesão e de seu crescimento progressivo, a paciente foi submetida a exame ultrassonográfico (Figura 1), que identificou uma imagem nodular hipoeoica e heterogênea na glândula submandibular esquerda, de aspecto inespecífico ao método. Para melhor elucidação diagnóstica, foi realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cujo exame citopatológico sugeriu neoplasia de glândula salivar de potencial maligno incerto. Considerando a incerteza diagnóstica, optou-se por exérese cirúrgica da glândula submandibular, seguida de exame de congelação no intraoperatório, com o objetivo de avaliar a agressividade da lesão e determinar a necessidade de ampliação do procedimento cirúrgico ainda no primeiro ato operatório.

Figura 1: imagem demonstrando nódulo de 17 x 17 x 13 mm na glândula submandibular esquerda ao estudo ultrassonográfico.



Fonte: própria (2024).

### 2.1 EXAME CITOPATOLÓGICO E CONGELAÇÃO

A paciente foi submetida inicialmente à punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cujo exame citopatológico revelou celularidade composta por células epiteliais organizadas em pequenos blocos, algumas apresentando núcleos hiper cromáticos discretamente irregulares e citoplasma amplo

e eosinofílico, por vezes claro. No embocado celular, observa-se também pequeno agrupamento de células colunares com citoplasma amplo, de aspecto mucinoso, além de ácinos glandulares sem atipias. O fundo da amostra era hemorrágico, contendo numerosos linfócitos. Dessa forma, esses achados resultaram em um laudo compatível com neoplasia de glândula salivar de potencial maligno incerto (Sistema Milão - Categoria IVB).

Diante da necessidade de diagnóstico definitivo, a lesão na glândula submandibular esquerda foi completamente excisada. A citologia oncótica no ato intraoperatório (“imprint”) do material ressecado não revelou sinais inequívocos de malignidade, mas identificou um componente inflamatório permeando estruturas do parênquima salivar. A impressão inicial favoreceu linfadenoma ou lesão inflamatória correlata.

