

Histiocitosis sinusal con Linfadenopatía masiva*

Informe de los primeros dos casos observados en Costa Rica

DR. JUAN JOSÉ SEGURA FONSECA**

DR. GONZALO VARGAS CHACÓN**

DR. GILBERTO VARGAS SOLANO***

Con el nombre de Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva, Rosai y Dorfman describieron por primera vez en el año 1969 una nueva entidad clínico-patológica observada en cuatro niños de la raza negra (20). La enfermedad se caracterizó por un aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos del cuello y de la región submentoneana y se acompañó de un curso biológico benigno. Posteriormente los mismos autores en 1972 (21), analizan 30 nuevos casos similares recogidos de varias partes del mundo. Dentro de estos casos se aprecian pacientes de la raza blanca. El análisis de estos casos permite definir a esta entidad como una nueva enfermedad con características clínicas bien establecidas así como en sus hallazgos histopatológicos de los ganglios linfáticos. En la mayoría de los pacientes el cuadro clínico se caracteriza por aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos del cuello y la región submentoneana, estos llegan a alcanzar gran tamaño, son poco dolorosos y adheridos entre sí, generalmente son móviles. Pueden verse afectados otros grupos ganglionares tales como los mediastinales, inguinales, epitrocleares, así como también el tejido linfoide de las regiones nasofaríngeas y compromiso de las amígdalas palatinas. Con mucho menos frecuencia se ha observado compromiso de la órbita y de la región retrobulbar. Se ha informado de un caso con lesiones en los huesos largos. La linfadenomegalia se acompaña de fiebre elevada, generalmente en picos, de tipo infecciosa, leucocitosis con neutrofilia persistente, velocidad de eritrosedimentación muy elevada y en muchos casos de hiperglobulinemia con marcado aumento de fracción gamma globulina y anemia generalmente del tipo normocítica, apuntando todo el conjunto de hechos clínicos y de laboratorio hacia un proceso de origen infeccioso. La mayoría de los pacientes estudiados por Rosai tuvieron un curso benigno pero prolongado persistiendo la adenopatía inclusive durante años. En otros casos el tamaño de los ganglios linfáticos disminuyó por períodos variables para luego aumentar de tamaño en presencia de cuadros gripales e infecciosos del tracto respiratorio superior. El diagnóstico de la enfermedad descansa en el estudio histopatológico de los ganglios linfáticos en donde los hallazgos más

* Parte de este trabajo se presentó en el XX Congreso Centroamericano de Patología, celebrado en San Salvador en Diciembre, 1975.

** De los Departamentos de Patología y Sección de Oncología, Cátedras de Patología y Cirugía, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de C. R.

*** Departamento de Patología, Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

llamativos son la presencia de extensa fibrosis pericapsular con bandas que penetran en la sustancia del ganglio dividiendo el ganglio en varias fracciones. Los senos corticales y medulares se encuentran ocupados por la proliferación masiva de histiocitos que presentan un citoplasma pálido, algo rosado y granular, algunos con características de células epitelioides, con núcleos regulares y redondos, y ocasionalmente con nucléolos prominentes y basófilos que les otorgan cierto parecido a células de Reed-Sternberg. Una de las principales características de la enfermedad es la capacidad fagocítica que se observa en los histiocitos. La fagocitosis es de células de estirpe sanguínea, observándose eritrofagocitosis y en mayor grado fagocitosis de linfocitos y células plasmáticas. El fenómeno de emperipolesis muestra la presencia de núcleos de linfocitos en el citoplasma de los histiocitos y éstos toman una forma de células en corona, características de la enfermedad. Los cordones medulares del ganglio muestran extenso reemplazo de los linfocitos por numerosas células plasmáticas y formación de cuerpos de Russell. Los intentos efectuados para aislar un organismo causal de los ganglios linfáticos no han dado resultados, pero se ha informado de un caso con la presencia de títulos elevados de anticuerpos al virus Epstein-Barr, suponiendo esto una posible asociación entre esta enfermedad y la mononucleosis infecciosa (11).

El objetivo del presente trabajo es el de informar los primeros dos casos de Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva observados en nuestro país que se han estudiado en las Secciones de Medicina y Patología del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Nacional de Niños. Uno es en un hombre adulto de 25 años de edad, de raza blanca con compromiso de los grupos ganglionares cervicales, mediastinales submentoneanos, epitrocleares, inguinales y de las amígdalas palatinas y cuya enfermedad ha cursado con marcada hipergamaglobulinemia. El otro caso es el de una niña de ocho meses de edad con compromiso de los ganglios cervicales. Se enfatizan los hechos clínicos y se llama la atención hacia esta enfermedad, especialmente en su diagnóstico histopatológico ya que puede ser fácilmente confundida con los linfomas, enfermedad de Hodgkin, la Toxoplasmosis, la Reticulosis Medular Histiocítica y otras Histiocitosis proliferativas cuya evolución biológica es diferente y generalmente fatal.

