

ENFERMEDAD DE ROSAI Y DORFMAN (HISTIOCITOSIS  
SINUSOIDAL CON LINFADENOPATIA MASIVA):  
ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO, ULTRAESTRUCTURAL  
E INMUNOHISTOLOGICO EN DOS PACIENTES

**Alfonso Avila Mayor\***, **Jorge García Tamayo\*\***, **Arturo Rosas Uribe\*\***  
**Aricruz de Canache\*\***

\* *Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.*

\*\* *Instituto Anatómo-Patológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.*

**RESUMEN**

Se informan los hallazgos clínicopatológicos, ultraestructurales e inmunohistológicos en dos pacientes venezolanos con enfermedad de Rosai y Dorfman o histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva (HSLM). Los pacientes de 6 y 8 años de edad, tuvieron clínica de adenopatías, anemia, eritrosedimentación elevada e hiper gammaglobulinemia. La microscopía de luz mostró marcada dilatación sinusoidal con infiltrado celular polimórfico y numerosos histiocitos con hemofagocitosis y emperipolesis. Ultraestructuralmente se identificaron dos tipos de histiocitos (pequeños y grandes), así como una película electrón densa y amorfa sobre la superficie de los mismos. Con técnicas de inmunoperoxidasa se demostró actividad enzimática para lisozima en los histiocitos sinusoidales de los ganglios con HSLM. Secciones procesadas con antisueros de conejo IgG, IgM, lambda y kappa, mostraron numerosas células plasmáticas, histiocitos y sustancia extracelular en forma de

**red o encaje, con positividad fuerte para IgG y lambda, y actividad débil para IgM y kappa; hallazgos que no han sido previamente informados en la literatura revisada relacionada con la enfermedad. Se analizan los criterios diagnósticos diferenciales, con otras enfermedades reactivas o neoplásicas, que simulan HSLM.**

## **INTRODUCCION**

La enfermedad de Rosai y Dorfman o histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva (HSLM) es una enfermedad benigna de etiología desconocida, que se caracteriza clínicamente por adenopatías, con frecuencia masivas y bilaterales de la región cervical, fiebre, leucocitosis, eritrosedimentación elevada e hipergammaglobulinemia. Histopatológicamente, tanto en ganglios linfáticos como en localizaciones extraganglionares, se observa proliferación de histiocitos sin atipia morfológica, con hemofagocitosis y emperipolesis y abundantes células plasmáticas (9, 11, 13, 18, 27, 28, 29, 31).

La localización extraganglionar, esporádica en los primeros informes de la enfermedad (8, 10, 28, 29), se ha reportado con mayor frecuencia en los últimos años, afectando diferentes tejidos y regiones anatómicas: 16 casos con manifestaciones en oído, nariz y garganta (5); 13 con involucración oftalmológica (6); 10 con afectación cutánea (35), 8 con compromiso neurológico (7) y 10 con lesiones óseas (23, 28). Aisladamente se ha descrito un caso con extensa infiltración del tracto gastrointestinal y médula ósea (20) y mas recientemente, dos casos con diseminación de la enfermedad afectando en uno páncreas, riñones, retroperitoneo, hilios pulmonares y ganglios linfáticos (40); y en el otro, glándula submaxilar, tráquea, órbita, médula espinal, huesos, timo, riñones, corazón, hígado y base del cerebro (2).

El propósito de esta comunicación es informar los hallazgos clínico-patológicos, inmunohistológicos y ultraestructurales de dos pacientes venezolanos con enfermedad de Rosai y Dorfman.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Microscopía de luz**

Biopsias de tres ganglios linfáticos de los dos pacientes con HSLM fueron fijadas en formalina al 10% deshidratadas e incluidas en parafina.

Se practicaron coloraciones de hematoxilina - eosina, tricrómico de Mason, reticulina de Wilder y ácido periódico de Schiff.

### **Inmunoperoxidasa**

Secciones de parafina de 4 a 6 micras de espesor en los dos casos de HSLM y de casos controles, con hiperplasia sinusoidal y linfadenitis dermatopática, fueron calentados en un horno de 60°C durante media hora. Los cortes fueron desparafinados en xilol y etanol a 100 y 95% respectivamente. La actividad endógena de la peroxidasa fué bloqueada incubando las secciones durante veinte minutos en una solución de metanol-peróxido de hidrógeno (1: 4, vol/vol.). Los cortes fueron lavados en agua destilada e incubados por 15 minutos en suero normal de cerdo para eliminar la tinción de fondo. Las láminas fueron colocadas en disco de Petri a temperatura ambiental y cubiertas con antisuero de conejo contra IgG, IgM, Kappa, lambda y lisozima (muramidasa), durante 30 minutos a diluciones de 1:250 y 1:500. Una solución amortiguadora (buffer) (Tris) salina-Tris (hidroximetil) aminometano, fue usada de control. Las secciones fueron lavadas de nuevo con Tris salina y cubiertas con 6 mgs de 3.3 diaminobenzidina tetrahidrocloruro diluído en 10 cc de Tris salina, conteniendo 3 gotas de peróxido de hidrógeno al 3%. Después de incubar por 4 minutos las secciones se pasaron por agua destilada y se contratiñeron con hematoxilina.

### **Microscopía electrónica**

En el primer caso de HSLM, la biopsia fué fijada en formalina al 10% y en el segundo en glutaraldehído al 2%. Las muestras fueron post-fijadas en tetraóxido de osmio, deshidratadas en acetona e incluídas en araldita. Secciones de 1 micra de grosor fueron teñidas con azul de toluidina y examinadas con un microscopio de luz. Los cortes finos se hicieron en un ultramicrotomo equipado con cuchilla de diamante y se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo.

### **Reporte de casos:**

Caso 1: Una niña de 6 años de edad fué admitida al hospital con linfadenopatías cervicales, axilares e inguinales de varios meses de evolución. Había una historia previa de otitis desde el primer mes de edad y amigdalectomía a la edad de 4 años. En el momento de la admisión, la paciente tenía otorrea y obstrucción nasal, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales, y un ganglio parotídeo izquierdo de 6 cms; también se notaron adenopatías axilares e inguinales. El exámen hematológico mostró eosinofilia (6%) y discreta anemia (11.53 g%). El estudio radio-

lógico del tórax mostró ensanchamiento del mediastino superior. Se practicaron biopsias del ganglio linfático cervical más grande y de uno inguinal.

