

**SINUS HISTIOSITOSIS DENGAN LIMFADENOPATI MASSIF
(ROSAI DORFMAN DISEASE)**

Noza Hilbertina, RZ Nizar

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

ABSTRAK

Sinus Histiocytosis dengan Limfadenopati Massif (SHLM) atau dikenal juga dengan Penyakit Rosai-Dorfman adalah penyakit limfoproliferatif jinak yang jarang ditemukan. Penyebab pasti penyakit ini belum diketahui. Sebagian besar pasien menunjukkan pembesaran kelenjar limfe cervical bilateral yang massif tanpa rasa nyeri. Gambaran mikroskopik penyakit ini khas dengan adanya gambaran limfositofagositosis atau emperipolesis dari sel-sel histiosit didalam sinus-sinus yang melebar. Sel-sel ini imunoreaktif dengan protein S-100. Sebagian besar kasus SHLM mengalami regresi spontan namun beberapa kasus dapat mengalami progresifitas dan perluasan penyakit. Berikut dilaporkan satu kasus SHLM yang untuk pertama kalinya diterima di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

ABSTRACT

Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (SHML), also known as Rosai Dorfman Disease (RDD), is a rare benign idiopathic proliferative disease of phagocytic histiocytes. Approximately 80% of patients presents with painless massive cervical lymphadenopathy. Sinus histiocytosis is characterized histologically by nodal sinus dilatation with nonneoplastic proliferation of histiocytes. These histiocytes typically demonstrate a foamy or vacuolated eosinophilic cytoplasm and characteristically contain small, mature lymphocytes, a condition called lymphocytophagocytosis or emperipolesis. The hystiocytes of SHML are immunoreactive with S-100 protein. Many patients experience spontaneously regressing courses, but some patients will have disease present in more extensive. We report a first case of SHML in our laboratory.

PENDAHULUAN

Sinus histiositosis dengan limfadenopati massif (SHLM) atau dikenal juga dengan Penyakit Rosai Dorfman (PRD) merupakan suatu kelainan dengan penyebab yang belum diketahui. Kelainan ini pertama kali diterangkan pada tahun 1969 oleh Rosai dan Dorfman sebagai entitas klinikopatologis yang khas.¹ SHLM merupakan penyakit limfoproliferatif yang jinak. SHLM terutama mengenai anak-anak dan dewasa muda dan sedikit lebih sering pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.² Kebanyakan pasien menunjukkan adanya pembesaran kelenjar limfe cervical yang bilateral, tanpa rasa nyeri, namun pada beberapa pasien ditemukan juga penyakit ekstranodal tersendiri.² Maka pada keadaan ini istilah Penyakit Rosai Dorfman lebih sesuai untuk dipakai dibandingkan istilah SHLM. Dalam laporan terakhirnya, Rosai dan Dorfman mencatat sedikitnya 43% pasien SHLM memiliki keterlibatan ekstra nodal. Lokasi ekstranodal tersebut dapat terjadi di traktus respiratorius, kulit, rongga hidung, mata, kelopak mata, dan sistem skeletal.² Mediastinal dan inguinal juga sering terlibat.³

LAPORAN KASUS

Serang anak laki-laki usia 11 tahun berobat ke RSUP tanggal 7 juli 2005 dengan keluhan benjolan pada leher kanan dan leher kiri sejak 8 bulan sebelum berobat. Benjolan makin lama makin besar mencapai ukuran sebesar bola tenis. Pada pemeriksaan fisik teraba pembesaran kelenjar limfe preauricula kanan dan kiri masing-masing berukuran 10x10x8 cm, konsistensi keras, padat, terfiksir dan tidak nyeri. Selain itu juga teraba pembesaran kelenjar limfe pada regio colli kanan dan kiri masing-masing 5 buah, ukuran bervariasi 1x1 cm – 3x3 cm, multipel, konfluen, tidak nyeri. Kelenjar limfe retroauricula kanan dan kiri teraba masing-masing 3 buah dengan ukuran 1x1 cm – 3x3 cm, multipel, konfluen dan tanpa nyeri. Pada regio inguinal kanan dan kiri teraba masing-masing 2 buah kelenjar limfe ukuran 1x1 cm – 3x4 cm, mobil, padat, tidak nyeri.

