

citosis maligna canina o sarcoma histiocito: descripción de un caso clínico y evolución post tratamiento con lomustina

Vet. Arg. ? Vol. XL ? Nº 417 ? Enero2023.

Echechuri, M.L.*;Ramírez,M.S.**;Tonelli, E.A.***

Resumen

En el presente trabajo se describe la presentación de un canino afectado por una Histiocistosis maligna o Sarcoma histiocítico, su aspecto clínico, lesiones presentes y su evolución luego de la terapia instaurada con Lomustina.

Palabras clave: Histiocitosis maligna, Histiocitosis, Histiocitos, Sarcoma Histiocítico.-

Malignant histiocytosis or histiocytic sarcoma: description of a clinical case and evolution post treatment with lomustine.

Summary

This paper describes the presentation of a canine affected by a malignant Histiocytosis or Histiocytic Sarcoma, its clinical appearance, present lesions and its evolution after therapy with Lomustine.

Key words: Malignant Histocytosis, Histiocytosis, Histiocytic Sarcoma.

*Médica Veterinaria Clínica (lauralunae@hotmail.com)

**Médica Veterinaria oncóloga (mrveterinaria@gmail.com)

*** Médico Veterinario especialista en Dermatología.

(tonellieduardoalberto@gmail.com)

Introducción

Los desórdenes histiocíticos proliferativos (HPDs) en caninos abarcan un amplio espectro de enfermedades que pueden involucrar la piel. La literatura veterinaria, con respecto a estos desórdenes, se limita generalmente a casos reportados y a unos pocos estudios retrospectivos.-Estos trastornos pueden ser un frustrante grupo de enfermedades debido a la dificultad en diferenciarlas de otras enfermedades neoplásicas (linfoproliferativas) o no neoplásicas (lesiones granulomatosas, reacciones inflamatorias reactivas) en lesiones analizadas corrientemente de tacos incluidos en parafina.

El continuo desarrollo y aplicación de reactivos inmunofenotípicos más confiables han ayudado a identificar el origen celular, por lo que se está logrando una imagen y una perspectiva más clara del problema.

Esta investigación ha introducido una nueva terminología para describir la enorme variedad de síndromes incluidos en este trastorno basado en la distribución y el linaje celular. Actualmente, se dividen funcionalmente en **tumores de células dendríticas** y **tumores de macrófagos**.

Otras subdivisiones se basan en si la lesión es de distribución localizada o generalizada. Al momento, hay cuatro Desórdenes Histiocíticos Proliferativos muy bien definidos reconocidos en caninos que incluyen:

1. **a) Histiocitoma cutáneo;**
2. **b) Histiocitosis reactiva (cutánea y sistémica);**
3. **c) Sarcoma histiocítico localizado o diseminado (conocido también como Histiocitosis Maligna), y**
4. **d) Síndrome hemofagocítico (originado en macrófagos)**

A través del uso de tinciones inmunohistoquímicas y anticuerpos monoclonales específicos, la línea celular dendrítica (DC) de este elusivo complejo de síndromes patológicos ha sido recientemente clarificada. El término histiocitos abarca células de la línea monocito/macrófago (macrófagos sinusoidales del bazo, macrófagos alveolares y células de Kupffer hepáticas), células de Langerhans de la piel, células dendríticas interdigitantes (DC) de ganglios linfáticos, timo, y bazo y células reticulares dendríticas en los centros germinales de los ganglios linfáticos. La mayoría de los histiocitos se diferencian de los precursores de células madres CD34+ en la médula ósea en macrófagos y una de estas tres líneas interdigitantes (DC): células DC epiteliales o células de Langerhans cutáneas, células intersticiales DC en muchos órganos, y células DC interdigitantes (células presentadoras de antígenos localizadas en la zona Células T en los órganos linfáticos periféricos (ganglios). El destino de las células madre CD34+ es influenciado en gran parte por la presencia y combinaciones específicas de citoquinas, incluido el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF)-?, factor estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF), factor de transformación del crecimiento (TGF)-?, e IL-4. GM-CSF y M-CSF inducen el desarrollo de células madre CD4+ a partir de macrófagos mientras GM-CSF, TGF-?, TNF-?, e IL-4 influyen en el desarrollo de DC. Los macrófagos son células diferenciadas producto de los monocitos de sangre periférica y son considerados "fagocitos profesionales" cuya principal función es defender contra microorganismos y remover partículas orgánicas e inorgánicas. Las DC pueden ser posteriormente subdivididas en DC intraepiteliales (células de Langerhans (LC) presentes en piel y epitelio de mucosas, DC folicular presente en centros germinales de tejido linfático, DC intersticiales presentes en órganos no linfáticos y DC interdigitantes presentes en áreas ricas de tejido linfático (ganglios).