INFORME DE CASOS

CASO N° 1: Paciente A. A. Ch: Expediente clínico N° 25-50-40. Masculino de raza blanca de 25 años de edad, estudiante de Veterinaria en México. Ingresa al Servicio de Medicina el día 26 de Noviembre de 1974, con una historia clínica de dolor para tragar, acompañado de fiebre elevada y continua, malestar general y pérdida de peso no cuantificada de varios meses de evolución. Refiere que su enfermedad se inició mientras se encontraba estudiando en México, siendo tratado con antibióticos en varias ocasiones a base de Penicilina Sódica y Bencetazil, con lo que experimentaba alguna mejoría. Durante el último episodio ocurrido mes y medio antes de su ingreso notó la aparición de "masas en el lado izquierdo del cuello, luego en el derecho, al principio poco dolorosas, fluctuantes y que en corto tiempo llegaron a alcanzar gran tamaño por lo que se trasladó a nuestro país. Se acompañó de fiebre elevada, poliartalgias y palidez generalizada. Había padecido de supuración crónica de ambos oídos durante la infancia. En el examen físico de ingreso se anotan: P.A. 120/70mm Hg., respiración 20v/m, Pulso 88v/m. Presentaba regular estado nutricional y palidez acentuada. Los principales hallazgos físicos fueron la presencia de numerosos ganglios linfáticos muy aumentados de tamaño, fluctuantes poco dolorosos en las regiones del cuello, yugulares, submentoneanas, supraclaviculares y de menor tamaño en ambas regiones inguinales (Fig. 1). No se detectó aumento

del bazo ni del hígado. Durante su estancia presentó fiebre constante que oscilaba entre 38 y 39°C y su estudio se encaminó hacia fiebre de origen obscuro. Los resultados de los análisis de laboratorio fueron los siguientes: Hto 34cc%, leucocitos de 17.000/mm³, con 87% de segmentados y 4% de eosinófilos, V.D.R.L. negativo, V.E.S 32mm/hora. Otro leucograma mostró 19.000 leucocitos por mm³ con 73% de segmentados. La Hb era de 9 grs%, N.U 15 mr%, creatinina 1,2 mg%, glucosa 86 mg%. Un examen de gota gruesa para Hematozoarios fue negativo, así como también el P.P.D-2U. Una intradermoreacción a la toxoplasmina fue negativa. Tres frotis y cultivo de esputo y jugo gástrico para B.A.R. fueron negativos. Varios hemocultivos fueron también negativos. Un frotis faríngeo mostró en el cultivo *Streptococcus alfa hemolyticus*. Las reacciones de aglutinaciones febriles mostraron positividad de 1:80 para el antígeno "O" de *Salmonella typhosa*, pero que posteriormente se negativizó. El antígeno "H" fue negativo. Una biopsia de un ganglio cervical (Bx 251384) fue interpretada como compatible con Toxoplasmosis y la de un ganglio inguinal como Linfadenitis aguda y crónica (Bx 250508). Una biopsia de aguja del hígado mostró estasis biliar moderada. El 3 de Diciembre se le hizo punción de la médula ósea en la cresta ilíaca que mostró una celularidad aumentada con megacariocitos activos, observándose en algunas células plasmáticas proteína precipitada. Otra médula ósea del día 23 mostró una reacción plasmocelular. Las plaquetas eran de 360.000/mm³. Una electrofóresis de proteínas dio los siguientes resultados: Albúmina 2,3 grs%, Alfa 1 globulinas 0,5 grs% (nl: 0,36), Alfa 2 globulinas: 1,2 grs% (nl: 0,74), Beta globulina 0,8 grs% (nl: 0,74) y Gama globulina 3,2 grs% (nl: 0,92). El total de albúmina era de 3 grs% y el de globulinas de 5,1 grs%. Otra electrofóresis de proteínas el 30 de Enero mostró 4,06 grs% de globulinas con una hipoalbuminemia de 1,03 grs%. La fosfatasa alcalina fue de 3,42 Um/L y una reacción de Sabin-Feldman fue positiva 1:16 diluciones. Se le instituyó entonces terapia por posible Toxoplasmosis y se le dio de alta el día 5 de Febrero de 1975. Siguió control en la Consulta Externa y reingresa al Servicio de Oncología el 3 de Marzo. Allí se le efectúa de nuevo una biopsia ganglionar del cuello, (Bx 252813) que fue entonces interpretada como de Histiocitosis Sinusal. Un E.C.G no mostró alteraciones y en una radiografía del tórax no se observó patología. Persistía con dificultad para tragar y con las amígdalas muy aumentadas de tamaño, por lo que se decidió trasladarlo al Servicio de Otorrinolaringología, en donde el 8 de abril se le efectuó amigdalectomía bilateral. Presentaba fiebre en picos y leucocitosis persistente de hasta 20.400 leucocitos /mm³ con 95% de segmentados. El Hematocrito se encontraba en 31 ml% y las plaquetas en 160.000/mm³. Se le dio de alta el 12 de Abril reingresando al Servicio de Oncología el 28 del mismo mes. En el transcurso notó aumento mayor de los ganglios linfáticos y observó por primera vez la aparición en las regiones epitrocleares. Se quejaba de fiebre elevada, palidez, anorexia, pérdida de peso y mal estado general. Una radiografía del tórax mostró un ganglio aumentado de tamaño en la región paramediastinal superior derecha. La albúmina era de 2,4 grs% y las globulinas de 6 grs% con una hipergamaglobulinemia de 4,5 grs%. Los hematocritos oscilaron entre 26 y 28 ml% con leucogramas de 21.000 leucocitos por mm³ y 95% de segmentados neutrófilos. La transaminasa glutámico-oxalacética era de 12 U/ml y la glutámico pirúvica en 14 U/ml. El día 12 de Mayo una médula ósea de la cresta ilíaca mostró hiperplasia granulocítica y una prueba de Coombs directa fue negativa. Se le transfundieron 1.500 cc de sangre total y se le dio de alta el día 30 de Mayo. Reingresa el día 23 de Junio presentando fiebre y leucocitosis de 10.000 leucocitos /mm³ de nuevo con 95% de formas segmentadas. Las proteínas totales habían aumentado a 9,2 grs% con marcada hiperglobulinemia de 7,6 grs% e hipoalbuminemia de 1,6 grs%. La Hb era de 8,9 grs% con un Hto de 27 cc%. El colesterol total era de 80 mg%, triglicéridos 162 mg% (nl:

