

Sarcoma histiocítico esplénico. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Yosmar Pérez González,* Liliana Pagura,* Cecilia Fiandesio,* Luis Cortés Lambea*

RESUMEN

El sarcoma histiocítico es un tumor definido por la OMS como una proliferación celular maligna con inmunofenotipo y morfología que presentan diferenciación histiocítica. *Caso clínico:* hombre de 37 años que presentó pérdida de peso y cuadro diarreico de 6 meses de evolución. El estudio ecográfico mostró una tumoración esplénica sólida que fue extirpada. Al estudio histológico se observó una proliferación celular pleomórfica con áreas fusiformes que se disponían en haces y áreas de crecimiento sólido. Con inmunohistoquímica se encontró positividad para CD68, CD4, lisozima, alfa 1 antitripsina y vimentina. Los sarcomas histiocíticos representan menos de 1% de todos los tumores que afectan a los ganglios linfáticos y a las partes blandas. Es muy infrecuente su localización esplénica y su etiología se desconoce. Se manifiestan como tumores únicos asociados con síntomas sistémicos y el pronóstico es malo.

Palabras clave: sarcoma histiocítico, linfoma histiocítico verdadero, inmunohistoquímica, tumores esplénicos, sarcoma pleomórfico.

ABSTRACT

Histiocytic sarcoma is defined by the WHO as a malignant proliferation of cells showing morphologic and immunophenotypic features of mature tissue histiocytes. *Case report:* A 37-year-old male who presented weight loss and diarrhea of six months duration. The ultrasound study showed a splenic tumor. Therefore, the spleen was removed. At microscopic examination a pleomorphic cellular proliferation was observed with spindle-shaped areas arranged in bundles and areas of solid growth. The immunohistochemistry study was positive for CD68, CD4, lysozyme, alfa 1 antitrypsin and vimentin. Histiocytic sarcoma represents less than 1% of all tumors affecting the lymph nodes and soft tissues. Being very rare in splenic location, its etiology is unknown. It is manifested as unique tumors associated with systemic symptoms and the prognosis is grim.

Keywords: histiocytic sarcoma; true histiocytic lymphoma; immunohistochemistry; spleen tumors; pleomorphic sarcomas.

Los tumores primarios esplénicos son poco frecuentes, de ellos los más frecuentes son los de origen vascular como hemangiomas y linfangiomas. En segundo lugar se encuentran las extensiones sistémicas de los procesos linfoproliferativos como linfomas y leucemias que por lo general se mani-

fiestan como nódulos o masas múltiples e, incluso, con esplenomegalia difusa.¹ Cuando se presenta un paciente con un nódulo esplénico solitario, una vez descartada las causas infecciosas y los procesos linfoproliferativos, se debe de pensar en los sarcomas. El sarcoma pleomórfico con diferenciación histiocítica o sarcoma histiocítico es un tumor maligno muy infrecuente de origen probablemente hematopoyético que muestra morfología e inmunofenotipo semejante al histiocito tisular. Por lo general ocurre en los ganglios linfáticos y en áreas extranodales como la piel, el tracto gastrointestinal y las partes blandas;^{2,3} el bazo es un órgano poco afectado por este tipo de tumor.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 37 años sin antecedentes de interés, que presentó mal estado general, debilidad, pérdida de peso y cuadro diarreico de 6 meses de evolución. Se realizaron pruebas analíticas y se encontró,

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España.

Correspondencia: Yosmar Carolina Pérez González. Calle Rio Jucar S/N, Hospital Universitario de Móstoles, primera planta. Servicio de Anatomía Patológica. CP 28935, Móstoles, Madrid, España. Correo electrónico: yosmarpe@gmail.com
Recibido: octubre 2011. Aceptado: abril 2012.

