

11235
Ces.
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado
FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Nacional de Cancerología
S. S.

RETICULOSIS POLIMORFA
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
1981 - 1987

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de especialista en
ONCOLOGIA MEDICA

presenta

DR. JUAN PABLO BARES WEEDEN

Asesor: DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO

Profesor Titular: DR. JOSE NORIEGA LIMON



México, D. F.

Marzo de 1988

[Handwritten signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

	PAG.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	4
DISCUSION	7
CONCLUSIONES	13
TABLAS Y GRAFICAS	15
PROTOCOLO	24
BIBLIOGRAFIA	27

1. INTRODUCCION

El término Síndrome de Granuloma Letal de la Línea Media, abarca muchas enfermedades de diferentes etiologías que se caracterizan por lesiones destructivas a nivel del macizo facial. En este trabajo nos vamos a referir en particular a la Reticulosis Polimorfa.

A partir de 1897 con el reporte de McBride (2), hasta la fecha se han publicado muchos trabajos al respecto de esta enfermedad, adjudicandosele diferentes nombres, lo cual ha causado confusión. La experiencia que se tiene es pobre, ya que es un padecimiento poco común y solo en centros especializados en donde se ha podido recolectar suficiente número de casos, se ha conocido un poco más de ella. Sin embargo esta experiencia no ha sido suficiente para esclarecer muchos de sus aspectos clínicos y de tratamiento.

Con el objetivo de estudiar la historia natural, evaluar el tratamiento y proponer una estadificación y protocolo de manejo, se realizó una revisión retrospectiva de la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de Mayo de 1981 a Septiembre de 1987.

II. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 504 expedientes con diagnóstico de proceso destructivo centofacial, de los cuales 21 tenían diagnóstico confirmado de Reticulosis Polimorfa histológicamente. De los 21 pacientes solo 19 pacientes eran evaluables para resultados del tratamiento. Los 2 pacientes restantes no recibieron tratamiento por lo que fueron excluidos del análisis

Se estudiaron las laminillas de los 21 casos de Reticulosos Polimorfa por miembros del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología, además se les gradificó en una escala de I a III de acuerdo a aspectos citológicos.

Se analizó los diferentes grados histológicos y se correlacionó con la posibilidad de Linfoma. Al mismo tiempo relacionamos el grado histológico con etapa clínica y su resultado con el tratamiento.

Todos los pacientes fueron estudiados similarmente a los Linfomas con Biometría hemática completo con plaquetas, Química sanguínea, Acido Úrico, Pruebas de Función Hepática, Deshidrogenasa láctica, Electroforesis de Proteínas, Rayos X de Tórax y TAC de Macizo Facial, Tórax y Abdomen.

Los pacientes fueron estadificados en dos grupos. Enfermedad localizada se denominó a los pacientes que presentaban solo enfermedad a nivel del macizo facial y sistémica cuando presentaban en más de una área o fuera del macizo facial

Los resultados se evaluaron de acuerdo al tratamiento recibido, Quimioterapia, Radioterapia o ambos y de acuerdo a su estadificación.

Los pacientes tratados con radioterapia todos recibieron una dosis mayor de 4000 Gy al primario y a senos paranasales. Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron diversas (Ciclofosfamida y Prednisona, CAP-BOP, CHOP-Bleo, MACOP-B, etc.)

8 pacientes se trataron con quimioterapia, 8 con radioterapia y 3 con tratamiento combinado.

Se realizó un análisis estadístico de los datos, realizando una curva de supervivencia global según Meyer-Kaplan. (3)

III. RESULTADOS

Fueron 21 pacientes en total con diagnóstico de Reticulosis Polimorfa 19 fueron evaluables para el tratamiento. De los 21 pacientes, 13 eran del sexo masculino y 8 femenino para una relación de 1.6 :1 La edad media fue de 34 años con un rango de 17 a 70 años. Tabla 1.

