

O Paciente com Linfonomegalia

Roberto Passetto Falcão

INTRODUÇÃO

Os linfonodos são aglomerados estruturados de linfócitos envolvidos por uma cápsula de tecido fibroso, que recebem os vasos linfáticos aferentes que drenam a linfa para o seio subcapsular. Os gânglios possuem uma camada cortical com os folículos linfóides, sendo que alguns destes possuem uma área central denominada de centros germinativos. Os folículos sem centros germinativos são denominados de primários, e os com centros são chamados de secundários. A camada interna ou medular contém linfócitos e macrófagos mais esparsos e próximos de sinusoides vasculares e linfáticos. Os linfáticos eferentes estão localizados no hilo dos linfonodos. Cada gânglio linfático possui também um vaso sanguíneo aferente e outro eferente, que são os responsáveis pelo suprimento de sangue. A distribuição dos linfócitos T e B não é homogênea. Assim, os linfócitos T localizam-se predominantemente na área parafolicular situada entre os folículos e no córtex profundo. Por outro lado, os folículos são ricos em linfócitos B (Figura 10.1).

O aumento do tamanho dos gânglios é uma manifestação clínica comum, que ocasiona grande preocupação aos pacientes. É frequente em doenças hematológicas, mas aparece também em doenças infecciosas, em doenças autoimunes, em reações ao uso de medicamentos, em metástases carcinomatosas e em outras doenças em que o mecanismo fisiopatológico não é bem conhecido. Em pacientes com menos de trinta anos de idade, a linfadenopatia, em mais de 80% dos casos, é reacional (infecções). Entretanto, nos pacientes com mais de trinta anos, o aumento determinado por causas reacionais ocorre em apenas 40% dos casos. Ademais, pacientes com mais de cinquenta anos têm probabilidade de 80% de ter neoplasia. A presença de febre, em pacientes jovens, geralmente sugere infecções (linfomas são exceções). Por outro lado, sintomas sistêmicos como perda de peso, sudorese noturna e febre baixa em um paciente com linfadenopatia localizada sugerem o diagnóstico de linfoma.

A primeira pergunta a ser respondida em um caso com linfadenomegalia é o tamanho a partir do qual um linfonodo aumentado é considerado anormal. Esta resposta não é simples, pois não existem parâmetros exatos para essa definição. O limite varia com a idade e a ocupação do paciente, a localização dos gânglios, a duração e a progressão da linfadenomegalia. Usualmente, crianças e adolescentes têm mais gânglios palpáveis do que os adultos; aumento de gânglios inguinais são frequentes, devido a ferimentos nos pés e a infecções por dermatófitos; aumento de gânglios epitrocleares e axilares são mais comuns em trabalhadores braçais, devido a ferimentos nas mãos. Em condições de normalidade, os únicos gânglios palpáveis, em adultos, são os da região inguinal, onde linfonodos de 0,2 a 2,0 cm são encontrados abaixo do ligamento inguinal e no triângulo femoral. Em crianças, gânglios pequenos, de 0,5 a 1,0 cm, são usualmente palpáveis na região cervical. A palpação deve ser realizada com o paciente em uma posição relaxada, usando a polpa digital dos dedos indicador e médio, movimentando a pele sobre os tecidos adjacentes e não os dedos sobre a pele, com aumento progressivo da pressão. O examinador deve definir a dimensão em dois eixos, de um lado ao outro e de cima até embaixo. Linfonodos pequenos, móveis e indolores são usualmente encontrados em indivíduos normais. Outro ponto a ser considerado é que nem sempre massas palpáveis são gânglios: abscessos (particularmente periodontais), cistos de tireoide, glândulas salivares, cistos do ducto tireoglossos podem estar presentes no pescoço; hérnias inguinais e aneurismas vasculares nas virilhas podem ser confundidos com gânglios.

