

DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN APRESENTAÇÃO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA

Rosai-Dorfman disease

Case reports and review of literature

WELLINGTON L MENDES¹ FERNANDO SOARES² BEATRIZ DE CAMARGO³

Resumo

A Doença de Rosai-Dorfman (DRD) é uma doença proliferativa histiocítica, com capacidade de simular um processo maligno clínica e morfológicamente. É doença rara em pediatria, apresentando-se mais comumente com linfadenomegalia cervical importante e indolor, acompanhada de outros sintomas sistêmicos. O objetivo deste trabalho é descrever três casos admitidos no Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer. Os aspectos clínicos e anatomopatológicos, bem como as opções terapêuticas são discutidas, de acordo com a revisão da literatura. Os três casos descritos apresentavam adenomegalia cervical e inguinal importantes, acompanhada de febre apenas no 1º caso. Em apenas um caso havia acometimento de fígado, baço e ossos, o qual teve pior evolução, a despeito da terapia instituída. O segundo e o terceiro casos apresentam-se, respectivamente, em remissão parcial e completa da doença, sem uso atual de terapia. A raridade da DRD em pediatria torna importante o conhecimento de suas principais apresentações clínicas, como a linfadenomegalia cervical, para o diagnóstico correto através de biópsia. O curso da doença é prolongado e não parece ser afetado pelas várias terapias instituídas.

Unitermos: Doença de Rosai-Dorfman. Histiocitose. Linfadenomegalia.

Keywords: Rosai-Dorfman disease. Histiocytosis. Lymphadenomegaly

Introdução

Doença de Rosai-Dorfman (DRD) também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, foi inicialmente descrita por Rosai e Dorfman em 1969¹ com 4 casos que apresentaram começo insidioso e cuja principal anormalidade era linfadenopatia cervical importante, usualmente bilateral. Outras cadeias ganglionares eram menos afetadas e sítios extra-nodais não existiam em grau importante. Em 1972, Rosai e Dorfman relataram 30 casos², confirmando as características clínicas e patológicas descritas inicialmente. Apresentamos 3 casos diagnosticados e tratados em nosso departamento, discutimos o diagnóstico diferencial e revemos a literatura em

1 - Médico Titular do Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer.

2 - Diretor do Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer.

3 - Diretora do Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer.

Endereço para correspondência: Wellington Luiz Mendes - Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer - Departamento de Pediatria. R. Prof Antonio Prudente, nº 211. Liberdade, São Paulo-SP - Cep: 01509-900 - Telefone: (11) 3272-5166 / 3272-5168 - Fax: (11) 3272-5088 - email: wellmendes@uol.com.br

relação à incidência, aspectos anatomopatológicos e tratamento.

Descrição dos casos

CASO 1

Sexo feminino, 11 meses de idade, raça negra, referindo aumento da região cervical e inguinal bilateralmente, acompanhado de febre diária há 1 mês. Foi admitida em bom estado geral, com micropoliadenomegalia (cervicais maiores de 5,0 cm à esquerda e maiores de 7,0 cm à direita, inguinais maiores de 7,0 cm bilateralmente), fígado palpável aproximadamente a 3,0 cm do rebordo costal direito e baço ao nível do rebordo costal esquerdo. Nessa ocasião foi realizada biópsia ganglionar cervical direita. Ao exame anatomopatológico, o linfonodo revelava densa infiltração sinusal com dilatação dos seios, comprimindo a córtex do linfonodo. O componente celular era composto por linfócitos e histiócitos, que apresentavam fenômeno de empiropese de linfócitos e neutrófilos frequentes. Foi realizado estudo com recuperação antigênica por microondas com método de Avidina-Biotina-Peroxidase, para proteína S-100, HAM 56 e lisozima. Observou-se forte positividade para S-100 e focalmente para HAM 56 e lisozima nas células histiocitárias. O diagnóstico foi de histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça. Iniciado terapia com metilprednisolona (30mg/kg/dia) e vinblastina semanalmente (6,0mg/m²/dia), sem redução dos gânglios. Após 2 meses foi associado vepeside ao esquema, porém sem sucesso. Três meses após, devido à falta de resposta à terapia utilizada, foi realizada nova biópsia em linfonodo cervical direito, cujo anatomopatológico revelou quadro histológico semelhante ao anterior, confirmando o diagnóstico de DRD. Foi mantido o esquema com prednisolona e vinblastina por 7 meses, com remissão parcial da doença. O esquema foi, então, modificado para ciclosporina (6,0mg/kg/dia) e metilprednisolona

