

## Гистиоцитарная саркома. Клинический случай и обзор литературы

В. А. Доронин [1], Ю. А. Криволапов [2], А. В. Нечеснюк [1], А. В. Пивник [3]

### Histiocytic sarcoma. A case report and review of the literature

V. A. Doronin [1], Y. A. Krivolapov [2], A. V. Nechesniuk [1], A. V. Pivnik [3]

#### SUMMARY

Histiocytic sarcoma is a rare neoplasm with aggressive clinical course and poor response to therapy. The disease is often present in extranodal sites, most commonly intestinal tract, skin and soft tissues. Spleen, liver, bone marrow, central nervous system, bone involvement may be seen. It is important to confirm the diagnosis using specific immunohistochemical markers. We describe a 53-year-old man with skin, bone marrow (with necrotic changes), central nervous system, bone involvement and discuss differential diagnosis and treatment problems.

#### Keywords:

histiocytic sarcoma, malignant histiocytosis, histiocytic lymphoma.

[1] Central Railway Clinical Hospital № 2 i. n. N. A. Semashko, Moscow

[2] Hematology an intensive care unit of Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow

[3] Pirogov's National Medico-Surgical Center, Moscow

Контакты: vladimir\_doronin@mail.ru

Принято в печать: 28 апреля 2009 г.

### РЕФЕРАТ

Гистиоцитарная саркома является редким заболеванием с агрессивным характером течения, неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на терапию. Для нее характерны экстранодальные поражения. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются ЖКТ, кожа, мягкие ткани. Могут поражаться селезенка, печень, костный мозг, ЦНС, кости. В диагностике важное значение имеет иммуногистохимическое исследование. В статье описывается клинический случай гистиоцитарной саркомы у 53-летнего мужчины с поражением кожи, костного мозга (с некротическими изменениями), ЦНС и костей скелета. Также обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

#### Ключевые слова

гистиоцитарная саркома, злокачественный гистиоцитоз, гистиоцитарная лимфома.

### ВВЕДЕНИЕ

На основании функциональных, ультраструктурных и морфологических особенностей клетки моноцитарно-макрофагальной системы подразделяются на две основные категории: мононуклеарные фагоциты/макрофаги и дендритные клетки. Первые содержат в цитоплазме большое количество лизосомных ферментов и обладают фагоцитарной активностью. Они имеют костномозговое происхождение и, попав в кровоток, далее мигрируют в ткани, где подвергаются дифференцировке в макрофаги/гистиоциты. Фагоциты представлены циркулирующим пулом (моноциты) или имеют только тканевое представительство, например, клетки Купфера в печени.<sup>1-6</sup> При ультраструктурном анализе в их цитоплазме обнаруживаются многочисленные вакуоли, лизосомы, митохондрии и фагированные частицы. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить лизосомные ферменты, такие как лизоцим и  $\alpha_1$ -антитрипсин, а также присущие этой клеточной

линии антигены CD68, CD11c, CD14 и CD163.<sup>7-10</sup>

К дендритным клеткам (ДК) относятся: фолликулярные ДК первичных и вторичных В-клеточных фолликулов лимфатических узлов, клетки Лангерганса (КЛ) кожи и слизистых оболочек, интерстициальные ДК, интердигитирующие ДК Т-зоны лимфатических узлов. За исключением фолликулярных ДК, предположительно имеющих стромальное происхождение, остальные виды ДК имеют единого с моноцитами костномозгового предшественника и сходные начальные этапы дифференцировки.<sup>2,3,11</sup> Все эти клетки содержат мало лизосомных ферментов, практически не способны к фагоцитарной активности, а их основной функцией является презентация антигена лимфоцитам.<sup>1-5</sup> Различные типы ДК имеют специфические морфологические и иммунологические черты. Так, фолликулярные ДК характеризуются наличием десмосом при ультраструктурном исследовании и иммунофенотипом: CD21+, CD35+, CD1a-, S100-протеин+/- . КЛ и интерстициальные ДК содержат видимые

[1] ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

[2] Кафедра гематологии и интенсивной терапии РМАПО, Москва

[3] Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

при электронной микроскопии гранулы Бирбека и имеют иммунофенотип: CD1a+, S100-протеин+, CD21-, CD35-, CD68-. Иммунофенотип интердигитирующих ДК S100-протеин+, CD68+, CD1a-, CD21-, CD35-, а специфические (интердигитирующие) межклеточные соединения позволяют отличить их при ультраструктурном анализе.<sup>1-5,11,12</sup>

В классификации ВОЗ 2008 г.<sup>13</sup> выделены следующие виды опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток:

- гистиоцитарная саркома (ГС);
- опухоли, имеющие происхождение из КЛ;
- саркома из интердигитирующих ДК;
- саркома из фолликулярных ДК;
- другие редкие опухоли из ДК;
- диссеминированная ювенильная ксантогранулема.

