

11227
29.40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado
Hospital General 1o. de Octubre
Reticulosis Medular Histiocitaria

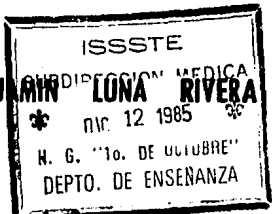
*Nº 80
Luna Rivera
Dr. M. S. Pineda*

Su Dificultad Diagnóstica y su Diferenciación del Síndrome Hemafagocítico

T E S I S

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

DR. BENJAMIN LUNA RIVERA



Director: de Tesis: Dr. Salvador Ibarra Montañez

Profesor Titular del Curso: Dr. Oscar Saita Kambo



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1.-	INTRODUCCION	1
2.-	ANTECEDENTES	2
3.-	MATERIAL Y METODO	10
	- CASO CLÍNICO	11
	- RESULTADOS DE AUTOPSIA	22
4.-	DISCUSION	24
	- TRASTORNOS HISTIOCITARIOS	24
	- RETICULOSIS MEDULAR HISTIOCITARIA	29
	- SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO	43
5.-	CONCLUSION	47
6.-	BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUCCION.

Este trabajo es presentado con el objetivo de difundir el conocimiento de la reticulosis medular histiocitaria, una enfermedad poco frecuente en el mundo. Planteando por medio de un caso clínico sus manifestaciones, tanto subjetivas como objetivas, estas últimas expresadas en resultado de la exploración física, laboratorio, gabinete y autopsia.

En los antecedentes se plantea en términos generales el sistema celular involucrado en la enfermedad, y diversos cuadros donde se muestran trastornos comunes a ésta.

Posteriormente se hace una revisión completa en la literatura de la reticulosis medular histiocitaria y el síndrome hemofagocítico reactivo, por la similitud que existe entre estas dos y sus dificultades diagnósticas.

Para finalmente hacer una comparación entre la revisión expuesta y caso clínico presentado.

ANTECEDENTES

Los estudios modernos de fagocitos en mamíferos comenzaron con Metchnikoff en el siglo XIX, ya que identifica a los macrófagos (histiocitos) y micrófagos (polinucleares), como los responsables de la defensa anti-infecciosa, englobando a estas células con el nombre de sistema macrofágico.

En 1924, Aschoff y Kiyona propusieron el término de sistema retículo-endotelial para designar el conjunto de células que tienen un origen común y comparten una serie de propiedades, fundamentalmente la de fagocitar. Y en 1969 Van Furth lo designa como sistema mononuclear fagocítico. (37, 25).

Tanto los macrófagos, células endoteliales y fibroblastos están estructuralmente asociados con el sistema retículo-endotelial, pero los macrófagos derivan de los precursores hematopoyéticos de la médula ósea, mientras que las células endoteliales y los fibroblastos son células derivadas del endodermo y mesénquima respectivamente (11). Al igual que las células dendríticas de los centros germinales linfoides (37).

Diversos conocimientos actuales han llevado al concepto de sistemas monocítico-macrófago. Constituido por promonocitos de la médula ósea, monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares (37).

Los fagocitos mononucleares constituyen una familia de células que se originan en la médula ósea, circulan en la sangre y forman poblaciones transitorias y residentes en varios órganos y tejidos. Las células de la serie monocítico-macrófago y granulocito-neutrófilo se cree se originan de un progenitor común -- llamado unidad formadora de colonias neutrófilo-monocito (CFU-NM) o granulocito-monocito (CFU-GM). Existe una glucoproteína hormonal llamada factor estimulante de colonias (CSF) que es un regulador tanto in vivo como in vitro de la producción de granulocitos y monocitos. La producción de este factor por los monocitos normales es estimulado por la exposición a endotoxinas, PPD, zymosan, -- glucan y poly I:C.. Los monocitos neoplásicos también producen factor estimulante de colonias.

El factor estimulante de macrófagos descrito por primera vez por Defendi es -- probablemente idéntico al factor estimulante de colonias.

Cuando las células medulares humanas son cultivadas en agar con el factor estimulante de colonias, se incrementa la producción de granulocitos y macrófagos. Si en su lugar se proporciona eritropoyetina suficiente, se forman colonias de células hemoglobinizadas que derivan las células progenitoras eritroides comprometidas, tanto de las formadoras de unidad eritroide (BFU-E) y formadoras de colonias eritroides (CFU-E) (29) Figura 1.

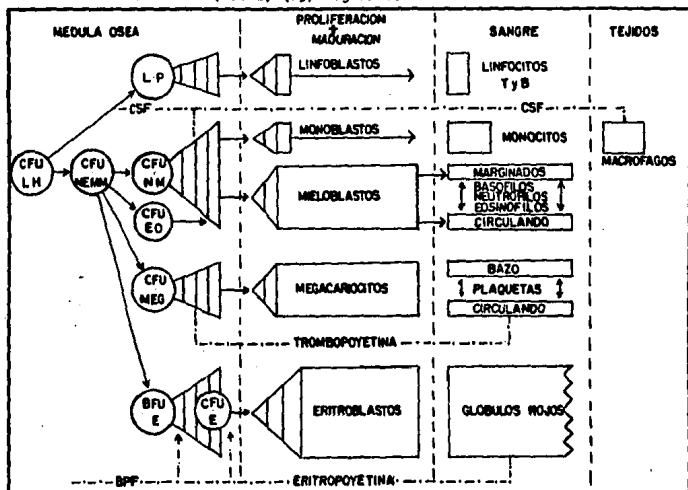


Figura 1. Bosquejo esquemático de la cinética de las células de la médula ósea

- CFU-LH= Unidad formadora de colonias linfóide-hematopoyética.
 CFU-NEMM= Unidad formadora de colonias neutrófilo, eritroide, monocito y megacariocito (también llamada CFU-S o unidad formadora de colonias del bazo).
 CFU-NM= Unidad formadora de colonias de neutrófilos y monocitos (también llamada unidad formadora de colonias de cultivo CFU-C).
 CFU-EO= Unidad formadora de colonias de eosinófilos.
 CFU-MEG= Unidad formadora de colonias de megacariocitos.
 CFU-E= Unidad formadora de colonias eritroide.
 LP= Progenitores linfoides.
 BFU-E= Unidad formadora de estallido eritroide.
 CSF= Factor estimulante de colonias.
 BPF= Factor promotor de estallido.

(tomado de William J. Williams, 1983)

Cuadro 1. Productos secretorios de los fagocitos mononucleares.

Enzimas:

Lisozima, enzimas lisosomales (fosfatasa ácida, glicosidasas, otras) proteinasas neutrales (colagenasa, alastasa, activador del plasminógeno).

Componentes del complemento:

C1, C2, C3, C4, C5, factor B, factor D, CIINH.

Metabolitos del ácido araquidónico.

Prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas.

Interferón.

Fibronectina.

Pirógeno endógeno.

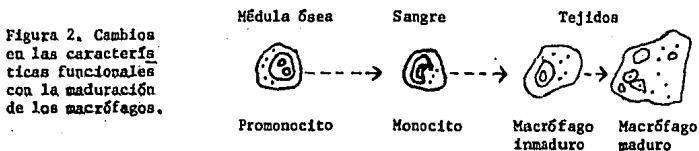
Factor activador de linfocitos (interleuquinas)

Alfa 2 macroglobulina.

Factor estimulante de colonias para neutrófilo-monocito y progenitores eritroides.

(tomado de William J. Williams, 1983).

Conforme existen variaciones en la maduración morfológica, se presentan diversas características funcionales, incluyéndose dentro de éstas, la capacidad fagocítica, adhesividad a una superficie con carga, la presencia de receptores sobre la superficie celular para inmunoglobulinas G y complejos inmunes además de la interacción con linfocitos en el proceso de antígenos (5) figura 2.



Proliferación	+++	+ a +++	++	0
Fagocitosis	±	+	+++	++++
Adherencia al cristal	+	++	+++	+++
Lisosomas	+	++	++++	++++
Receptores de IgG	+	++	+++	+++
Interacción con linfocitos	?	++	+++	++++

(tomado de Cline y Golde, 1973).

Recientemente se están utilizando anticuerpos monoclonales para el análisis de la estructura en la superficie de los monocitos, se han desarrollado varios de éstos anticuerpos, aunque algunos presentan reacción cruzada con los granulocitos y linfocitos, por lo menos 2, M02 y Mac 120 parecen ser específicos para los monocitos.

Los monocitos presentan enzimas hidrolíticas, que dan una reacción positiva para el ácido peryódico de Schiff, en los polisacáridos y una reacción de Sudan negro B para los lípidos. La esterasa no es específica, es una enzima que está del lado externo de la membrana plasmática en los macrófagos alveolares y los monocitos sanguíneos, se utiliza con frecuencia como marcador de monocitos. -- Las esterasas de los monocitos son inhibidas por el fluoruro de sodio, mientras que en las esterasas de los granulocitos no ocurre así.

Tanto los promonocitos como los monocitos poseen gránulos en su interior, heterogéneos en su tamaño, que va de 0.3 a 0.6 micras. Divididos en dos poblaciones con diferencias en su funcionalidad. Una población posee fosfatasa ácida, arilsulfatasa y peroxidasa, la segunda población se desconoce su contenido (Cuadro 2), en donde también se muestran las reacciones histoquímicas de los monocitos e histiocitos malignos.

Cuadro 2. Reacciones histoquímicas.

Tinción	Monocito Normal	Monocito Maligno	Histiocito Maligno	Granulocito	Linfocito
Peroxidasa	++	0-++	0	+++	0
Fosfatasa Alcalina	0	0	0	+++	0
Fosfatasa Acida	+++	++	+++	+++	0+
Acido Peryódico de Schiff	++	?	+	++	+++
Sudan Negro	++	±	+	+++	0
Beta Glucoronidasa	+	±	±	+++	0
ASD Cloroacetato Esterasa	0	0	?	+++	0
Esterasa Alfa-naftil Butirato	+++	++	±	0	0
Sulfatasa	+	?	?	+	0
N-Acetil Glucosaminidasa	++	?	?	++	0
Lisozima	++	?	?	++	0
Naftilamidasa	++	-	-	+	0+

Varios estudios se han llevado a cabo en cuanto a la transformación de los monocitos en macrófagos y células gigantes multinucleadas (Lewis y Lewis, 1926; Maximow en 1932 y Ebert-Florey en 1939). Los cambios principales son:

- a) Aumento de tamaño.
- b) Aumento lisosomal con el incremento subsecuente de enzimas hidrolíticas.
- c) Aumento en el número y tamaño de las mitocondrias.
- d) Aumento de la actividad pinocítica y fagocítica.