Pemeriksaan penunjang USG abdomen memberikan kesan suspek massa kista didepan aorta abdominal (pembesaran kelenjar limfe), foto thorak menyimpulkan tidak ada pembesaran kelenjar limfe mediastinum sedangkan sediaan dari *bone marrow puncture* (BMP) tidak dapat dinilai. Pemeriksaan laboratorium rutin memberikan hasil sebagai berikut : Hb 8,3 gr%, leukosit 17.800/mm³, laju endap darah 120 mm/jam I, hitung jenis 0/0/3/80/11/6 , eritrosit 4,57 juta, hematokrit 27%,

retikulosit $16^0/00$, trombosit $543.000/mm^3$. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan anemia mikrositik hipokrom.

Pada tanggal 12 april 2005 sebelumnya telah dilakukan biopsi dari kelenjar limfena dengan no PB.0369-05 diagnosa hiperplasia reaktif kelenjar getah bening.

Dilakukan biopsi ulangan pada tumor dileher dan dilipat paha.

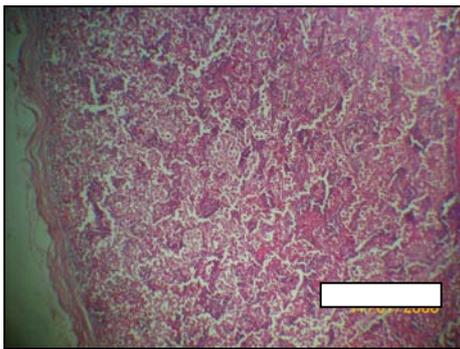
PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI

1.Pemeriksaan makroskopik

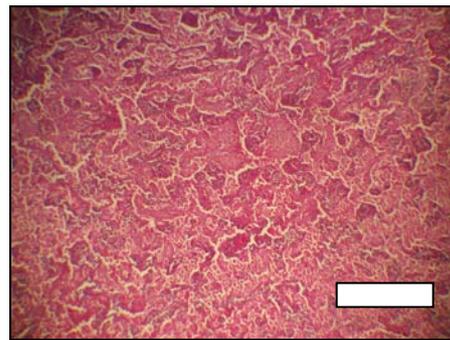
- a. Sediaan dari biopsi leher berupa jaringan dengan ukuran $2x2x2cm$ penampang berwarna putih.
- b. Sediaan dari lipat paha berupa dengan ukuran $1x1x1 cm$ penampang berwarna putih.

2.Pemeriksaan mikroskopik

Dari kedua sediaan dari leher dan lipat paha tampak kelenjar limfe dengan pelebaran sinus-sinusnya. Didalam sinus tampak banyak histiosit yang besar-besar, sitoplasma eosinofilik granuler dan ada yang menyerupai sel busa, inti vesikular. Didalam beberapa histiosit tampak adanya sel limfosit didalam sitoplasma. Diagnosis histopatologi dari kasus ini adalah **Sinus histiositosis (Penyakit Rosai Dorfman)**