Las células dendríticas son fagocitos débiles y se consideran células presentadoras de antígenos "profesionales". Básicamente, son responsables del inicio de la respuesta inmune y funcionan como células T naïve "educativas" durante la inducción de la respuesta inmune primaria.- Sirven también como centinelas para el reconocimiento de antígenos. Los antígenos procesados se presentan en contexto con moléculas MHC-1, moléculas MHC clase II, y moléculas CD1 a las células T "naive" (ingenuas) para su activación. Otros factores coestimulatorios son necesarios para la inducción de una respuesta inmune incluyendo B7-CD 80 y CD86 presente sobre las Células presentadoras de antígenos, y los ligandos CD28 y CTLA-4 presentes en las células T.-L

En resumen, si bien el caso que nos ocupa, la Histiocitosis Maligna o Sarcoma Histiocítico es una patología tumoral, forma parte del grupo de los desórdenes histiocíticos proliferativos cutáneos (HPDs). Las HPDs fueron descritos por primera vez en 1986 como un proceso proliferativo de los histiocitos.

Recientemente estas células han sido clasificadas como células dendríticas activadas. Se desconoce la etiología exacta y la patogénesis de esta enfermedad, pero probablemente puede ser debida a un desequilibrio en la regulación del sistema inmune secundario a una estimulación antigénica crónica. En el proceso se produce un aumento de citoquinas mediadoras de la inmunidad (factor alfa. de necrosis tumoral, interleuquinas, e interferón gamma). No parece existir predisposición sexual y la edad de presentación oscila entre los 2 y los 11 años.

La histiocitosis cutánea es un proceso limitado a la piel y al tejido subcutáneo, mientras que la histiocitosis sistémica y el caso que nos ocupa, Histiocitosis maligna también afecta a sistema linfático, esclera, cavidad nasal, hígado, bazo, médula ósea y pulmones.

Las lesiones cutáneas son idénticas tanto en aquellos casos de histiocitosis cutánea como en las histiocitosis sistémicas y la Histiocitosis maligna que afectan a la piel.

Las lesiones cutáneas suelen consistir en placas, con o sin alopecia, y/o nódulos localizados en la zona de la cabeza, cuello, extremidades, abdomen, boca, escroto y tronco. Puede haber una afección de la trufa, dando al animal un aspecto de "nariz de payaso".

En general, este tipo de lesiones no provoca prurito ni dolor. Ocasionalmente los nódulos se distribuyen de forma lineal, indicando una posible relación con vasos sanguíneos y linfáticos. La epidemiología de la histiocitosis cutánea es controvertida. Algunas referencias indican que su incidencia es homogénea en cualquier población canina y otros trabajos señalan una mayor incidencia en el Ovejero de Berna, Collies, Rotweilers, Golden

Retrievers e Irish Wolfhounds

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico incluye cualquier otro tipo de neoplasia, otras enfermedades granulomatosas o piogranulomatosas estériles (síndrome piogranulomatoso estéril, xantoma cutáneo, sarcoidosis), y los trastornos piogranulomatosos causados por agentes infecciosos.

Es importante diferenciar la histiocitosis reactiva y la histiocitosis maligna del linfoma cutáneo y de los histiocitomas y mastocitomas cutáneos múltiples.

El diagnóstico definitivo de la histiocitosis cutánea y la Histiocitosis Maligna específicamente está basado en la historia y síntomas clínicos, el aspecto anatomopatológico, y en la ausencia de agentes infecciosos.

La aspiración de las lesiones con aguja fina en Histiocitosis Maligna revela una moderada cantidad de células redondas. Pueden presentar anisocitosis y anisocariosis, aunque no sean prominentes. Algunas son binucleadas. Individualmente las células presentan un núcleo reniforme sin nucléolos. Los pliegues o hendiduras en la membrana nuclear exhiben una apariencia única denominada "butt cell" (los núcleos simulan glúteos). Citoplasma azul claro, sin vacuolas o gránulos, Las figuras mitóticas son comunes, así también como las células inflamatorias, especialmente linfocitos y plasmocitos, que se les encuentra dispersos en la lesión, durante la fase de regresión tumora. Las lesiones histológicas se caracterizan por la presencia de infiltrados profundos en la dermis y subcutis, ausencia de células histiocíticas intraepidérmicas y un infiltrado celular marcadamente angiocéntrico, que puede afectar a la pared del vaso. Las lesiones nodulares generalmente afectan el plexo medio de la dermis. Para la identificación definitiva de las células histiocíticas son necesarias técnicas de inmunohistoquímica.