Este artículo debe citarse como: González Pérez Y, Pagura L, Fiandesio C, Cortés Lambea L. Sarcoma histiocítico esplénico. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Patología Rev Latinoam* 2012;50(3):220-225.

como única alteración, anemia leve con filtrado glomerular normal. Se realizó una ecografía con un hallazgo casual de tumor esplénico de 7 cm de diámetro con calcificaciones heterogéneas de predominio periférico (figura 1). La tomografía abdominal confirmó lo observado en la ecografía sin otros hallazgos de importancia. Posteriormente se realizó esplenectomía extirpándose una pieza de 335 gramos con medidas de $13 \times 6.5 \times 6$ cm; una masa multinodular de consistencia blanda, de aspecto tumoral y coloración grisácea de $13 \times 4 \times 5$ centímetros (figura 2). Al corte mostró áreas sólidas, otras de aspecto abscesificado y focos aislados de calcificaciones. Al estudio histológico se observó una proliferación celular marcadamente pleomórfica con áreas fusiformes que se disponían en haces y áreas de crecimiento difuso a expensas de células de amplio citoplasma eosinófilo y núcleos grandes e irregulares con uno o varios nucléolos (figura 3). Se apreciaron frecuentes mitosis, con un índice de proliferación de 40% con Ki 67. También se observaron linfocitos, polimorfonucleares y presencia de células gigantes multinucleadas, muchas de ellas con núcleos pleomórficos hipercromáticos. No se apreció ruptura de la cápsula. Se aisló un ganglio linfático del hilio esplénico sin infiltración neoplásica. Se realizó inmunohistoquímica que fue positiva para CD68, CD4, lisozima, alfa 1 antitripsina (Figuras 4, 5, 6 y 7) y vimentina, con positividad focal frente a CD45 y S-100. Fue negativa a antígeno antimelanoma, citoqueratinas, CD31, CD34, actina, desmina, EMA, CD30 CD1a, CD3, CD61, CD43, CD20, CD15, CD21, CD117 y virus de

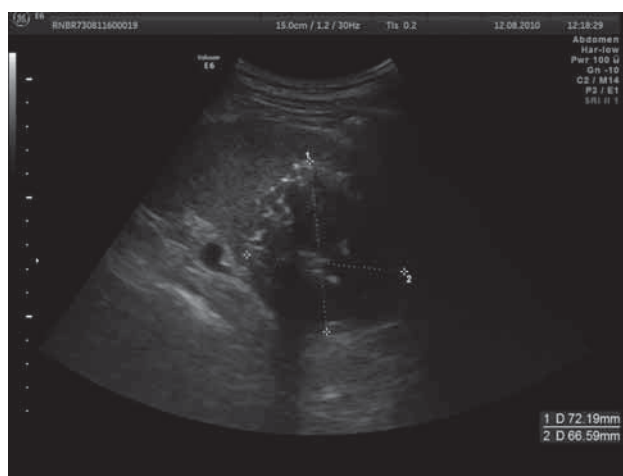


Figura 1. Ecografía: tumor esplénico de 7 cm de diámetro con calcificaciones heterogéneas de predominio periférico. Las figuras, a color, de este artículo aparecen en el anexo 5.



Figura 2. Macroscopía de la pieza de resección quirúrgica. Masa multinodular de coloración grisácea de $13 \times 4 \times 5$ cm.

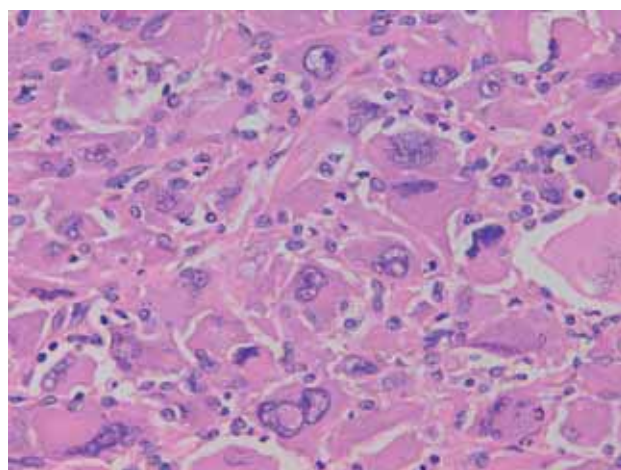


Figura 3. Hematoxilina-Eosina 40x. Proliferación celular pleomórfica a expensas de células de amplio citoplasma eosinófilo y núcleos grandes e irregulares con uno o varios nucléolos.