(30mg/kg/dia) mensal, levando a grande melhora do quadro clínico. Evoluiu com vários episódios de leucopenia febril, um dos quais apresentou acometimento difuso pulmonar, sem resposta com o uso de antibioticoterapia de amplo espectro. A biópsia pulmonar revelou infiltrado inflamatório linfo-histiocitário peri-bronquiolar de natureza inespecífica. Durante os episódios de leucopenia havia aumento importante das cadeias ganglionares cervicais e hepatoesplenomegalia, respondendo apenas à metilprednisolona. Depois de 2 anos do início da doença houve aparecimento de lesões líticas em coluna, úmero direito, esterno e calota craniana. A paciente evoluiu com esplenomegalia progressiva, com desconforto respiratório importante, sendo necessário tratamento radioterápico descompressivo (1.500cGy) em abdome superior com resposta parcial. Desenvolveu aplasia medular, mantendo longos períodos de pancitopenia, confirmada por biópsia de medula óssea, que mostrou intensa fibrose reticulínica e colagênica e depósitos de ferro. Apresentou piora progressiva do estado geral, evoluindo para choque séptico. Faleceu devido à insuficiência de múltiplos órgãos, após 3 anos do início da doença.

CASO 2

Sexo masculino, 15 anos de idade, raça branca, com queixa de aparecimento de nódulos em região cervical bilateral há 2 meses, que diminuía com o uso de antibióticos. Negava febre ou perda de peso, mas apresentava voz anasalada e respiração bucal. Ao exame físico de admissão, palpavam-se aglomerados ganglionares cervicais direito de 13cm x 10cm e esquerdo de 13cm x 14cm. (**Figura 1**) Gânglios inguinais eram também palpáveis, 13cm x 9cm à direita e 8cm x 7,5cm à esquerda. O exame da cavidade oral revelava massa ocluindo orofaringe e palato em ogiva. Protusão de globo ocular bilateral. O exame do tórax e abdome não revelou alterações.

Figura 1. Aglomerados ganglionares cervicais bilaterais.



Figura 2. Tomografia computadorizada de região cervical mostrando massa em rinofaringe.



A tomografia computadorizada da região cervical evidenciou massa exuberante em rinofaringe, com diminuição da coluna aérea em 90% (**Figura 2**). O mielograma foi normal. Realizado biópsia da massa cervical que revelou linfonodo com estrutura alterada pelo alargamento sinusal marginal, derivado ao acúmulo de células de citoplasma abundante, claro, com núcleos ovalados vesiculosos, com plasmócitos e linfócitos pequenos e íntegros no citoplasma (empirepese). Observava-se ainda, difusamente distribuídos, pequenos folículos linfóides com centros germinativos proeminentes. O estudo imunohistoquímico para proteína S-100 resultou positivo nas células histiocitárias sinusais. O diagnóstico confirmou-se como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça. Foi iniciado tratamento com prednisona (40mg/m²/dia) por 28 dias e vinblastina (6,0mg/m²/dia) semanalmente (4 semanas), com diminuição significativa (maior que 40%) das massas ganglionares cervicais e inguinais, mas sem remissão completa. Foi mantido com

prednisona por 9 meses, quando houve crescimento importante dos gânglios inguinais. Nessa ocasião, iniciou-se terapia com Interferon- α (1,5 milhão UI/m²) 3 vezes por semana, durante 4 semanas. Não houve resposta clínica ao Interferon e novo esquema quimioterápico com ciclofosfamida (50mg/dia) via oral por 6 semanas, também sem sucesso. Só apresentou nova resposta parcial (maior que 50%) quando voltou a receber prednisona e vinblastina, esquema que fez uso por mais 6 meses. Há 1 ano não está recebendo nenhum tipo de terapia e, em sua última reavaliação, constatou-se a redução de mais de 75% dos gânglios acometidos. Está vivo, em acompanhamento ambulatorial.

