

Sarcoma histiocítico asociado a síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa

CARLOS SOTO DE OZAETA¹, SOCORRO M. RODRÍGUEZ PINILLA², CRISTINA SERRANO DEL CASTILLO¹, ROCÍO N. SALGADO SÁNCHEZ¹, MARÍA ÁNGELES PÉREZ SÁENZ¹, TAMARA CASTAÑO BONILLA¹, PILAR LLAMAS SILLERO¹

¹ Servicio de Hematología; ² Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 54 años que consulta en el servicio de urgencias por un cuadro prolongado de astenia y pérdida de 10 kg de peso en 1 mes al que se ha asociado febrícula y sudoración profusa en los últimos 10 días. No refiere focalidad infecciosa u otra sintomatología.

Es hipertenso, por lo que toma habitualmente valsartán. No tiene antecedentes quirúrgicos o historia de ingresos hospitalarios previos. El último control analítico, por causa que no recuerda, hecho 3 años atrás, con ligera monocitosis, sin otra alteración relevante en el hemograma.

A la **exploración** se observa la presencia de varios hematomas en distintos estadios evolutivos. No se palpan adenopatías periféricas. Esplenomegalia a 3 traveses de dedo del reborde costal y borde hepático palpable. Presenta 2 nódulos cutáneos de < 1 cm, uno en región pectoral derecha y otro en región escapular izquierda. Resto sin hallazgos.

En la **analítica** tomada en urgencias, destaca:

- Hemograma: 25.000 leucocitos/mm³ (neutrófilos 47%, linfocitos 6%, monocitos 42%, cayados 3%, metamielocitos 2%). Hb: 140 g/L; Hto: 42,6 l/L; VCM: 86 fL; plaquetas: 57.000/mm³.

- Frotis: monocitosis de célula madura. Neutrófilos hipogranulares e hipersegmentados.

- Bioquímica. Creatinina: 1,4 mg/dL; urea: 43 mg/dL; Ca: 10,1 mg/dL; fósforo: 4,4 mg/dL; ácido úrico: 10,8 mg/dL; bilirrubina total: 1,1 mg/dL; GOT: 39 U/L; GPT: 24 U/L; GGT: 165 U/L; fosfatasa alcalina: 109 U/L; LDH: 1.700 U/L.

- Coagulación básica (APTT, TP, fibrinógeno): normal.

Se realiza **tomografía axial computarizada** (TAC) toracoabdominal, informándose: hepatoesplenomegalia. Lesiones sólidas renales bilaterales de entre 1 y 3,5 cm. Adenopatías retroperitoneales, iliacas y en grasa mesorrectal. Nódulo en vesícula seminal izquierda. Masa en pared esofágica distal sugestiva de conglomerado adenopático. Nódulos subcutáneos.

El paciente ingresa a cargo del Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico presuntivo de probable neoplasia maligna diseminada y, al día siguiente, se realiza biopsia/aspirado de médula ósea con toma de muestras para inmunofenotipo y cariotipo, y biopsia de 1 de las lesiones cutáneas.

- **Aspirado de médula ósea** (MO) (Figura 1): se aspira con facilidad material medular en buena cuantía con grasa ausente. Celularidad muy aumentada a expensas de una infiltración por células de gran tamaño y de morfología muy atípica. Presentan núcleo polilobulado de cromatina laxa y citoplasma basófilo con fina vacuolización. Estas células tienden a agruparse pero no a formar conexos de tipo metástasis. Frecuentes imágenes de mitosis; ocasionales de hemofagocitosis. Se acompañan de una monocitosis medular evidente (20-30% de la celularidad) y una serie mieloide displásica e inmadura con aumento de promielocitos pero no blastosis significativa. Neutrófilos hiposegmentados (Figura 2).

- Serie roja porcentualmente muy disminuida con algunos rasgos diseritropoyéticos.

- El cuadro citológico está dominado por la presencia de la citología descrita, cuya estirpe celular no podemos

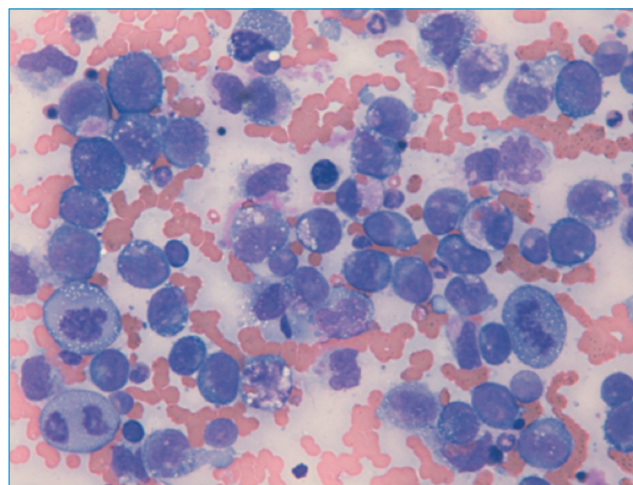


Figura 1. Aspirado de médula ósea. Wright 10 × 40. Infiltrado histiocitario.