Caso 2: Niño de 8 años de edad, con historia de adenopatía cervico-lateral durante dos años. Un año antes de su ingreso hospitalario, una biopsia de ganglio linfático practicada en otra institución, fué informada como "Linfadenitis con hiperplasia y moderada reacción histiocítica". El examen clínico mostró ganglios linfáticos cervicales y axilares móviles y aumentados de tamaño. Había anemia hipocrómica y microcítica (10.3 g%) eosinofilia (95) y proteínas totales de (8.3 g%), con aumento de la gammaglobulina (40). Se practicó biopsia de ganglio linfático cervical.

## RESULTADOS

### Microscopía de luz

La arquitectura de los ganglios linfáticos en ambos casos, estaba alterada por una marcada dilatación sinusoidal con proliferación celular polimórfica que incluía numerosos histiocitos reactivos, células plasmáticas y colecciones de eosinófilos. El parénquima intersinusoidal comprimido era poco aparente, mostraba folículos linfoides con centros germinales activos, numerosas células plasmáticas y escasos histiocitos pequeños (Fig. 1). La cápsula se observó engrosada. Los histiocitos sinusoidales eran de diferentes tamaños, unos mostraban abundante citoplasma eosinofílico granular o espumoso y uno o varios núcleos redondos u ovales con nucleolo ocasio-

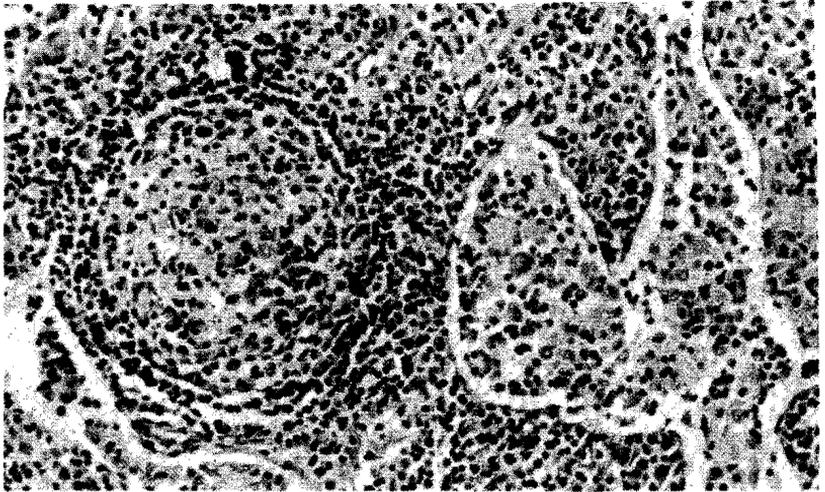


Fig. 1.—

nalmente prominente (Fig. 2). Había frecuente hemofagocitosis con linfocitos, células plasmáticas, escasos eritrocitos y polimorfonucleares; los linfocitos y células plasmáticas, estaban morfológicamente bien conservados y con frecuencia localizados dentro de un espacio vacuolar (Fig. 3). Otros histiocitos eran mas pequeños y con un citoplasma acidofílico. La mayoría de los histiocitos sinusoidales mostraban una capa amorfa eosinofílica

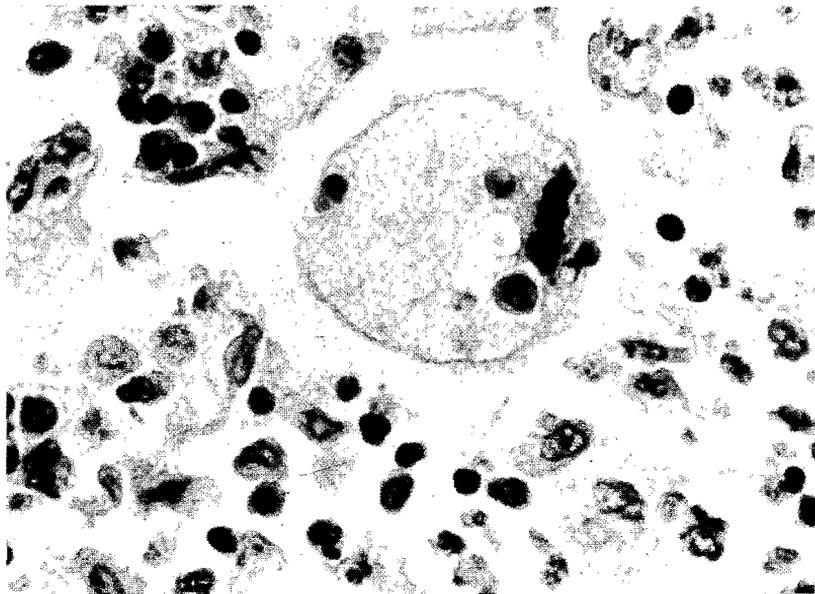


Fig. 2.—

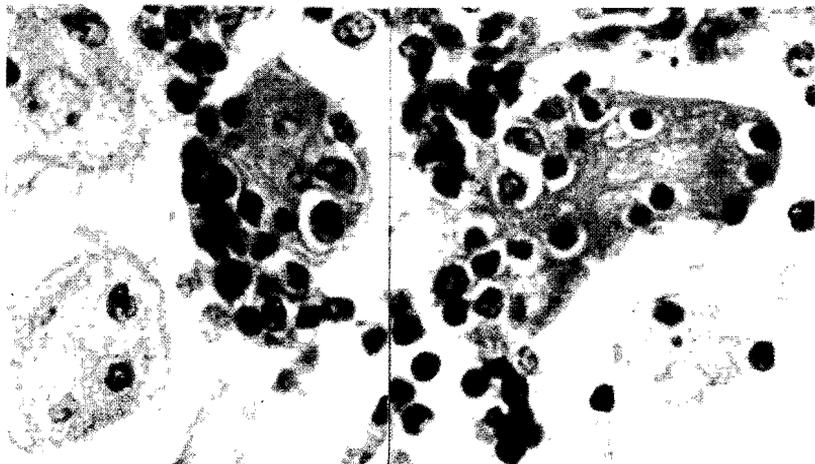


Fig. 3.—

sobre la superficie celular (Fig. 4) con escasos linfocitos satélites adheridos (peripolexis).