En cuanto al nivel socio económico, el dato se mencionó en el expediente solo en 16 pacientes, de los cuales 15 eran de nivel socio económico bajo y 1 de clase media. De 12 pacientes interrogados acerca de sus hábitos de tabaquismo y alcohol, 8 eran fumadores y 4 alcohólicos.

La gran mayoría de nuestros pacientes acuden referidos de hospitales generales o médicos particulares, habitualmente Otorrinolaringólogos con o sin tratamiento previo. Dado la diversidad del diagnóstico diferencial investigamos los diagnósticos iniciales en los 21 pacientes predominando el diagnóstico de Linfoma, Reticulosis Polimorfa y de Carcinoma. Tabla 2.

Revisando la sintomatología, predominan los síntomas locales (obstrucción y aumento de volumen nasal) y síntomas generales inespecíficos. Tabla 3. Al examen físico fue muy frecuente observar tumor en región centrofacial que producía

algún grado de destrucción de los tejidos, con un 47% de los casos con destrucción del paladar duro o blando. Adenopatía se constató en 3 casos. Tabla 4.

Los exámenes de laboratorio fueron inespecíficos para el diagnóstico de Reticulosis Polimorfa. La radiografía de Tórax se le realizó a todos los pacientes, siendo positiva para infiltración en forma de nódulos pulmonares por Reticulosis Polimorfa. A 10 de 21 pacientes se realizó como complemento de sus estudios radiografías de senos paranasales, siendo todas ellas positivas por infiltración del tumor. A 1 solo paciente se le realizó Linfangiografía Pedia Bilateral la cual fue negativa. 18 pacientes con TAC de macizo facial fue positiva por actividad tumoral. 12 tenían TAC de tórax y solo 1 fue positivo por nódulo pulmonar. A 11 se le realizó TAC de abdomen de los cuales 2 fueron positivos. Tabla 5.

Analizando histológicamente cada caso, 10 fueron clasificados de Grado I, 5 de Grado II, 6 de Grado III. Hubo 6 casos en los cuales no se pudo diferenciar Reticulosis Polimorfa de Linfoma. No hubo una relación objetiva entre el grado histológico y lo avanzado de la enfermedad. Tabla 6.

Igualmente no se observó en los 19 pacientes evaluables de tratamiento influencia del grado histológico y su respuesta al tratamiento. Tabla 7. No se encontró diferencia

estadística significativa entre Radioterapia sola, y tratamiento combinado de Radioterapia y Quimioterapia. Una leve diferencia estadísticamente significativa de 0.06 fue observada a favor de la radioterapia sola al compararse con la quimioterapia. No se pudo analizar los diferentes tipos de tratamiento de quimioterapia dada la poca cantidad de los casos y la diversidad de los esquemas.

La sobrevida global a 5 años es de 26% con un intervalo de confianza a 5 años de 9% como se puede apreciar en la gráfica 1. la sobrevida de la enfermedad sistémica a 3 meses es de 0%.

IV. DISCUSION

La primera ocasión en que se reportó lesiones destructivas centofaciales fue en 1897 por McBride⁽¹⁾ Posterior al reporte de McBride no se añadió ningún caso más a la literatura hasta 1921, cuando Woods describe 2 casos más.⁽²⁾ Posteriormente Stewart en 193,⁽⁴⁾ dividió los síntomas de éste síndrome en 3 fases, una prodrómica caracterizada por síntomas locales una segunda fase de la enfermedad que es activa con compromiso local de los tejidos, una fase terminal con esfacelamiento de dichos tejidos, destrucción. Datos similares los encontramos en nuestros, pacientes. A partir de dichos reportes se han producido cada vez mas frecuente sin embargo con poca cantidad de pacientes por lo poco común o quizás por el desconocimiento de esta enfermedad.

