

Reticulosis Medular Histiocítica con Lesiones Cutáneas*

(Histiocitosis Maligna Eritrofagocítica)

DR. JUAN JOSÉ SEGURA FONSECA**

DR. LUIS SÁENZ MARADIAGA**

DR. JORGE ELIZONDO CERDAS***

DR. EDUARDO RODRÍGUEZ ARAYA***

INTRODUCCION

La Reticulosis Medular Histiocítica (R.M.H.), es una enfermedad de causa desconocida, del sistema macrofágico (Reticuloendotelial), altamente maligna que se caracteriza por la proliferación de histiocitos, muchos con atipia, que infiltran y reemplazan los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea, y que tienen la particularidad de mostrar extensa y activa hemofagocitosis, particularmente eritrofagocitosis. La enfermedad fue originalmente descrita por Robb-Smith en el año de 1938, y posteriormente ampliada por Scott y Robb-Smith en 1939 (24). Desde su descripción original se han informado en la literatura 75 casos hasta 1972 (25). Recientemente Warnke, Hun y Dorfman (28), agregan 29 casos más estudiados en el período comprendido entre 1966 a 1974. El diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los casos se ha efectuado post-mortem y en muy pocos casos en vida mediante el examen de la médula ósea (25). Se caracteriza clínicamente por fiebre persistente, emaciación acompañada de leucopenia persistente y progresiva, anemia y trombocitopenia.

El compromiso cutáneo en forma de masas subcutáneas y úlceras necróticas se ha observado solo en forma esporádica (1, 8, 21, 22, 28). El propósito del presente trabajo es el de informar un nuevo caso de Reticulosis Medular Histiocítica en un joven masculino cuyo diagnóstico se hizo en vida y luego confirmado con la autopsia y que presentó como manifestaciones iniciales de la enfermedad, infiltración de los tejidos blandos de la órbita y la presencia de úlceras cutáneas que fueron interpretadas inicialmente como Leishmaniasis.

* Trabajo presentado en el XX Congreso Centroamericano de Patología celebrado en San Salvador, Diciembre de 1975.

** Departamento de Patología y Cátedra de Patología, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

*** Servicio de Hematología, Sección de Medicina y Cátedra de Medicina, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

TABLA N° 1

RESULTADOS DE LOS VALORES HEMATOLOGICOS

Fecha	Hb Gr%	Hto cc%	Leucocitos	Plaquetas	Reticulocitos
1/12/73	9	32	3.000		
29/12/73		33	4.000		
7/3/74		30	1.280	224.000	
20/3/74		27	2.250	280.000	
21/3/74		26	1.000	210.000	
4/4/74			3.300		
10/4/74	10,3	32	1.550	39.000	7%
19/4/74	9,6	29	2.800	145.000	3,5%
23/4/74			1.150		
10/5/74	8,3	28	700	17.000	7,2%

INFORME DE UN CASO

A. C. A. Expediente Clínico Hospital San Juan de Dios, N° 37-84-51.

Paciente masculino de raza blanca de 15 años de edad, ingresó al Servicio de Dermatología de la Sección de Medicina, el día 30 de Noviembre de 1973. Dos meses antes notó la aparición de un pequeño tumor en la región poplíteo derecha que le fue aumentando de tamaño en forma progresiva hasta alcanzar un diámetro de 3 cms., era elevada sobre la piel, rodeada por un halo hiperhémico. Después de un pequeño trauma se convirtió en una úlcera a través de la cual eliminaba un material serosanguinolento no fétido.

Como la lesión le aumentara a aproximadamente 5 cms. de tamaño, acudió al Hospital. En la exploración física se observó una extensa úlcera en la región poplíteo de bordes elevados e hiperhémicos con un fondo oscuro de aspecto necrótico (Fig. 2). La impresión inicial era de que se trataba de una Leishmaniasis cutánea. En dos leucogramas se apreciaron cifras de 4.000 y 3.000 leucocitos /mm³. (La tabla N° 1 resume los hallazgos en la sangre periférica en el curso de la enfermedad). Los cultivos de la úlcera mostraron *Staphylococcus* y *Streptococcus alfa hemolyticus*. Los cultivos y frotis directos para *Leishmania* fueron negativos. Presentaba fiebre continua entre 38 °C y 39 °C. Una intradermoreacción de Montenegro fue negativa. En una biopsia del borde de la úlcera se apreció extenso infiltrado mononuclear y muchos histiocitos que contenían corpúsculos en el citoplasma que al inicio se interpretaron como formas de *Leishmania* sp. (Fig. 3). En base a esto se le inició tratamiento a base de Glucantime. El día 28 de Enero le aparece edema del párpado inferior derecho, y se le dio de alta el 5 de Febrero con el diagnóstico de Leishmaniasis cutánea. Reingresa 16 días después quejándose de severo edema bpalpebral del ojo derecho que le imposibilitaba la visión (Fig. 1). Le habían aparecido nuevas úlceras en la pierna derecha. En la exploración física presentaba palidez generalizada y mal estado general. Había esplenomegalia importante y crecimiento de los