50-150 mg%). Una electrofóresis de lipoproteínas fue normal. En vista de la persistencia del aumento de los ganglios linfáticos se decidió iniciarle cobalto-terapia a las regiones cervicales que se inició el día 30 de Junio, con un total acumulativo de 2.000 Rads, observándose escasa respuesta (Fig. 2). El paciente se mantiene en control en la consulta externa de Hematología y en el mes de Setiembre la Hb era de 12,5 grs%, el Hto de 40cc%, leucocitos en 8550/mm³ con 84% de segmentados. La última vez que fue visto fue en Enero de 1976, mostraba buen estado general, había ganado peso y los ganglios linfáticos han disminuido notablemente, no hay esplenomegalia. La Hb es de 12 grs% y se le practicó una nueva electrofóresis de proteínas que revelan persistencia de hipergamaglobulinemia de 3,84 grs% con un total de globulinas de 5,53 grs% y albúmina de 3,07 grs% con una relación A/G de 0,56. La inmunoelectroforesis muestra un origen policlonal de la hipergamaglobulinemia.

CASO N° 2: Paciente D.M.C.P, Expediente clínico N° 20-84-88, Hospital Nacional de Niños. Paciente femenina de raza blanca de ocho meses de edad, nacida y procedente de la provincia de Cartago, ingresa al Servicio de Cirugía el día 29 de Octubre de 1975. Dos meses antes de su ingreso presentó un cuadro de Tosferina, observando su madre la aparición de un "tumor" en la región izquierda del cuello, que progresivamente le ha ido aumentando de tamaño. Cinco días antes del ingreso presentó vómitos, fiebre elevada y malestar general.

En una ocasión estuvo internada en el Hospital de Cartago por Desnutrición proteico-calórica de tercer grado. Había sido vacunada con B.C.G al nacimiento. El resto de los antecedentes familiares no son contributorios. En la exploración física se describe una niña en regular estado nutricional con un peso de 7.020 grs, alerta y conciente. En el lado derecho del cuello se palpaba un tumor de consistencia suave, móvil y poco doloroso que parecía corresponder a ganglios linfáticos adheridos entre sí, El tumor se extendía hacia abajo hasta la fosa supraclavicular (Fig. 3). El resto de la exploración fue negativa. No se palparon adenomegalias en otras regiones así como tampoco visceromegalia. En los exámenes de laboratorio se encontraron los siguientes resultados: Hb 9,6 grs%, Hto 31 cc% CMHC 31 Leucocitos 8,200, con 4% de eosinófilos, 46% de segmentados y 48% de linfocitos. Una intradermoreacción a la tuberculina RT 23 con dos unidades fue negativa. En una radiografía del tórax se observó un tumor de los tejidos blandos del cuello que comprimía la sombra traqueal. El día 31 de Octubre se le practicó una biopsia ganglionar del cuello que se informó como Histiocitosis Sinusal. La última vez que la paciente fue vista, fue el día 10 de Enero en la consulta externa, presentaba buen estado general, la masa ganglionar persistía de igual tamaño, no había visceromegalia y los exámenes de laboratorio dieron los siguientes resultados: V.E.S 51 mm/hora, leucocitos 11.700 /mm³ con 61% de segmentados., Hb 9,8 grs%, Hto 31 y CMHC 32. En una inmunoelectroforesis se apreció marcada hipergamaglobulinemia de tipo policlonal. Un título de anticuerpos anti DNA dio 1:1280.

DESCRIPCION MICROSCOPICA

En ambos casos los cambios observados en los ganglios linfáticos son similares. La cápsula de estos muestra extensa fibrosis que llega a fusionar varios ganglios y disección de la substancia ganglionar mediante bandas fibrosas que penetran en el ganglio y cuyo parecido con la forma de esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin es muy llamativo, tal como se aprecia en el caso N° 1. (Figs. 4 y 5). El parénquima ganglionar muestra cambios variables debido a la dilatación de los senos tanto corticales como medulares estando ocupados por numerosas células histiocíticas. El tejido linfático intersinusoidal se halla

comprimido y reemplazado por células plasmáticas, no siendo infrecuente la presencia de cuerpos de Russell. (Figs. 6, 9). La proliferación histiocítica es el hallazgo más notorio de la enfermedad y ocurre en grupos que llenan los senos medulares y corticales. La mayoría de estos histiocitos presenta un citoplasma espumoso y finamente granular (Figs. 8, 9). Otros presentan un citoplasma más rosado de aspecto epitelióide (Fig. 7). En algunos de estos histiocitos los núcleos son hipercromáticos con nucleolos basofílicos y leve atipia (Fig. 9, flecha). Uno de los hallazgos más notorios y que se encuentra presente en mayor o menor grado es la presencia de células de origen sanguíneo en el interior del citoplasma de los histiocitos. Estas son eritrocitos y leucocitos, pero en mayor grado el fenómeno fagocítico compromete a los linfocitos. En algunos histiocitos se aprecia claramente la vacuola fagocítica (Fig. 8, flecha). El número de células fagocitadas varía, observándose algunos histiocitos con el citoplasma lleno de linfocitos que se disponen alrededor del núcleo en forma de "corona" (Fig. 9). La infiltración histiocítica llega a ser extensa, alterando en forma manifiesta la arquitectura ganglionar.