CASO 3

Sexo masculino, 7 anos de idade, raça negra, encaminhado ao serviço com história de nódulo cervical esquerdo há 2 meses, seguido do aparecimento de 3 nódulos cervicais direitos. As

sorologias eram negativas para TORSCH. Foi tratado para sinusite nesse ocasião, com amoxicilina, mas houve crescimento progressivo dos nódulos. Ao exame físico de entrada, apresentava-se corado, ativo, com massa cervical endurecida, aderida a planos profundos, indolor, sem sinais flogísticos, bilateral, estendendo-se para região submandibular esquerda, medindo 9,0cm x 6,0 cm e à direita medindo 6,0cm x 3,0 cm, com quadro de desconforto respiratório alto importante. O restante do exame físico não mostrou alterações. Após 60 dias do início do quadro, foi submetido à biópsia da massa cervical esquerda, que evidenciou quadro morfológico e imunohistoquímico

compatível com infiltrado linfóide policlonal com abundantes células macrofágicas com citoplasma amplo, com empirolese e expressão de proteína S 100 (cadeias leves kappa e lambda positivas) e permitindo diagnóstico de DRD. Iniciou prednisona 40mg/m²/dia e 2 meses após a reavaliação evidenciou gânglios cervicais e submandibulares menores de 1,0 cm de diâmetro. Iniciou-se a suspensão da corticoterapia, mas após 10 dias notou-se o aumento da adenopatia cervical e foi reintroduzido a prednisona, com conseqüente redução dos gânglios cervicais. Após 2 meses, reiniciou-se redução lenta do corticóide. Atualmente está vivo sem sinal de atividade de doença.

Tabela 1- Classificação atual das desordens histiocitárias***Desordens de comportamento biológico variável****Relacionados às células dendríticas***Histiocitose de células de Langerhans**Processos secundários das células dendríticas**Xantogranuloma juvenil e desordens relacionadas**Histiocitoma solitário de vários fenótipos das células dendríticas***Relacionados aos macrófagos***Síndromes Hemofagocíticas**Linfocitose hemofagocítica primária (familiar e esporádica)**Síndromes hemofagocíticas secundárias**Associadas à infecção**Associada à malignidade**Outras**Doença de Rosai-Dorfman (histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça)**Histiocitoma solitário com fenótipo de macrófago***Desordens malignas****Relacionadas aos monócitos***Leucemias (classificação FAB)**Leucemia monocítica M5A e B**Leucemia mielomonocítica aguda M4**Leucemia mielomonocítica crônica**Sarcoma ou tumor monocítico extramedular***Sarcoma histiocítico relacionado às células dendríticas (localizado ou disseminado)***Fenótipo específico: células dendríticas foliculares, células dendríticas interdigitantes, etc***Sarcoma histiocítico relacionado aos macrófagos (localizado ou disseminado)**

Discussão

A histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça ou Doença de Rosai-Dorfman é uma doença proliferativa histiocítica, considerada como uma entidade distinta, com características microscópicas próprias, curso clínico benéfico e com capacidade de simular um processo maligno, tanto clínica quanto patologicamente^{2,3}. Atualmente as desordens histiocitárias na infância são classificadas de acordo com sua linhagem celular e comportamento biológico relacionado à ontogênese dos histiócitos, estando a DRD no grupo das desordens de comportamento biológico variável, como mostra a **tabela 1**⁴. Trata-se de entidade rara em pediatria⁵. Em alguns relatos, a idade média ao início da doença foi a primeira década de vida e em outros foi de 20 anos.^{2,3}. Parece ser mais comum na raça negra que em caucasianos e haver predileção pelo sexo masculino, na proporção de 1,3:1,0. A febre é o sintoma inicial mais frequente, seguida da perda de peso e sudorese noturna³. A cadeia cervical é a mais acometida, seguida pelas cadeias inguinais, axilares e mediastinais. Várias cadeias podem estar acometidas concomitantemente. Costuma ser uma adenomegalia não dolorosa. A linfadenopatia pode persistir por longos períodos. Estudos atuais revelam que em 43% ocorrem acometimento extra-nodal em pelo menos 1 sítio³, sendo descobertos na maioria das vezes quando produzem sintomas clínicos. Não há relação entre a doença nodal e sítios extra-nodais, podendo ocorrer separadamente. Vários autores demonstram que o acometimento extra-nodal não costuma ser importante¹. Foucar *et al.* demonstraram o acometimento de outros sítios em 36% dos casos ao diagnóstico¹³. Em autópsias, estes mesmos autores mostraram que em 57% ocorreu acometimento nodal e em 42% com evidências clínicas de doença nodal e extra-nodal. Em 21% dos casos não havia evidência de doença