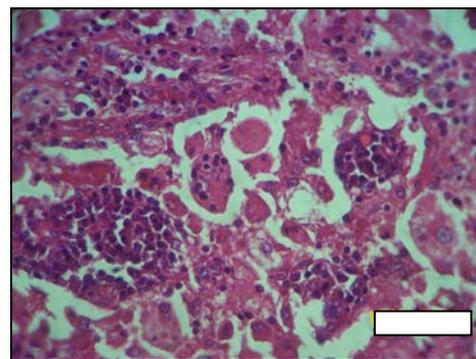
Gambar 1. Fibrosis ringan pada kapsul



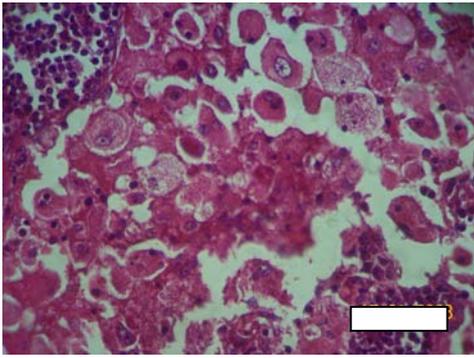
Gambar 2. Sinus-sinus yang melebar



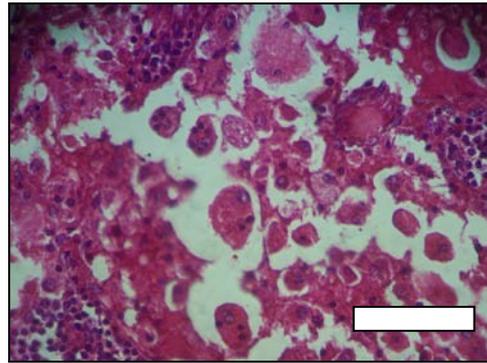
Gambar 3. Sinus melebar terisi histiosit



Gambar 4. Limfositofagositosis I



Gambar 5. Histiosit dengan sitoplasma eosinofilik dan berbusa



Gambar 6. Limfositofagositosis II

TINJAUAN PUSTAKA

Sinus histiositosis dengan limfadenopati massif (SHLM) atau dikenal juga dengan penyakit Rosai Dorfman (PRD) merupakan kelainan limfoproliferatif jinak yang jarang ditemukan. Penyakit ini pertama kali diterangkan sebagai entitas klinikopatologik yang khas oleh Rosai dan Dorfman pada tahun 1969.¹

Penyakit ini memiliki distribusi geografi yang luas diseluruh dunia.⁴ Kebanyakan kasus dilaporkan dari Amerika Serikat (38,7%), Eropa Timur (19,5%) dan Afrika 15,4% dari 423 kasus yang tercatat.^{4,5} Namun karena sedikitnya kasus SHLM maka sulit untuk menentukan angka kejadian pastinya.⁴

SHLM dapat mengenai setiap kelompok usia tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda (dekade 1-2). Predileksi pada laki-laki sedikit lebih tinggi yaitu 58% dan terutama pada ras Afrika.³ Pada sedikit kasus SHLM dapat terjadi pada 2 anggota keluarga yang sama.⁵

Penyebab pasti dari penyakit ini belum diketahui. Ada dua kemungkinan penyebab yaitu infeksi oleh virus atau mikroorganisme dan adanya defek pada sistim imunologi yang tidak dapat dijelaskan. Dari lima kasus terakhir yang diamati maka diduga bahwa stimulasi dari monosit/makrofag melalui *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) mengakibatkan keadaan *immune suppressive macrophage*. Keadaan ini diduga sebagai mekanisme patogenesis utama dari penyakit SHLM.⁵ Ditemukannya antibodi terhadap *Human Herpes Virus (HHV-6)* dan *Epstein Barr Virus (EBV)* pada pasien SHML maka diduga juga bahwa virus ini memiliki peranan didalam patogenesis SHLM.⁴

Pada kasus yang khas, maka secara klinis SHLM ditandai dengan adanya pembesaran kelenjar limfe leher bilateral yang massif tanpa rasa nyeri. Keadaan ini disertai dengan demam, leukositosis, peningkatan laju endap darah serta poliklonal hipergammaglobulinemia.⁵ Kebanyakan kasus memiliki manifestasi primer berupa limfadenopati pada daerah cervical (90%). Kelenjar limfe lain juga bisa terlibat yaitu pada aksila, inguinal, mediastinal, dan para aorta.⁴ Bukti-bukti yang ada juga menunjukkan bahwa SHLM dapat mengenai daerah ektranodal. Empat puluh tiga persen dari kasus yang tercatat memiliki minimal satu sisi ektranodal yang terlibat SHLM.⁴ Daerah ektranodal tersering adalah kulit, traktus respirasi atas, tulang, sistim genitourinarius, traktus respirasi bawah, rongga mulut dan jaringan lunak.⁴ Penyakit ini juga dilaporkan terjadi di tiroid, mammae dan cervik uteri.⁵