Esta técnica es vital para la diferenciación entre histiocitosis reactiva y la Histiocitosis Maligna o Sarcoma histiocítico .

Materiales y método

Caso clínico

2/8/2022: Se presenta a consulta un canino hembra, mestiza, de 7 meses de edad, entera, quien refiere tos seca de varios días de evolución. Otros profesionales habían hecho el diagnóstico clínico de Tos de las Perreras, siendo medicada con fármacos que el propietario desconoce, pero Aparentemente fueron antibioticos/antiinflamatorios, pero sin certeza absoluta.

Al momento de la consulta el paciente llega en un estado clínico regular, con tos seca severa y una hipertermia de 40.8°.- En ese momento se decide indicar una radiografía de

tórax latero ? lateral y ventro-dorsal en búsqueda de patología broncopulmonar.

Se indican analíticas de sangre, las que a la postre solo revelan una leucocitosis como único dato destacable.

La ecografía abdominal tampoco revela datos relevantes.

Asimismo se observan al momento de esta primera consulta una gran cantidad de nódulos cutáneos en tórax, cara, cabeza, muy firmes y no desplazables. Se decide simultáneamente realizar una toma de material nodular para biopsia, tomar muestras de algunos nódulos ulcerados para cultivo micótico, ácido alcohol resistentes y muestra para citología (Punción aspiración con aguja fina).

A la espera de los resultados, se prescribe a la paciente dipirona 22 mg/kg más Amoxicilina/Acido clavulánico 22 mg/kg y se aplica una dosis de Fosfato disódico de dexametasona a 0.5 mg/kg.

A las 48 horas retorna a consulta con temblores y vómitos, se medica con Cerenia y Dipirona, ya que se mantiene la hipertermia. Se suspende la antibioticoterapia (se piensa que es la responsable de los vómitos) y se prescribe Rantidina.

Se observan los resultados de la citología, donde se verifica la presencia de gran cantidad de células redondas a levemente ovals, con núcleo central, citoplasma granular, pero varias vacuoladas, escaso pleomorfismo y anisocitosis: compatible con TUMOR DE CÉLULAS REDONDAS NO GRANULARES: Histiocitoma. (figura 1y 2).