Al pasar a macrófago, el monocito incrementa su tamaño de 5 a 10 veces.

El término macrófago es considerado sinónimo de histiocito. El tamaño de éstos oscila entre 25 y 30 micras de diámetro, con núcleo en forma de riñón, con 1 ó 2 nucleolos finamente dispersos. El complejo de Golgi es bien definido, existen gránulos finos y múltiples gránulos azurófilos, los bordes del citoplasma son irregulares y las vacuolas citoplasmáticas están cerca de la perifería.

La cantidad de lisosomas y enzimas se incrementan en forma importante y dentro de éstas últimas tenemos a la B-glucoronidasa, fosfatasa ácida, catepsinas, lisozima, sulfatasas, glicosidasas, lipasas, elastasas, colagenasas, deoxirribonucleasas, arginasa y activador del plasminógeno.

La activación de macrófagos se acompaña por un incremento en la elaboración de importantes productos de fagocitos mononucleares siendo éstos: Proteasas lisosomales, hidrolasa ácida, componente del complemento, inhibidores de enzimas, pirogenos endógenos, prostaglandinas, factores quimiotácticos para neutrófilos, Interferón y factores que promueven la replicación de progenitores hematopoyéticos. Los receptores de superficie del sistema monocítico-macrófago incluyen aquellos para el fragmento Fc de IgG y C3 del complemento.

Tanto monocitos, macrófagos y neutrófilos proporcionan la defensa fagocítica protegiendo de la invasión bacteriana. Aunque muchas bacterias son fagocitadas y destruidas con facilidad tanto por los neutrófilos como por los macrófagos existen ciertos patógenos que parasitan a los macrófagos y se replican -- dentro de ellos, cuando el macrófago es activado estos patógenos intracelulares pueden ser inhibidos o destruidos.

Listeria, salmonela, brucela, micobacterias, clamidias, riquetsias, leishmanias, toxoplasma, tripanosoma y legionela han sido encontrados con capacidad para invadir a los macrófagos no activos.

Existe una íntima relación entre los fagocitos mononucleares y los linfocitos T. Los macrófagos producen el factor activador de linfocitos, también conocido como Interleucina 1, el que estimula la elaboración de linfocinas incluyendo el factor de crecimiento de células T (37).

Los macrófagos son subdivididos en: Macrófagos inmaduros "A", con cromatina nuclear escasa y citoplasma basófilo y macrófagos maduros "B" con cromatina densa y citoplasma acidófilo. Esta distinción es importante, ya que los macrófagos inmaduros "A" persisten con la capacidad de proliferar a diferencia de los maduros.

Los macrófagos se localizan en los tejidos como sigue:

Tejido conectivo	(histiocitos)
Hígado	(células de Kupffer)
Pulmón	(macrófagos alveolares)
Ganglios linfáticos	(macrófagos libres y fijos)
Médula ósea	(macrófagos)
Cavidades serosas	(macrófagos pleurales y peritoneales)
Tejido óseo	(osteoclastos)
Sistema nervioso	(microglia)
Piel	(células de Langerhans) (25).

Estudios recientes han mostrado el origen en la médula ósea de los macrófagos alveolares y hepáticos utilizando marcadores en los cromosomas sexuales en pacientes con trasplante de médula ósea. Existe gran evidencia de que los osteoclastos son miembros del sistema monocítico-macrófago. Los osteoclastos morfológicamente se parecen a las células gigantes multinucleadas de los granulomas y los monocitos son capaces de causar directamente resorción ósea in vitro. -- Estudios en ratón y el hombre han mostrado mejoría de la osteopetrosis con -- trasplante de médula ósea (11).

El macrófago también juega un papel importante en el proceso de la inflamación, y son la principal fuente de producción de los pirógenos endógenos. La producción de granulocitos y monocitos es regulada por el factor estimulante de colonias (figura 1), una glucoproteína de 20,000 a 50,000 daltons, producida por el mismo sistema monocítico-macrófago.

Se ha postulado que la producción de estos elementos sanguíneos es regulado por un sistema de retroalimentación positivo del factor estimulante de colonias y factores inhibidores elaborados por los macrófagos.

Las prostaglandinas de la serie E producidas por los macrófagos son potentes y específicos inhibidores de la generación de monocitos.

MATERIAL Y METODO

Este estudio fue llevado a cabo en un paciente admitido en el Hospital General 1^o de Octubre I.S.S.S.T.E. para el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad en el período comprendido del 9 de enero de 1985 al 11 de febrero del mismo año.

La investigación de laboratorio incluyó: biometría hemática completa, análisis de orina, química sanguínea y estudios de rutina de funcionamiento hepático y renal.

Se le realizó aspiración de médula ósea en el transcurso de su enfermedad aguda. Se llevaron a cabo estudios serológicos virales para Epstein-Barr en el Centro Médico la Raza, I.M.S.S., biopsia hepática por laparoscopia y biopsia de ganglios cervical y axilar en vida.

El paciente permaneció hospitalizado durante el curso de su enfermedad, por la que falleció 33 días después.

El estudio fue completado con autopsia y los hallazgos son descritos en forma completa.

CASO CLINICO

Masculino de 29 años admitido en el Hospital General 1^a de Octubre I.S.S.S.T.E. el 9 de enero de 1985 por la presencia de hepatoesplenomegalia, ictericia, fiebre y petequias.

El paciente se encontraba sano dos y media semanas antes de su ingreso, cuando desarrolló fiebre, acompañada de rinorrea hialina, dolor en hipocondrio izquierdo de moderada intensidad, mialgias y artralgias, con discreto ataque al estado general. Tres días después acudió con médico, quien diagnosticó fiebre tifoidea administrándole cloranfenicol por una semana sin mejoría, suspendiéndolo el paciente por la aparición de rash cutáneo. La rinorrea desapareció persistiendo la fiebre y el ataque al estado general. Nuevamente es valorado por médico quien diagnostica en esta ocasión hepatitis aguda. Una semana antes de ingresar aparece ictericia y coluria, persistiendo el rash cutáneo, la fiebre en forma intermitente, con elevaciones de hasta 40°C.

Los resultados de laboratorio de esa semana antes de ingresar son los siguientes: (ver cuadro 3).

Cuadro 3. Resultados de laboratorio.

Biometría Hemática	Valores del Paciente*	Valores Normales
Hemoglobina	10.9	14g/100 ml.
Hematocrito	35	42%
VGM	91	90 micras
HCM	28.2	29 micras
CMHG	31.1	32%
Leucocitos	6,270	5-10,000 mm ³
Linfocitos	71.6	25-30%
Linfocitos atípicos	9.2	0%
Eosinófilos	0.1	1-3%
Basófilos	0.7	0.1%
Monocitos	1.5	2-6%
Juveniles	-	0%
Bandas	3	3-5%
Segmentados	13.9	45-62%
Reticulocitos	3.2	0.5-1.5%
VSC	11	Menor 20 mm/h
Plaquetas	21,000	150-400,000

* Los valores anotados son los más representativos.

No hubo historia familiar de enfermedad reciente en otros miembros de la familia ni historia de un trastorno similar, linfoma, leucemia, hepatitis o tuberculosis. No realizó ningún viaje fuera de su residencia en el D.F.

El examen físico al momento de su ingreso mostró: ataque al estado general, - con temperatura axilar de 38°C., frecuencia cardíaca de 100 por minuto, respiraciones regulares de 24 por minuto, presión sanguínea de 110/70 mm/Hg., peso de 69 kg. y talla de 168 centímetros. Palidez discreta de tegumentos, con ictericia de + - ++, fondo de ojo normal, adenomegalias de 0.3 cm. en región cervical posterior de ambos lados, no dolorosas, ni adheridas a planos profundos, en la axila derecha se palpa ganglio crecido de 1 x 1 x 0.5 cm. de consistencia firme, poco doloroso, no adherido a planos profundos, cardiorespiratorio sin compromiso, en abdomen con discreto dolor a la palpación del cuadrante superior izquierdo, hepatomegalia de 8 cm. por debajo del borde costal, -- esplenomegalia a 10 cm. por debajo del borde costal, en ambas piernas se observan múltiples petequias, y en abdomen y extremidades inferiores rash cutáneo maculopapular.

Resultados de laboratorio:

Al momento de su admisión fueron los siguientes: Hemoglobina 12.6 g, hematocrito 38.2%, leucocitos 8,100, plaquetas 72,000, sodio y potasio séricos de - 132 mEq. y 3.5 mEq. respectivamente. En el examen general de orina pH de 5, - albúmina ++, bilirrubinas ++, hemoglobina +, escasas células, leucocitos 1-2 por campo, bacterias + y ácido urico ++. Bilirrubinas totales de 7.23, directa de 6.3. Deshidrogenasa láctica 600 mU/ml, fosfatasa alcalina 350 mU/ml, -- creatinina de 2 mg%, proteínas totales 5.5 grs/%, albúmina 2.8, transaminasa glutámico pirúvica de 103 mU/ml.

El hematocrito siguiente mostró una baja considerable, llegando a ser hasta - de 17%, con hemoglobina de 5.8 grs. diez días antes de su muerte. La cuenta - leucocitaria se incrementó a los 21 días de hospitalización hasta 21,700. La cuenta plaquetaria en 6 determinaciones fue de 24,000, 206,000, 72,000, 21,000, 80,000 y 108, la segunda y quinta determinaciones después de administrar con-- centrados plaquetarios. La VSG de 11 mm/h. Con Coombs directo e indirecto posi-- tivos, prueba serológica para la sífilis (VDRL) negativa. Las reacciones febril

les en cuatro determinaciones, dos con 1:160 para antígeno "O" y dos negativas demás resultados de estudios especiales (ver en cuadro 4).

Cuadro 4. Resultados de Laboratorio.