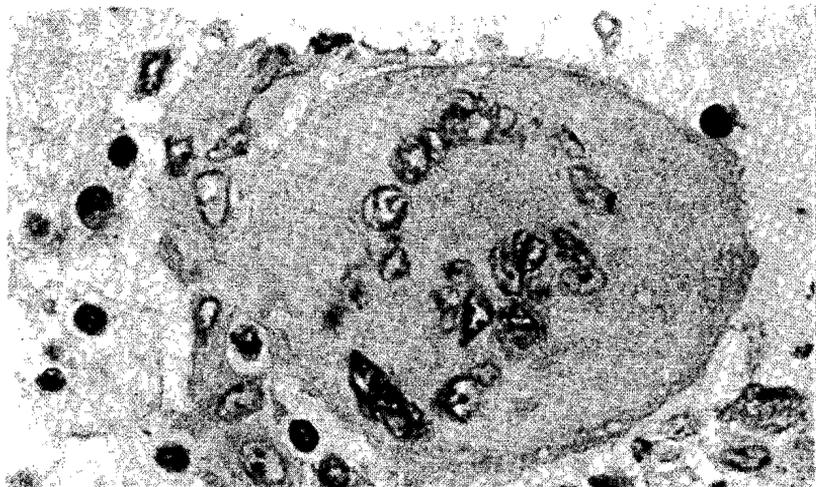


Fig. 4.—

### Inmunoperoxidasa

Las secciones tratadas con antisuero de conejo contra lisozima (mura-midasa) mostraron, en uno de los casos de HSLM, intensa actividad enzimática en los histiocitos intrasinusoidales grandes, con o sin hemofagocitosis (Figs. 5 y 6) y escasas células positivas en el parénquima intersinusoidal. Los cortes del segundo caso, revelaron una actividad enzimática débil. Las secciones procesadas con antisuero de conejo contra IgG, IgM, lambda y kappa mostraron en el caso con abundante actividad de lisozima, numerosas células plasmáticas, histiocitos intrasinusoidales y la capa extracelular en forma de red o encaje, con intensa positividad para IgG, lambda, y una actividad débil de IgM y kappa (Figs. 7 y 8). En el otro caso de HSLM, se observó una escasa positividad a las diferentes inmunoglobulinas, de distribución similar al primer caso. Los ganglios linfáticos con hiperplasia sinusoidal y linfadenitis dermatopática mostraron actividad enzimática para lisozima en histiocitos sinusoidales e intraparenquimatosos.

### Microscopia electrónica

La ultraestructura correspondió con el aspecto observado en el microscopio de luz, los cordones medulares mostraron abundantes plasmocitos (Fig. 9), algunos histiocitos pequeños (tipo I de Lennert<sup>(12)</sup> y colbs, y Sánchez<sup>(30)</sup> y colbs), con núcleo electrón denso, gran nucleolo y va-

cuolas citoplasmáticas con estructuras membranosas densas, concéntricas o irregulares (Fig. 10). En la periferia de estas células, los procesos cito-