Secara makroskopik maka pada potongan dari kelenjar limfe yang terlibat berwarna putih kekuningan yang nodular ataupun homogen difus. Kapsul dan perikapsul menebal dan fibrotik.⁴ Pada pemeriksaan mikroskopik dari kelenjar limfe yang terlibat sering terlihat adanya penebalan dan fibrosis dari kapsul dan perikapsular. Pada stadium awal dari SHLM maka arsitektur sinusoid masih dipertahankan. Sinus-sinus melebar terisi oleh sejumlah histiosit yang khas ditandai oleh sel yang sangat besar, bulat, inti vesikular dengan membran inti yang samar namun berbatas jelas. Anak inti bisa tunggal, nyata dan terletak disentral, tapi bisa juga anak inti multipel. Pada sedikit kasus dapat terlihat adanya inti yang binuklear dan atipik.⁴

Histiosit ini memiliki banyak sitoplasma yang berwarna pucat ataupun eosinofilik dan terisi oleh limfosit yang intak. Fenomena ini disebut dengan *limfositofagositosis* atau *emperipolesis*. Istilah *emperipolesis* dibuat oleh Humble, et al yang mengamati limfosit yang ditanam secara invitro, memiliki kemampuan untuk masuk dan keluar dari sitoplasma makrofag tanpa mengalami kerusakan.⁴ Selain daripada limfosit, maka pada sitoplasma histosit juga terlihat adanya sel plasma, eritosit dan netrofil.⁴

Bagian medulla dari kelenjar limfe juga mengandung banyak sel plasma yang nyata mengisi sinus-sinus. Folikel limfoid biasanya tidak ditemukan pada kelenjar getah bening yang terlibat, namun kadang-kadang sentrum germinal yang reaktif dapat terlihat pada kortek dikelilingi oleh sinus yang melebar.⁴

Pada pasien dengan limfadenopati yang telah lama maka pada kelenjar limfe dapat memperlihatkan hilangnya arsitektur yang normal baik secara parsial ataupun

komplis oleh proliferasi histiosit, sel plasma dan sering diikuti oleh vena-vena dengan endotel yang sangat nyata. Kelompok-kelompok histiosit dengan anak inti yang lebih kecil juga dapat ditemukan. Agregat neutrofil yang fokal dapat berbentuk mikroabses pada sedikit kasus. Namun dengan pewarnaan yang sesuai tidak ditemukan adanya organisme didalam histiositnya.⁴

Gambaran ultrastruktural yang khas dari histiosit ini adalah adanya sejumlah kompleks filopodia yang menonjol dari membran sel. Prosesus yang menonjol ini sepertinya menangkap limfosit dan berperan dalam *limfositofagositosis* atau *emperipolesis*. *Granul Birbeck* tidak terlihat pada histiosit ini.⁴

Gambaran morfologik dari lesi ekstranodal menunjukkan pelebaran limfatik yang terisi oleh histiosit yang khas dan dikelilingi oleh jaringan limfoid termasuk sentrum geminal yang reaktif, menyerupai gambaran dari kelenjar limfe yang terlibat. Lesi ini juga sering memperlihatkan peningkatan vaskular pada stroma jaringan ikat dan adanya sel plasma disekeliling dan disepanjang pembuluh darah tersebut.⁴ Limfositofagositosis atau emperipolesis mungkin lebih sulit untuk diidentifikasi pada lesi ini.