CARACTERÍSTICAS DOS GÂNGLIOS

A avaliação inicial de um paciente com linfadenomegalia inclui um exame físico completo. A **localização**, o **tamanho** do linfonodo em duas dimensões (geralmente quanto maior o **tamanho** maior é a probabilidade de ser neoplásico), a sua **consistência**, a **adesão** ou não a planos profundos, a **sensibilidade** (gânglios dolorosos têm

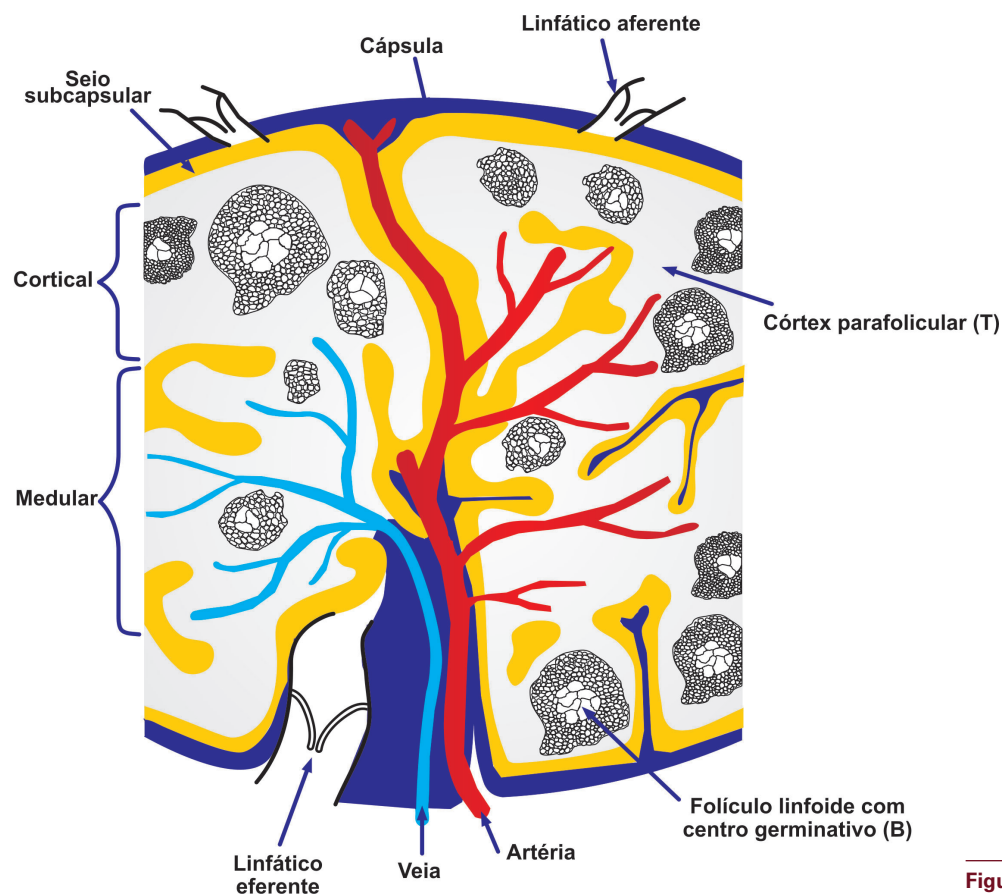


Figura 10.1 Estrutura do linfonodo.

menos probabilidade de serem cancerosos), a **fistulização** e a presença de sinais **inflamatórios** devem ser avaliados. Além disso, o exame das áreas de drenagem dos gânglios afetados deve ser cuidadosamente realizado. Assim, a linfadenopatia occipital deve ser acompanhada do exame do couro cabeludo; a supraclavicular do exame do aparelho respiratório e do retroperitônio; aumento de gânglios submandibulares ou submentonianos recomendam o exame cuidadoso de cabeça e pescoço.

A **localização** dos gânglios fornece pistas importantes para a identificação da causa da linfadenomegalia (Tabela 10.1). Assim, a linfadenomegalia generalizada ocorre nas leucemias agudas, nas leucemias linfoides crônicas, nos linfomas não Hodgkin, na sarcoidose, no lúpus eritematoso sistêmico, nas reações a drogas, e em algumas infecções. Nas doenças infecciosas, o envolvimento costuma ser regional, comprometendo as áreas de drenagem dos locais envolvidos. Nas metástases de carcinomas, a localização do gânglio comprometido pode ajudar na elucidação do diagnóstico do tumor primário. Assim, o aumento de gânglios supraclaviculares está geralmente associado a metástases tumorais ou a linfomas. O aparecimento do gânglio sentinela de Virchow, caracterizado pela consistência endurecida e localização na região supraclavicular esquerda, está geralmente associado a neoplasia gastrointestinal.