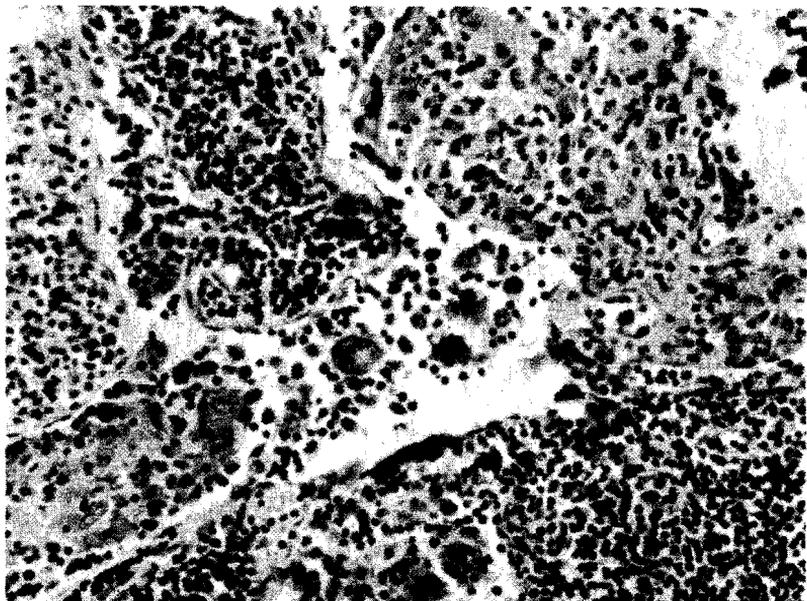


Fig. 5.—

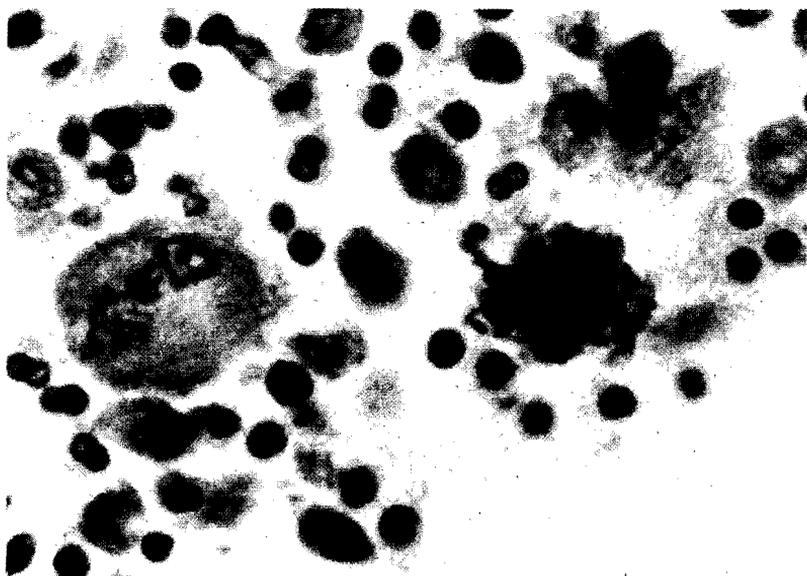


Fig. 6.—

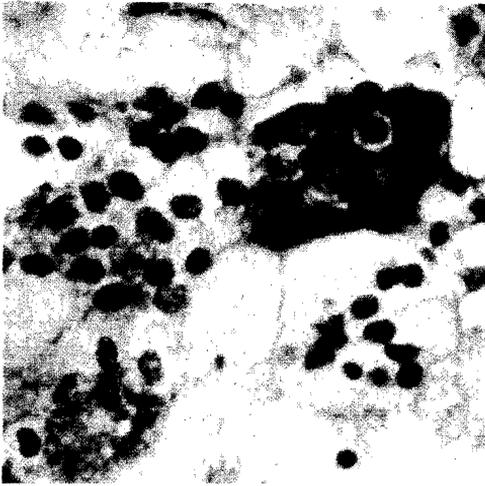


Fig. 7.—



Fig. 8.—

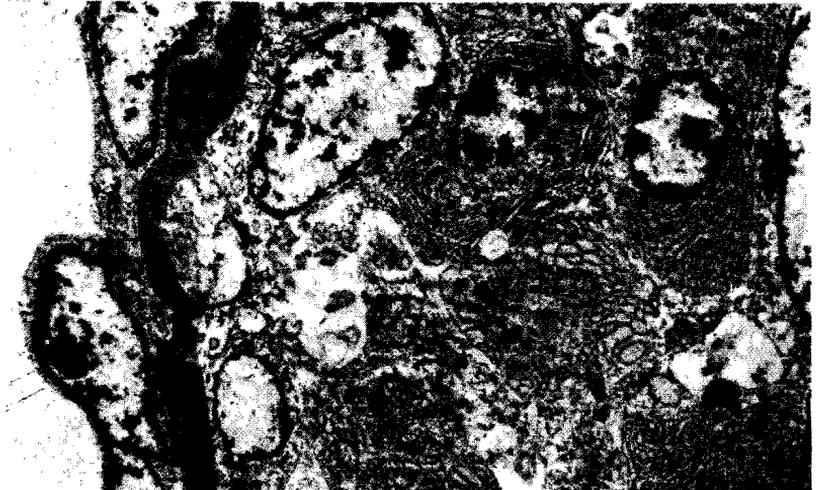


Fig. 9.—

plasmáticos y el material electrón denso se adherían a los linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas (Fig. 11). Los sinusoides distendidos mostraron histiocitos grandes (tipo II de Lennert y Sánchez), y numerosas células hemáticas (principalmente linfocitos) en el citoplasma (Fig. 12). También se observaron numerosos procesos citoplasmáticos periféricos rodeando linfocitos, vacuolas lipídicas, cuerpos densos redondos o alargados con apariencia de lisosomas (Fig. 13) y una película electrón densa amorfa sobre la superficie de los histiocitos (Fig. 14). No se identificaron

bacterias, partículas virales o gránulos de Langerhans en el material examinado.