ou apenas doença mínima no momento do óbito⁵. Não há evidências de pior prognóstico nos casos em que há envolvimento extra-nodal^{6,7}. Foucar mostrou em outra revisão que em 27% há acometimento hepático, tendo a maioria dos casos hepatomegalia ao exame físico³. O baço foi considerado acometido em 14% dos casos, detectado por esplenomegalia. Apenas 1 caso de acometimento esplênico foi anteriormente descrito na literatura^{8,9}. Nosso 1º caso apresentava acometimento extra-nodal ao diagnóstico em mais de 1 sítio (fígado e baço). O envolvimento de sítios extranodais é descrito em praticamente todos os órgãos¹⁰.

O envolvimento ósseo também tem sido relatado. Em 113 pacientes descritos, 4,4% mostrou acometimento ósseo. Neste relato, 60% apresentou acometimento de ossos longos (fêmur, tíbia, rádio e ulna) e 40% acometimento de crânio e vértebras¹¹. Na maioria dos casos havia acometimento de lesões múltiplas, de aparência lítica à radiografia e geralmente afetando a medular óssea. Ao contrário da histiocitose de células de Langerhans, ossos das mãos e pés podem ser acometidos^{3,11,12}. O 1º caso descrito apresentou acometimento ósseo no curso da doença.

A pele é um sítio extra-nodal muito comum, sendo as lesões descritas como amareladas ou xantomatosas, acometendo mais a raça branca. Metade desses pacientes apresenta outro sítio extra-nodal associado. O envolvimento da pele não afeta o prognóstico.^{3,6}

A cavidade nasal e seios paranasais também representam outro sítio extra-nodal comum³. Usualmente as lesões são pólipos ou massas, com maior incidência na raça branca. Setenta por cento desses pacientes apresentam outro sítio extra-nodal, mais frequentemente órbita, pele ou cavidade oral. O envolvimento da cavidade nasal não parece afetar o prognóstico da doença³. Quando há o envolvimento da cavidade oral, 90% apresenta outro sítio extra-nodal e acomete principalmente

palato. Está relacionado a um prognóstico menos favorável¹³.

A órbita e o globo ocular podem estar acometidos. Acomete geralmente o sexo masculino da raça negra, com massa orbitária e proptose. A enucleação foi realizada em alguns pacientes¹³. O globo ocular compreende um sítio extra-nodal raro, ocorrendo óbito em 1/3 dos casos.

Trabalhos demonstram envolvimento de sistema nervoso central (SNC), sendo que em 10% há acometimento dos linfonodos⁷. Sessenta e sete por cento dos casos apresentam outros sítios extra-nodais, principalmente as glândulas salivares¹⁴. O SNC acometido não altera o prognóstico desses pacientes.

Os exames laboratoriais podem evidenciar anemia normocrômica normocítica ou hipocrômica microcítica. Alguns trabalhos citam leucocitose^{2,11} com neutrofilia. A maioria dos casos mostram alterações nos níveis séricos de proteínas, sendo a hipergamaglobulinemia a alteração mais frequente^{2,3}. Imunoglobulina G está elevada em todos os relatos, assim como a velocidade de hemossedimentação, geralmente ultrapassando 50mm ao diagnóstico. Nossos casos apresentavam anemia hipocrômica normocítica ao diagnóstico, sem leucocitose. Não temos dosagem de imunoglobulinas que nos permita afirmar a hipergamaglobulinemia.