A la Reticulosis Polimorfa se le han dado diversos nombres, a lo que nosotros consideramos como una sola entidad clínica y patológica. De las denominaciones que ha recibido, podemos mencionar entre las más frecuentes a la Reticulosis Maligna de la Línea media^(1,5) Granuloma de Línea Media de tipo Stewart,⁽⁴⁾ Granulomatosis Linfomatoidea descrita por Liebow.⁽⁶⁾ Al revisar nuestros casos desde el punto de vista histopatológico y comparar nuestra interpretación con la de otros autores, estamos de acuerdo a la conclusión de DeRemee,

de que se trata de una sola enfermedad.⁽⁷⁾ Consideramos de que debe llegarse a un acuerdo internacional del nombre a recibir lo cual conduciría a un mejor entendimiento de esta enfermedad y por ende a un tratamiento más óptimo.

Los hallazgos histopatológicos consisten en un proceso linfoproliferativo con distribución argiocentrica, que induce necrosis e infarto, compuesto de células pleomorficas linforreticulares. También se puede apreciar en la histología algún grado de anáplasia. Katzerstein al revisar 150 pacientes encontró una relación del porcentaje de células atípicas con su pronóstico.⁽⁸⁾ Este fue el primer estudio que evaluó factores pronósticos. Nuestros pacientes no mostraron una relación directa en cuanto a grado histológico y pronóstico, pero sí una mayor tendencia en los pacientes con grado histológico III a confundirse con Linfoma, por lo general de células grandes de Alto Grado. Algunos autores han sugerido que esta enfermedad puede evolucionar hacia un Linfoma, igual como sucede en algunos tipos de enfermedades autoinmunes, sin embargo otros, apoyados en estudios de marcadores celulares y microscopía electrónica lo consideran como Linfomas o como sugiere Ishii en Linfomas de células T nasales.^(9,10-11) Saldana reporta una incidencia en sus pacientes de evolución hacia linfoma de 4%, DeRemee un 10%, Katzestein un 12% y Fauci un 47%.⁽¹²⁻⁷⁻⁸⁻¹³⁾ 6 de nuestros 21 pacientes podrían confundirse con Linfoma; uno de ellos evolucionó de una Reticulosis Poli-

morfa grado II a Linfoma de alto grado.

Una de las mayores dificultades que se han encontrado los patólogos es en el diagnóstico diferencial de Reticulosis Polimorfa y la Granulomatosis de Wegener, sin embargo hay que recalcar que a diferencia de la Granulomatosis de Wegener, en la "eticulosis es muy poco común encontrar datos de vasculitis. (2-7)

Dado lo anteriormente mencionado, es muy importante reconocer la calidad que debe tener la biopsia, recomendando en este sentido que sea de una área representativa sin mucha necrosis y múltiples. Este tejido debe ser procesado rápidamente por patología para estudios de microscopía de luz, tinciones especiales, inmunohistoquímica y de ser posible microscopía electrónica. Esto facilitará la labor del patólogo y a la vez del clínico ya que obtiene un diagnóstico más confiable.

La etiología de esta enfermedad no se conoce con certeza, pero se ha postulado un origen inflamatorio inespecífico, reacción de hipersensibilidad, un origen autoinmune o relacionado a virus (Epstein-Barr). (14-15-16)

Clínicamente todos nuestros pacientes se presentaron con enfermedad en macizo facial, con un gran porcentaje demos-

trando lesiones avanzadas con gran destrucción de tejidos adyacentes. En algunos casos de enfermedad sistémica se demostró posteriormente en autopsias, compromisos de otros órganos que no habían sido determinados previamente. Se han reportado casos con infiltración del sistema nervioso central, pulmón, hígado, trato digestivo y piel entre los más frecuentes, esto sin tomar en cuenta la diseminación linfática. (6-17)

No existe en la literatura una manera definida de estadificar estos pacientes y si además esto tiene alguna implicación pronóstica. En nuestros pacientes con enfermedad localizada observamos que estos presentaban un mejor pronóstico independiente de su tratamiento que los pacientes con enfermedad sistémica. Esto quizás requiere un mayor análisis ya que el volumen de nuestros pacientes fue pequeño, pero creemos que debe tomarse en cuenta para futuros pacientes. Consideramos además de que una vez el paciente tenga enfermedad fuera del primario, aunque sea una sola región ganglionar debe considerarse sistémico.