ГС является редким агрессивным заболеванием. Впервые термин «гистиоцитарная саркома» был предложен в 1970 г. G. Math и соавт.<sup>14</sup> Однако в этой и многих других работах того периода все наблюдения основывались только на схожести гистологических черт опухолевых клеток с гистиоцитами/макрофагами. Множество ранее описанных случаев опухолей гистиоцитарной природы («гистиоцитарный медуллярный ретикулез», «злокачественный гистиоцитоз», «гистиоцитарная лимфома»)<sup>15-19</sup> при последующем анализе с помощью иммуногистохимических и молекулярных методов исследования отнесены к совершенно иным нозологическим формам, например к таким, как анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) или периферическая Т-клеточная лимфома, ассоциированная с гемофагоцитозом.<sup>20-26</sup> В этой связи трудно объективно интерпретировать публикации, вышедшие более 20–25 лет назад, поэтому доказанных на основе современных представлений, случаев ГС, по всей видимости, значительно меньше, чем этот термин упоминается в литературе. Ниже представлен разбор и обсуждение клинического случая пациента с ГС.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 53 года, с осени 2003 г. обратил внимание на появление пятнисто-папулезных высыпаний на коже голеней и левого предплечья. К врачу не обращался. С августа 2004 г. стал отмечать нарастающую общую слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сухость во рту, жажду, полиурию, онемение кистей и стоп. В сентябре 2004 г. с вышеуказанными жалобами в тяжелом состоянии госпитализирован в гематологическое отделение ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД». При физикальном обследовании на коже обеих голеней и левого предплечья видны пятнисто-папулезные высыпания фиолетового цвета от 1 до 5 см в диаметре (рис. 1). Периферические лимфоузлы не увеличены, пальпируется нижний полюс селезенки у края реберной дуги, выявляется симптомокомплекс вялого паралича (нарушение чувствительности с локализацией по типу «перчаток» и «носков», снижение силы сгибателей пальцев до 3 баллов, сгибателей стопы — до 2 баллов, гипорефлексия).

В общем анализе крови панцитопения: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты —  $2,39 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $1,7 \times 10^9$ /л, миелоциты — 4 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 13 %, лимфоциты — 48 %, плазматические клетки — 28 %, моноциты — 3 %, тромбоциты —  $16 \times 10^9$ /л, СОЭ — 65 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышены: глюкоза — 25 ммоль/л (норма 3,9–6,4 ммоль/л), ЛДГ — 3270 ЕД/л (норма 225–450 ЕД/л). В моче: протеинурия 0,27 г/л, сахар 1,5 %, реакция на ацетон ++.

Учитывая наличие у больного протеинурии и плазматических клеток в периферической крови, с целью исключения парапротеинемического гемобластоза, выполнено иммунохимическое исследование крови и мочи. Выявлена поликлональная гипергаммаглобулинемия (повышен уровень поликлонального IgA до 332 МЕ/мл), протеинурия перегрузки. Моноклональной секреции не обнаружено.

Дважды выполнена пункция костного мозга. В обоих случаях из-за наличия в аспирате некротического детрита адекватная фиксация и окраска препарата, а также дифференцированный клеточный подсчет были невозможны.

Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга с использованием фазово-контрастной микроскопии: подавляющее большинство клеток, выделенных из костного мозга, не экспрессируют антигены В- и Т-лимфоидных клеток, клеток миелоидного ряда (CD13, CD14, CD15, CD33), общий лейкоцитарный антиген CD45 и антигены эпителиальных клеток (цитокератины). Окрашивание таких клеток антителами к иммуноглобулинам выглядит как диффузное и, по-видимому, является неспецифическим. При фазово-контрастной микроскопии клетки выглядят как полиморфные нелимфоидные. Наряду с этим встречаются единичные В- и Т-лимфоциты, плазматические клетки, экспрессирующие поликлональные κ- и λ-цепи, отдельные миелоидные клетки.

При инструментальном исследовании выявлена умеренная спленомегалия (137 × 41,2 мм), уплотнение структуры и повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы, размеры поджелудочной железы на верхней границе нормы (головка 31 мм, тело 13 мм, хвост 25 мм). Забрюшинные и внутригрудные лимфоузлы не увеличены. На рентгенограммах костей скелета остеодеструктивных изменений не обнаружено.

Пациенту выполнена двусторонняя трепанобиопсия и биопсия одного из очагов кожного поражения на голени.

В первом трепанобиоптате весь объем межбалочных пространств заполнен некротическим детритом. Обнаруживаются начальные проявления организации некротических масс. Встретилось единственное скопление клеток миелоидной ткани, содержащее мегалобластоидные клетки, малочисленные гранулоциты, мегакариоциты и плазматические клетки.