A **consistência** dos gânglios pode ajudar no estabelecimento da etiologia. Assim, gânglios duros, indolores, ade-

rentes a planos profundos ou formando um plastrão são encontrados em carcinomas metastáticos; os gânglios nas leucemias e linfomas têm consistência firme e são indolores; gânglios firmes e dolorosos são encontrados em áreas de drenagem de infecções bacterianas; na paracoccidiodomicose os gânglios costumam ceder à pressão dos dedos, indicando um conteúdo líquido no seu interior.

Na linfadenomegalia infecciosa pode haver a formação de pus, que pode ser seguida da sua drenagem espontânea através de uma fístula. Os gânglios que mais frequentemente supuram são os cervicais e os inguinais superficiais, e menos frequentemente os axilares. Entre as causas mais comumente associadas ao fenômeno temos: infecções estreptocócicas e estafilocócicas, tuberculose, paracoccidiodomicose, cancro mole, esporotricose e tularemia.

Entretanto, nenhuma dessas características é diagnóstica, e a biópsia e outros exames complementares são fundamentais para o estabelecimento do diagnóstico. A biópsia por **aspiração com agulha fina** nunca deve ser a primeira opção. Ela pode ser útil quando o diagnóstico de neoplasia já foi anteriormente estabelecido e agora existe a suspeita de recaída ou de metástase.

O diagnóstico preciso da causa da linfadenomegalia tem início com escolha do gânglio a ser biopsiado. Os gânglios maiores são usualmente os mais desejáveis. Se presentes, gânglios cervicais baixos e supraclaviculares são particularmente recomendados. Sempre que possível, os gânglios

Tabela 10.1

► Causas de aumento de linfonodos relacionadas às regiões comprometidas.

| Região | Etiologia |
|--|---|
| Generalizada (em mais de duas cadeias separadas) | Neoplasias (linfomas, LLC, leucemias agudas), infecções (CMV, mononucleose, sífilis secundária), sarcoidose, LES, hipertireoidismo, reação a drogas |
| Mediastinal | Linfomas (Hodgkin e não Hodgkin), sarcoidose, tuberculose, carcinoma de pulmão, histoplasmose |
| Hilo pulmonar | Carcinoma de pulmão (unilateral), sarcoidose, tuberculose, paracoccidiodomicose, histoplasmose |
| Intra-abdominal ou retroperitoneal | Linfomas, carcinomas metastáticos, tuberculose, paracoccidiodomicose |
| Occipital | Infecções do couro cabeludo, rubéola, picadas de insetos, LLC ou metástases |
| Auricular | |
| ■ Posterior | Rubéola, síndromes oculoglandulares |
| ■ Anterior | Infecções de pálpebras e conjuntivas |
| Cervicais | Toxoplasmose, infecções de faringe e cavidade oral, adenovirose, linfomas, tuberculose, paracoccidiodomicose, linfomas, HIV |
| Supraclavicular | Linfomas, metástases de carcinomas pulmonares, gastrointestinais e retroperitoneais |
| Axilares | Linfomas; infecções, mordidas e traumas de braços e mãos; carcinoma de mama; brucelose; esporotricose |
| Epitrocleares | Unilateral: infecções das mãos, linfomas, tularemia Bilateral: sífilis secundária, sarcoidose, viroses em crianças |
| Inguinais | Doenças sexualmente transmissíveis, linfomas, metástases carcinomatosas de pêlviz e neoplasias ginecológicas, infecções de pernas e pés |

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico. CMV: Citomegalovírus. LLC: Leucemia Linfóide Crônica.

inguinais devem ser evitados. Outra prática recomendável é encaminhar a um cirurgião experiente, para que extraia um gânglio representativo e por inteiro.