Dengan pemeriksaan imunohistokimia, maka histiosit pada SHML menunjukkan ekspresi yang kuat untuk protein S-100. Pulasan protein S-100 ini sangat membantu didalam mengidentifikasi histiosit dari SHLM terutama pada lesi ekstranodal dan pada kelenjar limfe yang terkena dengan gambaran morfologik yang tidak biasa.⁴ Pada penelitian lanjutan juga menunjukkan bahwa sel SHLM mengekspresikan antigen *pan-macrophage* seperti CD68, HAM56 dan CD14. Sel-sel tersebut juga mengandung antigen yang secara fungsional berhubungan dengan fagositosis (*Fc receptor* dari IgG, *complement receptor C3*), dan aktifitas lisosomal (*lysosome alpha-1-antichymotripsin* dan *alpha-1-antitrypsin*). Mereka juga mengekspresikan antigen yang berkaitan dengan inflamasi dini (Mac-387 dan 27E10) serta antigen-antigen yang umum ditemukan pada monosit tapi tidak pada makrofag jaringan (OKM5 dan CD15). Disamping itu, sel pada SHML juga mengandung antigen “aktifasi” seperti CD30 dan reseptor untuk tranferin dan interleukin-2.⁴

Penelitian diatas menguatkan pernyataan bahwa sel SHLM merupakan makrofag sejati yang diaktifkan yang berasal dari monosit disirkulasi. Sel-sel pada SHLM bukan merupakan famili dari sel dendritik (*interdigitating dendritic cells*, *follicular dendritic cells* dan sel langerhans), karena sel-sel SHLM tidak

mengekspresikan R4/23 dan CD21; suatu antibodi yang terekspresi kuat oleh sel dendritik folikuler.⁴

Diagnosis banding untuk SHLM adalah berbagai kelainan jinak ataupun ganas dengan gambaran fagositosis yang menonjol. Termasuk dalam ini adalah metastasis melanoma dan karsinoma pada kelenjar getah bening dimana sel-sel ganas memiliki kecenderungan untuk memfagosit sel hematopoitik. Histiositosis sel Langerhan's dapat bermanifestasi primer pada kelenjar limfe dengan pelebaran sinus-sinus oleh sel-sel Langerhan's dengan gambaran morfologik yang khas. SHLM juga dibedakan dengan hiperplasia sinus reaktif (sinus histiositosis) dengan pulasan protein S-100, namun beberapa sel sel dendritik didalam lapisan medulla juga dapat mengekspresikan protein S-100.⁴

SHLM relatif tidak dapat dipengaruhi oleh terapi, meskipun pada beberapa kasus terbukti bahwa pemberian kemoterapi cukup efektif. Pada kebanyakan kasus SHLM mengalami resolusi spontan secara cepat dan komplit. Pada kasus lain SHLM bisa menjadi berlarut-larut dalam hitungan tahun. Keadaan ini bisa ditemukan pada kasus-kasus dengan penyebaran ektranodal. Penyakit ini bisa menghilang dan kemudian timbul lagi pada sisi yang lain dalam hitungan tahun. Beberapa pasien yang meninggal karena SHLM lebih disebabkan penyakit utama yang mengenai organ vital atau karena komplikasi yang berhubungan dengan kelainan imunologi yang dapat timbul seperti amiloidosis.⁵

Kebanyakan pasien tidak membutuhkan terapi selain biopsi eksisi untuk memastikan diagnosis. Kelenjar getah bening yang besar mungkin membutuhkan operasi kosmetik, pasien lain dengan penyakit luas yang menurunkan fungsi organ mungkin membutuhkan terapi radiasi dan kemoterapi. Penelitian terakhir dari Komp⁴ menunjukkan bahwa kombinasi vinca alkaloid, *alkilating agent* dan kortikosteroid merupakan kombinasi kemoterapi yang paling menguntungkan.⁴

DISKUSI

Penyakit Sinus Histiositosis dengan Limfadenopati Massif (SHLM) adalah kelainan limfoproliferatif jinak yang jarang ditemukan. Insiden pasti kasus ini sulit ditentukan karena sedikitnya kasus yang dilaporkan.⁴ Penyebab pasti kelainan ini belum diketahui.¹ Untuk laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, kasus ini adalah kasus yang pertama kali ditemukan.

Kelainan ini terdistribusi luas diseluruh dunia terutama pada ras Afrika. Setiap usia bisa dikenai tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda (dekade 1-2), dan sedikit lebih sering pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.³ Pada kasus kami pasien adalah laki-laki usia 11 tahun dan ras melayu. Temuan pada kasus kami sesuai dengan keterangan yang ada pada literatur.