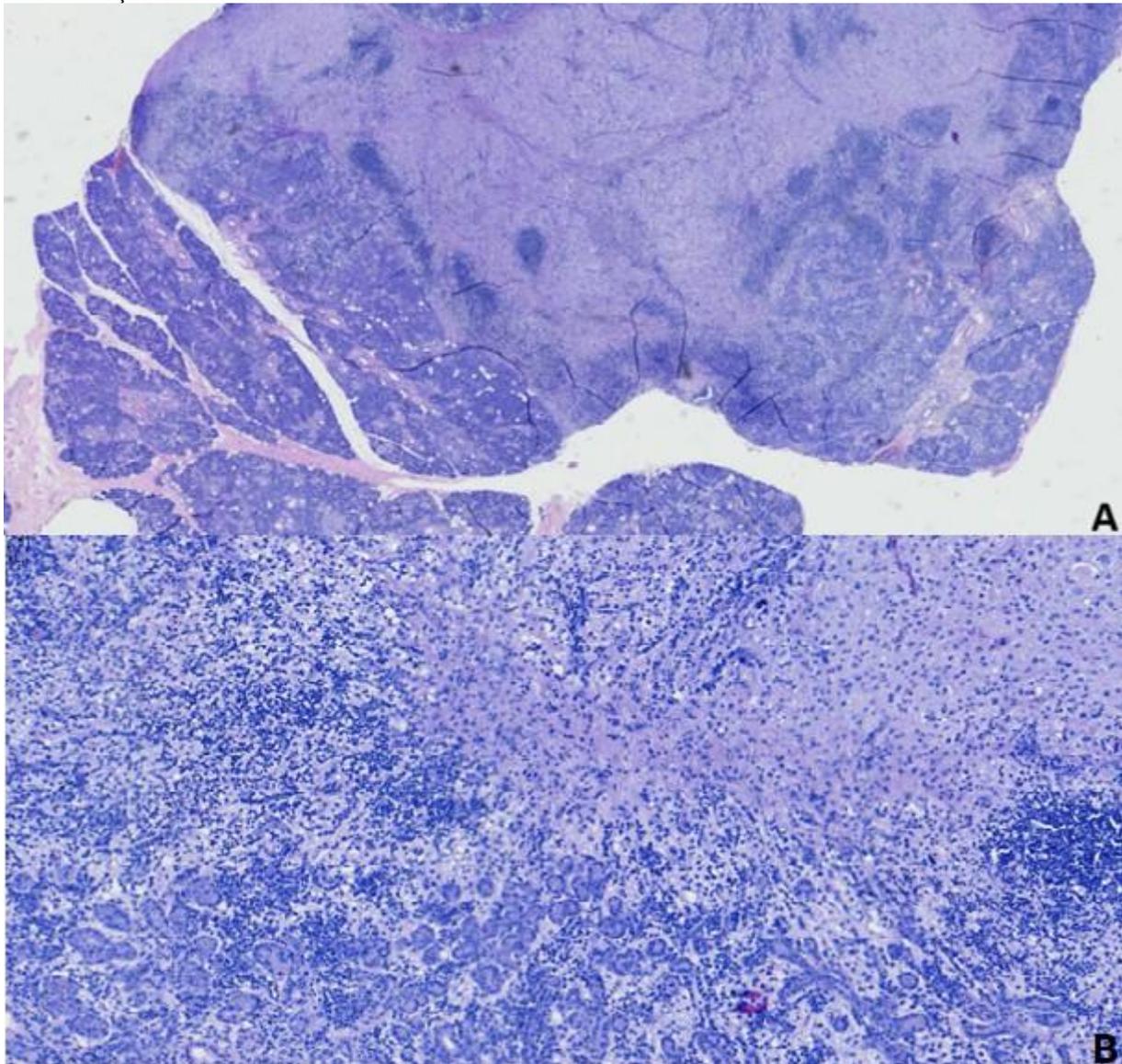
## 2.2 EXAME MACROSCÓPICO

O material consistiu-se em fragmento irregular de tecido medindo 3,5 x 3,0 x 2,0 cm, contendo um nódulo de 1,9 x 1,7 x 1,5 cm. A superfície de corte revelou-se amarelada e lobulada, com tecido fibroelástico adjacente.

## 2.3 EXAME HISTOPATOLÓGICO

Os cortes histológicos revelaram glândula submandibular maior de tipo seromucinosa, contendo uma estrutura nodular (Figura 2a) composta por células histiocitoides/ oncocitoides com citoplasma amplo e eosinofílico (Figura 2b).

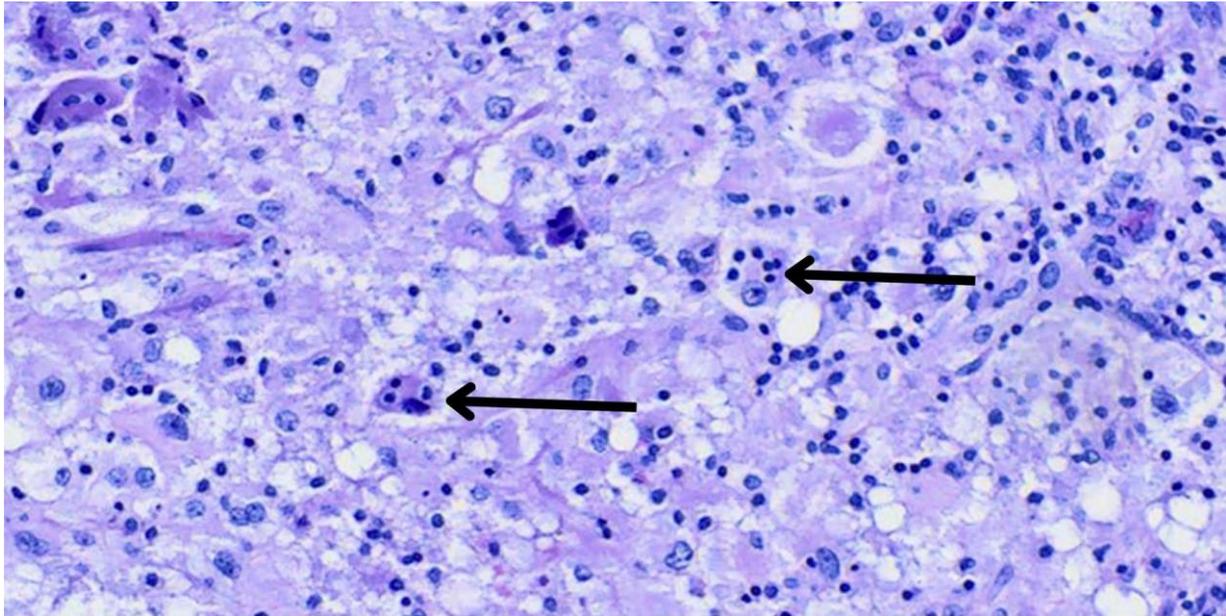
Figura 2: A: corte histológico (40x) de glândula submandibular seromucinoso com arquitetura alterada na região superior direita. B: detalhe (100x) exibindo proliferação expansiva de células histiocitoides permeando o parênquima da glândula salivar. Coloração hematoxilina-eosina.



Fonte: própria (2025).