Estudios Especiales	Valores del Paciente
Hemocultivo	Negativo
Urocultivo	Negativo
Coprocultivo	Negativo
Exudado faríngeo	Negativo
Coombs directo	Positivo
Coombs indirecto	Positivo
VDRL	Negativo
Anticuerpos antinucleares	Negativo
Anticuerpos antimúsculo liso	Negativo
Anticuerpos antimitocondriales	Negativo
Reacciones febriles	Negativas
Gota gruesa	Negativa
Paul Bunnell	Negativo
IgM	76 (45-150 mg%)
IgA	203 (90-325 mg%)
IgG	1,280 (800-1,500 mg%)
Tiempo de protrombina	20"55% (13"100%)
Antígeno B de superficie	Negativo

La química sanguínea mostró los siguientes valores: Glucosa 99mg%, nitrógeno ureico 16,39 y 51 mg/dl. Los valores de bilirrubina se fueron incrementando paulatinamente llegando a ser hasta de 26.6 de totales y 24.6 de directa tres días antes de su muerte. La creatinina sérica osciló de 2 a 2.7 mg%. El valor máximo alcanzado de la TGP fue de 129 mU/ml, CPK 56 y TGO de 180, las proteínas totales oscilaron de 5.8 a 3.8 y la albúmina de 2.8 a 1.6, la fosfatasa alcalina siempre se mantuvo en 350 mU/ml, la deshidrogenasa láctica presentó una elevación de hasta 2,270 mU/ml, siendo de 600 tres días antes de su muerte. Los electrolitos séricos presentaron una disminución de 125 y 2.5 mEq/l. de sodio y potasio respectivamente (ver cuadro 5).

La electroforesis de proteínas fue normal (ver gráfica 1).

Cuadro 5. Resultados de laboratorio.

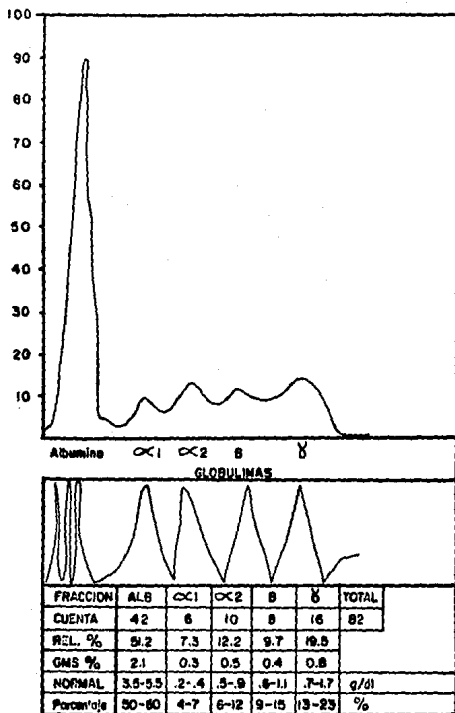
Química Sanguínea	Valores del Paciente*	Valores Normales
Glucosa	99	80-130 mg%
BUN	51	10-26 mg%
Acido urico	5.2	4-9 mg%
Proteínas totales	3.8	6-8.5 g%
Albumina	1.6	2.6-5 g%
Globulinas	2.2	1-4.5 g%
Bilirrubinas totales	26.6	0.2-1.2 mg%
Bilirrubina directa	24.6	0.1-0.5 mg%
Bilirrubina indirecta	2	0.1-0.7 mg%
Fosfatasa alcalina	350	30-115 mU/ml
Creatinina	2.7	0.7-1.4 mg%
Deshidrogenasa láctica	2,270	100-225 mU/ml
TCO	180	7-40 mU/ml
TGP	129	7-40 mU/ml
CPK	56	50-325 mU/ml
Calcio	4.8	8.5-10.5 mg%
Potasio	2.5	3.5-5 mEq/lit
Sodio	125	135-145 mEq/lit

* Los valores anotados son los más representativos.

Curso clínico: El paciente ingresó con los hallazgos clínicos referidos, encontrándose con importante ataque al estado general, febril, con una enfermedad rápidamente progresiva, refiriendo pérdida de peso de aproximadamente 7 kg. -- desde el comienzo de su enfermedad. Se consideraron las posibilidades diagnósticas de linfoma, leucemia, hepatitis viral y salmonelosis y mononucleosis infecciosa. El paciente trafa consigo un estudio ultrasonográfico hepatobiliar con los hallazgos de glándula hepática aumentada de tamaño, contornos regulares y ecotextura parenquimatosa aumentada de densidad, trayectoria y calibre de los vasos normal, sin dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, vesícula con paredes muy engrosadas, bazo muy aumentado de tamaño (figura 3).

Estudio ultrasonográfico renal normal.

Por los hallazgos clínicos y de laboratorio se decide realizar aspiración de médula ósea por punción con los siguientes resultados:



Gráfica 1. Electroforesis de proteínas.

Celularidad normal, megacariocitos normales con producción adecuada de plaquetas, pronormoblastos 3.5 (normal 1 a 8%), basófilos 9 (0-0.7%) policromatófilos 4, ortocromáticos 23.5, linfocitos 22.5 (3-17%), eosinófilos 4 (0.5-4%) promielocitos 5.5 (1-8%), metamielocitos 2.5 (13-32%), en banda β, segmentados β (7-30%), mieloblastos 1 (0.3-5%), células plasmáticas 0.5 (0-2%), relación M/E 1.8:1. Progresión y maduración normal de la serie eritroide y granulocítica, el porcentaje observado de mieloblastos considerado en rango normal, no se observaron células metastásicas, sin embargo presenta histiocitos en número mo



Figura 3. Ultrasonografía abdominal donde se aprecia hepatomegalia y esplenomegalia.

derado con las siguientes características: Células de 30 a 40 micras, con gran citoplasma, con un núcleo la mayoría y algunas bi o trinucleadas, la característica de estas células es la presencia de intensa fagocitosis de neutrófilos, plaquetas, linfocitos y normoblastos.

El paciente persiste con fiebre, llegando a ser hasta de 40°C , la ictericia se hace más aparente ++, la hepatomegalia disminuye a 6 cm. por debajo del borde costal, presenta en tres ocasiones melena, aparecen a los 12 días de su ingreso gingivorragias y la esplenomegalia disminuye a 8 cm. por debajo del borde costal. Se realiza gammagrama hepático donde se encuentra: Hepatomegalia +, - - esplenomegalia ++, con lesión hepatocelular de mínima a moderada (figura 4).

Se realiza biopsia hepática por peritoneoscopia reportando, arquitectura hepática conservada con importante dilatación sinusoidal e infiltrado mononuclear atípico que afecta importantemente sinusoides, observándose macrófagos aislados con material fagocitado.

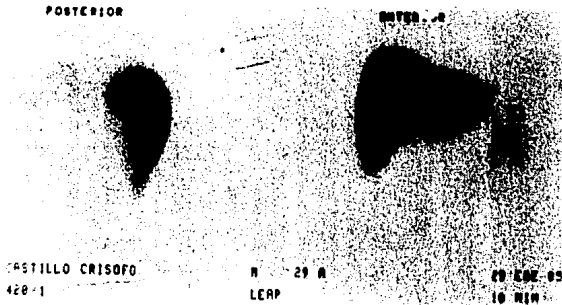


Figura 4. Gamagrama hepatoesplénico, con hepatomegalia y esplenomegalia.

La evolución del paciente continúa siendo mala, con anemia y presencia de hemorragias, por lo que se decide su manejo a base de transfusiones de sangre, plasma y concentrados plaquetarios. Incrementando en forma importante la cantidad de bilirrubinas por lo que se comienza tratamiento con prednisona 30 mg. al día, por 12 días dada la posibilidad de nefrosis colémica.

Dieciséis días después de su ingreso y con resultado del examen general de orina con 8-10 leucocitos por campo y bacterias ++++ (cuadro 6), se da tratamiento con ampicilina (4 grs. al día) y sulfametoxazol con trimetoprim - - - (400 y 80 mg.) por 11 y 7 días respectivamente, suspendiendo este último por intolerancia gástrica.

Cuadro 6. Examen general de orina.

Aspecto	--Turbio
Densidad	--1,015
pH	--6
Albumina	-- ++
Sedimento	--Abundantes células
Leucocitos	--8-10 por campo
Bacterias	-- ++++
Hemoglobina	-- ++
Bilirrubina	-- ++++
Acido urico	-- ++
Urobilinogeno	-- +
Albumina en orina de 24 horas	0.16 grs./lt.

Este mismo día se encuentra en fondo de ojo: Bordo papilar borroso, ligeramente congestivo, con pérdida de la excavación fisiológica y con bordes protruyentes del resto de la retina. Hay ausencia de pulso venoso aunque no se encuentran hemorragias peripapilares. En el trayecto de vasos periféricos no se encuentran alteraciones, excepto en el ojo izquierdo por arriba de la mácula una mancha blanquecina en flama, a un tercio del disco, concluyéndose edema de papila.

Dentro de los estudios radiográficos de importancia tenemos:

Teleradiografía de torax donde se aprecia infiltrado intersticial bilateral con predominio hilar (figura 5).

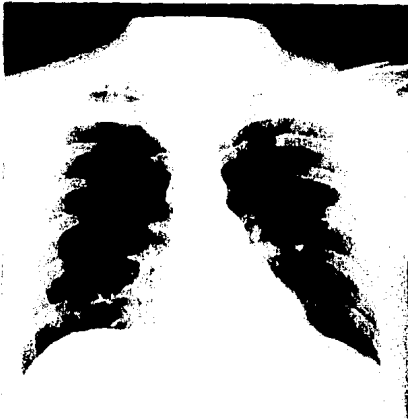


Figura 5. Rayos X de torax.

La placa simple de abdomen con gran esplenomegalia y moderada hepatomegalia (figura 6). La serie esofagogastroduodenal y la serie ósea metastásica dentro de límites normales.



Figura 6. Placa simple de abdomen, con importante esplenomegalia y moderada - hepatomegalia.

Veinte días después aparece ascitis y datos clínicos de derrame pleural bilateral con disminución de la hepatomegalia a un centímetro. Además de edema de miembros inferiores + - ++ y hematoma de 15 x 20 cm. a nivel de la fosa renal derecha.

La tomografía computada de abdomen con hepatoesplenomegalia, sin evidencia de obstrucción mecánica de los conductos biliares, derrame pleural bilateral y - algunos ganglios retroperitoneales aumentados de tamaño (figura 7).

La evolución persiste con tendencia a la gravedad, la fiebre no desaparece, - comienza con hipotensión severa y fallece 33 días después de su ingreso por - hemorragia intraalveolar extensa, insuficiencia renal y hepática agudas.