Manifestasi klinik yang paling sering dan terlihat pada 90% kasus adalah limfadenopati cervical, bilateral, dan tidak nyeri.³. Hal ini sesuai dengan yang ditunjukkan oleh pasien pada kasus ini dimana terdapat pembesaran kelenjar limfe cervical, bilateral dan tidak nyeri.

Selain pembesaran kelenjar limfe, pasien juga dapat mengalami demam tinggi, berkeringat malam, malaise, penurunan berat badan, leukositosis, netrofilia dan peningkatan laju endap darah yang berkaitan dengan temuan klinis dan laboratorium. Pada 80% pasien memiliki hipergammaglobulinemia poliklonal dan 65% menunjukkan anemia hipokrom atau anemia normokrom normositer.³

Pada kasus kami, pasien tidak mengalami demam, namun mengalami penurunan nafsu makan sejak sakit. Temuan laboratorium pada kasus ini sesuai dengan literatur dimana pasien mengalami anemia mikrositer hipokrom dengan Hb 8,3gr%, leukositosis, dan peningkatan laju endap darah. Sedangkan pemeriksaan gammaglobulin tidak dilakukan.

Selain pembesaran kelenjar limfe dileher, pada kasus ini juga ditemukan adanya pembesaran kelenjar limfe inguinal bilateral dengan ukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan yang dileher. Selain itu, pemeriksaan USG abdomen menduga adanya pembesaran kelenjar limfe didepan aorta abdominal sedangkan roentgen foto thorak tidak menemukan adanya pembesaran kelenjar mediastinal.

Pembesaran kelenjar limfe di aksilla dan inguinal dapat ditemukan pada 38% dan 44% kasus SHLM. Ukuran kelenjar biasanya lebih kecil dibandingkan dengan kelenjar dileher. Pembesaran kelenjar mediastinal dan daerah hillus paru dengan distribusi unilateral atau bilateral dapat ditemukan pada 30-40% kasus.³

Diagnosis SHLM berdasarkan adanya gambaran perubahan histologik dari kelenjar yang terlibat. Pelebaran sinusoid oleh histiosit-histiosit bercampur dengan sejumlah sel plasma matur disebut sebagai gambaran karakteristik daripada SHML. Histiosit tunggal yang mengandung satu atau lebih limfosit yang intak didalam sitoplasmanya disebut sebagai *emperipolesis*. Pada lesi ekstranodal, adanya histiosit yang mengandung limfosit merupakan gambaran yang penting untuk diagnosis³

Derajat proliferasi histiosit dapat mengakibatkan hilangnya arsitektur normal dari kelenjar limfe dengan fibrosis kapsular dari kelenjar tersebut. Makin banyak fibrosis terjadi, maka makin kurang terlihat *limfositofagosisnya*.²

Gambaran mikroskopik (Gambar 1-6) dari kasus kami sangat karakteristik untuk suatu SHML. Kapsul kelenjar terdiri dari jaringan ikat dengan proliferasi ringan, struktur normal kelenjar tidak lagi terlihat dan digantikan oleh sinusoid yang melebar, terisi oleh histiosit-histiosit besar dengan sitoplasma eosinofilik yang 'foamy' dan bervakuola. Sebagian histiosit tampak mengandung limfosit matur, sel plasma dan eritrosit pada sitoplasmanya (*limfositofagosis*).

Sel histiosit pada SHLM imunoreaktif terhadap S-100, suatu antigen yang normalnya ditemukan pada *antigen presenting cells* (APC), yang membedakannya dengan histiosit yang ditemukan pada penyakit granulomatosa.³ Pada kasus kami tidak dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, karena gambaran histopatologik dengan pulasan hematoksilin-eosin telah menunjukkan gambaran yang sangat khas untuk suatu SHLM.