Os núcleos apresentavam-se redondos a ovais, com cromatina finamente distribuída e nucléolos evidentes. Em focos, observam-se pequenos linfócitos intactos no citoplasma das células, o que caracteriza emperipolesse (Figura 2). O infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, denso e extenso, envolvia ductos e ácinos da glândula salivar na periferia da lesão. Não havia necrose, mitoses ou características de malignidade. Não foram evidenciados sinais inequívocos de parênquima linfonodal que pudesse caracterizar acometimento de linfonodo intraglandular. As margens cirúrgicas estavam livres.

Figura 3: corte histológico (aumento de 400x) evidenciando a emperipolese de linfócitos (seta). Coloração hematoxilina-eosina.

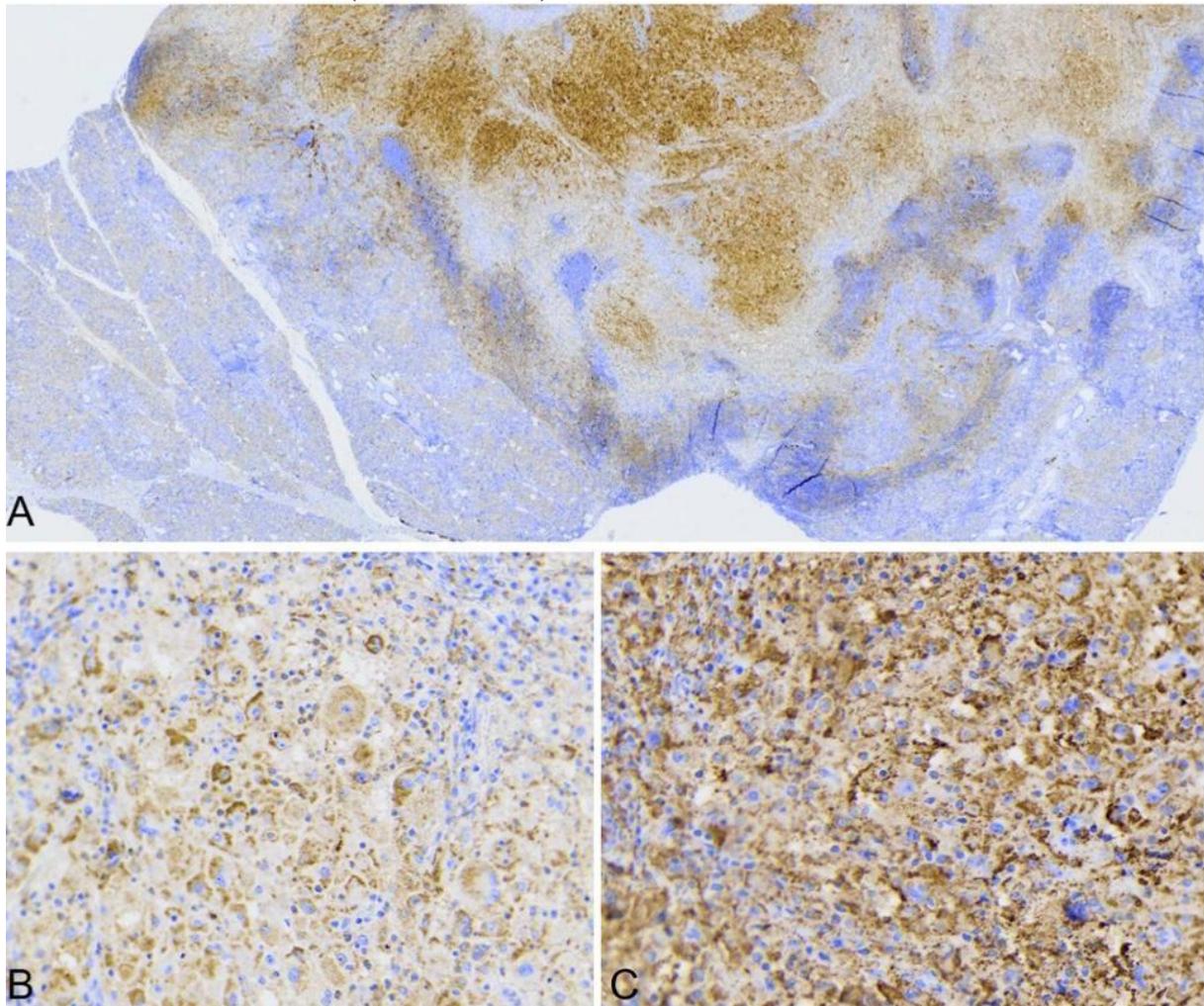


Fonte: própria (2025).