En la figura 8 podemos apreciar la evolución clínica y de laboratorio del paciente desde el comienzo de su enfermedad hasta su muerte.

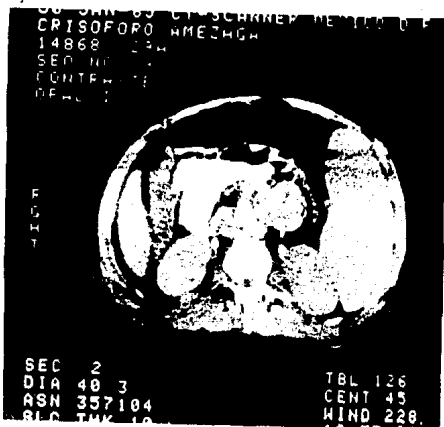
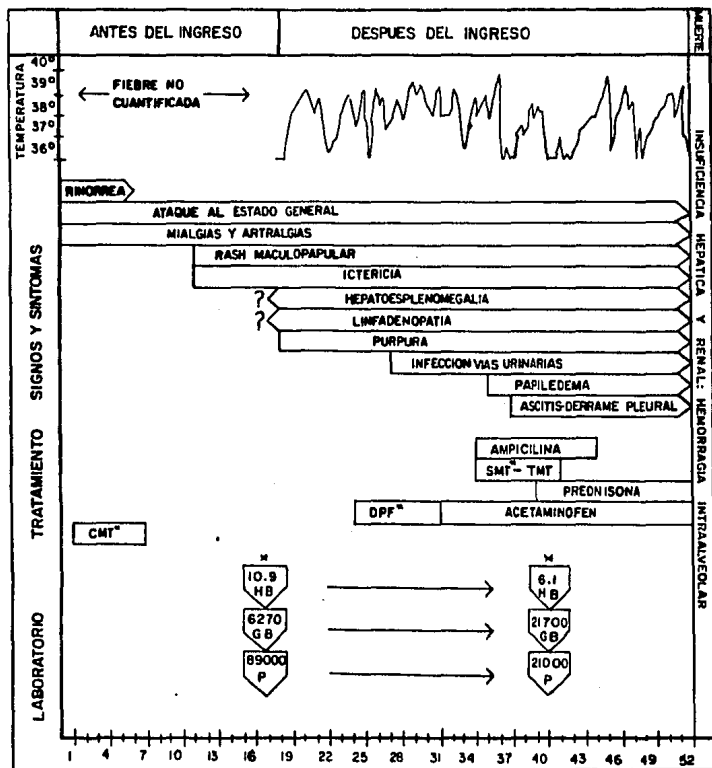


Figura 7. Tomografía computada de abdomen.



^m SMT-TMT: Sulfametoxazol-Trimetoprima. DPF: Dextropropizifeno. CMT: Clorfenicol.

HB: Hemoglobino. GB: Globulos Blancos. P: Plaquetas.

Figura 8. Representación esquemática desde el comienzo de la enfermedad hasta la muerte.

RESULTADOS DE AUTOPSIA

Descripción macroscópica: El hígado pesó 3,000 grs. con apariencia del parenquima de color café amarillento. El bazo pesó 1,500 grs. con superficie de color rojo oscuro. Se encontró 3,000 ml. de líquido de ascitis. Edema y congestión del esófago y estómago, con pequeñas ulceraciones a este nivel, sin datos de sangrado reciente.

Descripción microscópica:

Nódulos linfoides: Se encontró hiperplasia difusa linfocitaria con hemofagocitosis.

Hígado: La arquitectura hepática conservada con importante dilatación sinusoidal, con hiperplasia intensa de las células de Kupffer las cuales contienen abundantes eritrocitos fagocitados en su citoplasma, hay además nódulos de macrófagos y eritropoyesis extramedular (figura 9)



Figura 9. Histiocitos atípicos en el hígado mostrando eritrofagocitosis (flecha) (hematoxilina - eosina, magnificación original x 400).

Bazo: En pulpa roja se encuentran abundantes células fagocitarias que contienen elementos sanguíneos, en particular eritrocitos, además de eritropoyesis extramedular. (figura 10).

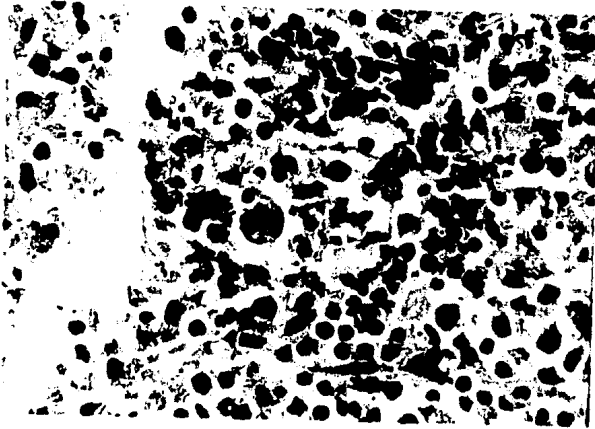


Figura 10. Histiocitos atípicos en bazo con eritrofagocitosis (flecha) (hematoxilina - eosina, magnificación original x 400).

Pulmón: En lóbulo superior y medio derechos se encuentra hemorragia intraalveolar reciente con membrana hialina. En lóbulo superior izquierdo foco neumónico además de infiltración histiocitaria con eritrofagocitosis.

Corazón: Pericardio con infiltración histiocitaria.

Intestino delgado y grueso: Edema con infiltración de la mucosa y submucosa por histiocitos.

Suprarrenales: Infiltración histiocitaria de la grasa periadrenal.

Riñón: Nefrosis colémica.

Vejiga: Cistitis crónica.

Tiroides, Vesícula, Páncreas y Piel normales.

Impresión diagnóstica: Reticulosis medular histiocitaria (histiocitosis maligna) que infiltra nódulos linfoides, hígado, bazo, médula ósea, pericardio, - - Intestino delgado y grueso y grasa periadrenal.

Dentro de las alteraciones de los monocitos y los macrófagos existen una serie de trastornos diversos, algunos benignos y otros malignos, en el cuadro 7, se muestran estos trastornos.

Cuadro 7. Trastornos de los monocitos y macrófagos.

- | | |
|-------|--|
| I. | Monocitopenia |
| | a) Anemia aplástica |
| | b) Leucemia de células pilosas |
| | c) Tratamiento con glucocorticoides |
| II. | Deficiencia de macrófagos |
| | a) Osteopetrosis |
| III. | Monocitosis |
| | a) Benigna |
| | 1) Monocitosis infecciosa |
| | 2) Monocitosis reactiva |
| IV. | Monocitosis premaligna |
| | a) Monocitosis crónica idiopática |
| V. | Monocitosis maligna o histiocitosis |
| | a) Leucemia Monocítica aguda |
| | b) Leucemia Mielomonocítica aguda |
| | c) Leucemia Mielomonocítica crónica |
| | d) Leucemia Monocítica crónica |
| | e) Linfoma histiocítico |
| | f) Histiocitoma fibroso maligno |
| VI. | Histiocitosis primarias |
| | a) Localizada |
| | 1) Granuloma eosinófilo |
| | 2) Enfermedad de Letterer-Siwe |
| | b) Sistémicas |
| | 1) Enfermedad de Hand-Schuller-Christian |
| | 2) Síndrome del histiocito azul |
| | 3) Reticulosis medular histiocitaria |
| | 4) Histiocitosis del seno |
| | 5) Panniculitis citofágica histiocítica |
| | 6) Histiocitosis multicéntrica |
| | 7) Histiocitosis eritrofagocítica familiar |
| VII. | Histiocitosis secundarias |
| | a) Enfermedad de Gaucher |
| | b) Enfermedad de Niemann-Pick |
| | c) Gangliosidosis tipo I |
| | d) Enfermedad de Fabry |
| VIII. | Disfunción de monocitos o macrófagos |
| | a) Enfermedad granulomatosa crónica |
| | b) Candidiasis mucocutánea diseminada |
| | c) Síndrome de Chediak-Higashi |
| | d) Tabaquismo |

(tomado de William J. Williams, 1983).

En la siguiente clasificación se hace hincapié en los procesos benignos de tipo reactivo, teniendo estos últimos algunas características especiales que los distinguen de las alteraciones con cierto grado de malignidad o definitivamente malignas.

Cuadro 8. Clasificación de los trastornos histiocíticos.

Reactivo: Agente causal conocido.

Infecciones: Bacterianas, micóticas, parasitarias y virales.
Agentes inertes: Berilio, circonio.

Reactivo: Agente causal desconocido.

Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar
Histiocitosis del seno con linfadenopatía masiva
Reticulohistiocitosis multicéntrica
Granuloma eosinófilo: Unifocal o multifocal
Histiocitosis difusa de tipo Letterer-Siwe
Enfermedad granulomatosa de causa desconocida (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes granulomatosis linfomatoide del pulmón, enfermedad de -- Weber-Christian).

Enfermedades por almacenamiento de lípidos.

Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Histiocitosis azul
Gangliosidosis tipo I
Enfermedad de Fabry

Neoplásicos

Leucemia monocítica aguda
Leucemia mielomonocítica crónica
Linfoma histiocítico
Histiocitosis maligna (Reticulosis medular histiocitaria)

(tomado de Groopman y Golde, 1981).

Pasaremos ahora a revisar brevemente los trastornos de tipo reactivo para posteriormente analizar los de tipo neoplásico.

La proliferación histiocítica es una manifestación importante de infecciones con organismos intracelulares ya sean bacterias, hongos, protozoarios y con me

nor frecuencia por virus. Clínicamente las proliferaciones histiocíticas reactivas se caracterizan por fiebre, hepatoesplenomegalia, y ocasionalmente linfadenopatía. La tuberculosis es un prototipo de esta alteración. La proliferación histiocítica y la formación de granulomas ocurre en muchas infecciones microbianas como son: Brucelosis, Lepra, Sífilis, Listeriosis, Histoplasmosis, Criptococosis, Paludismo, Toxoplasmosis, Leishmaniasis, al igual que agentes inertes como el berilio y el circonio. La infección por sí sola y la fagocitosis de organismos o agentes inertes llevan a la activación de los macrófagos con incremento en la elaboración de factor estimulante de colonias con la replicación monocítica resultante.