ganglios linfáticos del cuello. El hígado no se palpaba aumentado de tamaño. La úlcera de la región poplíteica había aumentado de tamaño, y una más pequeña le había aparecido en la pierna derecha con características similares a la de la región poplíteica. Presentaba fiebre de 38 °C. Los exámenes de laboratorio mostraron los siguientes resultados: Glicemia 100 mg%, V.D.R.L no reactivo, Proteínas totales de 6,1 gr% con albúmina de 3,3 gr% y globulinas de 2,8 gr%. Había de nuevo leucopenia importante (Tabla N° 1). Una intradermorreacción a la esprotricina fue negativa. La electroforesis de proteínas reveló proteínas totales 5,7 gr%, Albúmina 46,5%, alfa 1,59%, beta 12,9%, gamma 29,5%. Una determinación de inmunoglobulinas dio los siguientes resultados: IgG 1650 mg% (nl: 900-1.500), IgM 70 mg% (nl: 51-109), IgA 412 mg% (nl: 107-409). En una radiografía de la cara se apreció destrucción ósea de la pared medial de la órbita derecha con velamiento y opacificación de los antros maxilar y frontal. La transaminasa glutámico-oxalacética varió de 12 a 112 UmM/L y la glutámico-pirúvica de 3 a 2,8 UmM/L. La fosfatasa alcalina era de 2,4 UmM/L. El tiempo parcial de tromboplastina era normal así como también el tiempo de protrombina. Se le realizó una nueva biopsia de la úlcera poplíteica informándose como Reticulosis Cutánea. Un examen de gota gruesa para Hematozoarios fue negativa. Una biopsia hepática con aguja reveló esteatosis moderada sin evidencia de infiltración por células reticulares. Una prueba de Coombs directo fue negativo y el tiempo de protrombina era normal. Se le hicieron varias punciones de la médula ósea en la cresta ilíaca observándose marcada hiperplasia de las células retículo-histiocíticas, muchas de las cuales presentaban fagocitosis activa de elementos de la sangre, observándose eritrofagocitosis, fagocitosis de leucocitos y de plaquetas, tal como se puede apreciar en la fig. N° 4. En base a estos hallazgos se planteó el diagnóstico de Reticulosis Medular Histiocítica, y se le inició tratamiento a base de Metocorten a dosis de 80 mg diarios. El 3 de Abril se le comenzó cobaltoterapia a las regiones orbitarias y piel. El tratamiento produjo una mejoría transitoria, pero persistía anémico, con leucopenia marcada y severa trombocitopenia (Tabla N° 1), llegando a tener cifras de 17.000 plaquetas /mm³. Varios hemocultivos fueron negativos. Se le palpó hepatomegalia poco antes de la muerte que ocurrió el día 11 de Mayo, aproximadamente 7 meses después del inicio de la enfermedad.

HALLAZGOS DE LA AUTOPSIA

En la autopsia, los principales hallazgos se encontraron en el sistema linfático. Los ganglios se encontraron aumentados de tamaño en forma moderada, los mayores de hasta 1,5 cm de tamaño. Se observaron afectados los de los grupos mesentéricos, del hilio esplénico y hepático, así como también los paraaórticos. El bazo se encontró aumentado de tamaño, con un peso de 791 gramos. La cápsula era tensa y el corte presentaba un color rojo vinoso con un parenquima muy friable. No mostraba formación de nódulos tumorales ni calcificaciones (Fig. 7). Histológicamente el fenómeno más llamativo es la presencia en los ganglios linfáticos de células de tipo histiocítico que infiltran los senos corticales y las porciones medulares del ganglio, como se aprecia en la figura N° 5. La infiltración ocurre en forma difusa sin patrón nodular. Los histiocitos muestran diverso grado de atipia, con hiperchromasia nuclear ocasionalmente con dos y tres núcleos (fig. 6). En el bazo infiltran la pulpa roja produciéndose marcada atrofia de los folículos linfoides. Con la tinción de Hematoxilina y Eosina es posible identificar en forma ocasional la eritrofagocitosis activa por parte de estos histiocitos en los ganglios linfáticos (Fig. 6), siendo este fenómeno de mayor intensidad en el bazo, en donde se aprecian eritrocitos y restos de membranas en el interior del citoplasma (Fig. 8, cuadro inserto). La médula ósea presentaba también reemplazo casi total por numerosos histiocitos de

