

Sarcoma histiocítico de intestino delgado. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Alejandro Avilés-Salas¹, María de Lourdes Peña-Torres^a,
Angel Molina-Cruz¹, Silvia Rivas-Vera².

Histiocytic sarcoma of the small intestine. Report of one case

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare malignant neoplasm of the lymphohematopoietic system, that occurs in lymph nodes, skin and at extranodal sites, particularly the gastrointestinal tract. Although it shows characteristics histological and immunohistochemical features, it may be misdiagnosed. We report a 67 year-old female patient presenting with colicky abdominal pain and vomiting. A CT scan of the abdomen revealed a tumor in the ileum, that was surgically removed. On pathology, the neoplastic cells displayed large abundant eosinophilic cytoplasm, with bizarre-shaped nuclei, that expressed CD 45, CD 68 and lysozyme. The diagnosis of HS requires the use of a panel of immunohistochemical markers and may be supported by ultrastructural findings (Rev Méd Chile 2009; 137: 269-74). (Key words: Histiocytoma, malignant fibrous; Ileum; Sarcoma)

Recibido el 6 de marzo, 2008. Aceptado el 9 de julio, 2008.

¹Departamento de Patología, ²Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

^aQuímica Farmacéutica Bióloga (Q.F.B), Laboratorio de Inmunohistoquímica

Las células dendríticas/histiocíticas son un grupo heterogéneo del sistema inmunológico presentes en órganos linfoides y no linfoides¹. La *Organización Mundial de la Salud* clasifica las neoplasias de células dendríticas/histiocíticas en: sarcoma histiocítico (SH), histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de células de Langerhans, sarcoma de células dendríticas interdigitantes, sarcoma de células dendríticas foliculares y sarcoma de células dendríticas sin otra especificación². El SH lo describió inicialmente Rappaport como una neoplasia maligna de estirpe linfoide³; sin embargo, con el uso de nuevos marcadores de

inmunohistoquímica y la aplicación de técnicas de biología molecular, se ha demostrado que la gran mayoría de los casos diagnosticados como linfoma histiocítico corresponden a linfomas no Hodgkin (LNH), predominantemente linfomas difusos de células grandes B y linfomas anaplásicos^{4,5}. El SH es una neoplasia rara que afecta con mayor frecuencia a adultos. Aproximadamente una tercera parte de los casos se han ubicado en linfonodos, una tercera parte en la piel y el resto en sitios extranglionares². Informamos un caso de SH primario del íleon y revisamos la literatura sobre el tema.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, que inició su padecimiento 18

Correspondencia a: Dr. Alejandro Avilés Salas. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, Sección XVI. Tlalpan. 14080, México, D.F.
E mail: alejandroaviles2001@yahoo.com

meses previos a su hospitalización con vómitos, dolor abdominal e intolerancia a alimentos sólidos, por lo cual fue referida al Instituto Nacional de Cancerología. A su ingreso se encontró deshidratada, con facies de dolor, posición antiálgica, índice Karnofsky de 80% y ECOG de 1. En la exploración física el abdomen estaba distendido y se palpó un tumor en el hemiabdomen izquierdo, sin hepatoesplenomegalia ni adenopatías. Se realizó tomografía axial computarizada (TC) abdominopélvica que mostró un tumor de aspecto lobulado en el tercio distal del íleon, con engrosamiento de la pared, estenosis de la luz y extensión al mesenterio (Figura 1). Se programó para laparotomía exploradora con resección del segmento de íleon y anastomosis término-terminal. El diagnóstico transoperatorio fue de linfoma. Para el estudio anatómopatológico se recibió un segmento de íleon de 18 cm con tumor de aspecto nodular, ulcerado, de bordes irregulares que midió 8 x 8 x 6 cm e infiltraba hasta la serosa. En el estudio histológico se observó una neoplasia maligna constituida por células grandes, dispuestas en forma difusa. Las células tenían núcleos ovoides, ocasionalmente hendidos, con cromatina fina y nucléolo aparente. Había atipia y pleomorfismo marcados; así como células binucleadas. Una característica sobresaliente fue el fondo rico en linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y ocasionales células plasmáticas (Figura 2a). Se realizó un estudio de inmunohistoquímica