Epstein-Barr. La marca, clona y dilución de los anticuerpos primarios utilizados se muestran en el cuadro 1. Con estos datos se llegó al diagnóstico de sarcoma histiocítico. A los 6 meses de la intervención se sospechó una recidiva masiva. Se realizó un estudio de extensión con tomografía por emisión de positrones con aumento del metabolismo patológico en la cara inferior del diafragma y en la cara posterior del estómago; se confirmó la existencia de tumor en dichas áreas.

DISCUSIÓN

El sarcoma histiocítico es un tumor definido por la OMS como una proliferación celular maligna con inmunofeno-

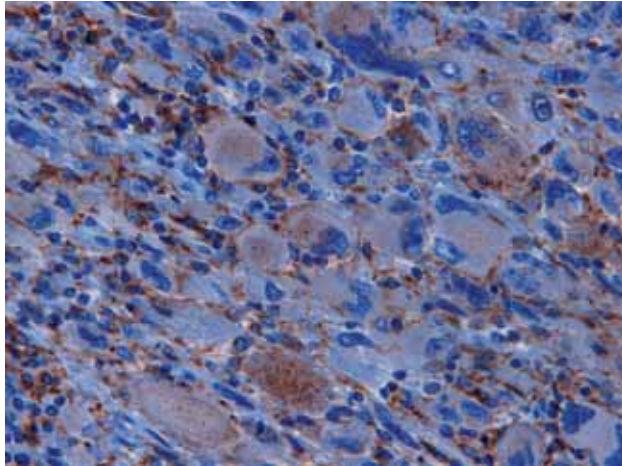


Figura 4. CD68 40x. Positividad citoplasmática en las células tumorales.

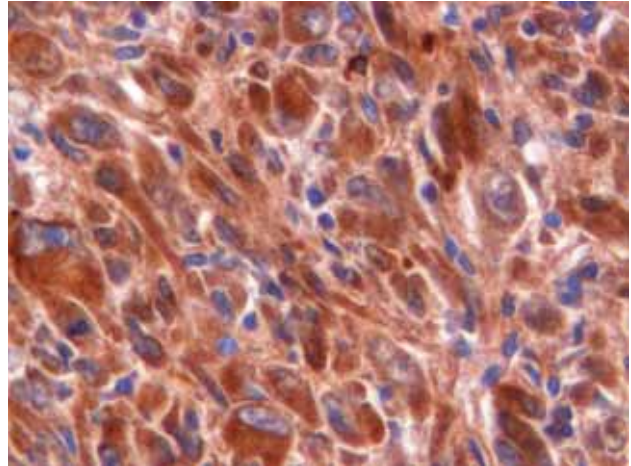


Figura 6. Lisozima 40x. Positividad citoplasmática en las células tumorales.

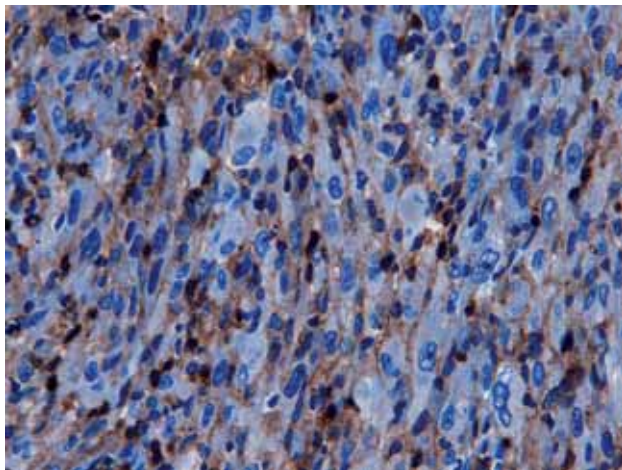


Figura 5. CD4 40x. Positividad citoplasmática en las células tumorales.