características similares a las observadas en los ganglios linfáticos y el bazo. El hígado se encontró aumentado de tamaño con un peso de 1.760 gramos. Microscópicamente mostraba esteatosis de grado moderado, sin apreciarse infiltración histiocitaria. El esófago presentaba úlceras en su tercio distal en las que se encontraban numerosos filamentos de hongos de *Cándida* sp. En los pulmones habían focos de bronconeumonía.

DISCUSION

En 1939, Scott y Robb-Smith (24), describieron una enfermedad "caracterizada por fiebre, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia, acompañada en los estadios finales de ictericia, anemia y leucopenia severa". Los hallazgos histopatológicos que la caracterizaban eran "la hiperplasia sistematizada de histiocitos, activamente involucrados en la fagocitosis de eritrocitos". Desde este informe, cerca de más de 100 casos se han obtenido en la literatura (1), algunos bajo el nombre original de Reticulosis Medular Histiocítica, y muchos otros bajo términos tales como reticulosis aleucémica, reticulosis histiocítica, reticulohistiocitosis leucémica maligna, reticulosis maligna y leucemia histiocítica (23). Recientemente Warnke y col agregan 29 casos más (28). La enfermedad se considera como poco común, altamente maligna y de pronóstico invariablemente fatal. El promedio de edad en la serie de Warnke fue de 31 años de edad, aunque se han informado casos en las primeras décadas (21). Clínicamente la enfermedad se caracteriza por fiebre persistente y elevada, malestar general, debilidad y pérdida de peso. En la exploración física invariablemente se encuentran presentes ganglios linfáticos aumentados de tamaño, discretos, en las regiones cervicales y axilares, hepatomegalia y siempre esplenomegalia. Desde el punto de vista de laboratorio los hallazgos más frecuentes son anemia severa, leucopenia, y trombocitopenia, menos frecuente reticulocitosis. La leucopenia y la trombocitopenia se intensifican hacia la fase final de la enfermedad, tal como ocurrió en el presente caso (Tabla N^o 1). La ictericia es un fenómeno que aparece también en los estadios finales de la enfermedad, y se encontraba presente en el 48% de los casos en la revisión de Abele (1). Menos frecuente son las manifestaciones hematológicas en la sangre periférica de células monocitoides que corresponden a histiocitos atípicos y que simulan infiltración leucémica o de linfoma (6, 27, 28). Además de las manifestaciones clínicas anteriores en cerca del 15% de los casos se presenta dolor abdominal acompañado de diarrea sanguinolenta. Pueden aparecer ascitis, edema y derrames pleurales. La enfermedad se observa más en el sexo masculino que en el femenino en una relación de 2:1. El curso biológico ha sido invariablemente fatal, siendo el promedio de duración de 4 a 6 meses después de la aparición de los primeros síntomas. En 67 casos revisados por Abele (1), el promedio de duración fue de 4 meses y 9 de 18 casos en la serie de Warnke vivieron un año (28). Las diversas formas de terapia no han dado resultados halagadores y estos han incluido antibióticos, radiaciones, diversos agentes quimioterápicos y corticosteroides sistémicos. Se ha ensayado también la esplenectomía que quizá ha sido la única forma de terapia en que se ha observado moderada prolongación de la vida (11). El diagnóstico en vida se hace con poca frecuencia, generalmente en la médula ósea, y de acuerdo a Seligman (25), la mayoría de los casos se diagnostican pos-mortem.