En cuanto al tratamiento, no existe un consenso acerca de ello. Esto quizás se debe a la escasez de reportes ya lo reducido de los casos y casi siempre estudios de tipo retrospectivos. La mayoría de los trabajos han concluido que una buena elección e tratamiento cuando la enfermedad se encuentra localizada, sea la radioterapia, generalmente con

una dosis mayor a los 4600 Gy incluyendo el primario y los senos paranasales.⁽¹⁸⁾ Eichel en 1966 reportó 100% sobrevida a 5 años en pacientes tratados con radioterapia, sin embargo no detalló la dosis.⁽⁹⁾ DeRemee en 20 pacientes reporta 65% vivos a 9 años y Fauci 70% a 7.4 años.⁽⁷⁻¹⁸⁾. Dado la poca uniformidad de nuestros tratamientos y la escasez de casos en nuestro estudio no podemos obtener unos resultados comparables o que sean estadísticamente significativos. Sin embargo 5 de 8 pacientes tratados con radioterapia con o sin quimioterapia se encontraron al momento del análisis sin datos de actividad tumoral.

Al considerar la Quimioterapia, los tratamientos han sido diversos, desde monoterapia hasta poliquimioterapia. Lee y Fauci utilizando un tratamiento a base de Ciclofosfamida y Prednisona, reportan resultados excelentes, sin embargo hay que tomar en cuenta que el número de pacientes fue muy pequeño.⁽¹³⁻¹⁹⁾ Katzenstein concluye por sus resultados que la utilización de esteroides es más efectivo que otros agentes quimioterapéuticos.⁽⁸⁾ Weis, en 1986 utilizando poliquimioterapia con CHOP, obtuvo 7 remisiones completas de 4 a 25 meses y 4 remisiones parciales con 6 progresiones a las cuales se les ofreció rescate con VP-16 con buena respuesta.⁽²⁰⁾ Nuestros resultados de quimioterapia no son muy alentadores ya que 5 de 8 pacientes tratados a base quimioterapia fallecieron. Esto podría explicarse ya que el compromiso tanto local como

sistémico es considerable, lo cual hace difícil el control de la enfermedad. Muchos de estos pacientes fallecen al administrar la quimioterapia, por sangrado quizás debido al compromiso angiocéntrico de la enfermedad. No se puede concluir cual quimioterapia sea la mejor por el momento, se requieren mayores estudios de tipo prospectivo para analizar esta situación.

La mortalidad de estos pacientes es alta, alrededor de un 60 a 70% con una sobrevida media de 14 meses. Las tasas de sobrevida global con todos los tipos de terapia es pobre desde un 35% a 1 año, 22% a 5 años, y 11% a 8 años. La sobrevida global de nuestros pacientes es de 26% a 5 años. La sobrevida global de los pacientes con enfermedad sistémica es de 0% a 3 meses, lo cual refleja lo agresivo de esta enfermedad.

V CONCLUSIONES

1. Se trata de un padecimiento poco común, que quizás sea debido a que no se toma en cuenta dentro del diagnóstico de las lesiones centofaciales.

2. Existe mucha controversia en el nombre que debe recibir la enfermedad, lo cual crea confusión.

3. Afecta cualquier grupo etario, sobre todo cuarta y quinta décadas.

4. Poco más común en varones.

5. No hay una causa etiológica conocida.

6. El diagnóstico histológico no es sencillo de ahí la importancia de la biopsia.

7. El grado histológico no tiene relación con el estudio o el pronóstico, sin embargo esto debe analizarse con mayor detalle en estudios posteriores.