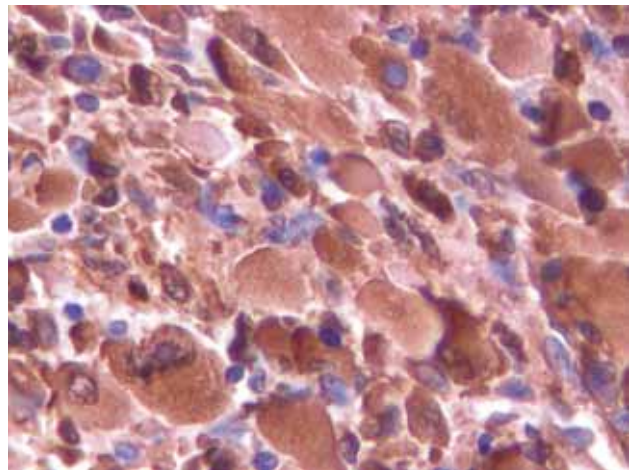


Figura 7. Alfa 1 antitripsina 40x. Positividad citoplasmática en las células tumorales.

tipo y morfología semejante al histiocito tisular.^{1,3,5,6} Se excluye de esta definición a las neoplasias asociadas con la leucemia monocítica aguda.^{4,6} La entidad fue descrita por primera vez por Scott y Robb Smith, en 1939, como reticulosis medular histiocítica. En 1966 Rappaporth la definió como histiocitosis maligna o fibrohistiocitoma maligno.^{5,6} El término sarcoma histiocítico fue introducido en 1970 por Mathe *et al.* para incluir a todo el espectro de la enfermedad, desde las formas diseminadas hasta el verdadero linfoma histiocítico.^{2,7} Posteriormente algunos autores limitaron el uso del término sarcoma histiocítico para el verdadero linfoma histiocítico o formas localizadas y el término histiocitosis maligna para las formas sistémi-

cas.^{6,8,9} A partir de la década de los 80 del siglo pasado el sarcoma histiocítico comenzó a diagnosticarse mediante técnicas inmunohistoquímica y citogenética.¹⁰⁻¹² En 1988 Franchino *et al.* reportaron un caso de neoplasia primaria esplénica y sugirieron que se trataba de una entidad clinicopatológica distinta y, posiblemente, única que derivaba del linaje de los macrófagos tisulares.¹² Actualmente se sabe que muchos de los sarcomas histiocíticos diagnosticados hace más de 15 años constituían ejemplos de linfomas no Hodgkin.^{4,10,11,13}

Los sarcomas con diferenciación histiocítica representan menos de 1% de todos los tumores que afectan a los ganglios linfáticos y a las partes blandas en Estados Unidos

Cuadro 1. Anticuerpos empleados

<i>Antígeno</i>	<i>Clona</i>	<i>Dilución</i>	<i>Casa comercial</i>
CD68	PGM-1	1:300	Dako
CD45	211+PD7/26	1:200	Dako
CD4	4B12	Prediluido	Dako
Vimentina	V9	Prediluido	Dako
S-100	Policlonal	Prediluido	Dako
Mela-A	A103	Prediluido	Dako
CKAE1-AE3	AE1/AE3	Prediluido	Dako
CD31	JC70A	Prediluido	Dako
Epstein Barr	CS1-4	Prediluido	Dako
CD117	Policlonal	1:500	Dako
CD21	1F8	Prediluido	Dako
CD15	CARB-3	Prediluido	Dako
CD20	L26	Prediluido	Dako
CD43	DF-T1	Prediluido	Dako
CD61	Y2/S1	1:50	Dako
CD3	Policlonal	Prediluido	Dako
Ki67	MIB-1	Prediluido	Dako
CD1a	(010)	Prediluido	Dako
CD30	Ber-H2	Prediluido	Dako
EMA	E29	Prediluido	Dako
Desmina	D33	Prediluido	Dako
Lisozima	Policlonal	1:400	Dako
Alfa 1 antitripsina	Policlonal	Prediluido	Dako
Actina	HHF35	Prediluido	Dako
CD34	QBEND10	Prediluido	Dako