Uma vez retirado o gânglio, há duas opções. A primeira requer contato imediato com o patologista. Ele pode estar na sala cirúrgica, acompanhando o procedimento (ideal) ou alcançável em, no máximo, dez minutos. Neste caso, encaminhe o material ao patologista em um recipiente de boca larga, sem nenhuma substância. Nunca enrole em gaze ou coloque em solução salina. Ao receber o material a fresco, o patologista terá a oportunidade de seguir a seguinte rotina: 1) cortar o gânglio ao meio e realizar *imprints*. Estes podem ser secados ao ar (*air-dried*) para serem corados pelo Giemsa ou fixados, imediatamente, em álcool a 95° para realizar outras colorações (HE, PAS, Prata, entre outras); 2) um pequeno pedaço pode ser encaminhado para cultura (germes comuns e específicos); 3) outro fragmento deve ser gentilmente amassado e colocado em solução salina para a obtenção de células em suspensão, que podem ser avaliadas pela citometria de fluxo; 4) outra fração deve ser congelada em nitrogênio líquido ou em freezer a 80 °C, para preservação do RNA e DNA; 5) finalmente, o restante será cortado em fatias bem finas

e fixado em formol tamponado a 10%. Se houver material suficiente, deve-se utilizar também um fixador mercurial (B5, por exemplo).

A segunda, caso não haja disponibilidade imediata do patologista, solicite ao cirurgião que secciona o gânglio ao meio e o coloque em um recipiente de boca larga com formol tamponado a 10%, em volume cinco vezes maior que o do gânglio biopsiado. É muito importante que o material fique embebido pelo fixador por todos os lados. Se você quiser realizar os *imprints* antes da fixação, peça ao patologista para orientá-lo, pelo menos, na primeira vez.

O material mal fixado provoca artefatos que prejudicam a análise adequada. Assim, é essencial destacar alguns aspectos deste procedimento.

1. Se não houver certeza da disponibilidade do patologista para receber pessoalmente o material em tempo hábil, opte por fixar o material em formol tamponado a 10%. É melhor garantir uma boa fixação. Lembre-se de que o ótimo é inimigo do bom.
2. Seccionar o gânglio ao meio é imprescindível para uma boa fixação, pois a cápsula íntegra impede a penetração do formol.

3. Atualmente, o diagnóstico do tipo de linfoma é dependente do exame imuno-histoquímico, e o formol tamponado é o mais apropriado para obtermos reações adequadas.
4. Se o fragmento for pequeno, a prioridade é sempre uma fixação adequada. A realização dos *imprints* nunca prejudica o material. Se este não for suficiente para todos os procedimentos, deve-se determinar a rotina mais apropriada a cada caso. Por exemplo, se for um caso de febre de origem obscura, priorizar a cultura. Se for um caso sabidamente de difícil diagnóstico, é preferível estocar o material congelado para estudos por técnicas de biologia molecular.
5. O material pode ficar indefinidamente no formol tamponado a 10%. Basta lembrar que as peças estudadas por Thomas Hodgkin (1828) são mantidas neste fixador até hoje e já foram objeto de estudos recentes, inclusive de imuno-histoquímica. Entretanto, nos fixadores à base de mercurial a permanência do material deve ser curta e, por este motivo, esses fixadores devem ser manipulados somente por patologistas. Embora o fixador mercurial permita a observação ótima de detalhes nucleares, ele restringe a aplicação de estudos imunológicos. Portanto, se estiver sozinho, lembre-se de que a prioridade número um é a fixação em formol.

Outra decisão difícil é o momento oportuno para a realização da **biópsia**. Assim, linfadenomegalias com duração prolongada (três a quatro semanas), de curso progressivo ou muito volumosas, ou de consistência muito endurecida, ou localizadas em cadeias supraclaviculares devem ser biopsiadas se os exames para as causas infecciosas, inflamatórias e hematológicas forem negativos ou inconclusivos. Estes incluem exames radiológicos, reações sorológicas, exames microbiológicos, o exame hematológico e, eventualmente, o aspirado de medula óssea. A biópsia de medula óssea deve ser realizada somente após a realização desses exames.