## 2.4 IMUNO-HISTOQUÍMICA

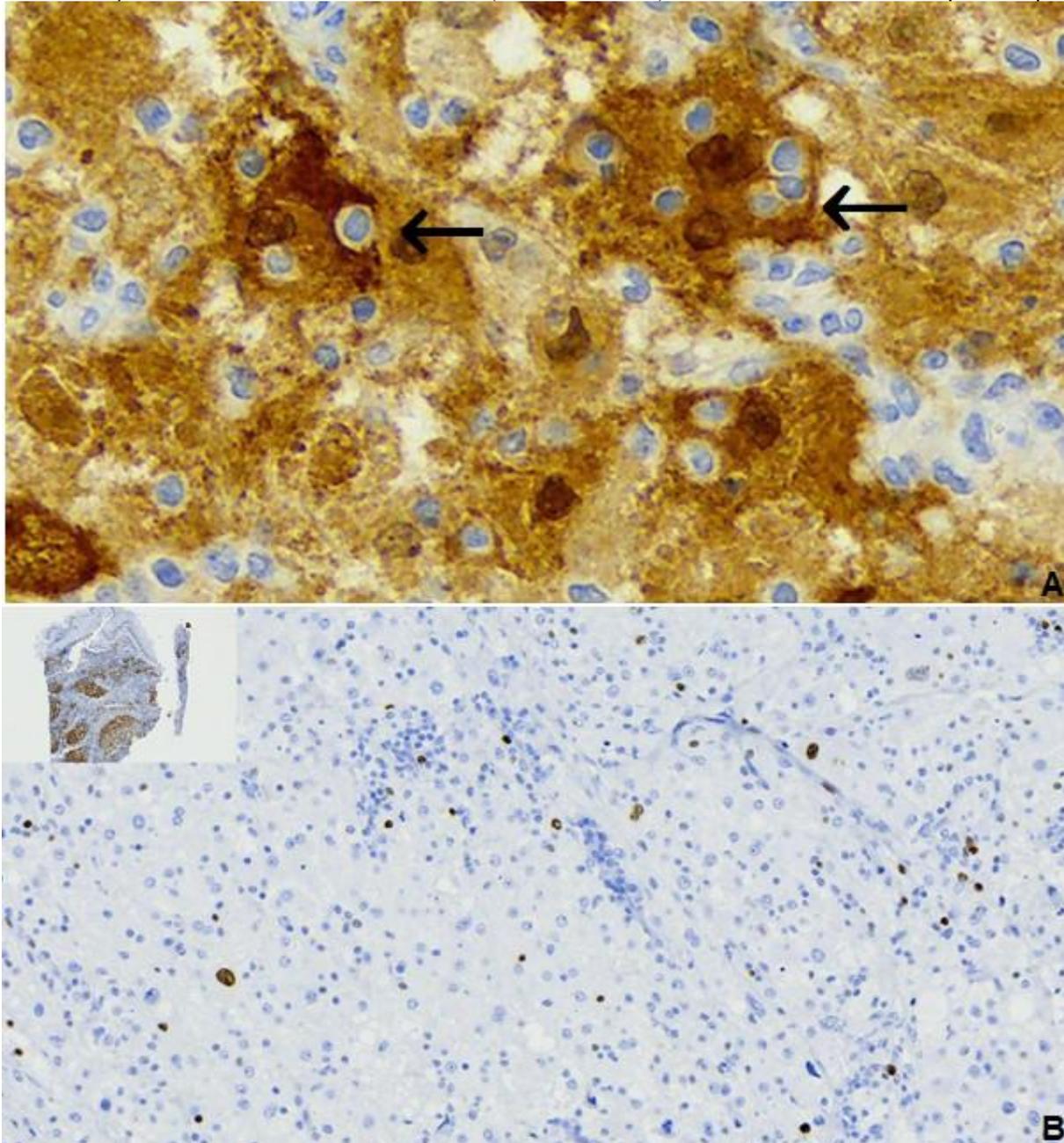
As lâminas histológicas, obtidas do material processado em blocos de parafina, foram submetidas a protocolos de recuperação de antígenos, seguidos pela incubação com anticorpos monoclonais e policlonais específicos. A detecção foi realizada utilizando um sistema baseado em polímeros, com auxílio de plataformas automatizadas de alta precisão, com controles histológicos externos, garantindo resultados consistentes e confiáveis. As células histiocitoides/ oncocitoides apresentaram positividade para os marcadores S100 (policlonal, Figura 3a), CD68 (clone KP1, Figura 3b) e marcador de histiócitos, clone HAM56 (Figura 3c), concluindo-se que são histiócitos expressores de S100. Além disso, observa-se com maior detalhe a emperipolese de linfócitos na imunocoloração pelo S100 (Figura 4a). A imunomarcação resultou negativa para CD1a (clone 010), citoqueratinas, SOX10 (clone BC34) e DOG1 (clone SP31), desfavorecendo HCL e lesões epiteliais oncocitoides de glândula salivar. A coloração do antígeno comum dos leucócitos, CD45 (clone 2B11 e PD7/26), exibiu marcação membranosa e citoplasmática dos histiócitos e linfócitos englobados, reforçando a origem hematológica. O índice de proliferação celular ao Ki-67 (clone MIB-1) foi de 3%, reforçando o comportamento indolente da lesão (Figura 4b).