DISCUSION

Desde un punto de vista clínico la Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva se presenta en la mayoría de los casos en niños y en estos en la primera década. El aumento de los ganglios linfáticos se inicia en las regiones cervicales y submentoneanas. En ningún caso se ha presentado visceromegalia. La fiebre es un fenómeno que acompaña siempre a la enfermedad, es generalmente alta, en picos y semeja la fiebre observada en otras enfermedades de tipo infeccioso. Paradójicamente los pacientes muestran buen estado general y así se mantienen durante meses. Los hallazgos del laboratorio más notorios y constantes son los de una leucocitosis persistente, con neutrofilia de hasta 90%, anemia generalmente normocítica normocrómica, velocidad de eritrosedimentación elevada y un hallazgo, que no se observó en los primeros casos informados (20) pero que sí aparece en los posteriores estudiados por Rosai (21), es la hiperglobulinemia, especialmente acompañada de marcada elevación de la fracción gama globulina, dato que aparece en nuestros dos casos. El curso biológico de la enfermedad se caracteriza por su cronicidad de incluso varios años de evolución (25). La linfadenomegalia disminuye o inclusive desaparece por períodos para luego reaparecer generalmente en la presencia de cuadros infecciosos de tipo gripal del tracto respiratorio superior (3,21). En la literatura se encuentran informados casos esporádicos que habían sido descritos previos al informe de Rosai y que corresponden a la enfermedad, si bien los autores usaron otros nombres ya en estos casos llamaba la atención la cronicidad y la evolución benigna del proceso, a diferencia de otras histiocitosis en los niños y que presentan compromiso visceral y de la médula ósea, generalmente con un curso fatal (2,4,12,13,14,25). Dentro de estos destaca los casos informados por Marrian y Sanerkin (13), como Reticulosis Histiocítica Familiar con Hemofagocitosis y el caso presentado por Vincent y Miercort (25), que fue llamado como la forma adulta de la enfermedad de Letterer-Siwe, esta paciente tuvo un curso de dos años de evolución y compromiso de la órbita. Histopatológicamente la Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva (HSLM) presenta características definidas que permiten su identificación. El fenómeno constante y que caracteriza a la enfermedad es la proliferación de histiocitos de los senos medulares que llegan a producir alteraciones notorias en la arquitectura ganglionar. En general los histiocitos son grandes, con un citoplasma claro y granular. Los núcleos son en general regulares y no presentan signos de atipia franca. La proliferación histiocítica no se acompaña de focos de necrosis ni formación de granulomas. El fenómeno más importante es la capacidad de fagocitosis que presentan los

histiocitos, para fagocitar células de la estirpe hematopoyética, principalmente los linfocitos, fenómeno que ha estado presente en todos los casos estudiados y que hasta el presente no tiene una explicación adecuada. La fagocitosis de células sanguíneas principalmente eritrocitos es un fenómeno que se observa también en otras condiciones tales como la fiebre, tifoidea y otras histiocitosis que cursan en forma fatal como la variedad llamada Reticulosis Medular Histiocítica caracterizada por la presencia de numerosos histiocitos que fagocitan gran cantidad de eritrocitos y que en forma difusa infiltran la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el hígado (1,5,7,19,24). Lennert (10), considera que la hemofagocitosis se debe a la opsonización de las células sanguíneas por anticuerpos producidos in situ en el ganglio linfático por las células plasmáticas. Estos autoanticuerpos irían dirigidos hacia los receptores específicos de la membrana celular del histiocito con el consecuente aumento en la capacidad fagocítica y estimulación del Sistema Reticuloendotelial. El otro mecanismo propuesto es que la capacidad fagocítica se desarrolla por la estimulación no específica llevada a cabo por algún agente infeccioso que hasta la fecha no ha podido ser aislado. Clínica e histológicamente la HSLM debe de ser diferenciada de otras enfermedades que cursan con proliferación histiocítica dentro de las cuales cabe mencionar a los linfomas malignos que aunque presentan un cuadro histológico algo diferente, clínicamente han sido confundidos y de hecho en algunos de los casos de HSLM el diagnóstico inicial ha sido de linfoma maligno. Las histiocitosis malignas tanto de niños como de adultos presentan en mayor o menor grado el fenómeno de hemofagocitosis, especialmente la variedad conocida como Reticulosis Medular Histiocítica, sin embargo esta difiere de la HSLM en virtud de su curso generalmente fatal e infiltración histiocítica maligna del bazo, hígado, médula ósea acompañada de plaquetopenia y leucopenia (1,18,19). Debido a que los histiocitos que proliferan en la HSLM son bien diferenciados ésta en realidad es una histiocitosis bien diferenciada de acuerdo al esquema presentado por Cline y Golde (5), sin embargo difiere desde un punto de vista clínico de las tres formas bien conocidas de este grupo que son el granuloma eosinofílico, la enfermedad de Letterer-Siwe y la enfermedad de Hand-Schuller-Christian. El compromiso visceral con hepato-esplenomegalia, lesiones cutáneas, infiltración de la médula ósea y lesiones líticas óseas multifocales que se observan en este grupo todavía no se han informado en la HSLM.