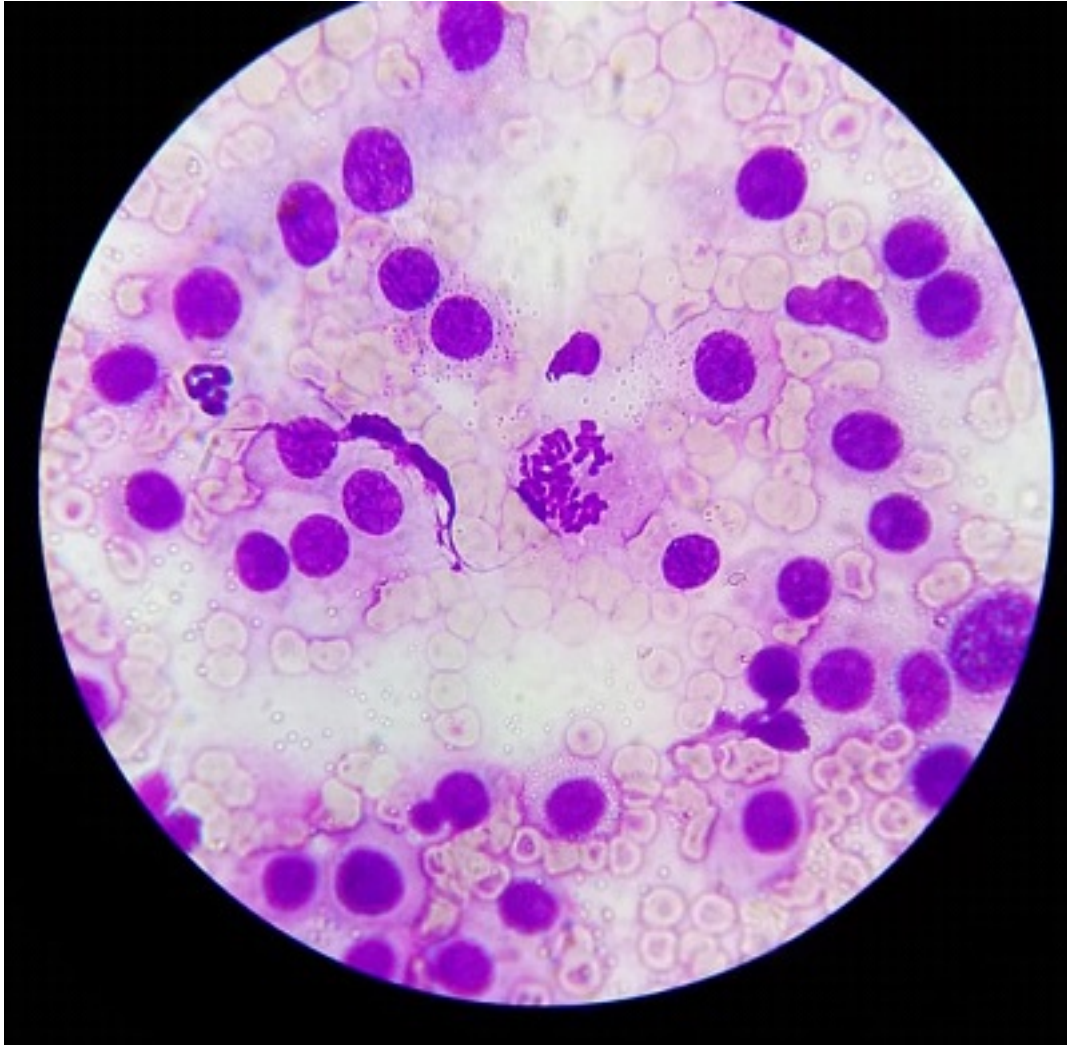


Figura 1: Gran cantidad de histiocitos, con imágenes de mitosis en el centro.

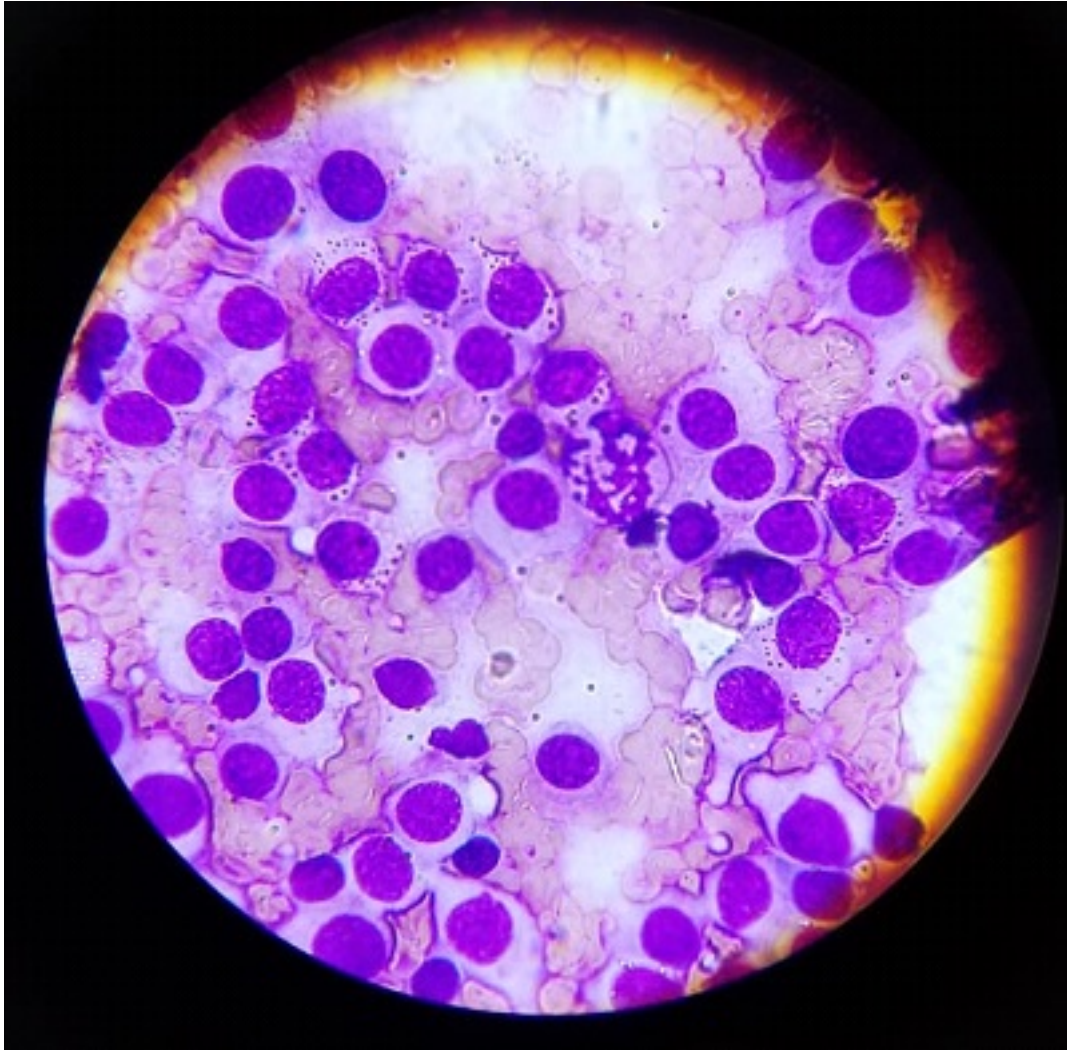


Figura 2: Abundante cantidad de histiocitos reiterándose la imagen de mitosis en el centro. En un primer momento, la sospecha diagnóstica es Histiocitosis reactiva, pero se queda a la espera de los resultados de la histopatología.-