Figura 4: A: imunomarcador S100 positivo nas células histiocitoides/ oncocitoides (aumento de 40x); B: imunomarcador CD68 marcando as células histiocitoides/ oncocitoides (aumento de 200x); C: imunomarcador HAM56 marcando as células histiocitoides/ oncocitoides (aumento de 200x).



Fonte: própria (2025).

Figura 5: A: imunocoloração positiva nuclear e citoplasmática pelo S100 em histiócitos com evidência da emperipolese de linfócitos circundados por halo claro (seta) (aumento de 400x). B: avaliação do índice de proliferação celular ao Ki67, exibindo marcação nuclear em cerca de 3% das células (aumento de 200x). Controle externo no canto superior esquerdo.



Fonte: própria (2025).

## 2.5 DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO

Os achados morfológicos e imuno-histoquímicos confirmaram o diagnóstico de doença de Rosai-Dorfman na glândula submandibular esquerda, uma condição rara de proliferação histiocítica caracterizada por emperipolese e infiltrado inflamatório associado. O quadro clínico e histopatológico (Tabela 1) foi consistente com a apresentação nodular e isolada da doença, sem envolvimento linfonodal ou sistêmico. A paciente apresentou boa evolução pós-operatória, permanecendo assintomática em acompanhamento de 9 meses.

Tabela 1 - Resumo dos principais achados do caso relatado.

Descrição	
Dados clínicos	Mulher, 41 anos, hígida, massa submandibular indolor, sem sintomas sistêmicos.
Exame físico	Massa firme, móvel, sem linfadenopatia regional.
Radiologia (USG)	Imagem nodular hipoeoica e heterogênea, de aspecto inespecífico.
Exame macroscópico	Nódulo lobulado, amarelado, 1,9 × 1,7 × 1,5 cm.
Histopatologia	Histiócitos com emperipolese, infiltrado linfoplasmocitário, sem necrose ou mitoses.
Imuno-histoquímica	S100+, CD68+, HAM56+. CD1a-, CK-, SOX10-, DOG1-. Ki-67: 3%.
Tratamento e evolução	Ressecção com margens livres, sem recidiva no curto prazo (9 meses).

Fonte: própria (2025).

### 3 DISCUSSÃO

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E PADRÕES DE ACOMETIMENTO

A Doença de Rosai-Dorfman (DRD), caracterizada pela proliferação histiocítica associada à emperipolese, é uma condição rara, especialmente em suas manifestações extranodais, como o acometimento das glândulas salivares.<sup>3,22</sup> Nesse contexto, Chen et al. (2023) relataram 9 casos de DRD envolvendo a glândula submandibular.<sup>8</sup> Entretanto, para presente análise, um desses casos adicionado no trabalho do Chen et al. e descrito por Hasegawa et al. (2017), foi excluído da contabilização, pois sua avaliação histopatológica indicou que a glândula submandibular apresentava apenas achados compatíveis com doença relacionada ao IgG4, sem evidências de DRD.<sup>23</sup>

Nos casos previamente documentados na topografia submandibular, resumidos no Quadro 3 em conjunto com o caso atual, a apresentação clínica foi frequentemente associada a efeito de massa de crescimento lento, indolor e acompanhada de linfadenopatia cervical. Alguns casos isolados apresentaram sintomas nasais (congestão nasal, rinite, epistaxe), xerostomia e compressão óssea.<sup>7,8,24-28</sup> Além disso, cerca de um terço dos pacientes com DRD em cabeça e pescoço apresentam sintomas do tipo B (febre, perda de peso, sudorese noturna).<sup>21</sup>

Apesar da autopercepção de crescimento indolor e lento relatado pela paciente neste caso, não houve qualquer manifestação clínica adicional, o que reforça o caráter localizado e indolente da doença.

A literatura descreve que entre 30 a 40% dos casos de DRD apresentam envolvimento extranodal<sup>22</sup> e que essa taxa pode chegar a 43% conforme Panikar et al. (2005). No entanto, nenhum estudo menciona especificamente a ocorrência de acometimento extranodal exclusivo, sem envolvimento linfonodal concomitante. Entre os oito casos analisados por Chen et al. (2023), dois apresentaram acometimento extranodal exclusivo, padrão também observado no presente relato, em que a doença esteve restrita à glândula submandibular, sem evidências de linfadenopatia associada. Essa observação sugere que, embora o acometimento extranodal seja reconhecido como frequente, sua manifestação isolada pode ser subdiagnosticada ou subestimada.