Morfológicamente una proliferación de histiocitos bien diferenciados en los senos de los ganglios linfáticos también se observa en los ganglios linfáticos regionales de algunos tumores epiteliales malignos, hecho que ha sido interpretado como factor pronóstico por diversos autores (16).

Etiológicamente todos los estudios encaminados a la demostración de algún agente micótico, bacteriano o viral han dado resultados negativos. La presencia de anticuerpos contra el virus Ebstein-Barr en el suero de uno de los pacientes informados es un hecho que en forma aislada carece de valor, debiendo de evaluarse su frecuencia conforme aparezcan y se estudien nuevos casos de la enfermedad (11). Recientemente se ha postulado que esta enfermedad es la expresión de una respuesta inmune anormal. Desafortunadamente la evaluación del sistema inmune celular en la mayoría de los casos estudiados por Rosai no se llevó a cabo y en dos casos recientes en que las pruebas para evaluar la respuesta inmune celular se efectuaron los resultados fueron contradictorios (3,17). Los diferentes sistemas terapéuticos empleados no han dado resultados satisfactorios habiéndose hecho uso desde agentes quimioterápicos y citostáticos hasta la cobaltoterapia (25,31). En nuestro caso N° 1 la cobaltoterapia no produjo cambios notorios ni reducción en el tamaño de los ganglios linfáticos y parece que la enfermedad se empecina en seguir su curso biológico establecido resistiéndose a ser modificada por los agentes terapéuticos empleados.

RESUMEN

Se informan dos nuevos casos de Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva, uno en un hombre de 25 años de edad que presenta compromiso ganglionar y de las amígdalas palatinas, el otro en una niña de ocho meses de edad con compromiso de los ganglios del cuello. La enfermedad se ha caracterizado por un curso clínico con fiebre, anemia, leucocitosis persistente con neutrofilia, velocidad de eritrosedimentación elevada y en uno de los casos con extrema hiperglobulinemia de hasta 7,6 grs% con hipergamaglobulinemia. La terapéutica a base de antibióticos y cobaltoterapia en uno de los casos no han alterado el curso biológico de esta rara enfermedad. Los casos informados corresponden a los dos primeros observados en Costa Rica. Se hace énfasis en sus aspectos clínicos y de diagnóstico diferencial, así como en sus manifestaciones histopatológicas de esta interesante y rara enfermedad.

SUMMARY

Two new cases of Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy are reported. One is a 25 years old male with involvement of the lymph nodes and palatine tonsils. The other is a 8 months old baby girl with involvement of the cervical lymph nodes. The clinical course of the disease has been characterized by anemia, fever, persistent neutrophil leukocytosis, an increase in the erythrocyte sedimentation rate and high levels of serum globulins up to 7,6 grs%, specially the IgG fraction in one of the patients. The therapeutic trials with antibiotic and cobaltotherapy in one of the cases have no effect in the biological course of this rare disease. The cases reported here are the first two cases observed in Costa Rica. Emphasis is place in the differential diagnosis as well as in the clinical aspects, specially in the histopathologic characterization of this rare and interesting clinico-pathologic entity.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ABELE, D. D., AND GRIFFIN, T. B.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Report of two cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 106: 319, 1972.
- 2.—AZOURY, F. J. AND REED, R. J.
Histiocytosis: Report of an unusual case. *N. Engl. J. Med.* 274:928, 1966.
- 3.—BECROFT, D. M. O., DIX, M. R., GILLMAN, J. C., MCGREGOR, B. J. L., AND SHAW, R. L.
Benign sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: Transient immunological defects in a child with mediastinal involvement. *J. Clin. Path.* 26:463, 1973.
- 4.—CANALE, V. C., AND SMITH, C. A.
Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J. Pediatr.* 70:891, 1967.
- 5.—CLINE, M. J., AND GOLDE, D. W.
A review and Reevaluation of the Histiocytic Disorders. *Amer. J. Med.* 49:55, 1973.
- 6.—DESTOMBES, P.
Adenites avec surcharge lipidique de l'enfant ou de l'adulte jeune observees aux Antilles et au Mali (Quatre observations). *Bull. Soc. Pathol Exot.* 58:1169, 1965.
- 7.—ENGSTROM, P. F., AELING, J. L., AND SURINGA, D. W. R.
Histiocytic Medullary Reticulosis with cutaneous lesions. *Arch Dermatol* 106:369, 1972.
- 8.—FARQUHAR, J. W., MACGREGOR, A. R., AND RICHMOND, J.
Familial Haemophagocytic reticulosis. *Br. Med. J.* 2:1561, 1958.
- 9.—IOACHIM, H. L.
Emperipolesis of lymphoid cells in mixed cultures. *Lab. Invest.* 14:1784, 1965.
- 10.—LENNERT, K., NIEDORD, H. R., BLIMCKE, S., AND HARDMEIER, TH.
Lymphadenitis with massive hemophagocytic sinus histiocytosis. *Virchows. Arch. (Zellpathol).* 10:14, 1972.
- 11.—LOBER, M., RAWLINGS, W., NEWELL, G. R., AND REED, R. J.
Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy. Report of a case associated with elevated E. B. V. antibody titers. *Cancer* 32:421, 1973.
- 12.—MARIE, J., ET AL.
Adenopathies chroniques avec proliferation reticulo-histiocytaire et surcharge lipidique. *Ann. Pediatr. (Paris)* 13:2689, 1966.
- 13.—MARRIAN, V. J., AND SANERKIN, N. G.
Familial histiocytic reticulosis (Familial haemophagocytic reticulosis). *J. Clin. Pathol.* 16:65, 1963.
- 14.—NELSON, P., SANTAMARIA, A., OLSON, R. L., AND NAYAK, N. C.
Generalized lymphohistiocytic infiltration. A familial disease not previously described and different from Letterer-Siwe disease and Chediak-Higashi Syndrome. *Pediatrics* 27:931, 1961.
- 15.—OMENN, G. W.
Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 273:427, 1965.
- 16.—PATT, D. J., BRYNES, R. K., VARDIMAN, J. W., AND COPPLESON, L. W.
Mesocolic lymph node histology as an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon: An immunomorphologic study. *Cancer* 35:1388, 1975.
- 17.—PICKERING, L. K., AND PHELAN, E.
Sinus histiocytosis. *J. Pediatr.* 86:745, 1975.
- 18.—PIÑOL-AGUADE, J., ET AL.
Reticulosis necroticas. Una manifestación de la enfermedad de Scott y Robb-Smith? *Med Cut I. L. A.* 1:15, 1974.
- 19.—Proliferating and Phagocytic Histiocytes : Editorial. *The Lancet.* 2:937, 1974.