Во втором трепанобиоптате межбалочные пространства костного мозга содержат некротический детрит. В некоторых ячейках обнаруживается костный мозг, в котором миелоидная ткань почти полностью вытеснена разрастаниями крупных атипичных клеток с объемной оптически пустой цитоплазмой и овальным ядром. Ядро содержит однородный мелкодисперсный хроматин и одно мелкое ядрышко неправильной формы. При иммуногистохимическом исследовании атипичные клетки в костном мозге интенсивно экспрессируют в цитоплазме CD68 (KP-1) и лизоцим (рис. 2).

В дерме от сосочкового слоя до подкожной жировой ткани крупноочаговая, преимущественно периваскулярная и периаппендикулярная опухолевая инфильтрация. Клетки опухоли имеют ядра неправильной овальной, бобовидной или складчатой формы; ядрышко мелкое и, как правило, единственное. При иммуногистохимическом исследовании в цитоплазме всех опухолевых клеток интенсивно экспрессируется CD68 (KP-1), лизоцим, в цитоплазме части клеток — макрофагальный маркер (3A5), на мембране — CD45RO (UCHL1) и HLA-DR (LN3) (рис. 3).

На рис. 3, E показана экспрессия протеина S100 КЛ эпидермиса и отсутствие этого маркера на клетках опухоли в дерме. Заключение: гистологическое строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют по-





Рис. 1. Поражение кожи левой голени

ражению костного мозга и кожи гистиоцитарной саркомой с массивными очагами некроза костного мозга. Полностью результаты иммуногистохимического исследования костного мозга и кожи представлены в табл. 1.

Учитывая тяжелое состояние больного (симптомокомплекс декомпенсации впервые выявленного сахарного диабета), проводилась инфузионная и инсулинотерапия, что позволило нормализовать уровень глюкозы и компенсировать водно-электролитные нарушения. После верификации диагноза проведен курс химиотерапии 2-CDA 10 мг/сут в течение 7 дней. После первого курса химиотерапии:

Таблица 1. Экспрессия антигенов опухолевыми клетками при иммуногистохимическом исследовании костного мозга и кожи

| Антитело                                | Костный мозг | Кожа |
|---|--------------|------|
| CD68 (KP-1)                             | +            | +    |
| лизоцим                                 | +            | +    |
| Макрофагальный маркер 3A5               | +            | +    |
| CD1a                                    | -            | -    |
| Протейн S100                            | -            | -    |
| CD45RO                                  | +            | +    |
| CD3                                     | -            | -    |
| CD4                                     | НД           | -    |
| CD30                                    | -            | -    |
| CD20                                    | НД           | -    |
| CD79a                                   | -            | -    |
| CD34                                    | НД           | -    |
| Миелопероксидаза (MPO)                  | НД           | -    |
| Миелоидный маркер (BM-1)                | НД           | -    |
| Цитokerатины (MN116)                    | -            | -    |
| Низкомолекулярные цитокератины (35βH11) | -            | -    |
| Меланосомный антиген (HMB45)            | -            | -    |

НД — нет данных.

гемоглобин — 102 г/л, эритроциты —  $3,16 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $8,9 \times 10^9/л$ , миелоциты — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 74 %, лимфоциты — 11 %, моноциты — 10 %, базофилы — 2 %, тромбоциты —  $360 \times 10^9/л$ , СОЭ — 28 мм/ч; активность ЛДГ снизилась до 539 ЕД/л; нормализовалась температура тела; частично регрессировали симптомы вялого паралича, которые были расценены как проявления диабетической