### 3.2 ANÁLISE DE RELATOS ANTERIORES E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

A comparação entre o presente caso e o descrito por Panikar et al. (2005) revela semelhanças significativas, principalmente em relação à faixa etária e ao sexo das pacientes, ambas mulheres em torno da quarta década de vida. No entanto, enquanto a paciente de Panikar apresentava acometimento simultâneo da glândula submandibular e linfonodos cervicais ipsilaterais, associando-se a sintomas sistêmicos como febre, epistaxe e congestão nasal, a paciente do presente relato teve manifestação restrita à glândula submandibular, sem linfonodomegalia evidente ou sintomas sistêmicos. Além disso, no caso de Panikar, a conduta foi conservadora, após o diagnóstico por punção aspirativa por agulha fina, com regressão espontânea da lesão em um mês, enquanto no presente relato a ressecção cirúrgica foi necessária para elucidação diagnóstica. Esses achados sugerem que o acometimento concomitante da glândula submandibular e dos linfonodos cervicais pode estar associado a uma resposta inflamatória mais intensa e, conseqüentemente, a um espectro sintomático mais amplo, enquanto formas restritas à glândula, como no presente caso, tendem a evoluir de maneira mais silenciosa e localizada.

Quadro 3 - Quadro clínico dos casos relatados em glândula submandibular.

Autor	Idade / Sexo	Exame físico	Achados da glândula SM	Achados laboratoriais	Achados de imagem	Tratamento	Prognóstico
Buchino et al., 1982	13/M	Linfadenopatia generalizada, massa na glândula SM, envolvimento multiorgânico	-	HGG, elevação de $\alpha 1$ , $\beta 1$ e $\gamma$ -globulinas	-	EC da glândula submandibular e linfonodos adjacentes; RT para lesão espinal	Óbito - progressão - envolvimento multissistêmico
Wenig et al., 1993	70/M	Massa indolor na glândula SM	-	-	-	Excisão cirúrgica	Sem recorrência após o tratamento
Benghorbel et al., 2005	53/F	Aumento das glândulas SM, LC, nódulo tireoidiano e massa renal	Tumefação das glândulas	VHS aumentada, fibrinogênio elevado e HGG	USG: adenomegalia cervical e BMN.	Corticoterapia	Remissão das lesões pulmonares, renais após 5 meses
Panikar et al., 2005	45/F	Aumento da glândula SM, LC, congestão nasal, epistaxe, febre e perda de peso	Glândula aumentada (2,5 cm)	Alta da taxa de sedimentação eritrocitária e HGG	-	Acompanhamento sem intervenção cirúrgica	Redução do tamanho da lesão após um mês
Güven et al., 2007 - Paciente 1	10/M	Massas parotídeas/SM; xerostomia; cáries; gengivite; LC; lesões intracranianas; perda auditiva	Aumentada de tamanho	-	CG: captação diminuída nas glândulas submandibulares	Excisão de linfonodo e glândula SM; esteroides e metotrexato; uso de aparelho auditivo	Sem recorrência após tratamento
Güven et al., 2007 - Paciente 2	9/M	Massas em glândulas SM, LC, audição reduzida, cáries dentárias	Aumentadas de tamanho	-	CG: captação diminuída nas glândulas submandibulares	Tratamento específico não relatado	Sem sintomas após 6 anos
Kaltman et al., 2011	11/M	Massa cervical unilateral associada à glândula SM	Aderida a uma linfonodomegalia	-	TC: múltiplas massas cervicais	Excisão cirúrgica	Sem recorrência relatada
Chen et al., 2023	51/M	Massa na glândula SM direita, sem dor, febre, perda de peso e linfonodomegalias	Nódulo de 2 cm com limites claros	-	RM: nódulo de sinal longo em T1 e T2	Excisão cirúrgica	Sem recorrência após 24 meses
Caso atual	41/F	Massa SM esquerda de crescimento lento e indolor	Nódulo lobulado de (1,9 cm)	-	USG: imagem nodular hipocóica e heterogênea, inespecífica	Excisão cirúrgica com margens livres	Sem sintomas após 9 meses

Legendas: SM: submandibular; HGG: hipergamaglobulinemia; EC: excisão cirúrgica; RT: radioterapia; LC: linfadenopatia cervical; a: anos; M: masculino; F: feminino; VHS: velocidade de hemossedimentação; CG: cintilografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; USG ultrassonografia; BMN: bócio multinodular; CO: cintilografia óssea. Fonte: própria (2025).

Embora alguns autores mencionem a possibilidade de a DRD em glândulas salivares decorrer do acometimento de linfonodos intrassalivares,<sup>7</sup> no presente caso, a mesma encontra-se em intimidade com parênquima da glândula salivar e nenhum linfonodo aumentado foi identificado clinicamente ou

por imagem. Tais achados sugerem fortemente que se trata de uma forma extranodal primária, com acometimento exclusivo da glândula submandibular.