Desde un punto de vista histomorfológico, la enfermedad se caracteriza por la proliferación multifocal e infiltración de células con caracteres histiocitarios (histiocitos) en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea. Raramente se afectan otras regiones tales como la piel. A este nivel los casos informados son pocos y sus manifestaciones varían desde petequias hasta lesiones

profundas úlcero-necróticas, como ocurrió en nuestro caso (1,8). Recientemente Piñol Aguade y col (22) opinan que las manifestaciones cutáneas de la enfermedad son mucho más frecuentes de lo que se piensa, muchas de ellas catalogadas previamente como Reticulosis Cutáneas, y proponen que estas formas cutáneas de la enfermedad, son en realidad formas atípicas con asiento primario en la piel que sufren una diseminación visceral posterior, fenómeno que ya había sido observado por Cazal (5), al proponer una forma visceral y otra cutánea de la enfermedad. Las células que proliferan e infiltran los órganos hemolinfáticos se caracterizan por un citoplasma eosinofílico abundante, y un núcleo oval y grande con cromatina dispersa y pálida. En los ganglios linfáticos esta proliferación produce distorsión de la arquitectura normal con preservación del patrón sinusoidal. No es infrecuente observar folículos linfoides residuales, así como zonas de estroma interfolicular no infiltrado. Cerca de dos terceras partes de los casos estudiados por Warnke (28), presentaron infiltración total sinusal y difuso en los ganglios linfáticos. Los histiocitos proliferantes pueden presentar grados variables de atipia, con núcleos irregulares y nucleólos prominentes. Ocasionalmente se pueden observar células gigantes con cierto parecido a células de Reed-Sternberg. En el bazo y en el hígado la distorsión de la arquitectura no es muy manifiesta (1). Uno de los fenómenos más llamativos de la enfermedad es la capacidad fagocítica que demuestran estos histiocitos para fagocitar eritrocitos, normoblastos, plaquetas y en menor grado granulocitos, fenómeno que está presente con mayor intensidad en el bazo y la médula ósea, y que para algunos autores explicarían algunos de los fenómenos hematológicos que acompañan a la enfermedad, tales como la anemia, la hemolisis, la trombocitopenia y la leucopenia (6, 15, 19, 25). El fenómeno de la eritrofagocitosis es tan prominente que de hecho algunos autores identifican a la enfermedad como una "Reticulo-endoteliosis eritrofagocítica" (15). Natelson y col (20), opinan que la pancitopenia es el resultado de la eritrofagocitosis que ocurre en los histiocitos. En dos de sus casos los eritrocitos marcados con Cr⁵¹ mostraron una vida media reducida y creen que aunque la eritropoiesis es activa, esta es funcionalmente inefectiva debido al atrapamiento de eritrocitos y normoblastos que ocurre en los histiocitos que están proliferando en la médula ósea. El significado diagnóstico de la eritrofagocitosis por parte de los histiocitos proliferantes ha sido enfatizado por algunos autores como evidencia diagnóstica, pero hay que tomar en cuenta que este fenómeno no es exclusivo de la enfermedad, ya que se puede observar en procesos infecciosos tales como la fiebre tifoidea, y otras entidades hematológicas como las anemias hemolíticas autoinmunes. En algunas de las formas de histiocitosis infantiles es posible también observar eritrofagocitosis tal como ocurre en la enfermedad de Letterer-Siwe. Quizá la diferencia importante estriba en el hecho de que en la Reticulosis Medular Histiocítica los histiocitos son morfológicamente atípicos (menos diferenciados) y el fenómeno de la fagocitosis ocurre con gran severidad. (15, 20). La etiología permanece sin dilucidar, y se han informado casos asociados a enfermedad de virus de inclusión citomegálica (14). La naturaleza exacta de la célula que prolifera es todavía el objetivo de numerosos estudios. Desde un punto de vista morfológico esta enfermedad encaja en las formas de histiocitosis malignas tal como las clasifica Rappaport (23), o en las formas de histiocitosis poco diferenciadas de acuerdo al esquema recientemente publicado por Cline y Golde en su reevaluación de desórdenes histiocíticos (7). Los estudios con el microscopio electrónico en la Reticulosis Medular Histiocítica, parecen establecer cierta relación con otras histiocitosis, pues se han encontrado gránulos de Langerhans en el citoplasma de los histiocitos (3), estructuras que se observan con bastante frecuencia en los histiocitos de otras histiocitosis tales como en la enfermedad de Letterer-Siwe (4, 26), y el granuloma eosinofílico del hueso (9). Desde un punto de vista inmuno-funcional los estudios recientes efectuados por Jaffe, citados por Warnake,

(28) parecen confirmar la idea de que la célula proliferante fagocítica es en realidad un histiocito, dado que se logran demostrar la presencia de receptores en la membrana para anticuerpos citofílicos, receptores que sirven para caracterizar a las células M del sistema Macrófago-Monócito. La enfermedad debe de ser diferenciada desde un punto de vista morfológico de los linfomas de tipo histiocítico, y de otras histiocitosis no malignas con fagocitosis como la Linfadenopatía cervical masiva con histiocitosis sinusal de Rosai y Dorfman; los linfomas tipo enfermedad de Hodgkin, las linfadenopatías virales y la Reticuloendoteliosis leucémica, entidades en las que generalmente el fenómeno fagocítico no se encuentra presente (2).