con el método estándar streptavidina-biotina-peroxidasa (Tabla 1). Las células neoplásicas expresaron CD 45, CD 68 y lisozima, lo cual apoyó el diagnóstico de SH (Figura 2b). Los linfocitos reactivos fueron predominantemente de estirpe T. Se realizó un estudio de microscopía electrónica en el cual se observaron células con núcleo ovoide de contorno lobulado, cromatina granular y nucléolo aparente. El citoplasma de las células neoplásicas contenía retículo endoplásmico rugoso, lisosomas y mitocondrias (Figura 3). La paciente evolucionó satisfactoriamente y egresó en enero de 2007. En mayo de 2007 se practicó PET-CT de cuerpo entero que informó actividad tumoral en ganglios mesentéricos, retroperitoneales y un tumor abdominal multilobulado localizado entre el recto anterior derecho y el peritoneo parietal, sugerentes de recurrencia. Se programó laparotomía exploradora con resección en bloque de implante de pared abdominal y segmento del íleon con disección selectiva de ganglios linfáticos retroperitoneales. El estudio histológico del segmento de intestino delgado y de los ganglios linfáticos exhibió características morfológicas y perfil de inmunohistoquímica similares a las descritas en el tumor primario. Se decidió administrar 6 ciclos de quimioterapia con esquema de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Actualmente, la paciente muestra una respuesta clínica completa.

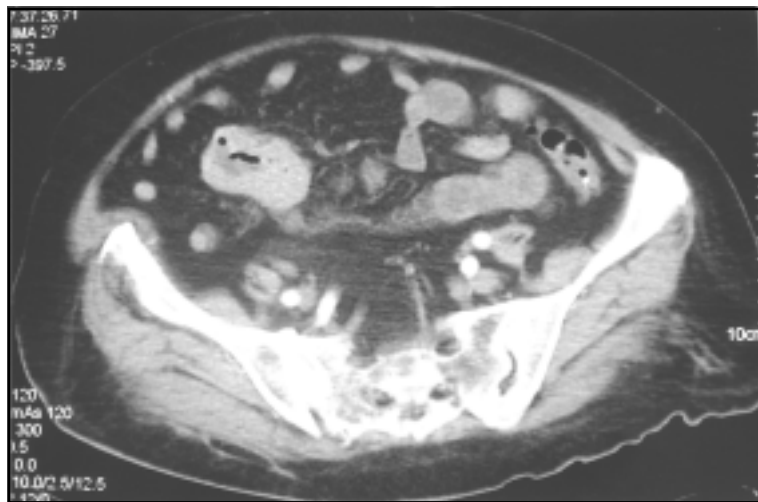


Figura 1. TC abdominopélvica que muestra lesión sólida del tercio distal del íleon, con engrosamiento de la pared y extensión al mesenterio.

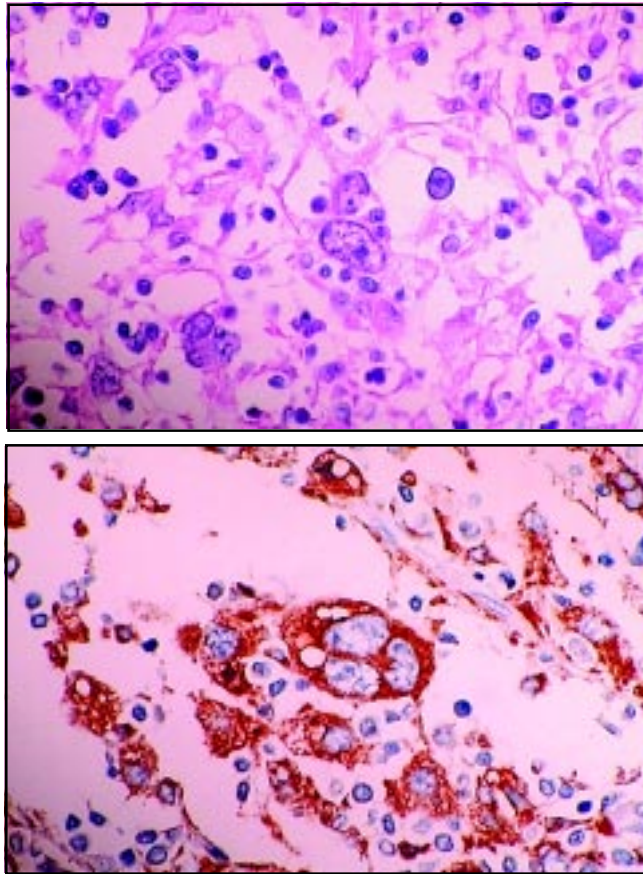


Figura 2. a) Las células neoplásicas son ovoides, alternan con linfocitos y células plasmáticas y muestran atipia celular y pleomorfismo (Hematoxilina-eosina, 40X). b) Expresión de CD 68 en células neoplásicas (Técnica de inmunohistoquímica, 40X).