Rosai e Dorfman referiram o curso clínico da doença como prolongado e relativamente indiferente às várias terapias utilizadas. Eventualmente, a linfadenopatia e os outros sintomas regridem, embora possa levar anos para que a regressão ocorra². Outros trabalhos demonstram que a doença está associada a uma pequena sobrevida nos casos em que havia achados clínicos sugestivos ou o diagnóstico de disfunção imunológica foi feito⁵. Em uma revisão feita por Foucar, Rosai e Dorfman, de 238 pacientes com doença documentada há 1 ano, 20,5% estava vivo sem doença, 15% com provável doença persistente, 54,2% com doença estável e 1,2% com progressão

de doença. Oito por cento das crianças evoluíram ao óbito, sendo 1,6% decorrente da doença, 5,4% com a doença e 1,6% livre da doença.³

O envolvimento extra-nodal, em todos os trabalhos não piorou o prognóstico. A experiência adquirida com nossos casos, embora pequena, confirma os relatos de que o óbito não está relacionado diretamente com a doença. O caso 1 evoluiu para óbito decorrente da falência de múltiplos órgãos após vários ciclos de quimioterapia, o que pode ter levado à aplasia medular do paciente. O caso 2 está vivo em remissão parcial 4 anos após o diagnóstico e o caso 3 está vivo em remissão completa após 2 anos do diagnóstico.

O diagnóstico diferencial inclui uma variedade de doenças, considerando a natureza da DRD. Deve ser diferenciado do linfoma não-Hodgkin por achados clínicos e morfológicos e com histiocitose maligna (incluindo a variante conhecida como Reticulose Histiocítica Medular)¹⁵ a qual difere da DRD clinicamente pelo seu curso fatal e histologicamente pelo importante achado de atipias nos histiócitos. A linfadenopatia crônica simulando linfoma maligno, descrito por Canale¹⁶, é caracterizado clinicamente por hepatoesplenomegalia, grande incidência de manifestações autoimunes, ausência de febre e diminuição paradoxal no tamanho dos linfonodos durante infecções insignificantes e, patologicamente, por uma difusa destruição da arquitetura nodal por uma proliferação de linfócitos maduros. O grupo das desordens familiares, designada como Reticulose Hemofagocítica Familiar e outras síndromes relacionadas¹⁷⁻²⁰ são caracterizadas por hepatoesplenomegalia, anemia importante, leucopenia e, por definição, incidência familiar; morfológicamente evidenciam infiltração difusa de histiócitos diferenciada. Do ponto de vista clínico, a DRD não apresenta hepatoesplenomegalia significativa, a erupção de pele e as anormalidades ósseas acontecem em menor frequência.

As doenças de depósito podem ser excluídas devido a ausência de acúmulo de lipídeos, carboidratos ou mucopolissacarídeos no citoplasma dos histiócitos.

Alguns trabalhos mostram que nos pacientes com DRD geralmente não é necessário quimioterapia.^{21,22} Entretanto, não há informações sobre indicações de tratamento e não há nenhum estudo sobre o verdadeiro valor dessa terapia²¹. Já foram reportados muitos esquemas terapêuticos para DRD com e sem manifestações extra-nodais. Em muitos casos com doença extra-nodal localizada, foi utilizada terapêutica cirúrgica ou irradiação. Agentes antibióticos ou tuberculostáticos também já foram utilizados, sem resposta significativa²³. Por outro lado, os esteróides têm sido usados com certo sucesso em linfadenopatia generalizada e também foram usados em 1 caso de infiltração do SNC.²⁴

Uma vez que a DRD pode ter um curso fatal, tem-se tentado o tratamento com quimioterápicos. Horneff

relatou o tratamento de uma menina de 3 anos de idade com DRD, inicialmente com prednisona. Obteve boa resposta, mas com a redução do esteróide, havia rápida recorrência da doença. Remissão completa com o uso de metotrexate em dose baixa mais 6-mercaptopurina e esteróide por 4 meses, seguido de manutenção de 2 anos com 6-mercaptopurina e prednisona em baixa dose tem sido descrito, com boa resposta por 7 anos²¹. Newman et al. relataram o uso de ciclofosfamida via oral por 6 meses, com remissão completa após o término do tratamento.²⁵

Outra terapêutica utilizada é o Interferon-alfa, fruto de alguns estudos, com respostas parciais, porém seus importantes efeitos colaterais (perda de peso, depressão, leucopenia e arritmia cardíaca) têm limitado seu uso.²⁶

A terapêutica adequada para DRD ainda possui poucas informações. O momento e o esquema certos para um tratamento adequado ainda é controverso.