CAUSAS DE LINFONODOMEGALIA

Os linfonodos são estruturas de defesa e contêm, basicamente, linfócitos e macrófagos, que são células essenciais dos fenômenos de imunidade celular e humoral. Os linfonodos são os locais onde ocorrem a maior parte da interações entre as células do sistema imunológico e os antígenos. Os antígenos são fagocitados pelos macrófagos e nos proteossomos são transformados em fragmentos menores, que migram para a superfície da membrana; em interação com as moléculas HLA classe I, são apresentados aos linfócitos T e B existentes nas suas proximidades, nos gânglios. Assim, uma das causas mais frequentes de linfadenomegalia é a determinada pela hiperplasia reacional linfoide e macrófaga associada a infecções, em que o micro-organismo pode ou não estar presente no gânglio. Além disso, pode ocorrer hiperplasia linfoide associada às doenças autoimunes, rea-

ções a drogas e à deposição de imunocomplexos. Nessas hiperplasias, a arquitetura do gânglio linfático é preservada. Por outro lado, o depósito de substâncias em macrófagos, como ocorre nas lipidoses e na amiloidose, também determina o aumento do gânglio linfático, embora a esplenomegalia seja o sinal clínico mais evidente. A infiltração por células neoplásicas hematopoéticas, como ocorre nas leucemias e linfomas ou na invasão por metástases, também constitui um mecanismo importante. Finalmente, existem doenças de causas desconhecidas que apresentam linfadenomegalia proeminente. A Tabela 10.2 lista as causas mais comuns de linfadenomegalia.

► Reacionais: infecções

Infecções causadas por diferentes micro-organismos podem causar linfadenomegalia, geralmente acompanhada de febre. O aumento ganglionar pode ser localizado ou generalizado, e a sua duração pode ser prolongada, como acontece na tuberculose e na paracoccidiodomicose, ou curta, como observado na maioria das viroses. O micro-organismo pode estar presente no gânglio, como na tuberculose e na paracoccidiodomicose, ou o aumento pode ser consequência da resposta imune, sem a presença do agente causal, como ocorre na Aids, na sífilis secundária, e na mononucleose infecciosa. Os exames clínico e hematológico conduzem, na maioria dos casos, à hipótese diagnóstica, que deve ser confirmada por exames de imagem e de reações sorológicas específicas. Raramente a biópsia do gânglio é necessária e, quando efetuada, mostra a preservação da estrutura do órgão.

Não infecciosas ou inflamatórias

Os gânglios podem aumentar em doenças autoimunes, em reações de hipersensibilidade a drogas, em que o exemplo mais comum é o hidantoinato (mas também agentes antitireoidianos e isoniazida), e em doenças inflamatórias, como a sarcoidose.

O aumento de gânglios é observado em 50% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico durante a sua evolução, embora no início da doença seja detectado em menos de 10% dos pacientes. Na síndrome de Felty, a artrite reumatoide é acompanhada de esplenomegalia, neutropenia e linfadenopatia. Na síndrome de Sjögren, os sintomas decorrentes da infiltração das glândulas salivares e lacrimais podem estar associados ao aparecimento de agregados linfoides extraglandulares, denominados pseudolinfomas, que têm curso benigno. O diagnóstico de hipersensibilidade ao hidantoinato é fácil de ser feito, bastando a observação do comportamento da linfadenomegalia após a retirada do medicamento. A sarcoidose é uma doença de adultos jovens, que envolve múltiplos órgãos como os pulmões, a pele, os olhos e o sistema nervoso. O achado de adenopatia hilar simétrica em um paciente assintomático é sugestivo da doença; os gânglios superficiais são normais.

Tabela 10.2

► Causas de linfonodomegalia.