Al día siguiente continúa el decaimiento, temblores musculares, hipertermia. Se aplica dexametasona 1 mg/kg. La dexametasona se aplicó desde la primera consulta hasta el comienzo de la terapia definitiva, ya que era la única medicación que la rescataba del decaimiento, anorexia e hipertermia.

Con la sospecha de una histiocitosis reactiva, se decide comenzar con Ciclosporina 5 mg/kg/día, lo que lleva a la producción de diarreas, decaimiento y temblores musculares. Se indica continuar, no obstante, con la Ciclosporina. Se observa también el crecimiento de los nódulos cutáneos en todo el cuerpo y aparición de nuevos nódulos en abdomen, tronco, región perivulvar, cara interna de ingles y uniones mucocutáneas en labio y vulva (**figuras 3,4,5,6,7,8,9 y 10**).



Figura



Figura 4: Nódulos en cara.



Figura 5: Nódulos en mejilla



Figura 6: Nódulos en el tronco.



Figura



Figura 8: Lesión bien marcada perivulvar.



Figura



Figura 10: Lesión perioral ulcerada. Dos semana después de iniciado el tratamiento, ante la falta de respuesta y debido a que la perra presentaba cada vez más nódulos, se comienza con Oclacitinib 0,6 mg/kg c/12 hs. La paciente continúa empeorando. La posibilidad de eutanasia es planteada a los propietarios.

En estas circunstancias es que se reciben los resultados de placas e histopatológicos: las placas muestran claras imágenes de consolidaciones pulmonares en forma de suelta de globos (**figuras 11 y 12**), y la histopatología confirma la presencia de un proceso histiocito de origen maligno, ya que se solicita inmunohistoquímica la que resulta positiva a Cd1:

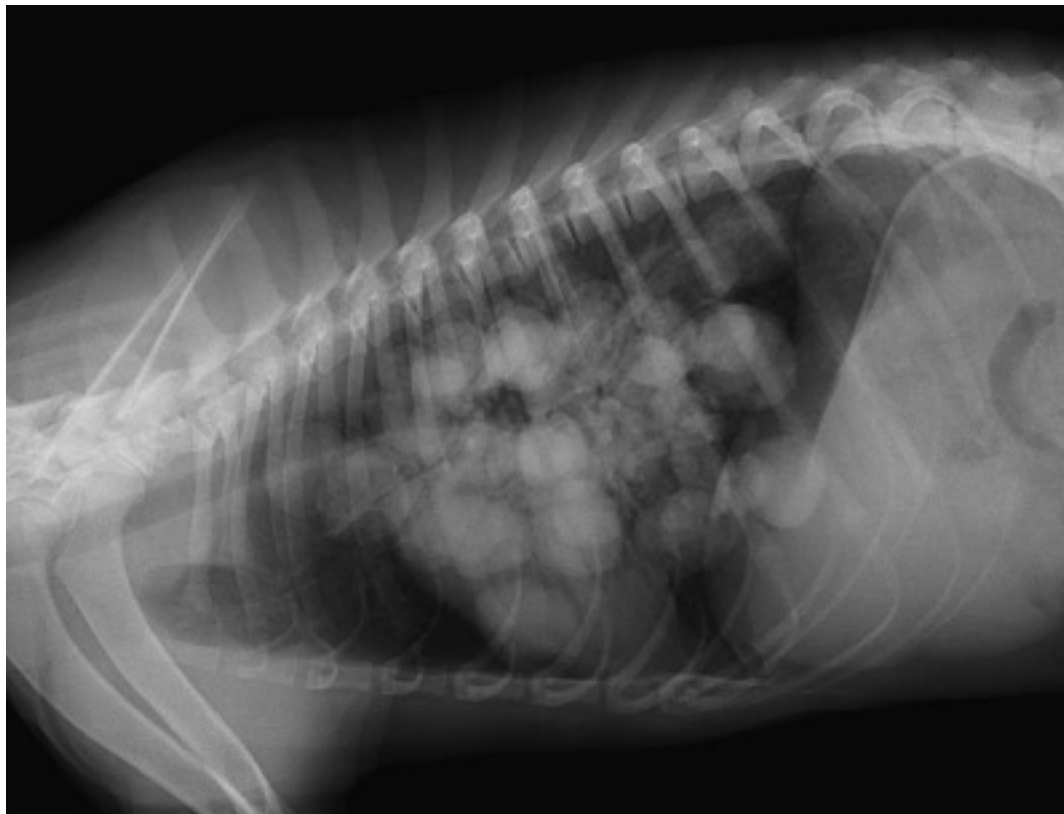


Figura 11: Imagen de campos pulmonares con masas múltiples.