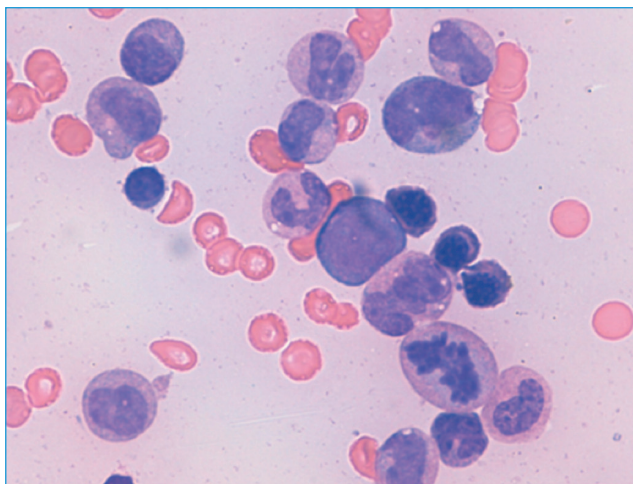


Figura 2. Aspirado de médula ósea. Wright 10 x 100. Displasia.

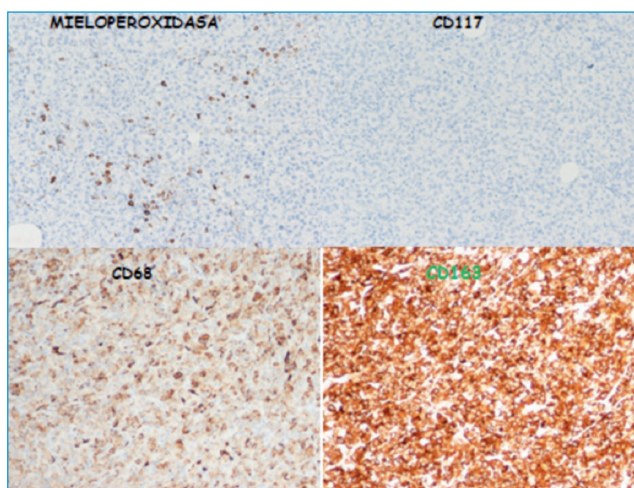


Figura 3. Corte histológico de lesión cutánea. Inmunohistoquímica.

precisar (¿histiocitaria?, ¿extrahemopoyética?), asociada a monocitosis y displasia muy sugestivas de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

De la muestra obtenida se remite material para estudio inmunofenotípico por citometría de flujo y para estudio citogenético.

• **Inmunofenotipo en MO.** Se reconocen las siguientes poblaciones:

- Serie roja: 4%.
- Mieloide: 69% con patrones de tamaño y complejidad y de diferenciación CD16/CD13/CD11b alterados. Porcentaje de precursores CD34+, CD117+, CD13+, CD7+, TdT-HLA-DR+ normal (0,31%).
- Serie monocítica: 23%, con predominio de formas maduras CD14+CD45++ y expresión atípica de CD56.
- **Histiocitos:** CD36+, CD64+++, CD11b+, CD13++, CD11b++, CD45++, CD14++, CD4++, CD13++, CD133++, CD56++, CD1a-, CD34-, BerEp4-, EpCam-: **2,8%**.
- **Linfoide:** **3,45%**.

Otros resultados irían llegando en los siguientes días:

- **Citogenética/FISH de MO:** cariotipo normal en sólo 5 metafases obtenidas. FISH con heptaploidía de 8p en las células grandes. Ausencia de alteraciones en los monocitos.
- **Histología de MO:** llamativo infiltrado denso empaquetado, difuso, de células grandes, cuadrangulares, de citoplasma eosinófilo amplio y núcleo irregular hendido grande, hiperclomático y sin nucleolo. Estas células alternan con otras de morfología más monocitoide. Se observan elementos mieloides maduros. Figuras de hemofagocitosis y emperipolesis. Las células tumorales no expresan mieloperoxidasa y sí CD163 y CD23 de forma focal. No se observa positividad para CD123, S-100, CD1a, CD 34 y CD117.

Conclusión: infiltrado mielomonocítico y células atípicas con diferenciación histiocítica.

- **Histología del nódulo subcutáneo (Figura 3):** proliferación neoplásica en tejido subcutáneo, a expensas de células similares a las descritas en MO. Expresión intensa y difusa con CD68 y CD163 y vimentina. Positividad focal con CD45, CD43 y CD23 y muy escasa con CD15. No se observa expresión de CD21, CD123, mieloperoxidasa, CD34, CD117, PAX5, CD30, S100, CD1a ni CKAE1-AE3.