R E S U M E N

Se informa un nuevo caso de Reticulosis Medular Histiocítica en un adulto masculino de 15 años de edad, cuya enfermedad se diagnosticó en vida y se confirmó mediante los hallazgos de la autopsia. Presentó la particularidad de acompañarse de lesiones cutáneas en forma de úlceras e infiltración de los tejidos blandos de la órbita, lesiones que semejaban una Leishmaniasis cutánea. Los hallazgos de la autopsia evidenciaron infiltración de histiocitos con extensa eritrofagocitosis en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea. El curso clínico se caracterizó por leucopenia persistente y progresiva, anemia, trombocitopenia y reticulocitosis. Se discute su diagnóstico diferencial con otras entidades del Sistema Macrófago caracterizadas por proliferación de histiocitos, así como el cuadro histopatológico observado en las lesiones cutáneas. Se llama la atención hacia la presentación clínica poco usual de lesiones úlcero-necróticas en la piel, en este caso de Reticulosis Medular Histiocítica.

S U M M A R Y

A new case of Histiocytic Medullary Reticulosis in an 15 years old white male is reported. The diagnosis was made during life and confirmed on post-mortem examination. The disease was accompanied by unique features of cutaneous ulcers and infiltration of the subcutaneous soft tissues of the orbit, and because of this the clinical diagnosis of cutaneous Leishmaniasis was established. On the autopsy the main findings were the diffuse infiltration by proliferative histiocytes with extensive and active erythrophagocytosis in the lymph nodes, spleen and bone marrow. Clinically the disease was characterized by persistent and progressive leucopenia, anemia, reticulocytosis and thrombocytopenia. A brief discussion on the differential diagnosis with others diseases of the macrophagic system is made and we call attention towards the unique presentation in this case with ulcero-necrotic skin lesions.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ABELE, D. D. AND GRIFFIN, T. B.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Report of two cases and review of the literature. *Arch. Dermat.* 106:319, 1972.
- 2.—BURKE, J. S., BYRNE, G. E. JR. AND RAPPAPORT, H.
Hairy cell leukemia. (leukemic reticuloendotheliosis). *Cancer* 33:1399, 1974.
- 3.—CAMPELL, A. C. AND MARTIN, J. H.
Histiocytic Medullary Reticulosis: Report of cases with Ultrastructural observations and Discussion of Relationship to other Histiocytoses. (Abstract). *Amer. J. Clin. Path.* 59:139, 1973.
- 4.—CANCILLA, P. A., LAHEY, M. E. AND CARNES, W. H.
Cutaneous lesions of Letterer-Siwe disease. Electron Microscopic study. *Cancer* 20:1986, 1967.
- 5.—CAZAL, P.
Aspects cliniques et hematologiques de la reticulosee maligne. *Acta Haematol.* 7:65, 1952.
- 6.—CLARK, B. AND DAWSON, P.
Histiocytic Medullary Reticulosis presenting with a leukemic blood picture. *Amer. J. Med.* 47:314, 1969.
- 7.—CLINE, M. J. AND GOLDE, D. W.
A review and reevaluation of three Histiocytic disorders. *Amer. J. Med.* 55:49, 1973.
- 8.—ENGSTROM, P. F., AELING, J. L. AND SURINGA, D. W. R.
Histiocytic Medullary Reticulosis with cutaneous lesions. *Arch. Derm.* 106:369, 1972.
- 9.—FRIEDMAN, B. AND HANAOKA, H.
Langerhans Cell granules in eosinophilic granuloma of bone. *J. Bone Joint Surg* 51 A: 367, 1969.
- 10.————, R. M., AND STEIGHEGEL, N. H.
Histiocytic Medullary Reticulosis. *Amer. J. Med.* 38:130, 1965.
- 11.—GOLDMAN, J. M., JACOBSON, B. M. AND JAMES, G. W. III.
Splenectomy for Histiocytic medullary reticulosis. *Postgrad. Med. J.* 47:671, 1971.
- 12.—GREENBERG, E., COHEN, D. M., PEASE, G. L. AND KYLE, R.
Histiocytic Medullary Reticulosis. *Mayo. Clin. Proc.* 37:271, 1962.
- 13.—HENDERSON, D. W. AND SAGE, R. E.
Malignant histiocytosis with eosinophilia. *Cancer* 32:1421, 1973.
- 14.—KALDERON, A. E.
Histiocytic Medullary Reticulosis associated with Cytomegalic inclusion disease. *Cancer* 27:659, 1971.
- 15.—KAMEGAYA, K. AND NOGUCHI, H.
Histiocytic Medullary Reticulosis. (Reticuloendotheliosis with striking erythrophagocytosis). *Acta Path. Jap.* 14:231, 1964.
- 16.—LENNERT, K. I., NIEDORF, H. R. AND BLUMCKE, S.
Lymphadenitis with Massive Hemophagocytic Sinus Histiocytosis. *Virchows Arch. Abt. B. Zellpath.* 10:14, 1972.
- 17.—LIAO, K. T., ROSAI, J. AND DANESHBOD, K.
Malignant Histiocytosis with Cutaneous Involment and Eosinophilia. *Amer. J. Clin. Path* 57:438, 1972.
- 18.—LUTMAN, G. B. AND SENHAUSER, D. A.
Histiocytic Medullary Reticulosis Report of a case with autopsy findings. *Southern. Med. J.* 59:1345, 1966.
- 19.—LYNCH, E. C. AND ALFREY, C. P.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Hemolytic anemia due to erythrophagocytosis by histiocytes. *Ann. Intern. Med.* 63:666, 1965.