Figura 12: Misma imagen anterior en ventro dorsal. «Muestra remitida: Biopsia de tumoración subcutánea.

Resultados

Aspecto macroscópico:

Se recibe una biopsia de piel, con parte de una tumoración subcutánea de consistencia firme y color blanquecino al corte.

Aspecto microscópico:

La tumoración está compuesta por la proliferación de células redondas, que se disponen en un patrón laminar en la dermis y el tejido subcutáneo. Las células tienen un citoplasma acidófilo, de límites no visibles, y un núcleo redondo u ovoide, de cromatina en grumos, nucléolo pequeño y ligera anisocariosis. El número de mitosis es de unas 4 figuras por campo de 400X en promedio. En la periferia de la lesión se observan escasos linfocitos. El tumor está relativamente circunscripto, aunque no encapsulado. Aproximadamente el 50 a 60% de las células redondas muestra una marcación citoplasmática positiva con el anticuerpo para CD1a.

Técnica de coloración: Hematoxilina/Eosina

Técnica de inmunohistoquímica: Anticuerpo anti-CD1a

Diagnóstico: Piel: Las imágenes observadas y el resultado del estudio inmunohistoquímico son compatibles con un histiocitoma cutáneo.»

Paralelamente, los cultivos micóticos y ácido alcohol resistente requeridos dan resultado negativo.

Ante la presunción cierta de HISTIOCITOSIS MALIGNA, comienza una terapia de Vincristina endovenosa 10 mg/kg. cada 7 días, 3 sesiones, suspendiéndose Ciclosporina y Apoquel.

Ante la falta de respuesta, se cambia la terapia a Lomustina 60 mg/m² cada 3 semanas.

Resultados

A los 21 días los propietarios comienzan a notar la reducción de los nódulos cutáneos y de la mucosa oral. Se completan 3 dosis de quimioterapia con Lomustina, no verificándose al momento efectos adversos a la terapia, y con resultados muy alentadores.

La Rx torácica de control actual muestra una reducción del 80/90% de las masas (**Figura 13**), y el aspecto de la piel es francamente alentador, con desaparición de todas las lesiones nodulares en tronco, cara, periorales, perivulvares y abdominales (**Figuras 14,15,16,17, 18 y 19**).



Figura 13: Reducción significativa de los nódulos pulmonares luego de la tercera aplicación de Lomustina



Figura 14: Desaparición de las lesiones nodulares en cara.