Puede ocurrir hemofagocitosis severa en trastornos de tipo reactivo, posibles mecanismos para la ingestión de elementos sanguíneos por macrófagos activos - no neoplásicos han sido discutidos. Casos reportados recientemente de fiebre tifoidea y Kala-Azar enfatizan la importancia de considerar a las infecciones como la causa de casi todos los estados de histiocitosis. Las condiciones clínicas de causa desconocida caracterizadas por proliferación de histiocitos -- bien diferenciados han sido difíciles para definir las como entidades particulares. Probablemente la mayoría de trastornos denominados como histiocitosis idiopáticas sean condiciones reactivas a un estímulo desconocido. (11).

El término histiocitosis se refiere a un grupo de enfermedades de causa desconocida caracterizada por una proliferación anormal de histiocitos sin asociación con ningún agente infeccioso conocido o anomalías del metabolismo de lípidos. Considerándose clásicamente a la enfermedad de Hand-Schuller-Christian, enfermedad del Letterer-Siwe y el granuloma eosinófilo.

Rappaport distingue tres grupos de histiocitosis.

- a) Proliferación histiocítica reactiva que ocurre en respuesta a infecciones conocidas o como resultado de disturbios metabólicos.
- b) Proliferación sistémica neoplásica, con histiocitos malignos o con sus -- precursores.
- c) Proliferación sistémica de histiocitos diferenciados, característicos de la enfermedad de Letterer-Siwe y Hand-Schuller-Christian (19).

En el año de 1983, Basset y Col. nos muestra una clasificación anatómico-clínica de las enfermedades histiocíticas dividiéndolas en cuatro categorías (3).

Cuadro 9. Clasificación anatómico clínica de las histiocitosis.

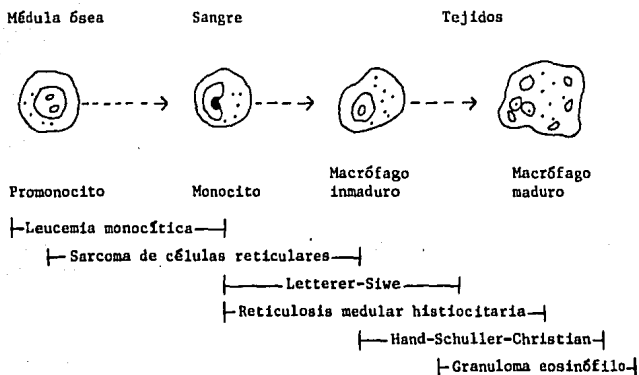
- | |
|---|
| <p>1.- Histiocitosis secundaria (en particular a la función de los macrófagos - en la respuesta inmune).</p> <p>2.- Histiocitosis debida a distrofia o sobrecarga de la función fagocítica - y habilidad para almacenar grasas.</p> <p>3.- Histiocitosis de Langerhans: Caracterizada por la presencia de numerosas células de Langerhans.</p> <p>4.- Histiocitosis neoplásica: Siendo la única proliferación tumoral maligna genuina del sistema histiocítico-macrófago.</p> |
|---|

Una falla en la diferenciación normal de los macrófagos con la resultante tras formación neoplásica puede llevar a una proliferación celular que produce una serie de manifestaciones clínicas y citológicas variadas.

Las histiocitosis malignas pueden quedar englobadas dentro del siguiente contexto general.

- 1.- Enfermedad histiocítica con menor diferenciación celular, con alto grado de proliferación y que clínicamente se manifiesta en forma aguda.
- 2.- Enfermedad histiocítica de macrófagos maduros con capacidad proliferativa baja, y predominancia clínica de cronicidad.
- 3.- Enfermedad histiocítica con predominio de un tipo celular, y el resto de células con diferentes niveles de maduración (5) (figura 11, cuadro 10).

Figura 11. Clasificación de los trastornos histiocíticos malignos basados en la diferenciación del sistema monocítico-macrófago.



(tomado de Cline y Golde, 1973).

Cuadro 10. Trastornos histiocíticos malignos: Correlación entre los síndromes clínicos y la diferenciación de las células proliferantes.

Célula predominante	Trastornos clínicos
Enfermedades con diferenciación celular pequeña o variable	
Monoblasto, promonocito	Leucemia monocítica aguda
Promonocito, macrófago inmaduro	Sarcoma de células reticulares
Enfermedades con diferenciación celular moderada	
Monocito, macrófago inmaduro	Letterer-Sive
Macrófago inmaduro	Reticulosis medular histiocitaria
Enfermedades con histiocitos bien diferenciados.	
Macrófagos inmaduros y maduros	Hand-Schuller-Christian
	Granuloma eosinófilo
	Histiocitoma localizado

(tomado de Cline y Golde, 1973).

RETICULOSIS MEDULAR HISTIOCITARIA

La reticulosis medular histiocitaria es una enfermedad descrita por primera vez por Robb-Smith en 1938, es su trabajo: Clasificación histológica de la reticulosis y el reticulosarcoma. Un año después (1939) es ampliada por Scott y Robb-Smith. Denominándose con este nombre porque la infiltración de histiocitos en los ganglios linfáticos tiene lugar en el seno marginal y en las porciones medulares (26).

DEFINICION: La reticulosis medular histiocitaria es una enfermedad neoplásica maligna, sistémica y progresiva, usualmente fatal, en la que se encuentra proliferación de histiocitos atípicos en el hígado, bazo, nódulos linfoides, médula ósea y otros órganos, cuyo rasgo fundamental es la presencia de hemofagocitosis y clínicamente se caracteriza por fiebre, ataque al estado general, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y pancitopenia.

ETIOLOGIA: La etiología es desconocida, considerándose como una proliferación maligna de las células del sistema histiocítico (1). Se han propuesto como --probables desencadenantes agentes infecciosos (Zawadski, Peña y Fisher, 1969) y factores del medio ambiente o genéticos (Serck-Hanssen y Purchit, 1968) (10).

EPIDEMIOLOGIA: Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino en relación de 2.2:1 con el femenino.

El promedio de edad en que se presenta con mayor frecuencia es de 31 a 35 años siendo poco frecuente en niños, sólo dos pacientes menores de 10 años y 8 menores de 15 habfan sido reportados hasta 1972. Las edades en que se ha observado van de los 2 a los 90 años (1).

Enfermedad poco frecuente en todo el mundo, hasta el año de 1975 sólo habfan sido reportados 100 casos en la literatura (34) y para 1981 sólo se habfan --incrementado a 320 (16). es un padecimiento que en raras ocasiones se diagnóstica en vida (10).

PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA: Sinónimos: Reticulosis aleucémica, reticulosis -- histiocítica, reticuloendoteliosis maligna, reticulohistiocitosis maligna, reticulosis maligna e histiocitosis maligna.

En 1966, Rappaport introduce el término de histiocitosis maligna para designar a la reticulosis medular histiocitaria, un término bien aplicado ya que hace énfasis en los hallazgos citológicos malignos (19). A continuación serán revisados órgano por órgano las alteraciones histopatológicas encontradas en esta enfermedad.

- a) **Nódulos linfoides:** Distribución principalmente sinusoidal de histiocitos malignos con infiltración del parénquima, se pierde la arquitectura propia del ganglio en las zonas infiltradas (23), con hemofagocitosis por histiocitos maduros e inmaduros.

Byrne y Rappaport proponen 6 criterios diagnósticos en las biopsias de los ganglios linfáticos.

- 1.- Proliferación de histiocitos identificables citológicamente dentro del espacio subcapsular o la médula y/o dentro del parénquima linfoides.
 - 2.- Atipias citológicas de histiocitos.
 - 3.- Evidencia de fagocitosis de glóbulos rojos, glóbulos blancos, material lípido y/o restos celulares por histiocitos.
 - 4.- Ausencia de masas unidas de histiocitos.
 - 5.- Presencia de células plasmáticas en número variable.
 - 6.- Ausencia de invasión capsular (16).
- b) **Médula ósea:** Proliferación de histiocitos malignos con panfagocitosis variable.
- c) **Bazo:** Las alteraciones encontradas primeramente involucran a la pulpa roja y posteriormente a los corpúsculos de Malpigi. Siendo estas alteraciones la proliferación de histiocitos atípicos con grados variables de hemofagocitosis, pudiéndose encontrar eritropoyesis extramedular. El peso promedio del bazo en 40 casos de autopsia es de 1,080 grs. y gran número de ellos excede los 2,000 grs.

- d) Hígado: Las áreas afectadas son los espacios portal, periportal y los sinusoides, con evidencia de función hepática dañada. Las células de Kupfer contienen eritrocitos intactos así como hemosiderina dentro de su citoplasma (38), puede existir también eritropoyesis extramedular.
- e) Pulmón: Existen proliferación histiocítica con hemofagocitosis en el parénquima pulmonar (8) y los capilares pulmonares (16), además que se pueden presentar focos de membrana hialina con congestión y hemorragia (13).
- f) Piel: Ho y Todd han descrito los siguientes hallazgos dermatopatológicos.

- 1.- Infiltrado profundo de la dermis y tejido subcutáneo que es frecuentemente perivascular.
- 2.- Infiltrado de células inflamatorias incluyendo histiocitos, similar a aquellos vistos en los nódulos linfoides.
- 3.- Necrosis grasa subcutánea que puede estar o no presente.

Histológicamente la epidermis no se afecta en forma primaria, aunque ocasionalmente puede ocurrir ulceración o edema de ésta. El infiltrado cutáneo consiste en histiocitos morfológicamente típicos y atípicos y puede contener eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas.

- g) Otros: Se han encontrado afectados los siguientes órganos por infiltrado histiocitario maligno además de los ya mencionados: Intestino Delgado y grueso en donde un estudio de trece pacientes, cinco presentaban yeyunitis ulcerativa y algunos lesión a nivel de la válvula ileocecal (4), pudiendo aparecer enteropatía perdedora de proteínas (30), riñón, útero y glándulas adrenales (20).

Dentro de las características histológicas específicas para considerar a los histiocitos como malignos se encuentran las siguientes:

Tamaño de 20 a 40 micras, con cromatina reticular nuclear, uno o varios nucleos prominentes, uno o más núcleos grandes de 8 a 14 micras, citoplasma basófilo y vacuolas claras de 1 a 2 micras, algunos gránulos azurófilos pueden ser encontrados. Pudiéndose demostrar hemofagocitosis, un índice metóxico aumentado y algunas células hepercromáticas (23, 14).