8. Los de grado histológico avanzado o III son difíciles de diferenciar de Linfomas.

9. No hay una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tratamientos, sin embargo el tratamiento con más de 4500 o Gy al primario y senos paranasales, favorece a los pacientes con enfermedad localizada.

10. Los pacientes con enfermedad sistémica tienen pobre pronóstico y un tratamiento efectivo no se ha demostrado.

11. Se recomienda estadificar a los pacientes en localizados y sistémicos ya que el pronóstico es muy diferente.

12. Se propone un protocolo de manejo de los pacientes con este padecimiento el cual nos brinda la oportunidad en un futuro de esclarecer muchos aspectos que no nos fue posible resolverlos ahora.

TABLA 1

RETICULOSIS POLIMORFA
CARACTERISTICAS CLINICAS

SEXO:

MASCULINOS	13
FEMENINOS	8
RELACION M/F	1.6/1

EDAD:

(M-R)	34 (17-70)
-------	------------

TABLA 2

RETICULOSIS POLIMORFA
DIAGNOSTICO DE INGRESO

DIAGNOSTICO	No.	%
LINFOMA	7	33
R. POLIMORFA	5	24
CA FOSA NASAL	4	19
CA DE PALADAR	2	9
CA DE ANTRO	1	5
SINUSITIS	1	5
GRANULOMA LETAL	1	5
TOTAL	21	100

INC 1987

TABLA 3

RETICULOSIS POLIMORFA
SINTOMAS

SINTOMAS	No.	(%)
OBSTRUCCION NASAL	11	52
AUMENTO VOLUMEN NASAL	9	43
DOLOR	9	43
RINORREA PURULENTA	7	33
FIEBRE	7	33
PERDIDA DE PESO	7	33
TUMOR PALADAR	6	28
RINORREA CLARA	5	24
EPISTAXIS	5	24
AUMENTO VOLUMEN DEL ANTRO	4	19

TABLA 4

RETICULOSIS POLINORFA
EXAMEN FISICO

CLINICA	No.	%
TUMOR FOSA NASAL	9	43
TUMOR FACIAL	8	38
DESTRUCCION PALADAR DURO	6	28
DESTRUCCION PALADAR BLANDO	4	19
ULCERA PIEL NASAL	3	14
DESTRUCCION NASAL	3	14
ADENOPATIA	3	14

TABLA 5

RETICULOSIS POLIMORFA
ESTUDIOS DE GABINETE

ESTUDIO	No.	POSITIVO
RX TORAX	21	2
RX SNP	10	10
LAG	1	0
TAC		
NF	18	18
TORAX	12	1
ABDOMEN	11	2

TABLA 6
RETICULOSIS POLIMORFA
RESULTADOS

ESTADIO	GRADO			RETICULOSIS VS LINFOMA
	I	II	III	
LOCALIZADO	8	3	5	5
SISTEMICO	2	2	1	1

INC 1987

TABLA 7

RETICULOSIS POLIMORFA
RESULTADOS

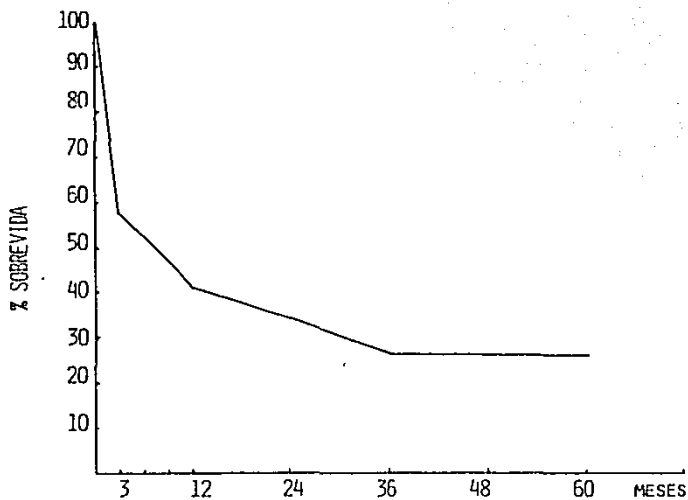
GRADO	VSAT	PSAT	VCAT	PCAT	FALL	TOTAL
I	2	1	1		4	8
II	2		1	1	1	5
III	1					1
RP/LF						
G III	1			1	2	4
G I				1		1