Con los resultados obtenidos, se propone el **diagnóstico** de sarcoma histiocítico en el seno de un proceso mielodisplásico/mieloproliferativo de tipo LMMC-1.

Con este diagnóstico, se instauró tratamiento basando en la bibliografía, consistente en poliquimioterapia con un esquema de uso habitual en linfomas agresivos (EPOCH). Tras 2 ciclos de tratamiento, se observa respuesta parcial con desaparición de la infiltración medular por el sarcoma histiocítico (por citología, histología y citometría de flujo) con persistencia esperable de LMMC. Se observó, además, disminución de algunas de las adenopatías descritas y desaparición de lesiones cutáneas.

Para apuntalar el diagnóstico, en busca de evidencias sobre la relación entre ambos procesos y disponiendo ahora de una muestra con infiltración masiva por sarcoma histiocítico (piel) y otra con LMMC (segunda médula ósea), pudo realizarse un estudio molecular amplio mediante determinación por secuenciación masiva del estado mutacional de regiones específicas de 26 genes relacionados con tumores. Este estudio arrojó un resultado doble:

- Mutación en B-RAF (G466E) en la muestra de piel (sarcoma histiocítico).
- Mutación en K-RAS (Q61R) en ambas muestras (sarcoma histiocítico y LMMC).

Discusión

El sarcoma histiocítico es una neoplasia rara de histiocitos maduros incluida dentro de la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾. Durante muchos años, se confundió con procesos linfoproliferativos, especialmente linfomas anaplásicos. Su presentación es frecuentemente diseminada con afectación de múltiples órganos (piel, tejidos blandos, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, etc.). Suelen tener un curso clínico agresivo con tendencia a la recidiva y corta supervivencia⁽²⁾.

Una característica peculiar de esta entidad es su frecuente asociación con otras neoplasias⁽³⁾, habiéndose descrito casos diagnosticados simultáneamente con procesos linfoproliferativos (leucemia linfocítica crónica –LLC–, linfomas foliculares...), neoplasias pluripotenciales (tumores germinales mediastínicos) y neoplasias de línea monocítica (leucemias agudas monoblásticas, LMMC)⁽⁴⁾. En algunos de esos casos, se pudo demostrar relación clonal entre ambos procesos, abogando para ello por mecanismos diversos según la patología relacionada: evolución, transformación o transdiferenciación⁽⁵⁾.

En el caso que se presenta se encuentra relación entre el sarcoma histiocítico y la LMMC en 2 niveles:

- Expresión patológica de CD56 por parte de ambas poblaciones que, además, expresan los mismos marcadores con distinta intensidad.
- Presencia de una mutación común a nivel de k-RAS (Q61R).

Está descrita en estas neoplasias la existencia de mutaciones en diversos genes relacionados con tumores. La mejor documentada se ha visto en B-RAF, aunque en una posición distinta (V600E) a la observada, en el mismo gen, en nuestro caso (G466E). La presencia de dicha mutación ha llevado a ensayar en algunos pacientes fármacos con actividad inhibidora de B-RAF con resultados dispares⁽⁶⁾.

Para recordar

- El sarcoma histiocítico es una enfermedad rara con proliferación neoplásica de histiocitos, frecuentemente diseminada al diagnóstico, con curso clínico agresivo.
- Suele asociarse al diagnóstico con otros procesos neoplásicos, siendo posible en algunos casos establecer mediante estudios complejos (citometría, citogenética, FISH y estudio molecular) relación clonal entre ambos.

Bibliografía

1. Grogan TM, Pileri SA, Chan JKC, Weiss LM, Fletcher CDM. Histiocytic sarcoma. En: Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. (eds.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. pp. 356-7.
2. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, 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.
3. Takashashi E, Nakamura S. Histiocytic sarcoma: an updated literature review based on the 2008 WHO classification. *J Clin Exp Hematol* 2013; 53: 1-8.
4. Zhao J, Niu X, Wang Z, Lu H, Lin X, Lu Q. Histiocytic sarcoma combined with acute monocytic leukemia: a case report. *Diagnostic Pathology* 2015; 10: 110.
5. Mori M, Matsushita A, Takiuchi Y, et al. Histiocytic sarcoma and underlying chronic myelomonocytic leukemia: a proposal for the developmental classification of histiocytic sarcoma. *Int J Hematol* 2010; 92: 168-73.
6. Go H, Kyung Jeon Y, Huh J, Jin Choi S, Choi Y, Cha H, et al. Frequent detection of BRAFV600E mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology* 2014; 65: 261-72.