

Sarcoma Histiocítico Esplénico. Enfoque Diagnóstico

MONCAYO TM¹ Y ARANDA DB²

Resumen-El sarcoma histiocítico es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células histiocíticas que pueden estar presentes como lesión primaria en el bazo, hígado, lengua y pared del estómago, se considera un proceso poco frecuente y de etiología desconocida. En caninos no existe predisposición de raza o sexo. El diagnóstico diferencial principal para esta patología es la histiocitosis sistémica maligna. Las características clínicas asociadas a sarcoma histiocítico incluyen, depresión, anorexia y hepatoesplenomegalia. Estos tumores presentan diferentes características histológicas, con patrones fusocelulares y de células redondas y que pueden estar acompañadas por un proceso inflamatorio, por ello es necesario el uso de la inmunohistoquímica y en algunos casos la microscopía electrónica para su diagnóstico. Para confirmar el diagnóstico microscópico se realiza la prueba de inmunohistoquímica con los marcadores CD11, CD68, CD79 y Vimentina, asimismo se puede utilizar tinción especial tricrómica de Masson. Se describe el caso de un canino, hembra, mestizo de siete años de edad, que presentó clínicamente una masa firme en el abdomen craneal con signos clínicos de ictericia en las mucosas y piel, anorexia y pérdida de peso, en el hemograma se observó anemia normocítica hipocrómica, con desviación a la izquierda, linfocitosis y trombocitopenia, posteriormente se realizó esplenectomía por presentar esplenomegalia y se tomó muestra para la histopatología de dicha pieza. Se diagnostica sarcoma histiocítico esplénico apoyado en la histopatología e inmunohistoquímica. El cual es de pobre pronóstico clínico y de presentación poco frecuente, por lo que se considera de relevancia el documentar dicho caso.

I. INTRODUCCIÓN

Los macrófagos o histiocitos, son células del sistema fagocítico mononuclear, cuyo citoplasma contiene numerosos lisosomas y su función es la fagocitosis. Los monocitos cumplen su función en los diferentes tejidos donde se diferencian hacia macrófagos tisulares (histiocitos). La monopoiesis (producción de histiocitos) es estimulada por diversos factores de crecimiento que incluyen: GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocito-monocito), M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), monocitopoyetina y la IL-3 (Interleucina 3). Debido a esto se caracterizan por características morfológicas e inmunofenotípicas de macrófagos, pudieran ser estas células el origen de dichas neoplasias [1], [2], [3].

La Organización Mundial de la Salud en su clasificación del

2008, define al sarcoma histiocito (SH) como una neoplasia maligna con características morfológicas e inmunofenotípicas, semejantes a los histiocitos maduros [2].

El término sarcoma histiocítico (SH) ha sido adoptado por incluir un espectro de tumores malignos de histiocitos neoplásicos que son inmunopositivos para los marcadores celulares de superficie CD18. El sarcoma histiocítico (SH) es considerado como una neoplasia mesenquimatosa de tejidos blandos que aparece en perros de raza grande principalmente, gatos y caballos de mediana a avanzada edad.⁵ Los SH también pueden aparecer como lesiones primarias en el bazo, hígado, lengua y pared del estómago. Es probable que la histogénesis del sarcoma histiocítico recaiga en las células dendríticas intersticiales, prevalentes en casi todos los tejidos excepto el cerebro [3], [4], [5]. Las células expresan CD1c, CD11c/CD18, CD45, y CMHII y dan positivo a las tinciones para lisozima y vimentina [5].

Feldamn y Cols han sugerido que el SH puede originarse por tres vías. Una, a partir de la transformación maligna de macrófagos tisulares maduros (SH genuino/primario), otra como resultado de transdiferenciación de otra neoplasia con diferente estirpe celular y la tercera, a partir de una neoplasia monocítica como la leucemia monocítica [2].