- 20.—NATELSON, E. A., LYNCH, E. C., HETLING, R. A. AND ALFREY, C.
Histiocytic Medullary Reticulosis. The role of phagocytosis in pancytopenia. Arch. Intern. Med. 122:223, 1968.
- 21.—PERSUAD, V. AND WOOD, J. K.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Report of the first case in Jamaica. Am. J. Clin. Path. 48:396, 1967.
- 22.—PINOL-AGUADE, J., PEYRI, J., FERRANDO, J., HERRERO, C., PEDROGOSA, R., MIERAS, C., Y ESTRACH, T.
Reticulosis necróticas? Una manifestación de la Enfermedad de Scott y Robb-Smith? Med. Cut. I.L.A. N° 1:15, 1974.
- 23.—RAPPAPORT, H.
Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor Pathology, Washington, D. C. Armed Forces Institute Pathology, 1966; p. 49-63.
- 24.—SCOTT, R. B. AND ROBB-SMITH, A. H. T.
Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 2:194, 1939.
- 25.—SELIGMAN, B. R., ROSNER, F., LEE, S. L. AND KAGAN, M. D.
Histiocytic medullary reticulosis Fatal hemorrhage due to massive platelet phagocytosis. Arch. Intern. Med. 129:109, 1972.
- 26.—SHAMOTO, M.
Langerhans cell granule in Letterer-Siwe disease. An E.M. study. Cancer 26:1102, 1970.
- 27.—SKARIN, A. T. AND KARB, K. AND REYNOLDS, E. S.
Acute Leukemia terminating in Histiocytic medullary reticulosis. Arch. Path. 93:256, 1972.
- 28.—WARNKE, R. A. AND DORMAN, R. F.
Malignant histiocytosis (Histiocytic Medullary Reticulosis). Cancer 35:215, 1975.
- 29.—VAITHIANATHAN, T., FISHKIN, S. AND GRUHN, J. G.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Amer. J. Clin. Pathol. 47:160, 1967.
- 30.—ZAWADSKI, Z., PAVA, C. AND FISHER, E.
Histiocytic Medullary Reticulosis. Case report with electron microscope study. Acta haemat. 42:50, 1969.
- 31.—Editorial: Proliferating and Phagocytic Histiocytes. Lancet. 2:937, 1974.



Fig. 1.—Aspecto externo del ojo derecho con infiltración cutánea bi-palpebral por Histiocitosis Maligna.

Fig. 2.—Úlcera en la región poplítea. Los bordes son elevados e hiperhémicos. El fondo contiene exudado fibrinoso.