| Reacionais |
|--|
| <p>Infeciosas (hiperplasia linfoide ou de macrófagos)*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacterianas: estreptococos, estafilococos, <i>Brucella</i>, tularemia, <i>Listeria</i>, <i>Pasteurella pestis</i>, <i>Haemophilus ducreyi</i>, sífilis, leptospirose <ol style="list-style-type: none"> a) Aumento dos gânglios em áreas de drenagem: furúnculos, infecção da cavidade oral, cancro sífilítico b) Aumento generalizado: septicemia, endocardite bacteriana 2. Virais: CMV, Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), varicela zoster, rubéola, HIV, hepatite A, vaccinia, sarampo 3. Fungos: histoplasmose, paracoccidiodomicose 4. Micobactérias: tuberculose, lepra 5. Clamídia: linfogranuloma venéreo 6. Parasitas: toxoplasmose, calazar, filariase |
| <p>Não infecciosas e inflamatórias</p> <p>Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, tireoidite de Hashimoto), reação a drogas (hidantoinato), sarcoidose</p> |
| <p>Doenças neoplásicas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metástases carcinomatosas: mama, pulmão, rins, próstata, melanoma, cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, tumores de células germinativas 2. Doenças hematológicas <ul style="list-style-type: none"> ■ Linfomas <ul style="list-style-type: none"> ■ Doença de Hodgkin ■ Linfomas não Hodgkin ■ Leucemias <ul style="list-style-type: none"> ■ Agudas: linfoides e mieloides ■ Crônicas: <ul style="list-style-type: none"> • linfoides: leucemia linfocítica crônica, tricocitoleucemia, leucemia prolinfocítica T • mieloide: leucemia mieloide crônica em transformação |
| <p>Infiltrativas não neoplásicas: doença de Gaucher, Niemann-Pick, amiloidose</p> |
| <p>Doenças de causas desconhecidas com linfadenopatia proeminente</p> |
| <p>Histiocitoses</p> <p>Linfadenite dermatopática</p> <p>Doença de Kikuchi</p> <p>Síndrome de Kawasaki</p> |

* Pode haver ou não infecção no linfonodo.

► **Doenças neoplásicas – metástases**

O envolvimento de linfonodos regionais por células tumorais é bastante frequente em alguns carcinomas e em outros tumores. A extensão desse comprometimento constitui um dos elementos do estadiamento, e tem importância prognóstica. A retirada cirúrgica dos gânglios comprometidos tem pouco impacto na sobrevida, embora tenha importância no controle local da doença. Os gânglios têm consistência endurecida, não são dolorosos, e são aderentes a planos profundos e a outros gânglios. Os tumores que mais frequentemente infiltram os gânglios são os carcinomas de mama (gânglios axilares), pulmão (mediastinal, hilar, supraclavicular), rins, próstata (abdominais e retroperitoneais), cabeça e pescoço (cervicais, geralmente unilaterais),

e os do trato gastrointestinal (supraclavicular, o gânglio de Virchow). O melanoma, tumores de células germinativas (retroperitoneais e abdominais) e o neuroblastoma também podem infiltrar os gânglios.

Muitas vezes os gânglios são comprometidos mesmo antes de a localização do tumor primário ser conhecida. Assim, a infiltração pelo melanoma pode ocorrer em qualquer região, antes do diagnóstico da lesão de pele. Linfadenomegalia cervical pode aparecer antes do reconhecimento de um tumor do trato aéreo-digestivo. Comprometimento de gânglios supraclaviculares estão associados a adenocarcinoma de pulmão, mama ou trato gastrointestinal (mais comumente à esquerda). Metástases de adenocarcinoma em gânglios axilares unilaterais geralmente originam-se na

mama, em mulheres, ou no pulmão, em ambos os sexos. Adenopatia inguinal isolada sugere metástase de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de genitália, pele dos membros inferiores ou estruturas anorretais.

Doenças hematológicas

A linfadenomegalia é um dos achados clínicos mais comum em pacientes com doenças hematológicas, e a sua associação ou não com a esplenomegalia constitui um elemento clínico importante para o diagnóstico (ver Tabela 2 do Capítulo 9, “O paciente com esplenomegalia”). Assim, na **doença de Hodgkin**, o enfartamento ganglionar inicial é supradiaphragmático, geralmente cervical, em mais de 80% dos casos. Com a progressão da doença, outras cadeias são comprometidas e o estadiamento leva em conta a extensão desse comprometimento. Nos **linfomas não Hodgkin**, a linfadenopatia é também o achado mais característico. O comprometimento da cadeia cervical ocorre em aproximadamente 50% dos casos. Nos linfomas de baixo grau proliferativo, a linfadenopatia pode ser localizada ou generalizada e as cadeias retroperitoneais, mesentéricas e pélvicas podem estar comprometidas. Nos linfomas de grau intermediário ou de alto grau proliferativo, a linfadenopatia pode ocorrer de forma isolada ou associada a comprometimento extranodal (pele e gastrointestinal).