El término de sarcoma histiocítico ha sido propuesto también para la forma diseminada conocida previamente como histiocitosis maligna. En el bazo los histiocitos neoplásicos manifiestan una marcada eritrofagocitosis y los infiltrados obliteran la pulpa roja del bazo e invaden los senos de la pulpa roja. Las malignidades histiocíticas son funcionalmente divididas en tumores de células dendríticas y tumores de macrófagos, los cuales son asociados con el síndrome hemofagocítico [3], [6].

La técnica de Inmunohistoquímica es usada para identificar con precisión la célula de origen en tumores mal diferenciados como el SH. La identificación de histiocitos se puede lograr con las moléculas que participan en la presentación del antígeno, tales como moléculas de MHCII y las integrinas b2, CD11d/CD18. En el bazo normal, la expresión de la integrina b2 por histiocitos es altamente expresada. CD11d es exclusivamente expresado por los macrófagos de la pulpa roja más allá de la zona marginal, mientras que, en condiciones neoplásicas, la expresión CD11d se convierte en un total desorden. Por definición, el SH debe expresar CD45 además de dos o más marcadores histiocíticos que incluyen el CD163, CD68 (KP1 y PGM1), CD14 y lisozima (muramidasa), además deberán ser negativos a citoqueratinas y marcadores melanocíticos. Otros anticuerpos para macrófagos (histiocíticos) que pueden ser utilizados son el HAM 56, α 1antitripsina y la α 1antiquimiotrisina [8]. Recientes estudios han demostrado que el CD204 es un marcador específico y sensible para el diagnóstico de sarcoma histiocítico por

MAGDA FERNANDA MONCAYO TORRES pertenece a la Carrera de MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA de la UNIVERSIDAD DE LA SALLE BAJÍO y realizó el proyecto dentro del curso de PATOLOGÍA SISTÉMICA. (Fer201094@hotmail.com)

El proyecto fue asesorado por BLANCA DELFINA ARANDA DELGADO. Los autores agradecen a Miguel Ángel Hernández Aguilar y clínica veterinaria "Anika".

inmunohistoquímica en caninos [8]. El estudio ultraestructural de estas células muestra amplios citoplasmas con abundantes lisosomas, ausencia de gránulos de Birbeck y de uniones celulares [7].

Se han reconocido histológicamente dos patrones celulares para el SH que son de células redondas y el segundo de células fusiformes. El de células redondas presenta núcleo grande, vesicular, redondo a oval o indentado con uno o más nucléolos, el citoplasma es abundante anfófilo con vacuolas ocasionales. El patrón de células fusiformes se caracteriza por proliferación densa de células fusiformes con núcleos grandes, ovales y vesiculares, ocasionalmente la cromatina condensada y procesos citoplasmáticos largos. Marcada anisocitosis y anisocariosis con células gigantes multinucleadas y figuras bizarras. Se aprecian alrededor de siete o más mitosis por campo de 40x. Asimismo se pueden apreciar zonas de necrosis las cuales están rodeadas por neutrófilos y linfocitos reactivos. El patrón fusiforme puede confundirse histológicamente con otros sarcomas, incluyendo el fibrosarcoma pobremente diferenciado, sarcoma anaplásico, tumor de vaina nerviosa, leiomiomasarcoma, liposarcoma polimórfico y hemangiopericitoma. El patrón celular de células redondas debe diferenciarse de mastocitoma grado III y melanoma amelanótico [2], [3], [7], [8], [9]. Esta neoplasia puede semejar otras neoplasias linfoproliferativas, tanto por la presentación clínica como por la apariencia histológica y a pesar de la inmunomarcación, el diagnóstico puede no ser sospechado si no se incluyen, dentro de la batería de inmunohistoquímica, marcadores histiocíticos. Por otra parte, Fulmer y col en 2007 proponen una división de las enfermedades histiocíticas de los perros en tres grandes grupos: el histiocitoma cutáneo canino, la histiocitosis reactiva canina y el sarcoma histiocítico [3], [8]. Por inmunohistoquímica, se deben de excluir histiocitosis maligna, linfomas de células grandes, como los linfomas anaplásicos de células grandes, melanomas, carcinomas metastásicos poco diferenciados y algunos otros sarcomas. A pesar de que los SH son tumores agresivos, algunos casos con presentación clínica localizada, pueden tener curso clínico favorable [2], [7].