INC 1987

TABLA 8

RETICULOSIS POLINORFA
RESULTADOS

ESTADIO	VSAT	PSAT	VCAT	PCAT	DEF	T
LOCALIZADO						
QT	1			2	2	5
RT	3	1	1	1		6
RT + QT	1				2	3
SISTEMATICO						
QT					3	3
RT			2			2
RT + QT						0
TOTAL	5	1	3	3	7	19



GRAFICA 1

SOBREVIVIDA GLOBAL
INTERVALO DE CONFIANZA A 5 AÑOS DE \pm 9%

VI PROTOCOLO

1. Los pacientes deben ser manejados de una manera multidisciplinaria por los servicios de Cabeza y Cuello, Oncología Médica, Radioterapia, Patología.

2. El servicio de Cabeza y Cuello será el que reciba al paciente de primera vez, le realizara historia y examen físico completo, le solicitará estudios de rutina y gabinete, tomará cultivos de la lesión si esta muestra signos de infección, y procederá a la toma de biopsia, la cual debe ser representativa y múltiple. El servicio de Patología deberá procesar la muestra para microscopía de luz y electrónica, marcadores celulares y tinciones especiales. Una vez confirmado el diagnóstico clínico el servicio de Cabeza y Cuello y Patología deben remitir el paciente al Servicio de Oncología Médica, quien se encargará de coordinar el tratamiento con el servicio de Radioterapia.

3. Estadificación:

a. Laboratorios: Bh completo con plaq, VSG, química sanguínea, Acarico, PFH, DHL, Proteínas totales y albuminoglobulina, electroforesis de proteínas, inmunoglobulinas.

b. Gabinete: Rayos X de torax, TAC de macizo facial, torax y abdomen.

c. Biopsia de hueso y aspirado de Medula ossea.

4. Estudios:

Localizado: Enfermedad limitada al macizo facial o una sola área anatómica.

Sistémico: Enfermedad en macizo facial y fuera de ella o más de dos sitios.

5. Tratamiento:

Localizado: RT 4500 c y al primario y senos paranasales. En algunos casos en los cuales se considere la posibilidad de linfoma o que este muy avanzado podrá considerarse el tratamiento simultaneo con QT a criterio del medico tratante

Sistémico: El tratamiento debe consistir en radioterapia con un esquema como para enfermedad localizada y simultaneamente tratarlo con quimioterapia sistematica, la cual se deja a criterio del medico tratante.

6. Seguimiento:

a. Consultas mensuales por un año, cada dos meses el segundo año, cada 3 meses al tercer años y posteriormente cada 6 meses.

b. Reestadificar un mes despues de finalizado el tratamiento, y si es posible tomar biopsia de control del área previamente afectada.

c. En cada consulta realizar interrogatorio y examen físico completo, solicitar exámenes de BH completo con plaquetas, QS, Ac. rico, DHL. Rayos X de tórax cada 3 meses y TAC de Macizo facial cada 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. TSOKOS M, FAUCI AS, COSTA J: IDIOPATHIC MIDLINE DESTRUCTIVE DISEASE. AM J CLIN PATHOL 1982; 77:162-168.
2. KASSEL SH, ECHEVERRIA R, GUZZO F: MIDLINE MALIGNANT RETICULOSIS (SO-CALLED LETHAL MIDLINE GRANULOMA). CANCER 1969; 23: 920 - 935.
3. SIMON R, LEE Y J: NONPARAMETRIC CONFIDENCE LIMITS FOR SURVIVAL PROBABILITIES AND MEDIAN SURVIVAL TIME. CANCER TREAT REP 1982; 66: 73 - 42.
4. STEWART J.P.: PROGRESSIVE LETHAL GRANULOMATOUS ULCERATION OF THE NOSE, J. LARYNGOL. 1933; 48: 657-701.
5. BURSTON H. H.: LETHAL MIDLINE GRANULOMA: IS IT A PATHOLOGIC ENTITY? LARINGOSCOPE 1959; 69:1-41.
6. LIEBOW AA, CARRINGTON CRB, FRIEDMAN PJ: LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS. HUM, PATHOL. 1972; 3:457-558.
7. DE REMEE RA, WEILAND LH, MC DONALD TJ: POLYMORPHIC RETICULOSIS LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS: TWO DISEASES OR ONE? MAYO CLIN PROC 1978; 53: 634-40.