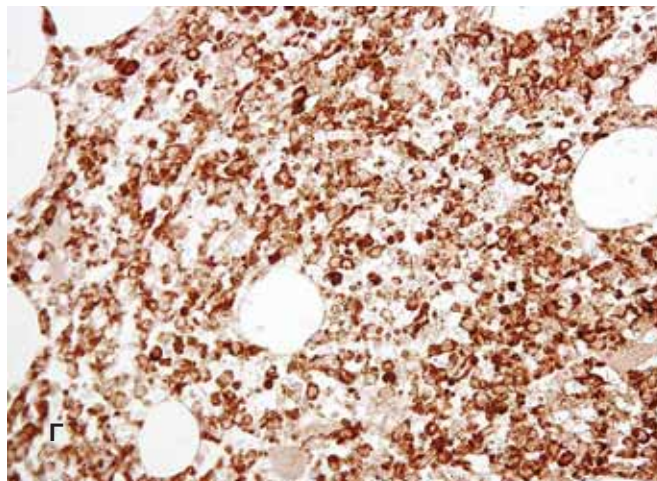
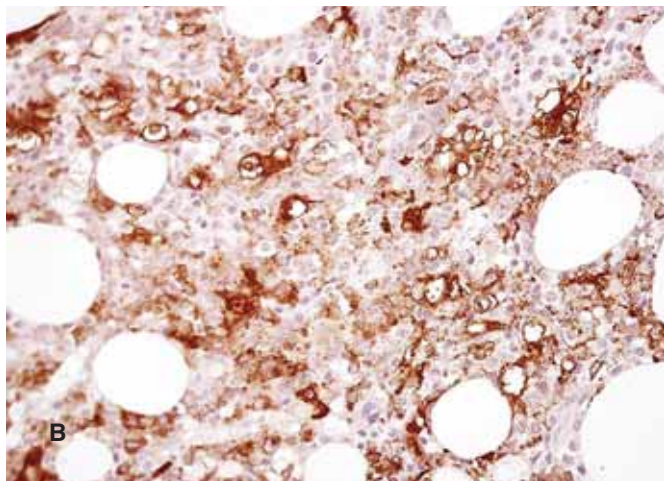
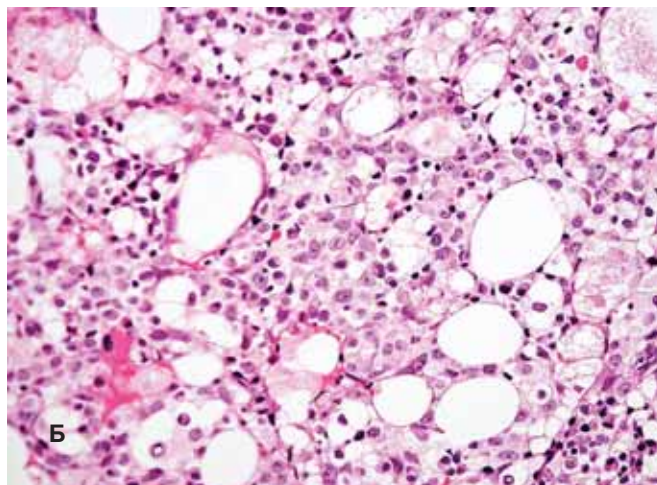
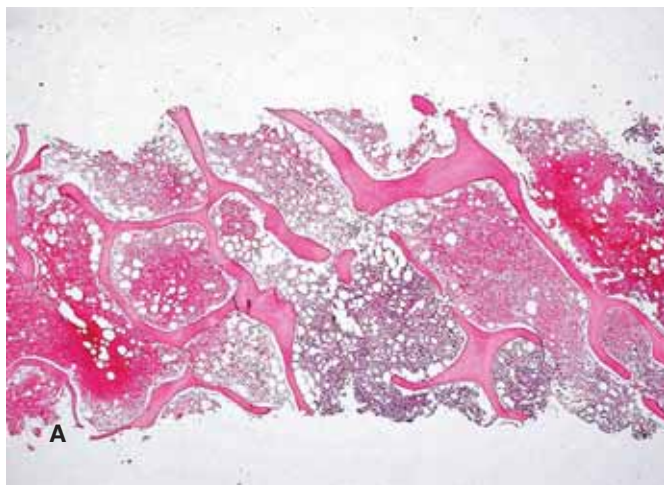
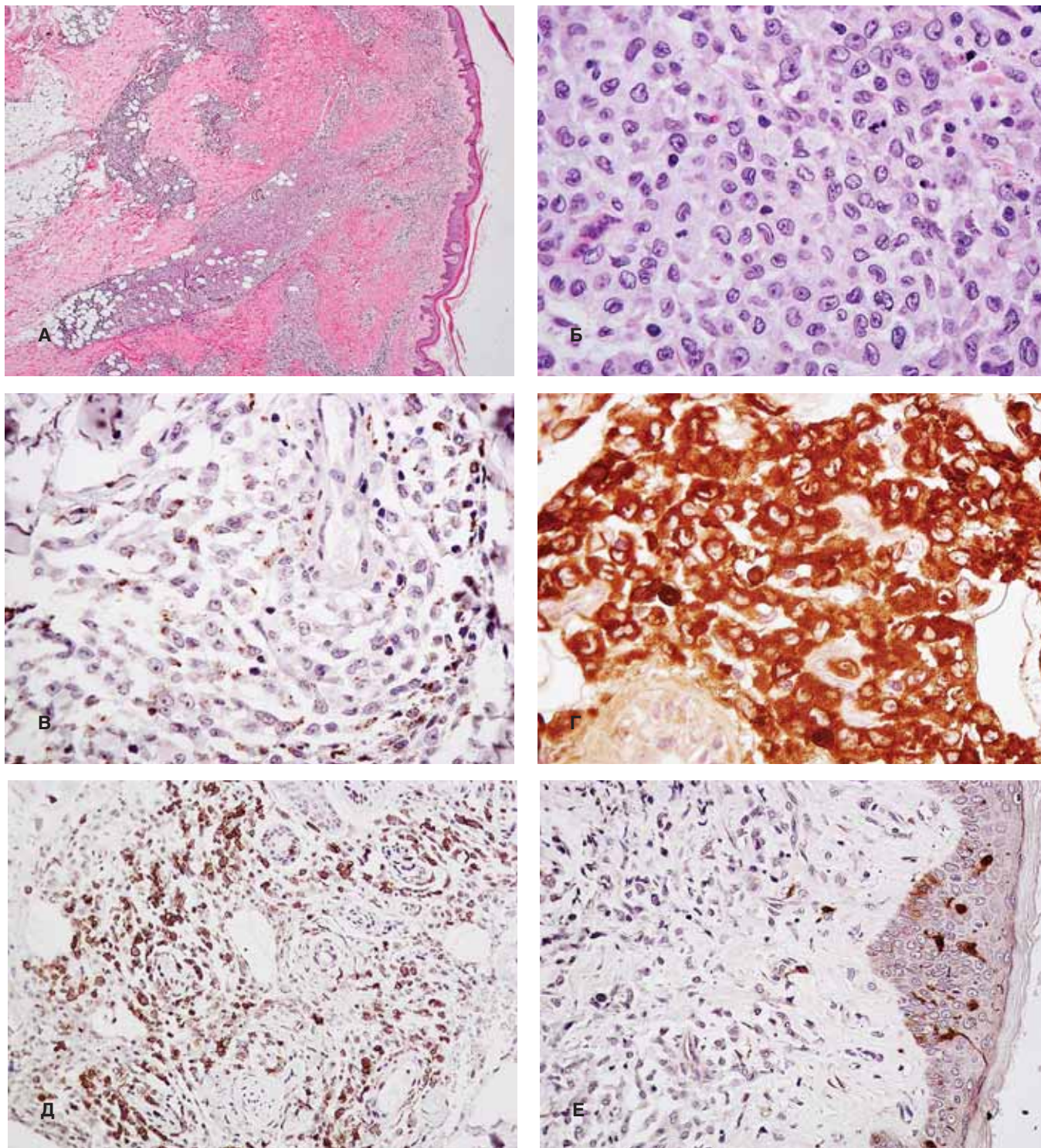