Aunque las características histológicas pueden ser muy similares a las que muestra la forma localizada del sarcoma histiocítico, en el sarcoma histiocítico diseminado (SHD) es común encontrar en el citoplasma de las células neoplásicas eritrocitos fagocitados, hemosiderina y detritos celulares, especialmente cuando la masa se encuentra en el bazo. Las formas multinucleadas y las mitosis son comúnmente encontradas, algunas de estas últimas pueden ser atípicas [3], [8], [9].

En los pacientes con SHD, es común que haya presencia de anemias, se ha considerado que la actividad fagocítica del tumor juega un importante papel como causante de anemia o de citopenias múltiples, algunos autores se han referido a este comportamiento como síndrome eritrofagocítico o síndrome hemofagocítico asociado a SHD. En cuanto a alteraciones bioquímicas, se ha reportado que hiperbilirubinemias pueden estar presentes con alta actividad enzimática del hígado, también pueden ser encontrados pacientes trombocitopénicos y con perfiles de coagulación prolongados, Coomer en 2008

reporta este hallazgo como indicativo de una inminente presentación de coagulación intravascular diseminada asociada a SHD [1], [3], [4], [7], [8].

Los caninos con histiocitosis maligna pueden tener pérdida de peso, depresión, fiebre recurrente, letargia, linfadenomegalia, inapetencia, disnea, signos neurológicos, esplenomegalia e hiperferritinemia.^{1,4} Recientes estudios utilizan los valores elevados de la ferritina sérica como marcador confiable para el diagnóstico de sarcoma histiocítico en caninos [8].

Los SH son neoplasias agresivas con respuesta pobre al tratamiento, aunque hay informes en donde los pacientes con enfermedad clínica localizada y pequeños tumores primarios, tuvieron un curso clínico más favorable [7]. La mayoría de los pacientes (60- 80%) se presentan en estadios clínicos avanzados (estadio II o IV), y mueren por progresión de la enfermedad. Algunos estudios, han determinado que el grado de la neoplasia y los márgenes quirúrgicos libres, son importantes para el pronóstico [2]. Debido al gran potencial invasivo de SH, se ha propuesto que, si se encuentra afectado por la entidad un órgano diferente a la piel, más explícitamente órganos viscerales, el comportamiento se hace más agresivo y la tasa de metástasis se incrementa, y debería haber una sospecha de que se trate de la forma diseminada del sarcoma histiocítico [8].

II. DESARROLLO

Se presentó a consulta en enero del 2017, a la clínica veterinaria “Anika”, en Irapuato, Gto. “Soda”, un canino hembra, Mestiza de siete años de edad, con un peso de 14 kg y sin ninguna enfermedad previa. El propietario refiere que Soda desde hace tres semanas comenzó con inapetencia y pérdida de peso, y solo se levantaba a tomar líquidos. Al examen físico la paciente se presentó alerta y responsiva pero poco animada, con condición corporal 1/5, temperatura corporal de 38°C, frecuencia cardíaca de 140 lpm, TLLC no se logró apreciar, la palpación abdominal fue anormal, ya que en el abdomen craneal se presentó una distensión del mismo, en la exploración se encontró una masa firme e indolora; el pulso fue débil, las mucosas, piel y la esclerótica se observaron ictericas y signos leves de deshidratación.

Se realizó hemograma (cuadro 1) y química sanguínea (cuadro 2), así como placa radiográfica (figura 1) con una proyección latero lateral de abdomen.

Hemograma: anemia normocítica, hipocrómica con linfocitosis, desviación a la izquierda y trombocitopenia. Además, se reportó presencia de eritroblastos.