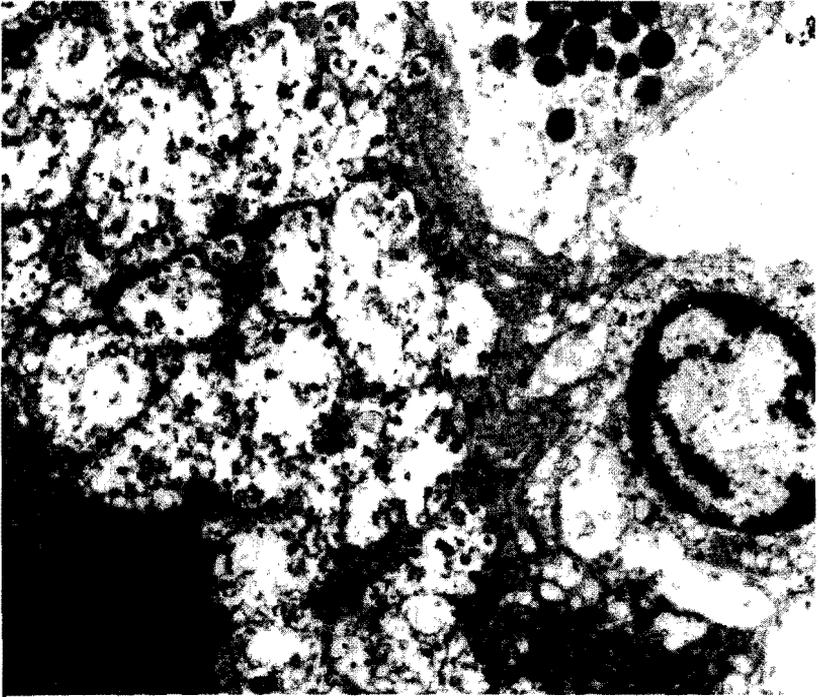


Fig. 10.—

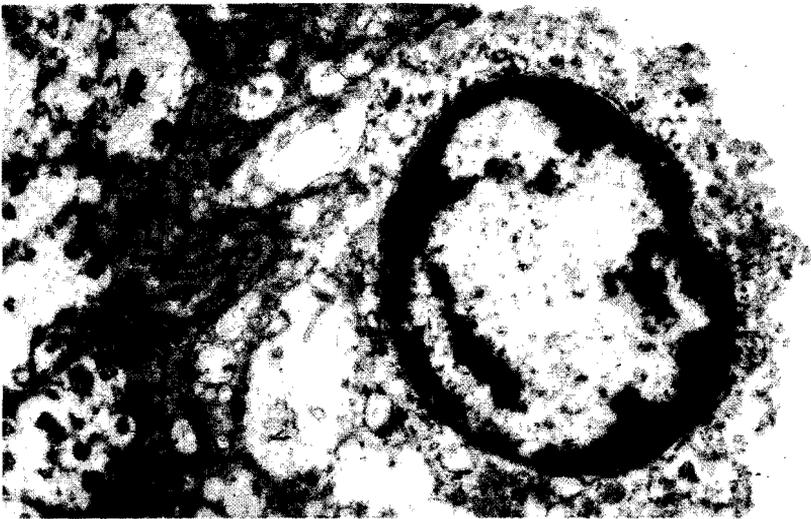


Fig. 11.—

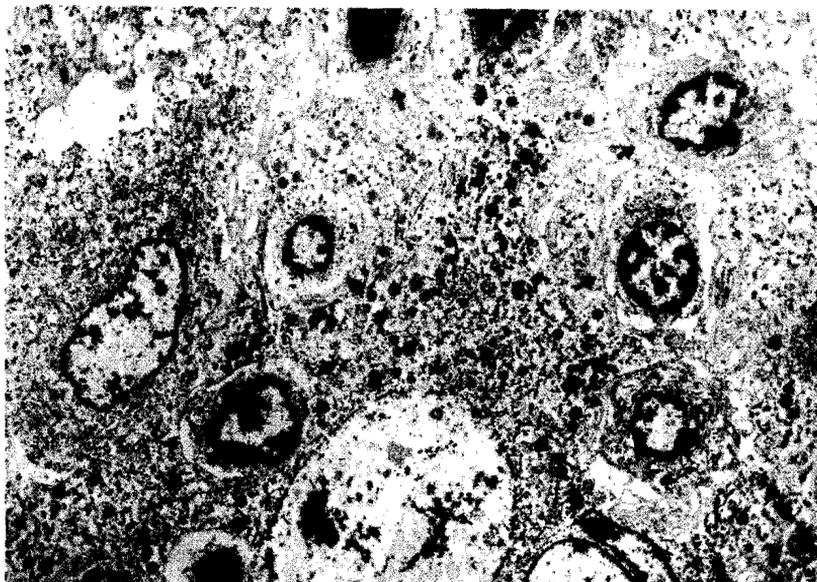


Fig. 12.—

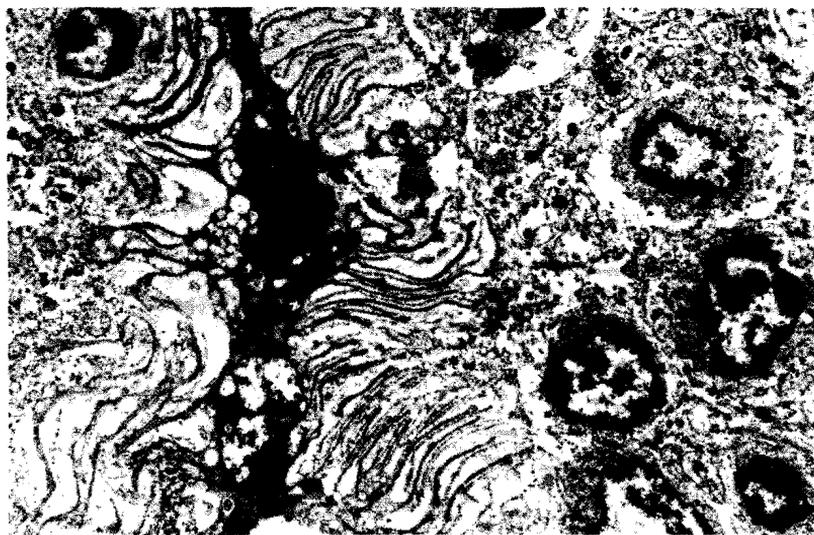


Fig. 13.—

## DISCUSION

La enfermedad de Rosai y Dorfman es considerada una afección benigna, ganglionar y/o extraganglionar, de curso clínico frecuentemente

prolongado y con remisión completa sin tratamiento en la mayoría de los pacientes (11, 27, 28, 29, 31). Sin embargo, la localización extraganglionar, descrita en aproximadamente el 28% de los casos, en ocasiones se acompaña de un curso más agresivo que las localizaciones ganglionares puras (2, 40). La patología de la enfermedad observada en nuestros casos, se caracteriza por la presencia de numerosos histiocitos de apariencia morfológica benigna, que muestran abundante citoplasma y hemofagocitosis predominantemente de linfocitos; estos hallazgos son característicos pero no patognomónicos de la HSLM, ya que también pueden ser observados en ganglios linfáticos afectados por otros procesos benignos y malignos de diversa naturaleza (12, 28, 29). Las características ultraestructurales que describimos en nuestros casos de enfermedad de Rosai y Dorfman han sido reportadas por diferentes investigadores, enfatizando el polimorfismo celular y la presencia de dos variedades de histiocitos, pequeños o tipo I, localizados en los cordones medulares y grandes o tipo II, situados en el interior de los sinusoides. En la mayoría de los casos se han observado formas de transición entre ambos tipos. Los histiocitos tipo II se dividen en dos grupos; unos alcanzan 50 micras de diámetro, con nucleolo prominente y frecuente hemofagocitosis y otros más pequeños de 30 micras, muestran cuerpos residuales y procesos citoplasmáticos alargados, finos e interdigitantes (12, 16, 18, 30, 33).