A análise dos oito casos mencionados por Chen et al. (2023), demonstra uma variação significativa na apresentação clínica e evolução da DRD na glândula submandibular. A idade dos pacientes variou amplamente, de 9 a 74 anos, com predominância masculina, correspondendo a 75% dos casos. Notavelmente, os quatro casos descritos em pacientes na primeira e segunda década de vida ocorreram exclusivamente em indivíduos do sexo masculino. Apesar da doença ter um curso indolente na maioria dos casos, observa-se que quando há acometimento sistêmico da doença associado a linfonodomegalia, os casos têm desfechos desfavoráveis ou sintomatologia marcante. Nos casos analisados, 25% (2/8) dos pacientes apresentaram envolvimento sistêmico, e, dentre eles, 50% (1/2) evoluíram para um desfecho desfavorável com óbito. Como exemplo, os casos descritos por Buchino et al. (1982) e Benghorbel et al. (2005) demonstraram que pacientes com múltiplas localizações da doença, incluindo nodais, glândula submandibular além de outros sítios extranodais, necessitaram de abordagens terapêuticas mais complexas, como corticoterapia e radioterapia. Entretanto, apenas o caso relatado por Buchino et al. (1982) evoluiu com um desfecho ominoso. Isso reforça que a presença de linfadenopatia extensa ou envolvimento multissistêmico pode ser um fator prognóstico negativo e contribuir para um curso mais agressivo da doença. Assim, a ausência de sintomas sistêmicos e o confinamento da doença à glândula submandibular podem indicar um melhor prognóstico e menor necessidade de intervenção terapêutica extensa.

### 3.3 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do ponto de vista histopatológico, o presente caso confirma os achados clássicos da DRD, como o infiltrado histiocítico com emperipolese associado a infiltrado linfoplasmocitário.<sup>1-3,21</sup> Adicionalmente, os achados imunohistoquímicos foram fundamentais para a confirmação diagnóstica, com positividade para S100, CD68 e HAM56, corroborando os critérios diagnósticos essenciais descritos sobre a doença.<sup>3,21</sup> A negatividade para CD1a que foi determinante para afastar a HCL, condição que também pode apresentar positividade para S100 e emperipolese<sup>1</sup>, porém distingue-se pela presença de grânulos de Birbeck e positividade para langerina e CD1a.<sup>14</sup>

Um ponto de destaque no presente relato é a unicidade da apresentação e do manejo. Enquanto alguns relatos descrevem casos complexos que exigem intervenções mais amplas, incluindo terapia adjuvante,<sup>5,19,20</sup> o controle da lesão neste caso foi alcançado por meio de ressecção cirúrgica, com evolução pós-operatória favorável e ausência de recidiva. Este desfecho reforça a natureza autolimitada da DRD em apresentações localizadas e a importância de um diagnóstico precoce e preciso para evitar tratamentos excessivos.



Por fim, a raridade da DRD na glândula submandibular destaca a relevância deste relato. Apesar do avanço no entendimento das manifestações extranodais da doença, casos envolvendo exclusivamente a glândula submandibular permanecem subdocumentados. Este caso amplia o espectro clínico-patológico da DRD e enfatiza a importância da inclusão dessa entidade no diagnóstico diferencial de massas glandulares raras, contribuindo para uma melhor acurácia diagnóstica e manejo clínico.

#### **4 CONCLUSÃO**

A Doença de Rosai-Dorfman (DRD) é uma condição rara, de etiologia incerta, que pode apresentar manifestações nodais e extranodais, sendo o envolvimento das glândulas salivares um achado incomum. O caso apresentado destaca a importância da DRD como diagnóstico diferencial em lesões salivares, principalmente quando há um infiltrado histiocítico associado a emperipoleses. A caracterização histopatológica detalhada, aliada ao estudo imuno-histoquímico, é fundamental para o diagnóstico definitivo e para a exclusão de neoplasias e outras histiocitoses. Embora a DRD tenha um curso clínico geralmente indolente e autolimitado, seu reconhecimento é essencial para evitar abordagens terapêuticas desnecessárias. O presente relato contribui para a ampliação do conhecimento sobre essa entidade em localização atípica, reforçando a necessidade de maior atenção à sua apresentação morfológica e clínica.