Nas **leucemias agudas** ocorre infiltração dos gânglios com o conseqüente aumento dos mesmos. Na leucemia linfóide aguda, a adenomegalia é encontrada em 75% dos pacientes, enquanto nas leucemias mielóides agudas ela é rara. Na **leucemia linfóide crônica** o aumento de gânglios, geralmente generalizado, é observado em 70% dos casos ao diagnóstico. A maioria dos pacientes é assintomática e o diagnóstico ocorre em um exame de rotina. Os gânglios são geralmente pequenos, mas podem ser muito volumosos. Nas duas situações eles têm consistência normal, sendo móveis e indolores. Na **tricoleucemia**, a linfadenomegalia periférica é rara e, quando presente, os gânglios são pequenos; entretanto, linfadenopatia abdominal pode ser encontrada. Na **leucemia prolinfocítica T**, a adenomegalia é encontrada em 50% dos casos; na prolinfocítica B, a adenomegalia é rara, ao contrário da esplenomegalia, que é característica da doença. Na leucemia mielocítica crônica, a adenomegalia é rara na forma crônica da doença e o seu aparecimento está associado com a mudança para a fase acelerada.

▶ Doenças infiltrativas não neoplásicas

Esse grupo é constituído por doenças em que o aumento dos gânglios é determinado pelo acúmulo de substâncias nos macrófagos. A amiloidose é caracterizada pela deposição de substância amiloide em vários órgãos, incluindo os linfonodos. Muitas vezes a adenomegalia, que não é dolorosa, podendo ser difusa ou localizada, é a manifestação inicial da doença. O diagnóstico é feito em material de biópsia, que revela a deposição de material fibrilar. A doença de Gaucher é causada pela deficiência da atividade de uma hidrolase lisossomal que resulta na deposição de glicocerebrosídeos nos macrófagos do baço, do fígado, da medula óssea e dos gânglios. O achado do exame físico mais comum é a esplenomegalia; o enfartamento ganglionar é menos comum e nunca aparece isoladamente. Na doença de Niemann-Pick existe um acúmulo de esfingomielina e colesterol nos macrófagos, que resulta em hepatoesplenomegalia e enfartamento ganglionar moderado.

▶ Doenças de etiologia desconhecida com linfadenopatia proeminente

Existem doenças, relativamente raras, em que a linfadenopatia é proeminente, mas a etiologia é desconhecida, embora algumas possam ser consideradas pré-malignas.

A **síndrome de Kawasaki** é uma doença de crianças e adultos jovens caracterizada pela presença de conjuntivite, lesões cutâneas e febre. A linfadenomegalia aparece em 75% dos casos, localiza-se na região cervical, e é usualmente unilateral.

As **histiocitoses** são caracterizadas pela proliferação de histiócitos, que podem ser normais ou malignos, e linfadenopatia proeminente, que pode ser localizada ou generalizada. O comprometimento cutâneo ocorre frequentemente. Elas podem ser divididas nas histiocitoses em que as células envolvidas são os histiócitos de Langerhans, denominadas histiocitoses X (de etiologia desconhecida), e aquelas em que as células são histiócitos não Langerhans. Na histiocitose X temos o granuloma eosinofílico, a síndrome de Hand-Schüller-Christian, e a doença de Letterer-Siwe. No segundo grupo incluem-se a linfo-histiocitose eritrofagocítica familiar, a síndrome hemofagocítica associada a infecções, a histiocitose sinusal (Rosai Dorfman), a histiocitose maligna, a linfadenite histiocítica necrotizante (doença de Kikuchi) e a granulomatose linfomatoide.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematop.* 2012;52:1-16.
2. Davenport M. ABC of general surgery in children. Lumps and swellings of the head and neck. *BMJ.* 1996;312:368-71.
3. Dickson PV, Davidoff AM. Malignant neoplasms of the head and neck. *Sem Pediat Surg.* 2006;15:92-8.
4. Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2012;87:988-95.
5. Sekine T, Amano Y, Hidaka F, Takagi R, Machida T, Naito Z, et al. Hepatosplenic and muscular sarcoidosis: characterization with MR imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2012;11:83-9.
6. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2012;380:848-57.
7. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012;380:836-47.