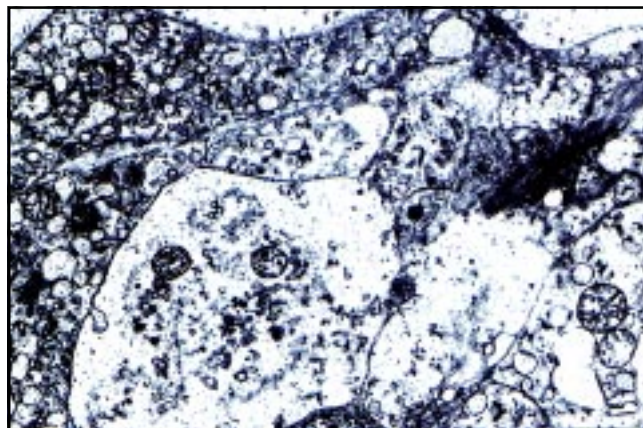


Figura 3. A nivel estructural las células neoplásicas tienen núcleo ovoide, retículo endoplásmico rugoso y abundantes mitocondrias y lisosomas (Técnica de microscopía electrónica, 12000X).

Tabla 1. Anticuerpos utilizados en el estudio de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Clona	Dilución	Marca de fábrica
Vimentina	V9	1:3000	BIOGENEX
CD 45	LCA 88	1:1000	BIOGENEX
CD 68	KP1	1:2000	DAKO
Lisozima	—	1: 8000	DAKO
CD 21	2G9	1:300	BioSB
CD 23	1B12	1:50	Cell-Marque
CD 35	Ber-MAC-DRC	1:10	DAKO
CD 20	L26	1:80	BIOGENEX
CD 45Ro	UCHL-1	1:600	DAKO
CD 15	BRA4F1	1:100	BIOGENEX
CD 30	HRS-4	1:400	BIOGENEX
Citoqueratina	AE1/AE3	1:200	DAKO
Proteína S-100	15E2E2	1:7500	BIOGENEX
Actina	HHF35	1:500	DAKO
ALK-1	ALK-1	1:50	Cell-Marque
Melanoma	HMB45	1:100	BIOGENEX
c-Kit	—	1:1000	DAKO
EMA	Mc5	1:300	BIOGENEX

DISCUSIÓN

El SH se ha reportado en un amplio rango de edad; sin embargo, la mayoría de los casos ocurren en adultos, con una mediana de 46 años^{6,7}. Se ha ubicado en diferentes sitios extraganglionares, que incluyen piel, pulmón, cavidad nasal, paladar, hueso, tracto gastrointestinal, bazo, hígado, tejidos blandos y sistema nervioso central⁶⁻¹². El presente caso se suma a los previamente descritos en el tracto gastrointestinal, que incluyen localizaciones en el esófago¹³, estómago¹⁴, intestino delgado^{6-8,15-17}, colon^{8,9}, recto y ano⁶. Las características clínicas se resumen en la Tabla 2.

La etiología del SH se desconoce. Se han informado casos asociados con linfomas, leucemias, mielodisplasia, mielofibrosis y tumores de células germinales del mediastino, en particular teratomas malignos con o sin diferenciación a tumor de senos endodérmicos. Se ha sugerido que el SH se puede originar de células germinales pluripotenciales, dada la asociación entre estas neoplasias y la capacidad *in vitro* del teratocarci-

noma de diferenciarse a líneas hematopoyéticas^{2,7,18}.