Рис. 2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга:

А — крупные очаги некрозов костного мозга. Сохранены небольшие островки клеток с атипичной морфологией; Б — опухолевый инфильтрат (крупные атипичные клетки с объемной оптически пустой цитоплазмой и овальным ядром; ядро содержит мелкодисперсный хроматин и одно мелкое ядрышко неправильной формы); окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; В — опухолевый инфильтрат CD68+,  $\times 400$ ; Г — лизоцим в цитоплазме опухолевых клеток,  $\times 400$





**Рис. 3.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи: А — в дерме, от сосочкового слоя до подкожной жировой ткани, крупноочаговая, периваскулярная и периаппендикулярная опухолевая инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 30$ ; Б — клетки опухоли имеют ядра неправильной овальной, бобовидной или складчатой формы; ядрышко мелкое и, как правило, единственное; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; В — некластеризованный, чувствительный и специфичный маркер макрофагов 3A5 (NC). Мелкоточечная экспрессия в цитоплазме,  $\times 400$ ; Г — лизоцим в цитоплазме опухолевых клеток,  $\times 600$ ; Д — неспецифичный Т-клеточный маркер CD45RO,  $\times 200$ ; Е — протеин S100 маркирует клетки Лангерганса эпидермиса. Не экспрессируется опухолевыми клетками в дерме,  $\times 320$

нейропатии на фоне декомпенсации сахарного диабета. После 2-го курса терапии анализ крови, активность ЛДГ полностью нормализовались, регрессировали кожные поражения.

С октября по март 2005 г. проведено 4 курса химиотерапии 2-CDA. В начале апреля 2005 г., т. е. через 7 мес. после установления диагноза, наступило ухудшение состояния в виде развития нижней параплегии.

Больной госпитализирован в стационар. При осмотре на коже очагов опухолевого поражения нет. Периферические лимфоузлы, печень, селезенка не увеличены. Неврологиче-

ский статус: верхний парапарез, нижняя параплегия, парез глазодвигательного нерва справа (рис. 4).

Общий анализ крови: гемоглобин — 132 г/л, эритроциты —  $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $8,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 6 %, сегментоядерные нейтрофилы — 84 %, лимфоциты — 4 %, моноциты — 6 %, тромбоциты —  $207 \times 10^9$ /л, СОЭ — 25 мм/ч.

В миелограмме признаков опухолевого поражения не обнаружено.

Анализ ликвора: белок 2,3 г/л, цитоз 13568/мкл, нейтрофилы 2 %, атипичные клетки 98 %.





Рис. 4. Парез глазодвигательно нерва справа

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) картина множественных внутримозговых опухолей с признаками окклюзивной гидроцефалии, очаговое поражение тел позвонков C<sub>III</sub>, L<sub>I</sub>, L<sub>IV</sub>, L<sub>V</sub>, деструкции в боковых массах крестца, подвздошных костях.