Hampir 50% pasien SHLM menunjukkan hilangnya penyakit tanpa gejala sisa, 1/3 pasien memiliki gejala sisa pembesaran kelenjar yang asimtomatik, dan 17% memiliki gejala yang menetap setelah 5-10 tahun. Pulsoni dkk³ menyimpulkan dari berbagai penelitian dan literatur tentang penatalaksanaan SHLM, bahwa observasi klinis tanpa pengobatan lebih dianjurkan apabila hal tersebut memungkinkan. Pembedahan debulking mungkin diperlukan pada keadaan penekanan organ vital. Kemoterapi biasanya tidak efektif sedangkan radioterapi memiliki efektifitas yang terbatas.³ Hal ini bertentangan dengan laporan Jabali dkk yang memberikan kemoterapi kombinasi Prednison, 6-mercaptopurine, methotrexate dan vinblastin pada seorang anak perempuan dengan SHLM yang luas dan progresif. Dengan kemoterapi kombinasi diatas, tidak ditemukan rekurensi setelah follow-up 5,5 tahun.⁶

Meskipun banyak pasien menunjukkan regresi spontan, namun beberapa pasien mengalami penyakit yang lebih ekstensif, sehingga membutuhkan terapi untuk mencegah hilangnya fungsi organ yang terlibat. Beberapa pasien dapat mengalami komplikasi yang mengancam nyawa seperti obstruksi jalan nafas, ataupun komplikasi berupa kelainan imunologik dan infeksi. Angka kematian yang dilaporkan adalah 7% pada pasien dengan luaran klinis yang fatal bersamaan dengan disfungsi imunitas.²

Pada kasus kami pasien hanya diberikan terapi simptomatis seperti transfusi darah dan pemberian roborantia. Selanjutnya pasien meminta pulang dan follow up selanjutnya dari kasus ini tidak tersedia.

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus Sinus Histiositosis dengan Limfadenopati Massif (SHLM) pada seorang anak laki-laki, 11 tahun, dengan pembesaran kelenjar limfe cervical bilateral yang massif disertai pembesaran kelenjar limfe inguinal bilateral. Pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan hematoksilin-eosin menunjukkan gambaran histopatologik yang karakteristik untuk suatu SHLM. Temuan laboratorium menunjang diagnosis mikroskopik. Kasus ini jarang terjadi dan ini merupakan kasus pertama yang diterima di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Meskipun termasuk kelainan jinak yang dapat regresi spontan serta tidak memerlukan terapi khusus namun kasus ini perlu untuk difollow up karena tidak tertutup kemungkinan penyakit menjadi progresif bahkan dapat mengancam nyawa pada keadaan tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di Lu, Estalita OC, Manning JT, Medeiros J. Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy and Malignant Lymphoma Involving the same Lymph Node : A Report of Four Cases and Review of the Literature. *Mod Pathol* 2000; 13 (4): 414-419 . Diakses dari <http://www.nature.com/modpathol/journal/v13/n4/full/3880071a.html>
2. Wang E, Anzai Y, Paulino A, Wong J. Rosai-Dorfman Disease Presenting with Isolated Bilateral Orbital Masses: Report of Two Cases. *American Journal of Neuroradiology* 22:1386-1388 (8-2001). Diakses dari <http://www.ajnr.org/cgi/content/full/22/7/1386>
3. Sodhi KS, Suri S, Nijhawan R, Kang M, Gautam V. Rosai-Dorfman disease : unusual cause of diffuse and massive retroperitoneal lymphadenopathy. *British Journal of Radiology* (2005) 78, 845-847. Diakses dari <http://bjr.birjournals.org/cgi/content/full/78/933/845>
4. Warnke RA, Wess LM, Chan JKC et all. Histiocytic and Dendritic Cell Proliferation in AFIP atlas of tumor pathology ; Tumors of the Lymph Node and Spleen. Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 1995. 349-360
5. Rosai Dorfman Disease (Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy) in Lymph Node. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Volume 2. Mosby. Toronto. 2004. 1911-1913
6. Jabali Y, Smrcka V, Pradna J. Rosai-Dorfman Disease: Successful Long-term Results by Combination Chemotherapy with Prednisone, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, and Vinblastin: A Case Report. *International Journal of Surgical Pathology*, Vol 13, No 3, 285-289 (2005).