Fig. 3.—Biopsia de la úlcera poplítea. Extenso infiltrado de células nucleares en la dermis profunda. (H & E 10 X).



FIG 1



FIG 2

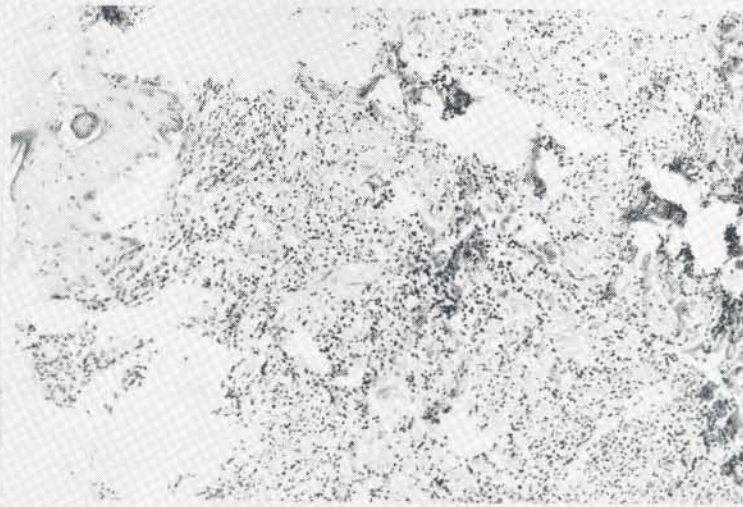


FIG. 3

Fig. 4.—Aspirado de la médula ósea de la cresta ilíaca que ilustra la hemofagocitosis. En A se aprecia una célula histiocítica con numerosos eritrocitos fagocitados y granulocitos. En B se observa claramente un neutrófilo fagocitado. Las flechas señalan núcleos de plaquetas en el interior del citoplasma. En C hay normoblastos fagocitados, y de nuevo plaquetas (flecha). (Todos Tinción de Wright 100 X).

Fig. 5.—Infiltración de los senos y del estroma linfático por histiocitos en un ganglio linfático. (H & E 25 X).

Fig. 6.—A mayor aumento se aprecian las características de los histiocitos. Algunos muestran núcleos hipercromáticos. Las flechas señalan fagocitosis de eritrocitos. (H & E 63 X).