Таким образом, констатировано специфическое поражение ЦНС и костей скелета. Больному начата лучевая терапия с одновременным введением цитостатических препаратов в спинномозговой канал. Однако на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики пациент скончался.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В классификации ВОЗ ГС характеризуется как злокачественная пролиферация клеток, имеющих морфологические и иммунологические особенности, присущие зрелым тканевым гистиоцитам.<sup>13</sup> Заболевание может встречаться в любом возрасте, однако в большинстве случаев — у взрослых (средний возраст 52 года). Несколько чаще заболевают мужчины.<sup>13</sup> Клиническое течение ГС обычно агрессивное с наличием В-симптомов. Для ГС уже в дебюте заболевания помимо увеличения лимфоузлов характерны экстранодальные поражения. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются ЖКТ, кожа, мягкие ткани. Могут поражаться селезенка, печень, костный мозг, ЦНС, кости.<sup>27-29</sup> Ранее для локализованных форм заболевания использовался термин «гистиоцитарная лимфома». Случаи с исходно мультиорганным поражением в литературе часто обозначались как «злокачественный гистиоцитоз».<sup>30-32</sup> В настоящее время, вне зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, общепринятым является термин «гистиоцитарная саркома».<sup>13</sup> Помимо терминологических несоответствий, как было упомянуто выше, многие случаи, относящиеся ранее к гистиоцитарным опухолям, подвергнуты ревизии. R. M. Egeleg и соавт. проанализировали результаты 11 исследований, включая собственное, в которых проведен ретроспективный анализ опухолей, диагностированных как злокачественные гистиоцитоз/гистиоцитарная лимфома. Всего в исследование включено 164 случая. После пересмотра 114 из них реклассифицированы как Ki-1 АККЛ, 24 — как Т- или В-клеточные лимфомы, 7 отнесены к другим гематологическим заболеваниям. Только в 19 случаях подтвержден диагноз злокачественных гистиоцитоза/гистиоцитарной лимфомы.<sup>31</sup>

К редким локализациям ГС относится первичное поражение ЦНС. Оно может проявляться либо наличием одного или нескольких солидных образований в веществе головного мозга, либо поражением мозговых оболочек. Случаи с поражением ЦНС характеризуются агрессивным клиническим течением с медианой выживаемости 4,5 мес.<sup>33-36</sup>

Лишь у одного пациента рецидив заболевания развился спустя 3,5 года после хирургической резекции и лучевой терапии.<sup>36</sup> В приведенном выше клиническом примере поражение ЦНС констатировано у больного спустя 7 мес. после установления диагноза. Следует отметить, что другие проявления заболевания (поражение костного мозга, кожи, селезенки, В-симптомы) полностью регрессировали. Неврологическая симптоматика в виде симптомов вялого паралича в дебюте заболевания, которая после начала терапии частично разрешилась, трактовалась как проявление диабетической нейропатии. Однако, учитывая последующее развитие клинической ситуации, нельзя исключить исходное поражение ЦНС. В данном случае была явная недооценка неврологической картины, которая требовала исследования ликвора и головного мозга при первичном обследовании. По всей видимости, хотя точных рекомендаций по этому поводу не существует, при ГС следует проводить исследование ликвора и профилактику поражения ЦНС с самого начала, особенно при мультисистемном поражении. Здесь уместно провести аналогию с гистогенетически родственным заболеванием — острым монобластным лейкозом (ОМонЛ), при котором исследование ликвора и профилактика поражения ЦНС включены в протокол обследования и лечения.

Поражение кожи при ГС является одним из наиболее характерных симптомов заболевания. Оно может проявляться наличием одного или множественных папулонодулярных образований на любом участке тела, но преимущественно локализующихся на конечностях и ягодицах. Их цвет варьирует от аналогичного с окружающей кожей до интенсивно фиолетового. Гистологически опухоль характеризуется глубокой инфильтрацией дермы. Инфильтрат располагается преимущественно вокруг железистых структур и сосудов.<sup>37</sup> Как видно из нашего примера, характер кожного поражения соответствует морфологическим и гистологическим признакам, описываемым в литературе (рис. 5; см. рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании диагноз ГС предполагает экспрессию одного или более гистиоцитарных антигенов, к которым относятся CD68, CD163 и лизоцим. При этом должны отсутствовать антигены, маркирующие КЛ (CD1a, лангерин), фолликулярные ДК (CD21, CD35) и клетки миелоидной линии (CD33, CD13, MPO).<sup>27-29</sup> Как CD68, так и лизоцим имеют гранулярное цитоплазматическое окрашивание. В дополнение к специфичным гистиоцитарным маркерам при ГС обычно экспрессируются CD45, CD45RO и HLA-DR. Экспрессия протеина S100, характерная для КЛ, обычно слабая и фокальная.<sup>27</sup> При ГС не обнаруживаются меланосомный антиген HMB45 и цитокератины, что позволяет отличать это заболевание от меланомы и эпителиальных опухолей.<sup>27</sup>