III. MUESTRA DE BIOPSIA

Hallazgos macroscópicos: se remitió fragmento de tejido referido como bazo (figura 2), midió 8.5 x 7.0 x 4.0 cm, firme al tacto y de bordes irregulares. Presentó en la cápsula color amarillo difuso (ictericia), así como áreas multifocales de color blanco (zonas de necrosis) y al corte presentó múltiples nódulos de aproximadamente 0.3 cm de diámetro, firmes al tacto y de color blanco.

CUADRO I

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA: HIPOGLUCEMIA, UREMIA, HIPERCREATININEMIA, AST, ALT, ALP ELEVADAS CON HIPERBILIRRUBINEMIA POR COLESTASIS PREHEPÁTICA.

Estudio (biometría hemática)	Resultados	Valores de referencia
Eritrocitos:	1.51	5.50 – 8.50 mill/mm ³
Hemoglobina:	3.9	12.0 – 18.0 g/dL
Hematocrito:	11.2	37.0 – 55.0 %
VGM:	74.0	60.0 77.0 fl
HCM	25.8	19.5 – 24.5 pg
CHCM:	34.8	32.0 – 36.0 g/dL
Linfocitos:	5400.00	1000-4800 cel/μL
Bandas %:	8	0-2 %
Bandas:	1200.00	0 -300 cel/μL
Plaquetas:	101000	200000- 500000 cel/μL
Comentario: Se observan acantocitosis escasas y anisocitosis moderada y 2 eritroblastos por cada 100 células nucleadas.		

CUADRO II

Estudio (química sanguínea)	Resultados	Valores de referencia
Glucosa	19	60-100 mg/dL
Urea	74	5-50 mg/dL
Bun	34.58	2.33 – 23.37 mg/dL
Creatinina	0.86	0.3-0.7 mg/dL
Glucosa	1.05	3.33 – 5.55 mmol/L
Urea	12.21	0.83 – 8.23 mmol/L
Creatinina	76.02	26.5 – 61.88 μmol/L
Aspartato aminotransferasa (ast)	324	6-38 U/L
Alanin amino transferasa (alt)	117	0-41 U/L
Fosfatasa alcalina (alp)	2967	0-645 U/L
Bilirrubinas totales	7.0	0-1.0 mg/dL
Bilirrubina directa	5.9	0.0 – 0.2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1.2	0-0.8 mg/dL



Figura 1. Placa radiográfica lateral. Se aprecia aumento de tamaño de la silueta hepática y esplénica y evidencia de masa a nivel de estos órganos. Se decidió realizar esplenectomía por presentar esplenomegalia. Se remitió fragmento del mismo para estudio histopatológico.



Figura 2. Fragmento de bazo.

IV. HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

Se procesó para su inclusión en parafina. Se realizó la técnica de inclusión convencional, se cortes histológicos de 3 micras de grosor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (figura 3).

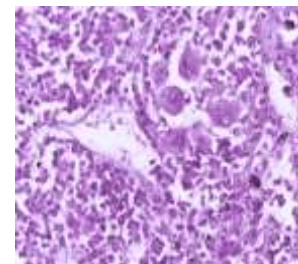


Figura 3. HE 40x. Bazo: Presencia de células gigantes multinucleadas e histiocíticas con anisocariosis y anisocitosis moderada, cromatina fina y uno a dos nucléolos. Citoplasma escaso a moderado bordes poco definidos y presencia de hemosiderófagos.

Se apreció en bazo proliferación de células fusiformes dispuestas en haces largos y en ocasiones entrelazados y sostenidas por estroma fibrovascular. Dichas células presentan anisocariosis y anisocitosis marcada. Las células son pleomórficas con núcleos grandes que presentan una hendidura y muestran multinucleación, la cromatina es granular con uno a dos nucléolos evidentes. El citoplasma es abundante de bordes poco definidos. Se aprecian de 1 a 2 mitosis por campo aleatorio de 40x. Asimismo se aprecian áreas de necrosis extensa con presencia de hemorragia y células inflamatorias compuestas por neutrófilos y linfocitos. Se decide realizar inmunocitoquímica con la tinción Tricrómica de Masson (figura 4) en donde se aprecia que las células neoplásicas se tiñen de color azul, lo cual es indicativo de su origen mesenquimatoso y tinción de Perls (figura 5) en donde se pone en evidencia con el color azul de las células por la presencia de restos de hierro dentro del citoplasma de las células neoplásicas. Asimismo, se realizó inmunohistoquímica (IHQ) con el marcador CD68 (figura 6) y Vimentina (figura 7), en donde se evidencia la inmunopositividad en el citoplasma para las células neoplásicas.