y Europa.^{3,7,14-16} Existen solo aislados casos reportados de sarcomas histiocíticos, por lo que en la actualidad se desconoce su incidencia con exactitud.^{2,6,9} En 2002 el Grupo Internacional de estudio de los Linfomas, en un análisis de 61 casos de tumores con diferenciación histiocítica y de células dendríticas, reportaron 17% de tumores esplénicos primarios.^{2,11} Solo casos aislados han sido descritos en detalle.^{2,16} Afectan a personas de todas las edades pero son más frecuentes en la edad adulta, principalmente entre los 46 y los 55 años y predilección por el sexo masculino.^{8,9,14} No obstante, existe bibliografía donde se refiere como edad promedio de manifestación a las segunda y tercera décadas de la vida.^{7,17} La causa se desconoce y se ha sugerido que no se trata de un verdadero sarcoma aunque derive del sistema monocítico-macrófago^{18,19,20} y esté asociado con pacientes que presentan tumores mediastínicos de células germinales; podría derivar de células germinales pluripotenciales y en asociación con neoplasias hematopoyéticas.^{8,9,21,22} Clínicamente se manifiestan como tumores únicos asociados

a síntomas sistémicos como fiebre, cuadro constitucional, pérdida de peso y manifestaciones cutáneas.⁹ Los que se encuentran en el tracto gastrointestinal suelen manifestarse con cuadros de alternancia diarrea-estreñimiento o cuadros de pseudoobstrucción intestinal y pueden asociarse con pancitopenia y hepatoesplenomegalia.⁹ Los sitios afectados con mayor frecuencia son extraganglionares y los más frecuentes son el tracto gastrointestinal, la piel y las partes blandas.³ El bazo es un sitio muy infrecuente de presentación. En la literatura existen tres casos descritos de sarcoma histiocítico esplénico asociado con hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y trombocitopenia.²³ Posteriormente fueron reportados varios casos de sarcoma histiocítico asociados con hemofagocitosis.^{2,16,17} En 2005 Vos *et al.* describieron que 3 de 5 casos estudiados se asociaban a hemofagocitosis¹⁷ y Low y Stanford reportaron un caso esplénico primario cuya manifestación fue ruptura esplénica; posteriormente la paciente falleció.¹⁵

Histológicamente, los sarcomas histiocíticos se caracterizan por células epitelioides con citoplasma amplio, elongado, eosinófilo y con marcado pleomorfismo nuclear con nucléolo y células gigantes multinucleadas. El inmunofenotipo de estos sarcomas se caracteriza por positividad para CD45, así como positividad para CD4, CD68, lisozima, alfa 1 antitripsina y CD163. La S-100 y la vimentina son positivos en distintos grados y se observa negatividad frente a marcadores T y B, así como a desmina, HMB45, CD15 y citoqueratinas.^{2,11,20} Algunos autores recomiendan que debe existir positividad para dos o más marcadores de diferenciación histiocítica como CD68, lisozima, alfa 1 antitripsina o CD163.^{17,20}

El diagnóstico diferencial del sarcoma histiocítico incluye desde linfomas de célula grande no Hodgkin hasta metástasis de carcinoma.¹ El linfoma anaplásico de células grandes puede ser histológicamente indistinguible del sarcoma histiocítico pero, a diferencia de éste, expresa positividad para CD30 y EMA.¹⁶ La leucemia mieloide aguda subtipo M5 debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial ya que puede afectar a partes blandas y se suele excluir al realizar el estudio de extensión por alteraciones en sangre periférica y el estudio de médula ósea.⁹ Existen aislados casos de presentación como masa única en partes blandas sin afectación de médula ósea y sangre periférica y, en estos casos, se realiza el diagnóstico diferencial por la expresión de marcadoras de leucemia mieloide como mieloperoxidasa, CD33 y CD34.⁷ La histiocitosis