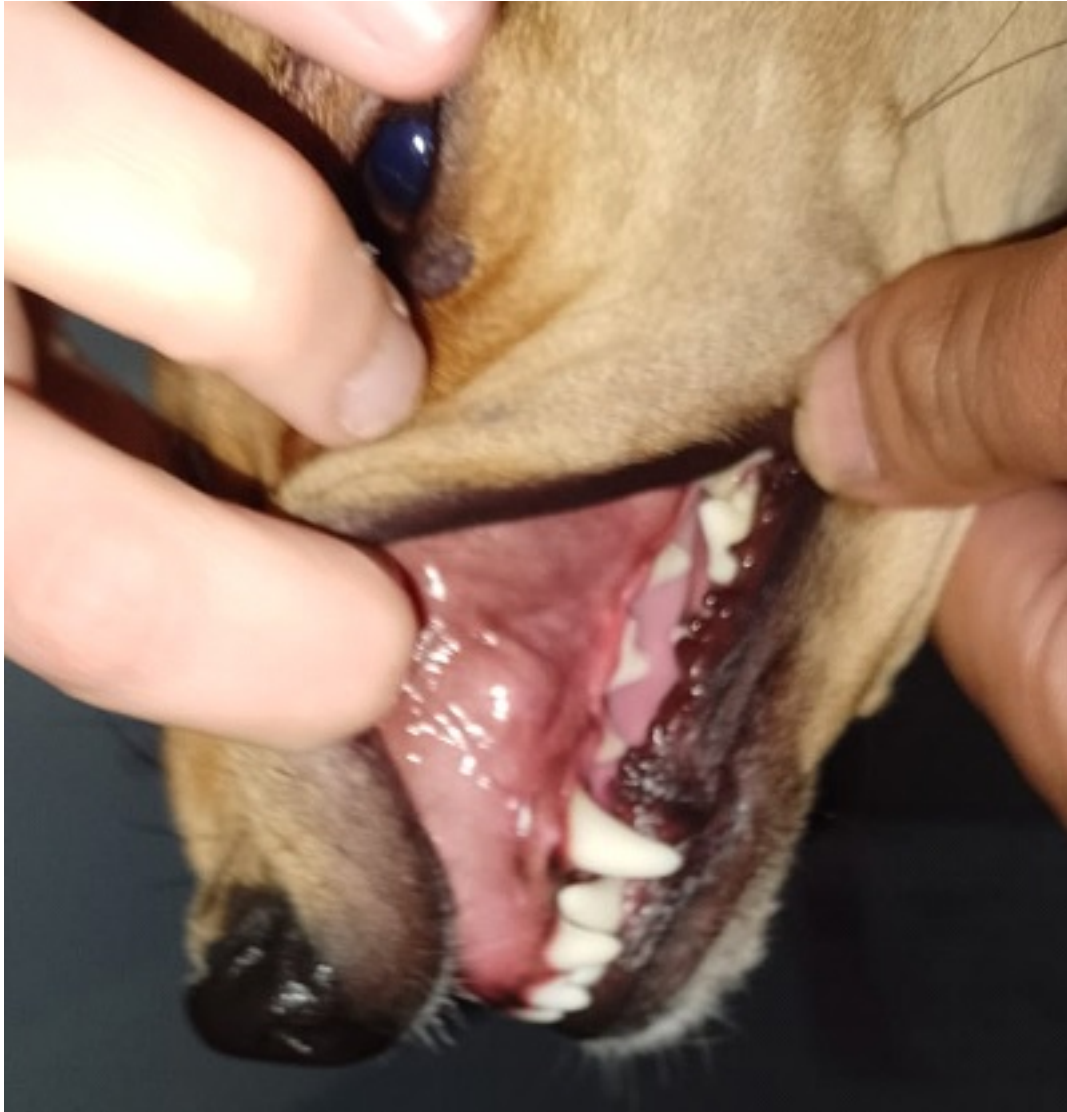


Figura 15: Desaparición de las lesiones ulceradas peribucales.



Figura 16: Desaparición de los nódulos en tronco y cara.



Figura 17: Desaparición de los nódulos en tronco



Figura 18: Desaparición de las lesiones abdominales.



*Figura 19: Desaparición completa de todas las lesiones abdominales.***Discusión**

La proliferación de tejido histiocito de aspecto patológico en piel y otros órganos o sistemas es una entidad de muy escasa aparición en la clínica diaria. Su aspecto es el de cualquier patología granulomatosa o neoplásica, que requiere de mucha destreza para no confundir el diagnóstico, ya que muchas patologías de origen histiocito son benignas, con un tratamiento específico y un pronóstico muy alentador, mientras que, como en el caso que nos ocupa, el origen es francamente neoplásico, por lo que el pronóstico y tratamiento son absolutamente distintos.

Conclusiones

Ante toda patología proliferativa, de aspecto nodular o granulomatoso o reaccional crónico, es imperativo realizar todos los procedimientos que estén a nuestro alcance (citología, biopsia, rayos, ecografías y analíticas sanguíneas), más cuando se sospecha de una afección que no solo afecta la piel sino que compromete otros órganos. La práctica meticulosa y ordenada de los métodos diagnósticos son fundamentales para no errar el diagnóstico en los casos de patologías histiocíticas, ya que pueden significar la sobrevida o la muerte de nuestro paciente. En el caso que nos ocupa, la Histiocitosis maligna, el pronóstico de sobrevida es más alentador cuando se introduce la Lomustina en el esquema terapéutico.