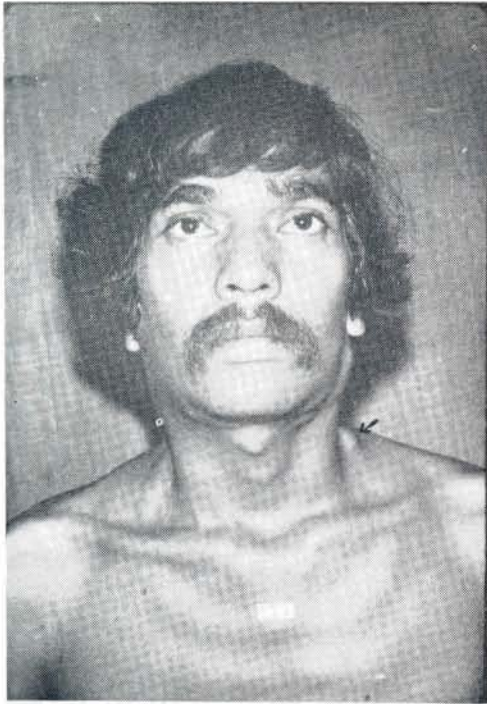


Fig 1

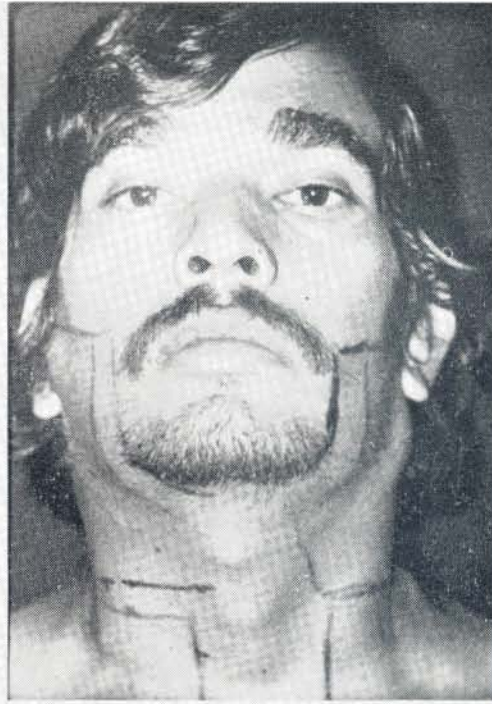


Fig 2



Fig 3

Fig. 4.—Fotografía a bajo poder en el caso N^o 2. Se aprecia un grupo de ganglios linfáticos separados por extensas bandas de tejido fibroso. El parénquima ganglionar muestra numerosos histiocitos. Su parecido con la forma de Esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin es significativo. (Hematoxilina y Eosina 4 X).

Fig. 5.—Histiocitosis Sinusal. Reemplazo parcial y bandas de fibrosis. La arquitectura normal se ha borrado y se aprecian numerosos histiocitos (Hematoxilina y Eosina 10 X).