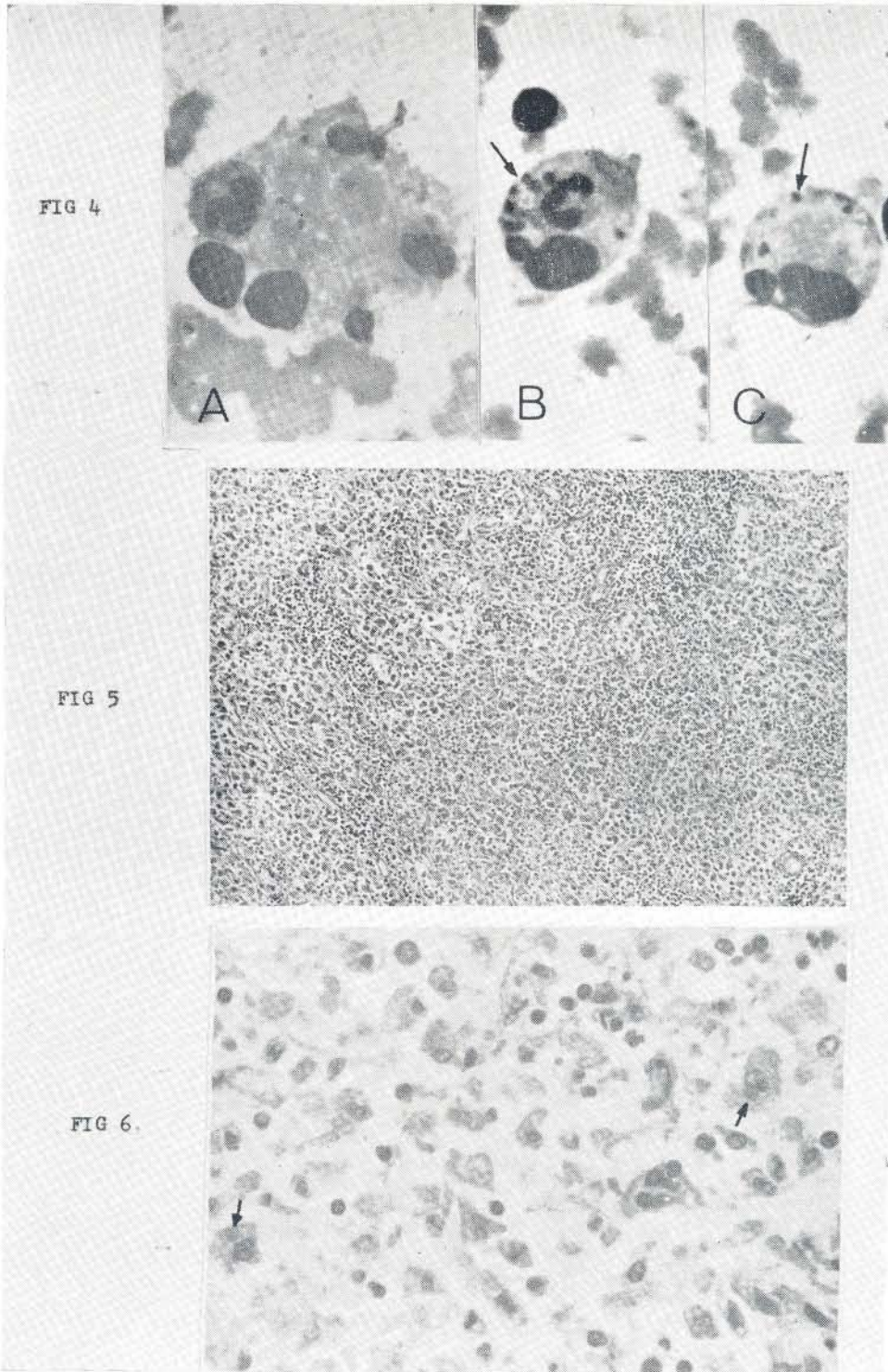


Fig. 7.—Bazo aumentado de tamaño que pesó 791 gramos. Obsérvese la infiltración difusa sin formación de nódulos tumorales.

Fig. 8.—Aspecto microscópico del bazo que muestra infiltración difusa por numerosos histiocitos de citoplasma claro. A la izquierda y hacia arriba se aprecia un folículo linfático con atrofia. (En H & E 25 X).
En el cuadro insertado se observa en detalle la fagocitosis de eritrocitos de los histiocitos en el bazo. (H & E 63 X).



FIG 7.

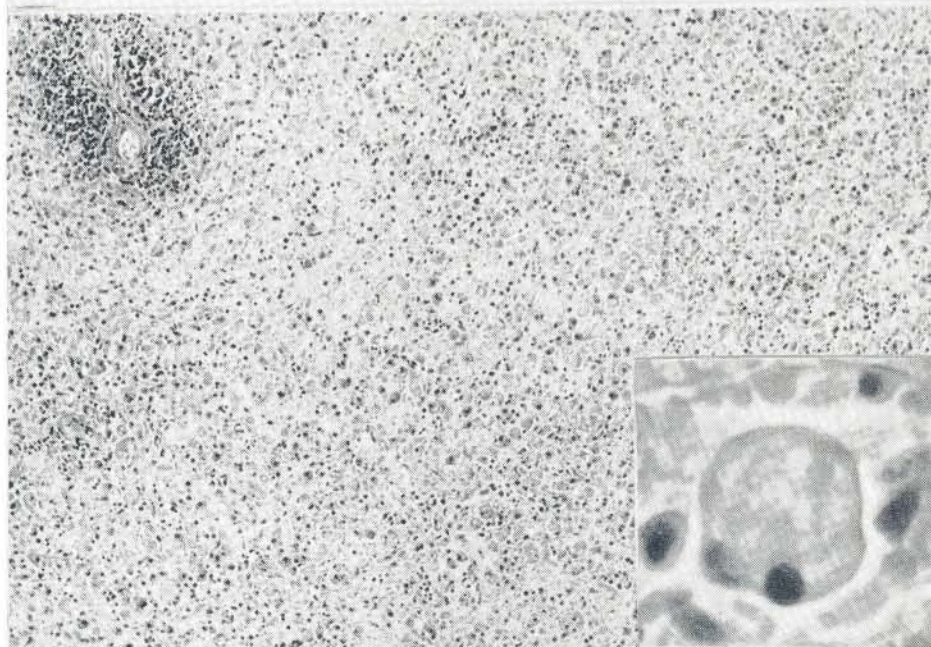


FIG 8.