Las técnicas de inmunoperoxidasa, popularizadas dramáticamente en años anteriores, han mostrado utilidad en la identificación de diferentes

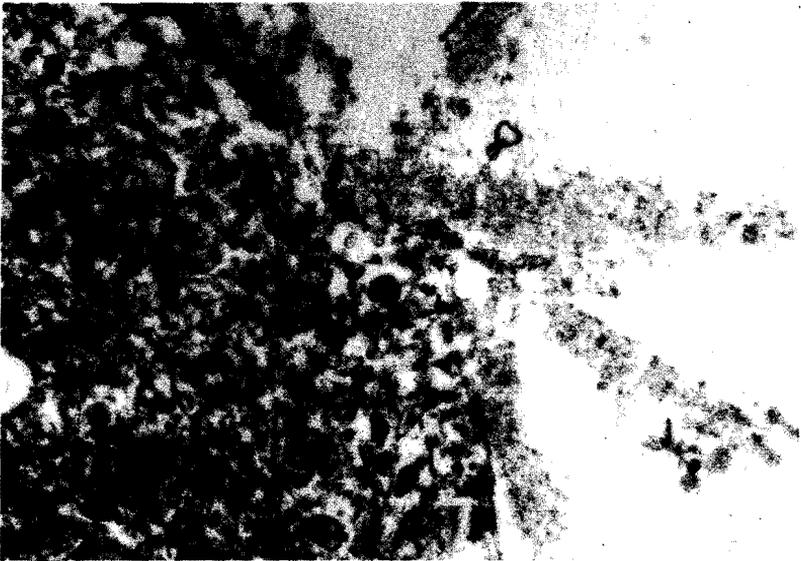


Fig. 14.—

células y en el diagnóstico diferencial de numerosas enfermedades neoplásicas incluyendo las hematopoyéticas (1, 3, 4, 14, 15, 22, 24, 37). La muramidasa es una enzima intracelular considerada marcadora de células de la serie monocítica-histiocítica, aún cuando también se observa en células mieloides y en algunos líquidos corporales como lágrimas, saliva, leche y suero (14, 22, 24, 37). En nuestros casos de HSLM, los histiocitos intrasinusoidales en los ganglios linfáticos mostraron abundante actividad enzimática intracitoplasmática similar a la encontrada por varios investigadores en los histiocitos de ganglios linfáticos reactivos en toxoplasmosis, tuberculosis sarcoidosis y varios procesos granulomatosos (3, 41). Nosotros identificamos actividad positiva en histiocitos intrasinusoidales y parenquimatosos de los ganglios linfáticos con hiperplasia sinusoidal y linfadenitis dermatopática. La lisozima también se ha encontrado positiva en histiocitos morfológicamente reactivos en algunos casos de linfomas de células grandes (19). En histiocitosis maligna, las formas más diferenciadas o con atipias mínimas, muestran una reacción moderada o acentuada; en cambio en los casos con atipias marcadas y eritrofagocitosis ocasional, no se identifica actividad enzimática (4, 15). En lesiones cutáneas que pueden simular HSLM la positividad a la muramidasa con inmunoperoxidasa, ha confirmado la naturaleza histiocítica del xantogranuloma juvenil y la reticulosis multicéntrica (3). En la enfermedad de Hodgkin se ha sugerido que la variación de la actividad enzimática en el componente histiocitario podría estar relacionada con el curso clínico de la enfermedad y ser un elemento importante en la resistencia del huésped a la neoplasia (24). La presencia de lisozima y diferentes clases y tipos de inmunoglobulinas en los histiocitos intrasinusoidales y parenquimatosos, así como la positividad extracelular en forma de red o encaje en los ganglios linfáticos con HSLM en nuestros casos, no ha sido previamente informada en la literatura revisada. En cambio la identificación de inmunoglobulinas en algunos plasmocitos distribuidos irregularmente en los ganglios linfáticos es similar a la observada previamente en ganglios linfáticos reactivos (3, 41). Las inmunoglobulinas extracelulares probablemente estén relacionadas con la opsonización de células sanguíneas, considerada como uno de los factores importantes en el proceso de la emperipolesis de la HSLM (11, 12, 28, 29). La posible función de las células plasmáticas como productoras de autoanticuerpos, dirigidos contra receptores de la superficie celular en los histiocitos, también ha sido propuesta como causa de la emperipolesis (33). Nuestros hallazgos están acordes con una producción aumentada de inmunoglobulinas por los plasmocitos medulares, y con la importancia de las mismas en relación con la actividad hemofagocítica de los histiocitos, sin embargo muchos aspectos de este fenómeno quedan aún por ser aclarados. La presencia de inmunoglobulinas en el citoplasma de los histiocitos sinusoidales en nuestros casos de HSLM, probablemente sea secundaria a fagocitosis o absorción pasiva, como ha sido sugerida en casos de histio-

citosis maligna con inmunoglobulinas en el citoplasma de los histiocitos neoplásicos (4).

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Rosai y Dorfman debemos considerar varias enfermedades: La **Histiocitosis X** con sus tres variedades (crónica o enfermedad de Hand-Schüller-Christian, aguda o enfermedad de Letterer Siwe, y localizada o granuloma eosinofílico). En esta enfermedad la proliferación histiocítica es morfológicamente benigna, con núcleos vesiculosos irregulares, abundante citoplasma anfófilo con eritrofagocitosis ocasional y ausencia de plasmocitosis y emperipolesis (17, 28, 29). El microscopio electrónico de transmisión muestra, en la mayoría de los casos, estructuras citoplasmáticas trilaminares, conocidas como gránulos de Birbeck o Langerhans (32, 36). La **Histiocitosis eritrofagocítica familiar** es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, que afecta a infantes en los tres primeros meses de la vida. Se caracteriza por anemia, pancitopenia progresiva, hepato-esplenomegalia, manifestaciones neurológicas prominentes y curso clínico rápidamente fatal. Patológicamente la proliferación histiocitaria es morfológicamente benigna y muestra eritrofagocitosis (21, 26). La gran dilatación sinusoidal, emperipolesis, plasmocitosis y fibrosis capsular de los ganglios linfáticos característicos de la HSLM, no están presentes. La **Histiocitosis maligna o Reticulosis Medular Histiocitaria**, se observa en cualquier edad y sexo. Se caracteriza clínicamente por fiebre, anemia, pancitopenia, adenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia y sobrevive por lo general menor de un año. Histológicamente muestra una proliferación sistémica e invasiva de histiocitos morfológicamente atípicos, con eritrofagocitosis y plasmocitosis frecuentes (39). Inmunohistoquímicamente los histiocitos neoplásicos revelan actividad variable a la muramidasa (4, 15). El **Síndrome Hemofagocítico asociado a virus**, afecta pacientes de cualquier edad y sexo, principalmente aquellos con inmunosupresión post-transplante renal. La mayoría de los casos presenta infección viral activa, con frecuencia herpética, caracterizada por fiebre, microadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia, pancitopenia, infiltrados pulmonares, lesiones cutáneas. Histológicamente la hemofagocitosis es preferentemente de eritrocitos y plaquetas (25). La **Histiocitosis por almacenamiento**, muestra depósitos de lípidos anormales, carbohidratos y mucopolisacáridos, los cuales no están presentes en la HSLM (27, 28, 29). La **Histiocitosis Sinusoidal Reactiva**, por lo general es clínicamente asintomática e histológicamente no muestra hemofagocitosis y/o emperipolesis; ocurre en diferentes grupos ganglionares y con frecuencia está asociada a neoplasias localizadas en regiones adyacentes (27, 28). Los **Linfomas**, especialmente la enfermedad de Hodgkin con abundantes histiocitos (predominio linfocitario), y el linfoma de células grandes ("Histiocítico") con patrón sinusoidal (19) deben también considerarse en el diagnóstico diferencial, sin embargo las caracterís-