Microscopía electrónica: Se observa citoplasma abundante con numerosas proyecciones irregulares de la superficie y pseudópodos extendidos en la membrana -- sin daño intercelular. El citoplasma contiene muchos lisosomas y centriolos -- con cuerpos de Golgi prominentes, el número de mitrocondrias es moderado, la configuración nuclear es irregular y la cromatina se encuentra adyacente a la membrana nuclear, el nucleolo está presente en algunas células (32).

Prácticamente todas las alteraciones encontradas en esta enfermedad van a estar condicionadas a las áreas afectadas por infiltrado histiocitario y algunas por la elaboración de sustancias que ejercen cierta actividad en el organismo, en el siguiente cuadro se especifican las alteraciones encontradas y su forma de origen (11).

Cuadro 11. Fisiopatología de los hallazgos clínicos.

Formación de granuloma con células gigantes múltinucleadas.

Labilidad de la membrana de los macrófagos y zonas especializadas de adherencia. Estimulación de linfocinas para la fusión de macrófagos.

Hemofagocitosis.

Incremento en la actividad de los macrófagos del receptor Fc para la IgG presente sobre la superficie de las células hematopoyéticas.

Lesiones osteolíticas.

Osteolincinas del macrófago.

Lesiones dérmicas.

Activación de macrófagos con características de células de Langerhans.

Fiebre.

Pirógeno endógeno derivado del macrófago.

Artritis destructiva.

Colagenasa y elastasa del macrófago.

Peniculitis.

Colagenasa, elastasa y lipasa del macrófago.

Disfunción tubular renal.

Lisosimuria

(tomado de Groopman y Golde, 1981).

Cuadro 12. Alteraciones clínicas y de laboratorio: Porcentajes como manifestación inicial y porcentajes de presentación.

Alteraciones	£	#		§
Malestar general	34.8%	67/69	97%	100%
Debilidad	34.8%	72/74	96%	100%
Fiebre	75.9%	75/78	96%	98%
Esplenomegalia	37.9%	72/81	88%	96%
Hepatomegalia	41.4%	70/81	86%	78%
Pérdida de peso	17.2%	49/61	80%	100%
Linfadenopatía clínica	72.4%	48/81	59%	53%
Ictericia	6.9%	30/62	48%	43%
Púrpura	-	24/65	37%	-
Anemia	37.9%	78/78	100%	100%
Leucopenia	31.0%	57/79	72%	50%
Leucocitosis	10.3%	-	-	-
Trombocitopenia	20.6%	46/64	72%	87%
Edema	-	-	-	82%
Ascitis	-	-	-	82%
Derrame pleural	3.4%	-	-	82%
Lesión cutánea	6.9%*	42/320	13.1%*	10-15%°

£.- Manifestación inicial de 29 casos de Warnke y Col.

85 casos de Abele y Col.

§ 46 casos de Greenberg y Col.

*.- 320 casos de Marshall y Col.

°.- Morgan y Col. (17).

Cuadro 13. Lesiones de la piel asociadas a reticulosis medular histiocitaria.

AUTOR	DESCRIPCION	DISTRIBUCION	HISTOPATOLOGIA
Anderson	Nódulos y placas púrpuras	Cara, tronco y extremidades	Ninguna
Israels	Pápulas rojas	Abdomen	Infiltrado difuso de histiocitos anormales.
Civin	Placas rojas Nódulos y cutáneos múltiples	Cuello y extremidades	Infiltrado dérmico
Friedman y Steigbege	Nódulos púrpuras	Cabeza, tronco y extremidades	Infiltrado dérmico y subcutáneo
Natelson	Nódulos púrpuras	Tronco	Infiltrado difuso.
De Villiers	Nódulos en piel	Abdomen	Histiocitos en la dermis
Abele y Griffin	Pápulas rojas nódulos subcutáneos	Cara y Tronco Tronco	Histiocitos anormales en dermis y tejido subcutáneo.

(tomado de Abele y Griffin, 1972).

La función hepática se afecta en forma severa y las alteraciones a este nivel nos van a explicar gran parte de la sintomatología. Las proteínas totales se van a encontrar disminuidas principalmente a expensas de la albúmina. La ictericia de estos pacientes se explica por varios mecanismos, siendo estos la -- anemia hemolítica y la disfunción hepática severa considerándose ésta última como la más aceptada (8), se van a encontrar alteraciones discretas de la -- transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética y la fosfatasa alcalina y deshidrogenosa láctica van a presentar elevaciones importantes.

Es necesario la determinación de electrolitos séricos, ya que van a existir -- variaciones en el sodio, potasio y calcio con disminución de éstos. Se han reportado casos con secreción inapropiada de hormona antidiurética cuando se -- encuentra afectado el pulmón (8), la hiponatremia en estadios finales es de -- tipo dilucional.

Las alteraciones en el examen general de orina van a depender de lo siguiente:

- a) Si existe proceso infeccioso agregado
- b) La hiperbilirrubinemia
- c) Lesión renal.

La electroforesis de proteínas se encuentra normal (34, 35).

Se deben realizar estudios inmunohistoquímicos y citoquímicos, ya que como se ha descrito previamente en esta enfermedad existen importantes alteraciones a este nivel, dentro de estos estudios tenemos la técnica del ácido peryódico -- de Schiff (PAS), método de cloroacetato-esterasa, peroxidasa, lisozima, alfa 1 antitripsina, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, catepsina G y elastasa (20). El estudio de la inmunoperoxidasa revela la presencia de lisosomas dentro del citoplasma de numerosas células neoplásicas (28). Recientemente se está realizando el estudio de muramidasa con gran valor diagnóstico tanto intracitoplasmática (32) como urinaria (9, 27) cuyos valores normales son de 4 a 12 microgramos para la sérica y 2 microgramos para la urinaria.

Análisis inmunquímicos recientes han mostrado que las células tumorales tienen una tinción positiva para la proteína S100 (una proteína específica del tejido nervioso) que contiene cadenas Kappa y Lambda. Un estudio citogenético de los

histiocitos malignos de la médula ósea de un niño revelaron translocación - - t(8:16) (p11;p13) (7).

Por su gran similitud con otros trastornos, principalmente de tipo infeccioso será necesario realizar estudios encaminados a descartar ese tipo de patología estos estudios incluyen: Baar seriado, PPD, histoplasmina, coccidioidina, reacciones febriles, hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, exudado faríngeo, - anticuerpos heterófilos y contra virus de Epstein-Barr, VDRL, gota gruesa, - - anticuerpos antinucleares, antimitóculo liso y antimitocondriales, células LE, factor reumatoide, protefna C reactiva, determinación de inmunoglobulinas, prueba de Sabin-Feldman y antígeno B de superficie. Se va a encontrar alteraciones de la coagulación principalmente un tiempo de protrombina prolongado y el producido por la trombocitopenia.

Dentro de los estudios de gabinete serán necesarios los siguientes:

- a) Rayos X de tórax en donde se van a encontrar tres alteraciones principales siendo éstas, un infiltrado difuso bilateral, derrame pleural y linfadenopatía hilar.
- b) Placa simple de abdomen donde se encuentra hepatoesplenomegalia.
- c) Serie esofago-gastro-duodenal con alteraciones secundarias a crecimientos intraabdominales.
- d) Endoscopia de tubo digestivo con toma de biopsia ya que estos pacientes pueden cursar con infiltración intestinal.
- e) Serie ósea, cuya finalidad es descartar participación ósea.
- f) Ultrasonido de cavidad abdominal que confirma crecimientos abdominales.

Estudios con medio de contraste como son:

- g) Urografía excretora.
- h) Linfografía retroperitoneal.
- i) Gamagrama hepatoesplénico
- j) Tomografía computarizada de abdomen.

es anormal, las manchas de reticulina muestran una marcada arborización de los vasos y por último un depósito de material amorfo extracelular de tipo eosinofílico.

Histiocitosis X: Este grupo de enfermedades ocurren más frecuentemente en niños, en sus tres formas, granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe. Estos trastornos casi siempre se asocian a lesiones osteolíticas focales o diseminadas, la más difícil de distinguir es esta última, que es rara después de los tres años pudiéndose ver un patrón sinusoidal y eritrofagocitosis.

Otras neoplasias malignas como el carcinoma gástrico puede presentar un cuadro parecido a la histiocitosis maligna (18) o ser secundario a leucemia linfocítica aguda o crónica (8).

Los trastornos hematológicos juegan un papel importante, pero son fácilmente diferenciables sólo se mencionarán dichos padecimientos.

Hiperesplenismo que puede cursar con pancitopenia y presenta esplenomegalia, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune y metaplasia mielóide, todas relacionadas con una disminución de las cuentas celulares. Y por su gran importancia y sus manifestaciones casi idénticas a la histiocitosis maligna, el síndrome hemofagocítico que posteriormente será analizado.

Pasaremos a un capítulo muy importante, siendo este el relacionado con problemas infecciosos, que por frecuencia son los más importantes y que incluso se puede presentar la enfermedad como un cuadro de fiebre de origen oscuro en estudio.

Fiebre tifoidea: El cuadro clínico febril, con leucopenia en estadios intermedios pudiendo aparecer hepato y esplenomegalia, y en caso de afección hepática cuadro de ictericia, se puede presentar hemofagocitosis al igual que rash cutáneo.

Endocarditis bacteriana subaguda: El comienzo de la sintomatología es insidioso, existe un antecedente casi siempre de extracción dental, instrumentación uretral, amigdalectomía o aborto, los síntomas son fatigabilidad, pérdida de peso, fiebre, diaforesis, anorexia y artralgias, pueden existir petequias, se observa ictericia en forma ocasional, la esplenomegalia es común y no hay hepatomegalia a no ser que exista falla cardíaca. No se encuentran alteraciones en los histiocitos y los hemocultivos y la ecocardiografía nos dan la respuesta al problema.

Brucelosis: Existe una producción abrupta con fiebre alta, cefalea y linfadenopatía, la fase aguda generalmente pasa en 6 semanas, se puede asociar a -- esplenomegalia, lesiones osteolíticas granulomatosas en pelvis y vertebras y hemofagocitosis, el cultivo de brucela nos da la respuesta.

Tuberculosis diseminada: Padecimiento que en caso de afectar el hígado nos - puede dar un cuadro semejante, pero se descarta por no existir Baar positivo en la histiocitosis maligna.