## REFERÊNCIAS

- ABLA, O.; JACOBSEN, E.; PICARSIC, J. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*, v. 131, n. 26, p. 2877-2890, 2018.
- BEN, G. I.; NAFFATI, H.; KHANFIR, M. et al. Disseminated form of Rosai-Dorfman disease. *Rev Med Interne*, v. 26, n. 5, p. 415–9, 2005.
- BUCHINO, J. J.; BYRD, R. P.; KMETZ, D. R. Disseminated sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: its pathologic aspects. *Arch Pathol Lab Med*, v. 106, p. 13–6, 1982.
- CHEN, P.; LI, J.; GAO, B. et al. Rosai-Dorfman disease of the submandibular gland. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, v. 9, n. 2, 2023, 100308. ISSN 2214-5419.
- EMILE, J. F.; ABLA, O.; FRAITAG, S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, v. 127, p. 2672–2681, 2016.
- GARCES, S.; MEDEIROS, L. J.; PATEL, K. P. et al. Mutually exclusive recurrent KRAS and MAP2K1 mutations in Rosai-Dorfman disease. *Mod Pathol.*, v. 30, n. 10, p. 1367-1377, 2017.
- GÜVEN, G.; ILGAN, S.; ALTUN, C. et al. Rosai–Dorfman disease of the parotid and submandibular glands: salivary gland scintigraphy and oral findings in two siblings. *Dentomaxillofacial Radiology*, v. 36, n. 7, p. 428–433, 2007.
- HASEGAWA, M.; SAKAI, F.; OKABAYASHI, A. et al. Rosai-Dorfman disease of the lung overlapping with IgG4-related disease. *Intern Med*, v. 56, p. 937–41, 2017.
- HENTER, J. I.; HORNE, A.; ARICÓ, M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, v. 48, n. 2, p. 124-31, 2007.
- HSI, E. D.; SCHNITZER, B. Reactive Lymphadenopathies. In: JAFFE, E. S. *Hematopathology*. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. Cap. 9, p. 164.
- KALTMAN, J. M.; BEST, S. P.; MCCLURE, S. A. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy Rosai-Dorfman disease: a unique case presentation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 112, n. 6, p. e124-e126, 2011.
- KUO, T. T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases. *Am J Surg Pathol*, v. 19, n. 7, p. 798-809, 1995.
- LIU, L.; PERRY, A. M.; CAO, W. et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol*, v. 140, n. 3, p. 395-402, 2013.
- MAGABLEH, H. M.; JABER, H. D.; MAGABLEH, A. M. et al. Rosai-Dorfman Disease: Case Series and Literature Review. *Cureus*, v. 15, n. 2, p. e35193, 2023.
- MAHZONI, P.; ZAVAREH, M. H.; BAGHERI, M. et al. Intracranial Rosai-Dorfman disease. *J Res Med Sci*, v. 17, n. 3, p. 304-307, 2012.
- MANTILLA, J. G.; GOLDBERG-STEIN, S.; WANG, Y. Extranodal Rosai-Dorfman Disease: Clinicopathologic Series of 10 Patients With Radiologic Correlation and Review of the Literature. *Am J Clin Pathol*, v. 145, n. 2, p. 211-21, 2016.



MEDEIROS, L. J. Doença de Rosai-Dorfman. In: MEDEIROS, L. J. Patologia do Linfonodo de Ioachim. 5. ed. Lippincott Williams & Wilkins: Wolters Kluwer, 2022.

MEDEIROS, L. J.; DEMICCO, E. G.; WENIG, B. M. et al. Rosai-Dorfman disease. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [citado 2025 fev. 1]. Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>.

NATKUNAM, Y.; ROSSI, S.; DEMICCO, E. G. et al. Rosai-Dorfman disease. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.

O'MALLEY, D. P.; DUONG, A.; BARRY, T. S. et al. Co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: possible relationship of two histiocytic disorders in rare cases. *Mod Pathol*, v. 23, n. 12, p. 1616-23, 2010.

PANIKAR, N.; AGARWAL, S. Salivary gland manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: fine-needle aspiration cytology findings. A case report. *Diagn Cytopathol*, v. 33, n. 3, p. 187-90, 2005.

RAMKUMAR, A. Kikuchi-Fujimoto disease as a differential diagnosis for cervical lymphadenopathy in India: a case report and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 63, Suppl 1, p. 110-2, 2011.

RECH, K. L.; HE, R. Challenges in the Histopathologic Diagnosis of Histiocytic Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*, v. 19, n. 11, p. 1305-1311, 2021.

RIBEIRO, B. N.; MARCHIORI, E. Rosai-Dorfman disease affecting the nasal cavities and paranasal sinuses. *Radiol Bras*, v. 49, n. 4, p. 275-276, 2016.

ROSAI, J.; DORFMAN, R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. *Cancer*, v. 30, p. 1174-88, 1972.

SODHI, K. S.; SURI, S.; NIJHAWAN, R. et al. Rosai-Dorfman disease: unusual cause of diffuse and massive retroperitoneal lymphadenopathy. *Br J Radiol*, v. 78, n. 933, p. 845-847, 2005