8. KATZENSTEIN ALA, CARRINGTON CB, LIEBOW AA: LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS: A CLINICO-PATHOLOGIC STUDY OF 152 CASES. CANCER 1979; 43:360-73.
9. EICHEL BS, HARRISON EG JR, DEVINE KD, ET AL: PRIMARY Lymphoma OF THE NOSE INCLUDING RELATIONSHIP TO LETHAL MIDLINE GRANULOMA. AM J. SURG 1966, 1966, 112:597-605.
10. ISHII Y, YAMANAKA N, OGAWA K, ETAL. NASAL T-CELL LYMPHOMA AS A TYPE OF SO-CALLED "LETHAL MIDLINE GRANULOMA". CANCER 1982; 50:2336-44.
11. YAMANURA T, ASADA H, MIKE N, ETAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON DISSEMINATED SKIN LESIONS OF MIDLINE MALIGNANT RETICULOSIS. CANCER 1986; 58:1281-1285.
12. SALDANA NJ, PATCHEFSEY AS, ISRAEL HI, ATKINSON GW. PULMONARY AGITIS AND GRANULOMATOSIS: THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOLOGIC FEATURES, ORGAN INVOLVEMENT AND RESPONSE TO TREATMENT. HUM. PATHOL. 1977; 8:391-409.

13. FAUCI AS, HAYNES BF, COSTA J, KATZ P, WOLFF SM. LYMPHOMA-TOID GRANULOMATOSIS: PROSPECTIVE CLINICAL AND THERAPEUTIC EXPERIENCE OVER 10 YEARS. N. ENGL. J. MED. 1982; 306: 68-74.
14. FRIEDMAN I: THE PATHOLOGY OF MALIGNANT GRANULOMA OF THE NOSE. I LARINGOL 1955; 69: 331-341.
15. BLATT IM, SELETZAR HS, RUBIN P, ET AL: FATAL GRANULOMATOSIS OF THE RESPIRATORY TRACT (LETHAL MIDLINE GRANULOMATOSIS. WEGENER'S GRANULOMATOSIS). ARCH OTOLARYNGOL. 1959; 70:707-757.
16. WILDE J.L. PERRONNE C. HUCHON A. ETAL: ASSOCIATION OF EPSTEIN-BARR VIRUS WITH LETHAL MIDLINE GRANULOMA. N. ENGL. J. MED. 1985; 313:1161.
17. RATTINGER MD. DUNN TL. CHRISTIAN D, ETAL: GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT IN LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS. REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE CANCER 1983; 51: 694-700.
18. FAUCI AS, JOHNSON RE, WOLFF SM: RADIATION THERAPY OF MIDLINE GRANULOMA. ANN. INT. MED. 1976; 84: 140-147.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

19. LEE SC, ROTH LM, BRASHEAR RE: LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS
A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF FOUR CASES. CANCER 1976
38: 846-853.

20. WEIS JW, WINTER MW, PHYLIK R. BANKS PM: PERIPHERAL
T-CELL LYMPHOMAS: HISTOLOGIC, IMMUNOHISTOLOGIC, AND
CLINICAL CHARACTERIZATION
MAYO CLIN PROC 1986; 61:411-426.