Desde el punto de vista morfológico es un tumor constituido por células grandes redondas u ovoides, no cohesivas, dispuestas en forma difusa. Las células neoplásicas tienen un citoplasma eosinófilo amplio, bordes celulares poco definidos, núcleo ovoide con cromatina finamente granular o vesicular y nucléolo aparente. La atipia y pleomorfismo celular usualmente son moderados; sin embargo, se pueden observar células binucleadas tipo Reed-Sternberg o células gigantes multinucleadas con hemofagocitosis. El número de mitosis es variable, observándose un mayor número en los casos con atipia citológica marcada. Una característica de este tumor es la presencia de linfocitos predominantemente de estirpe T, células plasmáticas e histiocitos^{2,6-9}.

Las células del SH son positivas a marcadores de histiocitos, que incluyen CD 68, lisozima, CD 11c y CD 14 y de forma ocasional proteína S-100^{2,6-9}. Pileri y cols, utilizando un panel de seis anticuerpos (CD 21, CD 23, CD 35, CD 68, CD 1a y lisozima) pudieron clasificar de forma correcta

**Tabla 2. Características clínicas de SH del tracto gastrointestinal.
(No se incluyen los casos localizados en hígado ni páncreas)**

Referencia	Caso	Edad (años)	Género	Localización	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Evolución
Hornick ⁶	1	89	M	Colon/estómago	Cirugía	5	MPE
	2	40	F	Recto	Cirugía	ND	ND
	3	58	M	ID (íleon)	Cirugía	ND	ND
	4	27	F	Recto	Cirugía	120	VSE
	5	40	F	Ano	Cirugía	ND	ND
Pileri ⁷	6	56	M	ID	C + Q	ND	MPE
	7	46	F	ID	Cirugía	ND	ND
	8	ND	M	ID	ND	ND	ND
	9	ND	M	ID	ND	ND	ND
Copie-Bergman ⁸	10	26	F	ID	ND	ND	ND
	11	45	F	ID	ND	ND	ND
	12	54	M	ID	ND	ND	ND
	13	56	M	ID	ND	ND	ND
	14	36	M	ID (duodeno)	ND	ND	ND
	15	69	M	Colon	ND	ND	ND
Vos ⁹	16	20	F	Colon	Quimioterapia	15	MPE
	17	55	M	Colon	Cirugía	2	MPE
Seo ¹³	18	56	F	Esófago	Quimioterapia	5	MPE
Alvaro ¹⁴	19	52	F	Estómago	C + Q	18	VSE
Miettinen ¹⁵	20	52	F	ID	C + Q	16	MPE
	21	58	M	ID (íleon)	C + Q	12	VSE
	22	60	M	ID (íleon)	C + Q	24	VSE
Milchgrub ¹⁶	23	63	M	ID (íleon)	C + Q	51	MPE
	24	45	M	ID (íleon)	C + Q	3	MPE
Avilés-Salas	25	67	F	ID (íleon)	C + Q	12	VSE

F: femenino, M: masculino, ID: intestino delgado, C + Q: cirugía + quimioterapia, VCE : vivo con enfermedad, VSE: vivo sin enfermedad, MPE: muerto por enfermedad, ND: no documentado.

93% de los casos de tumores de células dendríticas/histiocíticas⁷.

Por ultraestructura las células del SH muestran abundante citoplasma con numerosos lisosomas. No hay complejos de unión, tonofilamentos, microfilamentos, interdigitaciones citoplásmicas ni gránulos de Birbeck^{2,7}.

El diagnóstico diferencial debe incluir neoplasias hematológicas y no hematológicas. Dentro del primer grupo se deben considerar los diagnósticos de linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico, sarcoma de células dendríticas interdigitantes y sarcoma de células dendríticas foliculares. En nuestro caso, en base al aspecto morfológico se consideró

como diagnóstico inicial un linfoma anaplásico versus linfoma de Hodgkin; sin embargo, los marcadores de inmunohistoquímica (CD 15, CD 30; CD 20, CD 3 y ALK-1) fueron negativos en las células neoplásicas y positivas para CD 68, CD 45 y lisozima. Otros diagnósticos no hematológicos que deben ser tomados en cuenta, sobre todo cuando la localización es extraganglionar, incluyen: tumor del estroma gastrointestinal, tumor maligno de vaina de nervio periférico, histiocitoma fibroso maligno, pseudotumor inflamatorio, carcinoma tipo linfoepitelioma y melanoma^{2,6,7}.