1. Affolter VK, Moore PF: Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol* 22:40-48, 2000.
2. Affolter VK, Moore PF: Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol* 39:74-83, 2002
3. Fant P, Caldin M, Furlanello T, et al: Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog? a case report. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 51:358-362, 2004.
4. Glick AD, Holscher M, Campbell GR: Canine cutaneous histiocytoma: ultrastructural and cytochemical observations. *Vet Pathol* 13:374-380, 1976.
5. Poirier VJ, Hershey AE, Burgess KE, et al: Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med* 18:219-222, 2004.
6. Vail DM, Kravis LD, Cooley AJ, et al: Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 39:410-416, 1997.
7. Ramsey IK, McKay JS, Rudolf H, et al: Malignant histiocytosis in three Bernese mountain dogs. *Vet Rec* 138:440-444, 1996.
8. Danilenko DM, Moore PF, Rossitto PV: Canine leukocyte cell adhesion molecules (LeuCAMs): characterization
9. Zavodovskaya R, Liao AT, Jones CL, et al: Evaluation of dysregulation of the receptor tyrosine kinases Kit, Flt3, and Met in histiocytic sarcomas of dogs. *Am J Vet Res* 67:633-641, 2006.
10. Rosin A, Moore P, Dubielzig R: Malignant histiocytosis in Bernese Mountain dogs. *J Am Vet Med Assoc* 188:1041-1045, 1986.
11. Craig LE, Julian ME, Ferracone JD: The diagnosis and prognosis of

synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol* 39:66-73, 2002.

12. Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, et al: Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 20:669-675, 2006. 5n of the CD11/CD18 family. *Tissue Antigens* 40:13-21, 1992

13. Chandra AM, Ginn PE: Primary malignant histiocytosis of the brain in a dog. *J Comp Pathol* 121:77-82, 1999.

14. Skorupski KA, Clifford CA, Paoloni MC, et al: CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med* 21:121-126, 2007.

15. Brown DE, Thrall MA, Getzy DM, et al: Cytology of canine malignant histiocytosis. *Vet Clin Pathol* 23:118-123, 1994.

16. Weiss DJ, Evanson OA, Sykes J: A retrospective study of canine pancytopenia. *Vet Clin Pathol* 28:83-88, 1999.

17. Banks WJ. *Histología veterinaria aplicada*. 2nd ed. México: Editorial Manual moderno; 1996.

18. Barberá JF. Histiocitosis. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica*. 2005; 159-165.

19. Borrego L, Carretero G, Domínguez JM, Hernández B, Hernández JA, et al. *Curso dermatología y venereología*. Dep de ciencias med y quir. 1997; 1:6

1. Carlyle T, Duncan R, King N. *Veterinary Pathology*. 6a ed. USA: lippincott wilims & wilkins; 1996.

21. Cotran R, Kumar D, Robbins S. *Pathologic basis of disease*. 5 ed. W.B Saunders company; 1994.

1. Cowell R. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice Cytology part II*. Ed. Saunders company; january 2003; 33,1: 28,

2. Ettinger S, Feldman E. *Text book of Veterinary internal medicine*. Philadelphia: Saunders 1999.

24. Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.

1. Jubb, Kennedy, Palmer's. *Pathology of Domestic Animals. Neoplastic and*

- reactive diseases of the skin and mammary glands. Elsevier Saunders, vol 1 P 769 ? 770, 2007.
2. Kiran MM, Karaman M, Hatipoglu F, Koc Y. Malignant fibrous histiocytoma in a dog: a case report. *Vet. Med. ? Czech* 2005 ;50: 553?557.
 3. Latimer K, Mahaffey E, Prasse K. *Veterinary Laboratory medicine*. 4 ed. A Blackwell Publishing company; 2003.
 4. McGavin D, Carlton W, Zachary J. Thomson's. *Special Veterinary Pathology*. 3^a Ed. USA: Mosby, Inc. An Affiliate of Elsevier; 2001.
 5. Meuten DJ. *Tumors in domestic Animals*, 4 Ed Iowa: Iowa State. 2002; 90: 233-237.
 6. Miller M, Ramos-Vara J. Mesenchymal Neoplasms and Tumor-like lesions in the Skin of Domestic Species. *Memorias del "I Curso Seminario Internacional de Patología Veterinaria"*. Universidad Nacional de Colombia Bogota D. C., 13 al 15 de agosto de 2008.
 7. Morris J, McInnes E, Bostock D, Hoather T, Dobson J. Immunohistochemical and histopathologic features of 14 malignant fibrous histiocytomas from Flat-Coated Retrievers. *Vet Pathol* 2002; 39: 473?479.
 8. Olsen K. Malignant histiocytosis in a cat. *Cornell University college of Vet Med*. 2003.
 9. Revajova V, Levkut M, Kozak M, Bilek J, Magic D, et al. Canine histiocytic syndrome manifested as ulcerative gastroenterocolitis, skin lesions and lymphadenopathy a case report. *Vet. Med. Czech* 2004; 8: 312?316.
 10. Tillaart M. Malignant histiocytosis in dogs. *Shelley's Histo Homepage*. 2006.
 11. Valli E, Jacobs R, Parodi A, Vernau W, Moore P. *Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals*. Vol. VIII. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology; 2002.
36. Willard M, Tvedten H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4 ed. Saunders. Elsevier. 2004.
-