ticas, clínicas, histológicas, ultraestructurales e inmunohistológicas son diferentes a la HSLM. La **Enfermedad de Tangier**, El **Xantogranuloma** y **Lepra juvenil**, pueden confundirse con la HSLM cuando ésta tiene manifestaciones cutáneas (3); la clínica y la ausencia de hematofagocitosis y plasmocitosis en las biopsias de estas enfermedades permiten hacer el diagnóstico.

Los intentos de demostrar un agente etiológico en la Enfermedad de Rosai y Dorfman, empleando la microscopía de luz y la electrónica, cultivos y otros métodos de laboratorio, han sido hasta el momento infructuosos (9, 11, 12, 18, 28). Se han relacionado las características clínicas y patológicas de la enfermedad con anomalías en la respuesta inmune, aún cuando no se han demostrado deficiencias inmunológicas de la función leucocitaria, ni probado que las alteraciones de los mecanismos inmunológicos celulares sean la causa o consecuencia de la proliferación histiocítica.

#### Agradecimientos

Agradecemos a la Sra. Saúdy de García su colaboración en los estudios inmunohistológicos, al Sr. Abilio Briceño su ayuda técnica y fotográfica y a la Sra. Elizabeth de Briceño su asistencia secretarial.

#### ABSTRACT

**Rosai-Dorfman's disease. (sinusoidal histiocytosis with massive lymphadenopathy SHML) A clinico-pathologic, ultrastructural and immunohistologic study in 2 patients.** Avila M.A. (Cátedra de Anatomía-Patológica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo 4001-A, Venezuela). *Invest Clín* 23(4): 249-266, 1982.— The clinicopathologic, ultrastructural and immunohistologic findings in two Venezuelan patients with Rosai and Dorfman's disease, or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML), are reported. The patients, of 6 and 8 years of age, presented clinically with lymphadenopathy, anemia, elevated eritrosedimentation and hypergammaglobulinemia. Light microscopy showed marked sinusoidal dilatation with a polymorphic cellular infiltrate and numerous histiocytes with hemophagocytosis and emperipolesis. Ultrastructurally two types of histiocytes (small and large), as well as an electron dense fuzzy coat around their surfaces, were demonstrated. Immuno-Peroxidase technics showed positive lysozyme activity in the sinusoidal histiocytes of the lymph nodes with SHML. Sections stained with rabbit's antisera for IgG, IgM, lambda and kappa; revealed numerous plasma cells, histiocytes and an extracellular fuzzy coat, with

strong enzymatic activity for IgG and lambda and a weak one for IgM and kappa. These findings have not been reported previously in the reviewed literature of the disease. The criteria for the differential diagnosis of reactive or neoplastic diseases, which can simulate SHML, are reviewed.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BANKS PM: Diagnostic Applications of an Immunoperoxidase method in Hematopathology. *J Histochem Cytochem* 27: 1192-1194, 1979.
- 2- BUCHINO JJ, BYRD RP, KMETZ DR: Disseminated sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, its pathologic aspects. *Arch Pathol Lab Med* 106: 13-16, 1982.
- 3- BURGDORF WHC, DURAY P, ROSAI J: Immunohistochemical Identification of Lysozyme in cutaneous lesions of alleged Histiocytic Nature. *Am J Clin Pathol* 75: 162-167, 1981.
- 4- CARBONE A, MICHEAU C, CAILLAUD JM, CARLU C: A cytochemical and immunohistochemical approach to malignant histiocytosis. *Cancer* 47: 2862-2871, 1981.
- 5- FOUCAR E, ROSAI J, DORFMAN RF: Histiocytosis with massive Lymphadenopathy: Ear, Nose and Throat manifestations. *Arch Otolaryngol* 104: 687-693, 1978.
- 6- FOUCAR E, ROSAI J, DORFMAN RF: The Ophthalmologic manifestations of Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy. *Am J Ophthalmol* 87: 354-367, 1979.
- 7- FOUCAR E, ROSAI J, DORFMAN RF, BRYNES R: The neurologic manifestations of Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy. *Neurol* 32: 365-371, 1982.
- 8- HAAS RJ, HELIG MSE, PRECHTEL K: Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy and paraparesis: Remission with chemotherapy. A case report. *Cancer* 42: 77-80, 1978.
- 9- KARPAS A, WORMAN C, ARNO J, NAGINGTON J: Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy: Virological, Immunological and Morphological Studies. *Br J Hematol* 45: 195-200, 1980.
- 10- KESSLER E, SRULIJES C, TOLEDO E, SHALIT M: Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy and spinal epidural involvement. A case report and review of the literature. *Cancer* 38: 1614-1618, 1976.