El SH es una neoplasia con un comportamiento usualmente agresivo, el cual se ha manejado con

varios tratamientos incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y combinaciones de éstos. En pacientes con enfermedad localizada la resección quirúrgica es la modalidad más utilizada, siendo los resultados variables, dependiendo la extensión de la lesión. La recurrencia local después de la resección inicial se puede manejar con cirugía. En nuestro caso la paciente se trató inicialmente con cirugía, mostrando recurrencia a los tres meses de seguimiento, lo cual requirió de manejo quirúrgico más quimioterapia, con buena respuesta. Aun cuando no existe un tratamiento estándar para esta neoplasia, la asociación de cirugía más quimioterapia fue de utilidad en nuestra paciente, ya que aproximadamente 60% de los pacientes mueren por progresión de la enfermedad^{2,7,8}.

En conclusión, el SH es un tumor poco frecuente y aun cuando tiene características morfológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales, su diagnóstico no es sencillo, y generalmente incluye dentro del diagnóstico diferencial a neoplasias hematológicas y no hematológicas. Al momento no existe consenso respecto al tratamiento estándar; sin embargo, cuando la lesión está localizada, se recomienda como primera opción terapéutica la resección quirúrgica. El comportamiento biológico del SH es agresivo, con un alto índice de recurrencia local, aun cuando se requiere un mayor número de casos para establecer factores estadísticamente importantes asociados al pronóstico.

REFERENCIAS

1. KAIROUZ S, HASHASH J, KABBARA W, MCHAYLEN W, TABARA A. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am J Hematol* 2007; 82: 924-8.
2. WEISS L, GROGAN TM, MÜLLER-HERMELINK HK, STEIN H. Histiocytic sarcoma. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ed. *Pathology and Genetic of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001; 273-90.
3. RAPPAPORT H. *Tumors of Haematopoietic System*. Section III, Fascicle 8. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
4. LUKES RJ, TAYLOR CR, CHIR B. A morphologic and immunologic surface marker study of 299 cases of non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. *Am J Pathol* 1978; 90: 461-86.
5. PINKUS GS, SAID JW. Characterization of non-Hodgkin's lymphomas using multiple cell markers. Immunologic, morphologic and cytochemical studies of 72 cases. *Am J Pathol* 1978; 94: 349-80.
6. 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.
7. PILERI SA, GROGAN TM, HARRIS NL, BANKS P, CAMPO E, CHAN JKC ET AL. Tumour 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.
8. COPIE-BERGMAN C, WOTHERSPOON AC, NORTON AJ, DISS TC, ISAACSON PG. The histiocytic lymphoma. A morphologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1386-92.
9. VOS JA, ABBONDANZO SL, BAREKMAN CL, ANDRIKO JW, MIETTINEN M, AGUILERA NS. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Mod Pathol* 2005; 18: 693-704.
10. BUONOCORE S, VALENTE AL, NIGHTINGALE D, BOGART J, SOUID AK. Histiocytic sarcoma in a 3-year-old male: a case report. *Pediatrics* 2005; 116: 322-5.
11. 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: 258-65.
12. CAO M, ESHOA C, SCHULTZ C, BLACK J, ZU Y, CHANG CC. Primary central nervous system histiocytic sarcoma with relapse to mediastinum. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 301-5.
13. SEO IS, HENLEY JD, MIN KW, YUM MN. True histiocytic lymphoma of esophagus in an HIV-positive patient: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 333-9.
14. ALVARO T, BOSCH R, SALVADO MT, PIRIS MA. True histiocytic lymphoma of the stomach associated with low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1406-11.
15. MIETTINEN M, FLETCHER C, LASOTA J. True histiocytic lymphoma of small intestine. Analysis of two S-100 protein-positive cases with features of interdigitating reticulum cell sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 285-92.
16. MILCHGRUB S, KAMEL OW, WILEY E, VUITCH F, CLEARY ML, WARNKE RA. Malignant histiocytic neoplasia of the small intestine. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 11-20.
17. WATANABE S, HIROTA T, SHIMOSATO Y, ITO A, ZEZE F, HOJO K. Unusual histiocytic tumor of the small intestine. *Hum Pathol* 1980; 11: 289-93.
18. FUKUNAGA M, KATO H. Histiocytic sarcoma associated with idiopathic myelofibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1167-70.