Abstract

Rosai-Dorfman disease is a histiocytic proliferating disease, that can simulate a malignant process. It is an unusual disease in pediatric clinic and the most prominent clinical manifestation is cervical lymphadenopathy, usually bilateral and painless. Fever is the only other consistent symptom. This study aimed to describe three cases admitted at the pediatric department of the Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, discuss the clinical and pathologic aspects and the therapy indications after a literature review. The cases presented cervical and inguinal lymphadenomegaly. Only the first case had fever and disease in liver, spleen and bones, with disfavorable evolution. The second and third cases are in partial and complete remission, without therapy. The rarity of Rosai-Dorfman disease makes important the knowledge about its clinical symptoms, like cervical lymphadenomegaly. The course of the disease is protracted and relatively unaffected by various modes of therapy.

Referências bibliográficas

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathologic entity. Arch Pathol 1969; 87:63-70.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Cancer 1972; 30:1174-88.
3. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin Diagn Pathol 1990; 7:19-73.
4. Fawara BE, Feller AC, Paulli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. Med Pediatr Oncol 1997; 29:157-66.
5. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. Cancer 1984; 54:1834-40.
6. Thawerian H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Arch Dermatol 1978; 114:191-7.
7. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF, Brynes RK. The neurologic manifestations of Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy. Neurology 1982; 32:365-71.

8. Adekeye EO, Edwards MB, Goubran GF. Sinus Histiocytosis with massive lymphadenopathy in a Nigerian child. *J Laryngol Otol* 1982; 96:89-94.
9. Hernandez D, Gutierrez L, Duque H, et al. Association of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Histol Histopathol* 1987; 2:239-42.
10. Soares FA, Llorach-Velludo MA, Andrade JM. Rosai-Dorfman's disease of the breast. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:359-60.
11. Walker PD, Rosai J, Dorfman RF. The osseous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:131-39.
12. Ackerman LV, Rosai J. *Surgical pathology*. 5th ed. St Louis: CV Mosby; 1974. p.1079-83: Sinus histiocytosis.
13. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. The ophthalmologic manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Ophthalmol* 1979; 87:354-67.
14. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy; ear, nose and throat manifestations. *Arch Otolaryngol* 1978; 104:687-93.
15. Zak FG, Rubin E. Histiocytic medullary reticulosis. *Am J Med* 1961; 31:813-9.
16. Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967; 70:891-99.
17. Farquhar JW, MacGregor AR, Richmond J. Familial haemophagocytic reticulosis. *Br Med J* 1958; 2:1561-4.
18. Marrian VJ, Sanerkin NG. Familial histiocytic reticulosis (familial haemophagocytic reticulosis). *J Clin Pathol* 1963; 16:65-9.
19. Nelson P, Santamaria A, Olson RL, Nayak NC. Generalized lymphohistiocytic infiltration: a familial disease not previously described and different from Letterer-Siwe disease and Chediak-Higashi syndrome. *Pediatrics* 1961; 27:931-50.
20. Omenn GW. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Engl J Med* 1965; 273:427-32.
21. Horneff G, Jürgens H, Hort W, Karitzky D, Göbel U. Sinushistiocytosis with lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): response to methotrexate and mercaptopurine. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:187-92.
22. McAlister WH, Herman T, Dehner LP. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai Dorfman disease). *Pediatr Radiol* 1990; 20:425-32.
23. Lampert F, Lennert K. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: fifteen new cases. *Cancer* 1976; 37:783-89.
24. Shaver EG, Rebsmen SL, Yachnis AT, Sutton LN. Isolated extra-nodal intracranial sinus histiocytosis in a 5 year old boy. *J Neurosurg* 1993; 79:769-73.
25. Newman SB, Sweet DL, Vardiman JW. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: response to cyclophosphamide therapy. *Cancer Treat Reports* 1984; 68:901-02.
26. Lohr HF, Gödderz W, Wölfe T, et al. Long-term survival in a patient with Rosai-Dorfman disease treated with interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1995; 31:2427-8.