- 11- LAMPERT F, LENNERT K: Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. Fifteen new cases. *Cancer* 37: 783-789, 1976.
- 12- LENNERT K, NIEDORF R, BLUMCKE S: Lymphadenitis with massive Hemophagocytic Sinus Histiocytosis. *Virch Arch (B Cell Path)* 10: 14-29, 1972.
- 13- LOBER M, RAWLINGS W, NEWELL GR, REED RJ: Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. Report of case associated with elevated EBV antibody-titers. *Cancer* 32: 421-425, 1973.
- 14- MASON DY, TAYLOR CR: The distribution of muramidase (Lysozyme) in human tissues. *J Clin Pathol* 28: 124-132, 1975.
- 15- MENDELSON G, EGGLESTON JC, MANN RB: Relationship of lysozyme (Muramidase) to Histiocytic differentiation in malignant Histiocytosis. An immunohistochemical. *Cancer* 45: 273-279, 1980.
- 16- MEUGE C, MASCAREL A, DE COQUET M, MALEMBIC C, TROJANI M: Histiocytose senuale Hemophagocitaire avec Lymphadenopathie Pseudo-lymphomateuse. 2 Nouveaux cas Avec observation ultrastructurale. *Arch Ant Cytol Path* 26: 13-18, 1978.
- 17- MOTOI M, HELBRON D, KAISERLING E, LENNERT K: Eosinophilic granuloma of lymph nodes a variant of histiocytosis X. *Histopathol* 4: 585-606, 1980.
- 18- OLIVA H, ROSAI J, RIVAS C, ABAD JA: Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva; estudio óptico ultraestructural e inmunocitoquímico, con estimulación antigénica. *Morf Norm Pathol (B)* 2: 609-620, 1978.
- 19- OSBORNE BM, BUTLER JS, MACKAY B: Sinusoidal Large Cell ("Histiocytic") Lymphoma. *Cancer* 46: 2484-2491, 1980.
- 20- OSBORNE BM, HAGEMEISTER FB, BUTLER JJ: Extranodal gastrointestinal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, clinically presenting as a malignant tumor. *Am J Surg Pathol* 5: 603-611, 1981.
- 21- PERRY MC, HARRISON EG, BURGER EO, GILCHRIST GS: Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Report of two cases and clinicopathologic review. *Cancer* 38: 209-218, 1976.
- 22- PINKUS GS, SAID JW: Profile of intracytoplasmic lysozyme in normal tissues, myeloproliferative disorders hairy cell leukemia and other pathologic processes. An immunoperoxidase study of paraffin sections and Smears. *Am J Pathol* 89: 351-366, 1977.

- 23- RAMOS CV: Widespread bone involvement in sinus histiocytosis. Arch Pathol Lab Med 100: 606-608, 1976.
- 24- REE HJ, SONG JY, LEONE LA: Occurrence and Patterns of Muremidase containing cells in Hodgkin's disease, non Hodgkin's Lymphomas and Reactive Hyperplasia. Human Pathol 12: 49-59, 1981.
- 25- RISDALL RJ, McKENNA RW, NESBIT ME: Virus associates hemophagocytic Syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 44: 993-1002, 1979.
- 26- RODRIGUEZ FERNANDEZ JM, CEPDEVILA PUERTA A, GUTIERREZ BALBIS C, FORTEZA VILA J: Linfocitosis Eritrofagocitaria. Aportaciones a la Patogénesis de esta enfermedad. Sangre 25: 83-97, 1980.
- 27- ROSAI J, DORFMAN RF: Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy. A newly Recognized Benign Clinico pathological Entity. Arch Path 87: 63-70, 1969.
- 28- ROSAI J, DORFMAN RF: Sinus Histiocytosis with massive Lymphadenopathy: A Pseudolymphomatous Benign Disorder. Analysis of 34 cases. Cancer 5: 1174-1188, 1972.
- 29- ROSAS URIBE A, LOPEZ LA, DELGADO C, PALACIOS A: Histiocitosis Sinusoidal con Linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai y Dorfman). Informe acerca del primer paciente venezolano. Arch Venez Puer Pediat 42: 73-83, 1979.
- 30- SANCHEZ R, SIBLEY RK, ROSAI J: The electron microscopic features of sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. A study of 11 cases. Ultrastr Pathol 2: 101-109, 1981.
- 31- SEGURA JJF, VARGAS GC, VARGAS GS: Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Informe de los dos primeros casos observados en Costa Rica. Acta Med Cost 19: 159-175, 1976.
- 32- SHAMOTO M, KAPLAN C, KATOH AK: Langerhans cell granules in human hyperplastic lymph nodes. Arch Pathol 92: 46-52, 1972.
- 33- SHERWING RP, RICHTERS A: Pathobiology of Lymphocytes Interactions. Hematologic and Lymphoid Pathology Decennial 1966-1975. Sheldon C. Sommers. Ed. Appleton. Century-Crofts New York, pp 165-192, 1975.
- 34- SINCLAIR SMIT CC, KAHN LB, UYS CJ: Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. Report of two additional cases with ultrastructural observations. S Afr Med J 48: 451-454, 1974.

- 35- THAWERANI H, SANCHEZ RL, ROSAI J, DORFMAN RF: The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Derm* 114: 191-197, 1978.
  - 36- VERNON ME, FOUNTAIN L, KREBS HM: Birbeck Granules (Langerhan's cell granules) in human lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 60: 771-779, 1973.
  - 37- VERNON SE, LEWING KJ: Immunoperoxidase and immunofluorescence in lymph node biopsies. A comparative study. *Am J Surg Pathol* 4: 357-363, 1980.
  - 38- WALKER PD, ROSAI J, DORFMAN RF: The osseous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Clin Pathol* 75: 131-139, 1981.
  - 39- WARNKE RA, KIM H, DORFMAN RF: Malignant histiocytosis (Histiocytic medullary reticulosis). I. Clinicopathologic study of 29 cases. *Cancer* 35: 215-230, 1975.
  - 40- WRIGHT DH, RICHARDS DB: Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case with widespread nodal and extranodal dissemination. *Histopathol* 5: 697-709, 1981.
  - 41- YAMASHITA K, IWAMOTO T, TIJIMA S: Immunohistochemical observation of lysozyme in macrophages and giant cells in human granulomas. *Acta Path Japon* 28: 689-695, 1978.
-