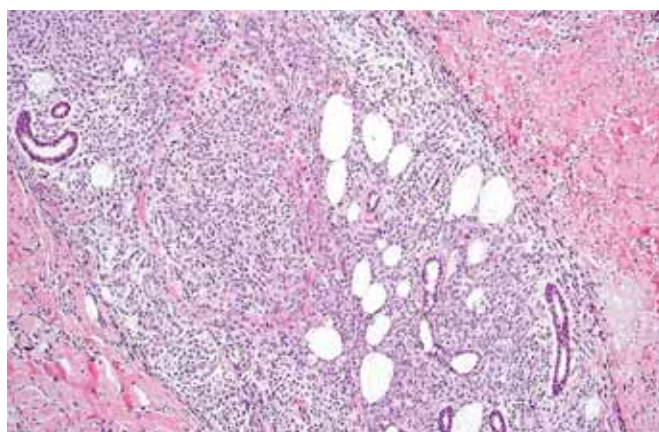


Рис. 5. Периаднексальная опухолевая инфильтрация в глубоких слоях дермы, × 100

С нашей точки зрения, наиболее трудным в представленном случае является дифференциальный диагноз между ГС и ОМонЛ. Как видно из анамнеза, кожное поражение у больного возникло за год до развернутой картины заболевания с поражением костного мозга. Известны примеры ОМонЛ, дебутирующие с поражения кожи, а только через какое-то время проявляющиеся лейкомизацией.<sup>27,38</sup> В пользу ГС свидетельствует отсутствие экспрессии опухолевыми клетками маркеров миелоидной линии CD33, CD34, CD13, MPO, которые в том или ином сочетании обнаруживаются при ОМонЛ.

Ввиду редкости нозологии стандартов лечения ГС в настоящее время не существует. Описания касаются отдельных случаев, где в основном применялись СНОР и СНОР-подобные режимы. В наиболее представительной работе А. Tseng и соавт. приведены результаты терапии 24 больных СНОР и СНОР-подобными режимами. В 68 % случаев достигнута полная ремиссия, медиана продолжительности которой составила 30 мес. и более.<sup>39</sup> Однако работа опубликована в 1984 г., а набор больных проводился с 1973 по 1983 г. С точки зрения современных стандартов диагностики руководствоваться представленными данными не совсем корректно. Выбор терапии в нашем случае был обусловлен рекомендациями International Histiocyte Society по терапии 2-СДА гистиоцитоза из КЛ.<sup>40</sup> Другим аргументом являются данные о том, что 2-СДА оказывает цитотоксическое действие на моноциты *in vitro* и вызывает выраженную моноцитопению *in vivo*.<sup>41</sup>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что данные по диагностике и лечению ГС до настоящего времени остаются во многом противоречивыми, поэтому каждый рассмотренный случай даже при неудовлетворительных результатах терапии позволит лучше понять природу ГС и сформировать более совершенные подходы к диагностике и лечению этого тяжелого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Foucar K., Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts. *Semin. Diagn. Pathol.* 1990; 7: 4–18.
2. Radzun H. J., Kreipe H., Wacker H. H., Parwaresch M. R. Monocyte/macrophage system: general concepts. *Pathol. Res. Pract.* 1993; 189: 789.
3. Takahashi K., Asagoe K., Shun J. Z. et al. Heterogeneity of dendritic cells in human superficial lymph node: in vitro maturation of immature lymphoid dendritic cells into mature or activated interdigitating reticulum cells. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 745–55.
4. Weiss L. M. Histiocytic and dendritic cell proliferations. In: *Neoplastic hematopathology*. D. M. Knowles (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 1459–84.
5. Wright-Browne V., McClain K., Talpaz M., Ordonez N., Estrov Z. Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Hum. Pathol.* 1997; 28: 563–79.
6. Van Furth R. Origin and turnover of monocytes and macrophages. *Lancet* 1989; 79: 125–50.
7. Back E., Schwarting R., Gerdes J., Ernst M., Stein H. Ber-MAC3: a new monoclonal antibody that defines human monocyte/macrophage differentiation antigen. *J. Clin. Pathol.* 1991; 44: 936–45.
8. Franklin W. A., Mason D. Y., Pulford K. et al. Immunohistological analysis of human mononuclear phagocytes and dendritic cells by using monoclonal antibodies. *Lab. Invest.* 1986; 54: 322–35.
9. Koo C. H., Mason D. Y., Miller R. et al. Additional evidence that 'plasmacytoid T-cell lymphoma' associated with chronic myeloproliferative disorders is of macrophage/monocyte origin. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 93: 822–7.
10. Law S. K., Micklem K. J., Shaw J. M. et al. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 2320–5.
11. Lieberman P. H., Jones C. R., Steinman R. M. et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis: a clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 519–52.
12. Warnke R. A., Weiss L. M., Chan J. K. C., Cleary M. L., Dorfman R. F. Tumors of the lymph nodes and spleen. *Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fascicle 14*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.