Histoplasmosis: Se puede acompañar de linfadenopatía hilar, en los adultos tiende a ser localizada, se descarta con la intradermorreacción y el cultivo. Presenta fiebre y debilidad, en caso de ser diseminada puede aparecer hepato y esplenomegalia, linfadenopatía, ictericia, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Toxoplasmosis: Esta enfermedad cursa con crecimiento ganglionar cervical posterior e inguinal, los pacientes pueden presentar fiebre, ataque al estado general y debilidad, más que leucopenia cursan con leucocitosis o linfocitosis. La esplenomegalia y la función hepática alterada se presenta en forma transitoria, la forma generalizada se asocia a rash cutáneo de tronco y extremidades.

Mononucleosis infecciosa: Existe linfadenopatía generalizada, puede cursar con hepatoesplenomegalia, hay fiebre que puede llegar a ser hasta de 39°C, - en estadios tempranos aparece rash maculopapular en el tronco y extremidades en un 10% de los pacientes. Existe linfocitosis con 10 a 20% de formas atípicas, se descarta con anticuerpos heterófilos y contra el virus de Epstein-Barr, además que existe elevación de la IgM y la IgG.

Hepatitis viral: Comienza con un cuadro prodromico de síntomas generales vagos, la fiebre que se presenta es menor de 38°C habitualmente, de uno a cinco días antes de que aparezca la ictericia hay coluria y acolia. Existe pérdida de peso de 2.5 a 5 kg. hay hepatomegalia con discreto dolor en el hipocondrio derecho, la esplenomegalia y adenopatía cervical se presentan en un 10 a 20% de los pacientes. Existen importantes elevaciones de las transaminasas que van de 400 a 1,000 U.l. y la presencia de antígeno B de superficie, los linfocitos atípicos se encuentran en forma transitoria.

COMPLICACIONES: Dentro de estas quedan incluidas las siguientes:

- Infección severa

- Sangrado de diferentes sitios del organismo
- Insuficiencia hepática aguda
- Insuficiencia renal aguda
- Nefrosis colémica
- Acidosis láctica (20)
- Coagulación intravascular diseminada (24).

PRONOSTICO: La enfermedad es de comienzo agudo e invariablemente fatal, el promedio de duración de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas hasta la muerte es de 6 meses, con algunas variaciones en otros estudios donde la esperanza menor de cuatro meses y sólo en raras ocasiones sobrepasa el año, aún sin tratamiento (1). Signos pronósticos favorables incluyen la ausencia de citopenia, derrames y anomalías de la función hepática. Los pacientes quienes se presentan con lesiones cutáneas en ausencia de anomalías viscerales parecen tener un mejor curso.

TRATAMIENTO: No existe tratamiento definitivo para esta enfermedad hasta el momento, se han utilizado múltiples medidas con resultados poco satisfactorios. Las medidas mencionadas incluyen, antibióticos, radiación, corticoides sistémicos, quimioterapia y esplenectomía, incluso con combinaciones entre algunas de estas ya que un sólo agente no ha sido efectivo (33).

Se ha ensayado la radioterapia total nodal y la radioterapia en manto con pobres resultados (34) incluso combinados con quimioterapia.

Ahora describiré brevemente algunos esquemas utilizados.

- A**
- 1.- Ciclofosfamida 200-400 mg/m² V.O. días 1-5
 - 2.- Vincristina 2 mg I.V. día 1
 - 3.- Prednisona 50-100 mg/m² V.O. días 1-5
- B**
- 1.- Ciclofosfamida 750mg/m² I.V. día 1
 - 2.- Adriamicina 50mg/m² I.V. día 1
 - 3.- Vincristina 2mg I.V. día 1
 - 4.- Prednisona 50-100mg V.O. día 1-5

El esquema utilizado debe ser repetido cada 3 semanas si la cuenta de leucocitos es de 3,500 o mayor y las plaquetas de 150,000 ó más, será retirado una semana cuando las cuentas referidas sean menores. El tratamiento con CHOP se

dificulta por el daño hepático que produce por sí sola la histiocitosis maligna, ya que es necesario reducir la dosis de adriamicina.

Dentro de los tratamientos utilizados con un solo agente quimioterápico se incluyen los siguientes medicamentos: Vinblastina, Vincristina, Mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, 6 mercaptopurina, metotrexate, daurromicina, arabinósido de citosina, azatioprina y procarbazona (2).

Se ha reportado un caso de remisión completa después de 34 meses con tratamiento a base de VP16-213 y arabinósido de citosina (33), quimioterapias combinadas que contienen adriamicina se piensa que puede presentar mejores resultados (33).

Existen algunos otros esquemas utilizados dentro de estos están:

- Ciclofosfamida-vincristina-arabinosido de citosina-prednisona
- Prednisona
- Metotrexate-procarbazona-prednisona
- Vincristina-prednisona (34).

Para darnos una idea de la respuesta a los diversos tratamientos obtenida por diferentes autores se dan los siguientes datos.

Rappaport ha reportado a un niño sin evidencia de enfermedad cuatro años después de manejo vigoroso con ciclofosfamida. En 24 de sus casos 2/3 murieron dentro de los primeros 6 meses.

Greenberg de 42 casos revisados, 32 murieron dentro de los 6 primeros meses y sólo 2 vivieron más de un año.

Seck-Hanssen reportó 14 casos, 8 murieron en los 10 primeros meses.

El estudio más alentador revisado es uno del año de 1984 en una revisión de 1973 a 1984 de 24 pacientes en quienes se utilizó el siguiente esquema: CHOP+ bleomicina + metotrexate con los siguientes resultados 68% presentaron respuesta completa, 23% respuesta parcial y 9% ninguna respuesta. Con 5 años de sobrevida para el 40% (31).

La esplenectomía ha sido reportada como productora de remisión temporal en algunos casos de histiocitosis maligna (2,10).

SINDROME HEMOFAGOCITICO

Es un trastorno benigno caracterizado por la proliferación de histiocitos con hemofagocitosis en la médula ósea, nódulos linfoides, bazo, hígado y otros - - órganos de la economía, como una reacción exagerada del sistema monocítico-macrófago ante diversos estímulos, principalmente procesos infecciosos (21).

Etiología: Son muchos los padecimientos asociados al síndrome hemofagocítico como factores desencadenantes, destacando los siguientes:

- 1) Infecciones virales (herpes simple, varicela zoster, citomegalovirus, --- Epstein-Barr, parainfluenza y adenovirus)(22)
- 2) Infecciones bacterianas (tuberculosis, brucelosis (39) lepra, fiebre tifóidea, listeriosis)(11).
- 3) Micosis (histoplasmosis, criptococosis, candidiasis).
- 4) Protozoarios (Leishmaniasis, toxoplasmosis, paludismo).
- 5) Espiroquetas (sífilis).
- 6) Colagenopatías (lupus eritematoso sistémico).(23)
- 7) Neoplasias malignas.

Su patogénesis se desconoce.

Patología: Los hallazgos que pueden ser observados en la médula ósea, por - - orden de frecuencia son los siguientes: Hemofagocitosis, hiperplasia histiocítica, hipocelularidad, hipoplasia granulocítica, hipoplasia eritroide, hiperplasia megacariocítica, agregados linfocíticos y granuloma.

Los ganglios linfáticos muestran un incremento en el número de histiocitos citológicamente benignos manifestando hemofagocitosis y en general una arquitectura intacta. En el hígado existe un incremento de histiocitos benignos en - -

los sinusoides y el sistema porta con necrosis hepatocelular.

Las manifestaciones clínicas son las siguientes: Fiebre, hepatomegalia, infiltrado pulmonar, pancitopenia pudiéndose afectar sólo dos líneas celulares, -- incluso una, anomalías de la función hepática y de la coagulación (35), - linfadenopatía, esplenomegalia, ictericia y rash cutáneo (23).

El síndrome hemofagocítico debe ser diferenciado de la histiocitosis maligna, reticulosis hemofagocítica familiar y la histiocitosis X.

Diagnóstico: Además del antecedente del proceso condicionante (Infección etc.) y las manifestaciones clínicas, existen anomalías de laboratorio como son las siguientes:

- Anemia 100%
- Trombocitopenia 78%
- Leucopenia 100%
- Linfocitos atípicos 100%
- Aumento de la transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica 87%
- Aumento de la fosfatasa alcalina 87%
- Hiperbilirrubinemia 37%
- Tiempo de protrombina y tromboplastina alargados 68% (23).

y definitivamente todos los estudios necesarios para encontrar el trastorno - que nos está condicionando ésta patología.

Pronóstico: El pronóstico en sí del síndrome hemofagocítico es bueno, pudiendo remitir en forma espontánea y está condicionado únicamente por el padecimiento de fondo (22).

Tratamiento: Se debe de tratar el padecimiento con el que cursa el paciente, en caso de ser viral el Acyclovir pudiera ser utilizado con buenos resultados. (36).

Los casos reportados desde 1939 como reticulosis medular histiocitaria, quizá debieran ser considerados muchos de éstos como síndrome hemofagocítico y los demás como histiocitosis maligna, (22).

El cuadro clínico de la histiocitosis maligna no es específico y puede presentarse en infinidad de padecimientos, siendo parecido al del síndrome hemofagocítico y cuyas diferencias básicas son las siguientes:

En el primero existe una proliferación de histiocitosis malignas que muestran cierto grado de hemofagocitosis y en el segundo existe una proliferación de histiocitos benignos con importante hemofagocitosis (23, 15).

La histiocitosis maligna o reticulosis medular histiocitaria presenta un problema diagnóstico formidable para el clínico y el patólogo, siendo el síndrome hemofagocítico el de mayor problema en el diagnóstico diferencial, y aún a pesar de tener piezas histiológicas de diversos órganos pudiera persistir la duda. En el cuadro 14 podemos apreciar algunas de las diferencias entre estas 2 entidades.

Cuadro 14: Comparación entre el síndrome hemofagocítico asociado a virus y la histiocitosis maligna: Características morfológicas.

	VAHS	Histiocitosis Maligna
Compromiso de médula ósea	++ - +++	0 - ++
Tipo celular proliferativo	Histiocitos maduros con características citológicas benignas.	Histiocitos maduros con características malignas.
Hemofagocitosis por histiocitos.	+++ - ++++	0 - +
Citoquímica de las células proliferantes.		
Reacción fosfatasa ácida	+++	+++ - ++++
Esterasa no específica	+++	+++ - ++++

(tomado de Risdall y Col., 1979).