maligna de células de Langerhans suele diferenciarse ya que este tumor presenta menor atipia nuclear, no muestra nucléolo prominente y se encuentra inmerso en un infiltrado inflamatorio constituido por eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Este tumor expresa positividad para CD1a y S-100, a diferencia del sarcoma histiocítico que es CD1a negativo.¹⁶ También debe excluirse el sarcoma folicular de células dendríticas que es positivo para CD21, CD35, CD23 y negativo para S-100; a diferencia del sarcoma histiocítico que es negativo para CD21, CD35, CD23 y puede presentar positividad focal para S-100. El sarcoma de células dendríticas interdigitantes morfológicamente es indistinguible del sarcoma histiocítico y muestra una tinción difusa e intensa para S-100, variable y más débil para CD68, focal o negativa para lisozima y negativa para CD4 y CD45, a diferencia del sarcoma histiocítico que presenta positividad difusa e intensa para CD68, lisozima, CD4 y CD45 y positividad focal y débil para S-100.^{11,14,20,24} El melanoma y otros sarcomas también deben diferenciarse del sarcoma histiocítico mediante técnicas de inmunohistoquímica.²⁵

Existen otros marcadores inmunohistoquímicos utilizados para la diferenciación histiocítica dentro de los cuales se encuentran el CD163 (propuesto por Vos *et al.*¹⁷ y por García-Gutiérrez *et al.*²⁰) y los TIM-3 y TIM-4 (propuestos por Dorfman *et al.* en 2010)^{20,26} como marcadores de sarcoma histiocítico y de otras neoplasias de células dendríticas. En cuanto a la utilización de técnicas de biología molecular no existe consenso acerca de su utilización ya que, de las técnicas empleadas, ninguna conduce a resultados concluyentes y son de difícil interpretación.^{17,27,28} Se ha demostrado que el sarcoma histiocítico carece de reordenamiento para IgH o TCR; sin embargo, se han informado casos aislados con reordenamiento genético para TCR, IgH, o ambos, por lo que se ha planteado la posibilidad de que estas neoplasias sean capaces de reordenar su ADN por transdiferenciación; un tema todavía controvertido.^{20,22,28,29}

Hasta la fecha no se ha llegado a un consenso sobre el tratamiento estándar y se han utilizado, además de la extirpación quirúrgica, radioterapia y régimen de quimioterapia de linfomas no Hodgkin; las respuestas han sido variables pero sin resultados favorables en la mayoría de los pacientes.^{2,9,10,29} En los casos de afectación multisistémica la cirugía solo está indicada en casos de complicaciones y suele emplearse tratamiento con combi-

nación de quimioterápicos. Son tumores de mal pronóstico y los multisistémicos y los tumores únicos mayores de 3.5 centímetros son los que presentan supervivencia menor de un año.^{14,25}