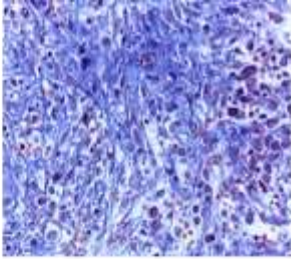


Figura 4. 40x. Bazo: Se aprecia color azul en células neoplásicas indicativo de origen mesenquimal.

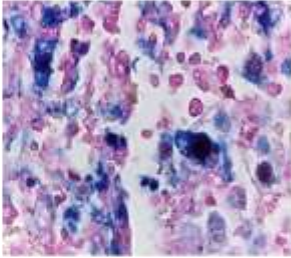


Figura 5. Perls 100x. Bazo: Se observa en macrófagos gránulos de color azul compatibles con hemosiderina (hemosiderófagos).

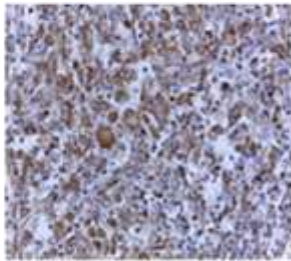


Figura 6. IHQ CD68 100x. Bazo: positivo en células neoplásicas para marcador CD68.

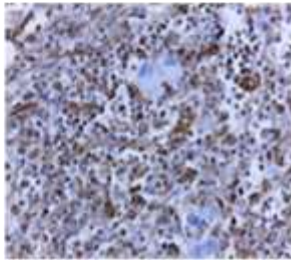


Figura 7. IHQ Vimentina. 40x. Bazo: Positivo en citoplasma.

V. CRITERIO DIAGNÓSTICO

Debido a los cambios citológicos por presencia de células histiocíticas y presencia de células gigantes multinucleadas, así como la inmunopositividad para CD68 y vimentina, los hallazgos clínicos en hemograma y bioquímica sanguínea, se concluye que el paciente presenta sarcoma histiocítico.

VI. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Para los signos clínicos que presenta el paciente se sospecha inicialmente de enfermedad hepática o neoplasia en hígado o

bazo. De acuerdo a los hallazgos histológicos el principal diagnóstico diferencial sería un sarcoma histiocítico diseminado o bien un linfoma poco diferenciado.

VII. DISCUSIÓN

En este caso reportado al ingreso de la paciente, el motivo de la consulta fue la baja de peso; sin embargo, el signo clínico evidente fue ictericia generalizada, la cual nos indicaba un daño hepático o esplénico. Durante el examen físico general al evidenciar por palpación la presencia de una masa abdominal se corroboró con diagnóstico radiográfico y basados en lo que mencionan los autores Ettinger y Feldman, y tomando en cuenta el signo clínico de ictericia junto con el hemograma entendemos que este signo puede asociarse a un proceso pre-hepático por el cual los diagnósticos clínicos serían CID, neoplasia esplénica, desordenes en la médula ósea y síndrome hemofagocítico [1].

Histológicamente, el SH posee células largas y mononucleadas, así como marcada anisocitosis y anisocariosis, núcleo redondo u oval y el citoplasma moderado a abundante y ligera basofilia. La fase mitótica va con eritrofagocitosis y células gigantes multinucleadas. Los sarcomas histiocíticos tienden a ser compuestos de una mezcla de células redondas y células en forma de huso, con predominio tanto de las células histiocíticas como de las de forma de huso [1], [10]. Lo cual concuerda con los hallazgos descritos para este caso.