13. Grogan T. M., Pileri S. A., Chan J. K. C., Weiss L. M., Fletcher C. D. M. Histiocytic sarcoma. In: *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. S. H. Sverdlow et al. (eds.) Lyon: IARC, 2008; 356–7.
14. Math G., Gerard-Marchant R., Texier J. L. et al. The two varieties of lymphoid tissue 'reticulosarcomas', histiocytic and histioblastic types. *Br. J. Cancer* 1970; 24: 687–95.
15. Isaacson P. Histiocytic malignancy (commentary). *Histopathology* 1985; 9: 1007–11.
16. Kahn L. B., Mir R., Selzer G. True histiocytic lymphomas and histiocytic lymphomas of the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985; 9(Suppl.): 109–15.
17. Pileri S., Mazza P., Rivano M. T. et al. Malignant histiocytosis (true histiocytic lymphoma) clinicopathological study of 25 cases. *Histopathology* 1985; 9: 905–20.
18. Rappaport H. Tumours of the hematopoietic system. *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
19. Scott R. B., Robb-Smith A. H. T. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194–8.
20. Stein H., Mason D. Y., Gerdes J. et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848–58.
21. Falini B., Pileri S., De Solas I. et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990; 75: 434–44.
22. Isaacson P. G., Spencer J., Connolly C. E. et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet* 1985; ii: 688–91.
23. Pileri S., Falini B. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis of children: do they share something? *Blood* 1980; 76: 2163–4.
24. Pileri S., Sabatini E., Falini B. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: two recently recognized entities which mimic malignant histiocytosis. *Leuk. Lymph.* 1992; 6: 317–24.
25. Pileri S., Sabatini E., Poggi S. et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994; 25: 191–3.
26. Pileri S., Pulford K., Mori S. et al. Frequent expression of the NPM-ALK chimeric fusion protein in anaplastic large cell lymphoma, lympho-histiocytic type. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 1207–11.
27. Pileri S. A., Grogan T. M., Harris N. L. et al. Tumors of histiocytes and accessory dendritic cells. An immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002; 41: 1–29.
28. Vos J. A., Abbondanzo S. L., Barekman C. L. et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Mod. Pathol.* 2005; 18: 693–704.
29. Hornick J. L., Jaffe E. S., Fletcher C. D. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of rare epithelioid malignancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 1133–44.
30. Wilson M. S., Weiss L. M., Gatter K. S. et al. Malignant histiocytosis. A reassessment of cases previously reported in 1975 based on paraffin section immunophenotyping studies. *Cancer* 1990; 66: 530–6.
31. Egeler R. M., Schmitz L., Sonnenveld P. et al. Malignant histiocytosis: a reassessment of cases formerly classified as histiocytic neoplasms and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 25: 1–7.
32. Catoretti G., Villa A., Vezzoni P. et al. Malignant histiocytosis. A phenotypic and genotyping investigation. *Am. J. Pathol.* 1990; 136: 1009–19.
33. Torres C. F., Korones D. N., Powers J. M., Vadasz A. G. Primary leptomeningeal histiocytic lymphoma in a young child. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996 Dec; 27(6): 547–50.
34. Cheuk W., Walford N., Lou J. et al. Primary histiocytic lymphoma of the central nervous system: a neoplasm frequently overshadowed by a prominent inflammatory component. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001 Nov; 25(11): 1372–9.
35. Sun W., Nordberg M. L., Fowler M. R. Histiocytic sarcoma involving the central nervous system: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case with review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003 Feb; 27(2): 258–65.
36. Cao M., Eshoa C., Schultz C. et al. Primary central nervous system histiocytic sarcoma with relapse to mediastinum: a case report and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007 Feb; 131(2): 301–5.
37. Newman B., Hu W., Nigro K., Gilliam A. C. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007 Feb; 56(2): 302–16. Epub 2006 Oct 9.
38. Watanabe S., Fujimura M., Kashima M. et al. Cutaneous involvement as a presenting feature of monocytic leukemia: morphological and immunohistochemical studies. *J. Dermatol.* 1990 Oct; 17(10): 609–17.
39. Tseng A. J., Coleman C. N., Cox R. S. et al. The treatment of malignant histiocytosis. *Blood* 1984 Jul; 64(1): 48–53.
40. Weitzman S., Wayne A. S., Arceci R. et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999 Nov; 33(5): 476–81.
41. Carrera C. J., Terai C., Lotz M. et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J. Clin. Invest.* 1990 Nov; 86(5): 1480–8.