REFERENCIAS

1. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. Fibrous Histiocytomas. Tumors of Soft Tissue. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 2001 pp: 113-79.
2. Oka K, Nakamine H, Maeda K, Yamakawa M, Tanaka I, et al. Primary histiocytic sarcoma of the spleen associated with hemophagocytosis. Int J Hematol 2008;87:405-9.
3. Jaffe ES. Histiocytoses of lymph nodes: biology and differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:376-90.
4. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. Am J Surg Pathol 2004;28:1133-44.
5. Fletcher CDM, van den Berg E, Molenaar WM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma/Undifferentiated high grade Pleomorphic Sarcoma. En: Tumors of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumors. 2nd Ed. Lyon: IARC; 2002. pp: 118-25.
6. Rappaport H. Histiocytosis. In: Atlas of tumour pathology: Tumors of the haematopoietic system. Sec 3, fasc 8. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966; pp: 48-63.
7. Sun W, Nordberg ML, Fowler MR. 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;27:258-265.
8. Rosai J. Soft Tissues. In: Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology 9ªed. St. Louis: Mosby; 2004; pp: 2237-73.
9. Jacobsen E. Histiocytic Sarcoma. UpToDate. (Última actualización: June 7, 2011. Consultado 10 de noviembre 2011). Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/histiocytic-sarcoma>.
10. Camarasa Lillo N, Roselló Sastre E, Palmeiro Uriach A, García Cosío-Piqueras M, y col. Sarcoma histiocítico con rasgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales de células dendríticas interdigitantes. Rev Esp Patol 2008;41:237-241.
11. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Weiss L, et al. Tumours 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.
12. Franchino C, Reich C, Distenfeld A, Ubriaco A, Knowles D. A Clinicopathologically Distinctive Primary Splenic Histiocytic Neoplasm: Demonstration of Its Histiocytic Derivation by Immunophenotypic and Molecular Genetic Analysis. Am J Surg Pathol 1988;12:398-404.
13. Morris MW, Davey FR. Immunologic and cytochemical properties of histiocytic and mixed histiocytic-lymphocytic lymphomas. Am J Clin Pathol 1975;63:403-14.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2007; pp: 356-357.

15. Low SE, Stafford JS. Malignant histiocytosis: a case report of a rare tumour presenting with spontaneous splenic rupture. *J Clin Pathol* 2006;59:770-772.
16. Audouin J, Vercelli-Retta J, Le Touneau A, Adida C, Diebold J, et al. Primary histiocytic sarcoma of the spleen associated with erythrophagocytic histiocytosis. *Pathol Res Pract* 2003;199:107-12.
17. Vos JA, Abbondanzo SL, Barekman CL, Andriko JW, Aguilera N, et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Mod Pathol* 2005;18:693-704.
18. Mills JA, Gonzalez RG, Jaffe R. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 25-2008: A 43-year-old man with fatigue and lesion in the pituitary and cerebellum. *N Engl J Med* 2008;14:736-47.
19. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:256-64.
20. García-Gutiérrez M, Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Sarcoma histiocítico. Estudio inmunohistoquímico de 6 casos. *Rev Esp Patol* 2011;44:202-208.
21. Shao H, Xi L, Raffeld M, Feldman AL, Jaffe E, et al. Clonally related histiocytic/dendritic cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a study of seven cases. *Mod Pathol* 2011;24:1421-1432.
22. Feldman AL, Arber DA, Pittaluga S, Martinez A, Jaffe E, et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma. *Blood* 2008;111:5433-543.
23. Kimura H, Nasu K, Sakai C, Shiga Y, Maruyama Y, et al. Histiocytic sarcoma of the spleen associated with hypoalbuminemia, hypo gamma globulinemia and thrombocytopenia as a possibly unique clinical entity--report of three cases. *Leuk Lymphoma* 1998;31:217-24.
24. Cheuk W, Walford N, Lou J, Lee A, Chan 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;25:1372-9.
25. Copie-Bergman Ch, Wotherspoon AC, Norton AJ, Diss TC, Issacson PG. True histiocytic lymphoma. A morphologic, immunohistochemical, and molecular genetics study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1386-1392.
26. Dorfman DM, Hornick JL, Shahsafaei A, Freeman GJ. The phosphatidylserine receptors T cell immunoglobulin mucin proteins 3 and 4 are markers of histiocytic sarcoma and other histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Hum Pathol* 2010;41:1486-94.
27. Mori M, Matsuchita A, Takiuchi Y, Arima H, Takahashi T, et al. Histiocytic sarcoma and underlying chronic myelomonocytic leukemia: a proposal for the developmental classification of histiocytic sarcoma. *Int J Haematol* 2010;92:168-73.
28. Hanson CA, Jaszc W, Kersey JH, Astorga MG, Frizzera E, et al. True histiocytic lymphoma: histopathologic, immunophenotypic and genotypic analysis. *Br J Haematol* 1989;73:187-98.
29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pireli SA, et al. Histiocytic sarcoma. En: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2008, pp: 356-357.