Como sabemos el diagnóstico final se obtiene a partir de la inmunohistoquímica utilizando anticuerpos para CD18, ya que tienen mejor adhesión molecular con la familia de los leucocitos, ya que los macrófagos y los granulocitos se expresan más en CD18 [1]. También se ha demostrado, que estos tumores se originan a partir de la pulpa roja del bazo y de los macrófagos de la médula ósea que se expresan en el CMH-II junto con la integrina CD11d beta [4], [6]. En nuestro caso de estudio se demuestra lo indicado por diferentes autores donde mencionan la inmunopositividad para CD68 y vimentina al ser una neoplasia derivada de histiocitos y componente mesenquimal.

Es importante mencionar que en este caso la paciente fue sometida a cirugía para resección esplénica y solamente se estudia la biopsia de dicho órgano, por lo que no se descarta que pudo haber cursado con presentación de sarcoma histiocítico diseminado, ya que presentaba anemia no regenerativa junto con hiperbilirrubinemia prehepática, alteración de enzimas hepáticas y características histológicas descritas para esta patología [2], [8]. Asimismo, es importante mencionar que no se dio tratamiento quimioterapéutico y no hay datos de evolución debido a que falleció después de la cirugía y no se obtuvo el consentimiento para realizar estudio de necropsia.

VIII. CONCLUSIÓN

Debido a la poca frecuencia de presentación de casos de sarcomas histiocíticos, vemos la importancia de documentar este caso y entender que los sarcomas histiocíticos son neoplasias de origen mesenquimatoso donde la incidencia en

órganos como el bazo existen y se dan gracias a los macrófagos que juegan un papel de suma importancia, y que la complementación para el diagnóstico se logra gracias a la intervención de la histopatología e inmunohistoquímica para lograr el diagnóstico definitivo, gracias a los patrones de inmunopositividad que se obtienen a partir de los marcadores con los anticuerpos.

Asimismo es de relevancia diagnóstica el uso de pruebas complementarias como lo es hemograma, bioquímica sanguínea y considerar la evaluación de médula ósea, para identificar si esta neoplasia es diseminada o localizada.

REFERENCIAS

- [1] D. Witrow, and S. McEwen, and E. Vail. "Specific Malignancies in the Small Animal Patient", *Small animal clinical oncology*, Saunders Elsevier, pp. 818-820, 2007.
- [2] M. García, and C. Ortíz. "Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales," *Gaceta mexicana de oncología*, vol.10, no.6. pp. 373-383, 2011.
- [3] D., Meuten. "Mesenchymal Tumors of the skin", *Tumors in domestic animals*. Wiley Blackwell, pp. 168-169, 2002.
- [4] J. Dobson, and B. Lascelles, "Manual de oncología en pequeños animales". B Ediciones S., pp. 2014.
- [5] M. Wellman. "Trastornos histiocíticos", *Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales* Madrid España, 2007.
- [6] K, Aponte, and J. Ochoa, "Presentación histopatológica-Immunohistoquímica de Sarcoma histiocítico diseminado en canino. Reporte de caso", *Universidad de los Llanos*, Vol. 16, no. 2 pp .78-87. 2012.
- [7] N. Camarasa, and E. Roselló, "Sarcoma histiocítico con rasgos inmunohistoquímicos y estructurales de las células dendríticas interdigitales". *Revista española de patología.*, Madrid, Vol. 41, no.3, pp. 237-241, 2008.
- [8] W. Pardo, "Sarcoma histiocítico en un canino trabajo de grado para optar por el título de medica veterinaria". *Corporación universitaria lasallista facultad de ciencias administrativas y agropecuarias medicina veterinaria caldas.*, 2013.
- [9] T. Lee, and P. Ihrke, "Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis" .Blackwell, pp. ,2005.
- [10] J. Amaya, and A. Roque, "Histiocitosis sistémica maligna en un canino. Reporte de caso". *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias.*, Vol.22, no.1, pp.61-73, 2009.