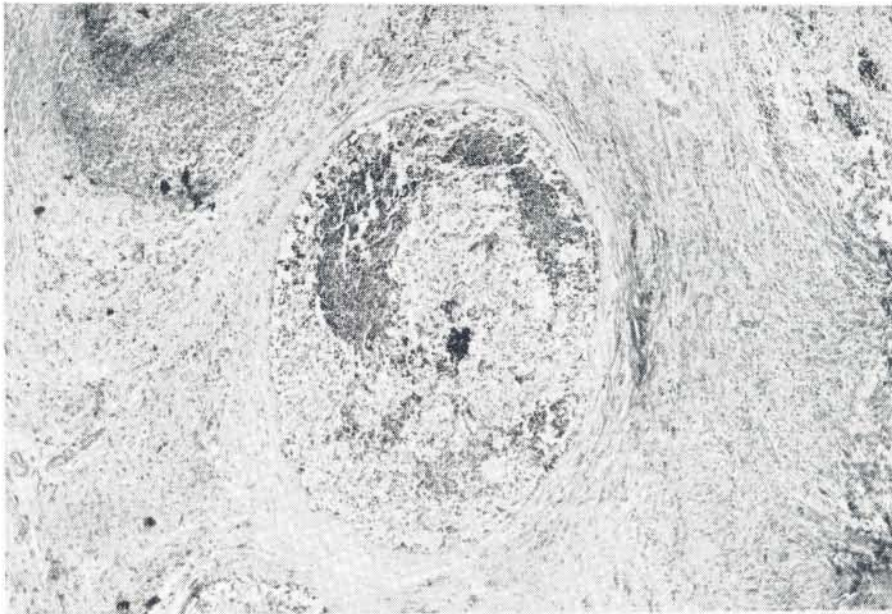


FIG 4

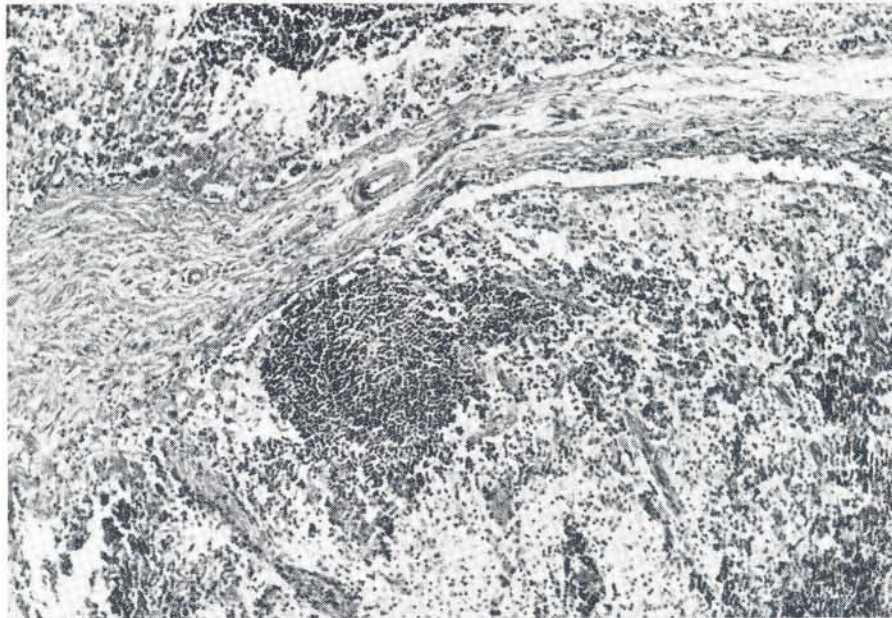


Fig 5.

Fig. 6.—Caso N° 1. Histiocitosis Sinusal con compromiso del tejido linfoide medular y extensa infiltración histiocítica en un ganglio linfatico epitroclear (Hematoxilina y Eosina 10 X).

Fig. 7.—Infiltración por Histiocitos de tipo epitelioides en una amígdala palatina en el Caso N° 1. (Hematoxilina y Eosina 10 X).



FIG 6

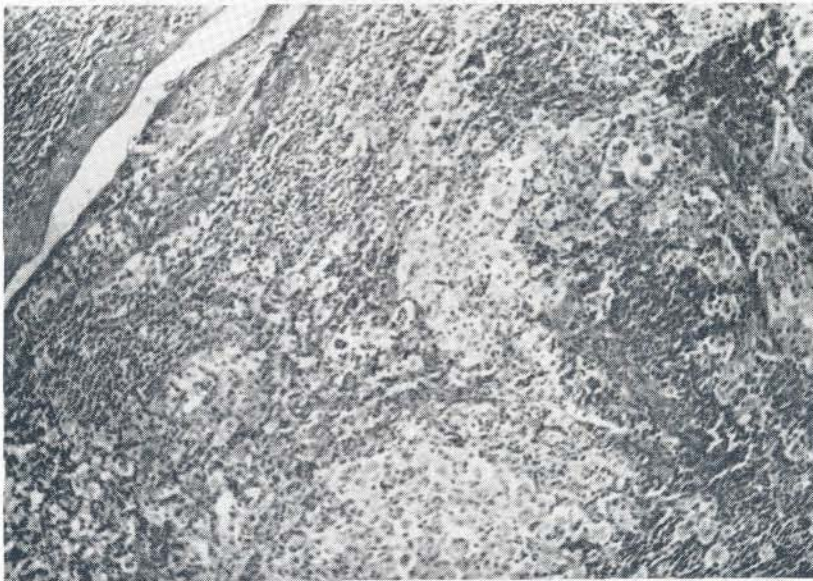


FIG 7.