Las lesiones clásicas dermatológicas de la histiocitosis maligna no se han observado en pacientes con síndrome hemofagocítico y han sido consideradas --

útiles para diferenciar éstas 2 entidades (8).

Como se puede observar en el cuadro 14, el síndrome hemofagocítico se diagnostica más fácilmente en la médula ósea, mientras que la histiocitosis maligna en el hígado, bazo y ganglios linfáticos.

CONCLUSION

Los hallazgos clínicos y patológicos encontrados en este caso justifican el diagnóstico de reticulosis medular histiocitaria, el paciente presentó múltiples episodios de fiebre, gran hepatomegalia y esplenomegalia, linfadenopatía generalizada, rash cutáneo, anemia, trombocitopenia, ictericia, derrame pleural y ascitis. Encontrándose histiocitos atípicos con hemofagocitosis en médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón, pericardio, intestino delgado y grueso y grasa periadrenal.

El curso clínico fue rápidamente progresivo, llevando al paciente a la muerte en 52 días desde el comienzo de su sintomatología.

Dado que la reticulosis medular histiocitaria es una enfermedad rara, no se piensa casi nunca en esta patología, como ocurrió en este caso, desviando la atención hacia padecimientos más comunes que nos pueden dar estas características clínicas, como son: Problemas infecciosos (fiebre tifoidea mononucleosis infecciosa, hepatitis viral o salmonelósica, brucelosis, etc.). Incluso problemas neoplásicos como serían un linfoma o una leucemia o catalogarlo como fiebre de origen oscuro en estudio.

Existen varias situaciones en el análisis de este caso. Primero, que la reticulosis medular histiocitaria es una neoplasia maligna y que aún con tratamiento su pronóstico es malo y que el síndrome hemofagocítico es benigno y puede tener remisión espontánea.

Esto es importante porque cualquier duda que exista en cuanto al grado de malignidad o benignidad de los histiocitos, pondrá al médico, tanto al patólogo como al clínico en un dilema: ¿Es maligno o benigno el padecimiento? ¿Hay que dar un tratamiento agresivo o hay que dejar libremente el curso clínico de la enfermedad? ¿qué informar a los familiares?.

Realmente estas preguntas son de gran interés, porque de ellas dependerá la -

conducta que se debe seguir con el paciente.

Esta revisión se ha llevado a cabo con ese fin, tratar de disipar lo más posible estas dudas, conocer la enfermedad, pensar que existen enfermedades poco frecuentes que pueden ocurrir en cualquier tiempo y lugar y guiar hasta cierto grado el estudio del paciente que se encuentra con pancitopenia y hemofagocitosis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abele Donald C., Griffin TB: Histiocytic medullary reticulosis. Report of two cases and review of the literature. Arch Dermatol vol. 106 p.p. 319-329 September 1972.
- 2.- Alexander Michael and Daniels John R: Chemotherapy of malignant histiocytosis in adults. Cancer. vol. 39 No. 3 p.p. 1011-1017 March 1977.
- 3.- Basset F. and Nezelof C: Les histiocytoses. Presse Med. vol. 12 No. 44. p.p. 2809-2814 December 1983.
- 4.- Brunton F.J. and Guyer P. B.: Malignant histiocytosis and ulcerative jejunitis of the small intestine. Clin. Radiol. vol. 34 No. 3 p.p. 291-295 1983.
- 5.- Cline Martin J. and Golde David W.: A review and reevaluation of the histiocytic disorders. Am J. Med. vol. 55 p.p. 49-60 July 1973.
- 6.- Chandra Pradeep et al: Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. Arch Intern Med. vol. 135 July 1975.
- 7.- De Vita, Jr. Vincent; Hellman Samuel; Rosenberg Steven: Cancer. Principles and practice of oncology. J.B. Lippincott company. 2nd. Edition p. p. 1552, 1985.
- 8.- Ducatman Barbara S. et. al: Malignant histiocytosis: A clinical, histologic, and immunohistochemical study of 20 cases. Hum. Pathol. vol. 15 No. 4 p.p. 368-377 April 1984.
- 9.- Duffy Thomas P, Knights Edwin B., Eggleston Joseph C: Elevated muramidase levels in histiocytic medullary reticulosis. N. Engl. J. Med. vol. 294 No. 3 p.p. 167-168 Jan 1976.
- 10.- Goldman John M., Jacobson Bernard H: Splenectomy for histiocytic medullary reticulosis. Postgraduate medical Journal vol. 47 p.p. 671-686 -- Oct. 1971.
- 11.- Groopman Jerome E. and Golde David W: The histiocytic disorders: A pathophysiological analysis. Ann. Intern. Med. vol. 94 No. 1 p.p. 95-107 Jan 1981.
- 12.- Harrison T.R., Petersdorf R.G., Adams Raymond D. et. al. Principles of internal medicine. Mc. Graw Hill. Tenth edition p.p. 62, 830 1983.
- 13.- Heustis Darryl G., Bull Brian S, and Hadley G. Gordon: Ultrastructure of the spleen in malignant histiocytosis. Arch. Pathol Lab. Med. vol. - 101 p.p. 239-242 May 1977.

- 14.- Huhn Dieter and Meister Peter: Malignant histiocytosis, morphologic -- and cytochemical findings. *Cancer* vol. 42 No. 3 p.p. 1341-1349 Sept. 1978.
- 15.- Kokkini Garyfallia, Giotaki Helen G. and Moutsopoulos Haralampos M: Transient hemophagocytosis in *Brucella melitensis* infection. *Arch. - Pathol. Lab. Med.*, vol. 108 March 1984.
- 16.- Marshall H. Ernest, Farmer Evan R. and Trump. Donald L.: Cutaneous - involvement in malignant histiocytosis. *Arch. Dermatol.* vol. 117 p.p. 278-281 May 1981.
- 17.- Morgan N.E., Fretzin D. et. al.: Clinical and Pathologic cutaneous - manifestations of malignant histiocytosis. *Arch. Dermatol.* vol. 119 - No. 5 p.p. 367-372 1983.
- 18.- Patrick James L. et. al.: Abnormalities of bone marrow simulating histiocytic medullary reticulosis in a patient with gastric carcinoma. *Ann. J. Clin. Pathol.* vol. 71 No. 5 p.p. 600-602 May. 1979.
- 19.- Rappaport H.: Tumors of the hematopoietic system. In atlas of tumor - pathology. Washington, D.C. Armed Forces Institute of pathology. p.p. 49-63. 1966.
- 20.- Rausch P. Gregory et. al.: Malignant histiocytosis. A cytochemical and electron microscopic study of an unusual case. *Cancer* vol. 44 No. 6 p.p. 2158-2164 Dec. 1979.
- 21.- Reisman Robert P. and Greco Alba M.: Virus-associated hemophagocytic - syndrome due to Epstein-Barr virus. *Hum. Pathol.* Vol. 15 No. 3 p.p. 290-293 March 1984.
- 22.- Risdall Robert J. et. al.: Bacteria-Associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* vol. 54 No. 12 p.p. 2968-2972 Dec. 1984.
- 23.- Risdall Robert J. et. al.: Virus-Associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* vol. 44 No. 3 p.p. 993-1002 Sept. 1979.
- 24.- Salz-Steiner D., Eldor A, Vangrover D. et. al.: Disseminated intravascular coagulation in two patients with histiocytic medullary reticulosis. *Am. J. Clin. Pathol.* vol. 82 No. 1 p.p. 119-123 1984.
- 25.- Sans J. Sabrafen y Col. Hematología clínica. Ediciones Doyma, S.A. España p.p. 522-524 1982.
- 26.- Scott R.B., Robb Smith. AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet.* vol. 2 p.p. 194-198 1939.

- 27.- Scully Robert E., Galdabini James J., Mc Neely Betty V.: Case records of the Massachusetts general hospital. Case 12. N. Engl. J. Med. vol. 296 No. 12 p.p. 676-683 March 1977.
- 28.- Scully Robert E., Galdabini James J., Mc Neely Betty V.: Case records of the Massachusetts general hospital. Case 4 N. Engl. J. Med. vol. 300 No. 4 p.p. 184-190 Jan 1979.
- 29.- Silver Bernard J. and Zuckerman Kenneth S.: Trastornos hematológicos. Clínicas médicas de Norteamérica No. 4 p.p. 607 1980.
- 30.- Stein Jay H. Y.Col. Medicina Interna. Salvat editores p.p. 1671 1983.
- 31.- Tseng A. Jr., Coleman C.H.: The treatment of malignant histiocytosis. Blood vol. 64 No. 1 p.p. 48-53 1984.
- 32.- Tubbs Raymond R. et. al.: Malignant histiocytosis. Ultrastructural and Immunocytochemical characterization. Arch. Pathol. Lab. Med. vol. 104 p.p. 26-29 Jan 1980.
- 33.- Vera Raul Jr. et. al.: Malignant histiocytosis response to VP-16-213 and cytosine arabinoside. Cancer vol. 54 No. 6 p.p. 991-993 Sept. - - 1984.
- 34.- Warnke Roger A., Kim Hun and Dorfman Ronald: Malignant histiocytosis - (Histiocytic medullary reticulosis). Clinicopathologic Study of 29 cases. Cancer vol. 35 No. 1 p.p. 215-230 Jan. 1975.
- 35.- Wick Mark R., Ducatman Barbara S., Pierre Robert V.: Histiocytic hemophagocytosis (Letter to the editor). Arch. Pathol. Lab. Med. vol. 105 Feb. 1981.
- 36.- Wilson Edward R. et. al.: Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. J. Pediatr. vol. 98 No. 2 p.p. 260-262 Feb. 1981.
- 37.- William J. Williams, Beutler Ernest et. al.: Hematology. Mc. Graw Hill 3rd. Edition p.p. 78, 79, 837-860, 874-875, 1010, 1043.1983.
- 38.- Zawadzki Z.A., Peña C.E. and. Fisher E.R.: Histiocytic medullary reticulosis. Case report with electron microscopic study. Acta haemat. vol. 42 p.p. 50-57. 1969.
- 39.- Zuazu Javier P., Duran Jose W., Julia Antonio F.: Hemophagocytosis in acute brucellosis. N. Engl. J. Med. vol. 301 No. 21 p.p. 1185-1186. -- 1979.