Fig. 8.—Caso N° 1. Colección de histiocitos de citoplasma espumoso en un ganglio linfático. La flecha señala un histiocito con linfocitosis apreciándose claramente la vacuola fagocítica. (Hematoxilina y Eosina 63 X).

Fig. 9.—Caso N° 1. Hacia el centro se aprecia un histiocito con numerosos linfocitos en el interior del citoplasma que se disponen alrededor del núcleo, formando una célula en "corona". La flecha señala un histiocito con núcleo vesicular y nucleolo prominente. A la derecha el tejido linfoide intersinusoidal se aprecia reemplazado por numerosas células plasmáticas. (Hematoxilina y Eosina 63 X).

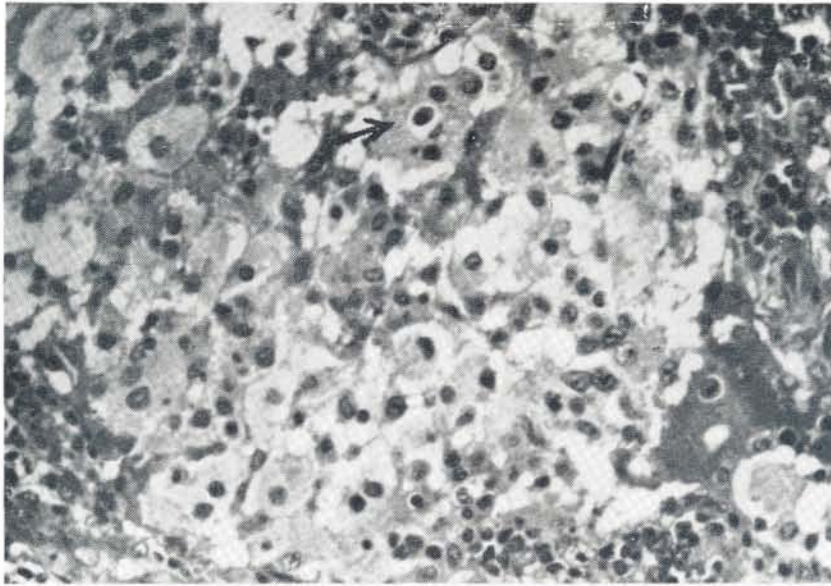


FIG 8

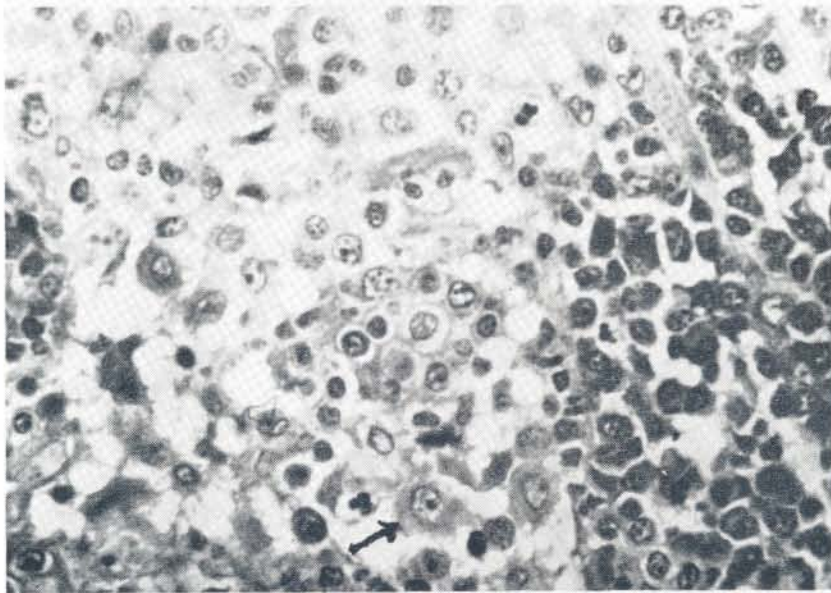


FIG 9.

- 20.—ROSAI, J., AND DORFMAN, R. F.
Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch. Path.* 87:63, 1969.
- 21.—_____,
Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A pseudolymphomatous benign disorder. *Cancer.* 30:1174, 1972.
- 22.—SCOTT, R. B., AND ROBB-SMITH, A. A. T.
Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 2:194, 1939.
- 23.—SILVERBERG, S. G., FRABLE, W. J., AND BROOKS, J. W.
Sinus histiocytosis in non diagnostic scalene lymph node biopsies. *Cancer.* 32:177, 1973.
- 24.—STORY, P., AND HANBURY, W. J.
Morphological changes in *Salmonella typhimurium* infections. *J. Pathol. Bacteriol* 73:443, 1957.
- 25.—VINCENT, T. N., AND MIERCORT, R.
Case 9. Eighteenth Seminar of the Penrose Cancer Hospital, 1967; pp. 246-250.

Fig. 1.—Linfadenopatía Cervical Masiva, Caso N° 1. Paciente de 25 años de edad. La flecha señala un ganglio linfático posterior muy aumentado de tamaño. Fotografía en Abril, 1975.

Fig. 2.—Fotografía en Junio de 1975 al finalizar la cobaltoterapia. Los ganglios linfáticos persisten aumentados de tamaño con escasa respuesta terapéutica.

Fig. 3.—Caso N° 2. Ganglios linfáticos aumentados de tamaño en la región posterior del cuello derecho.