

# Casos Clínicos



## Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias

<http://rccp.udea.edu.co>

RCCP

### Histiocitosis sistémica maligna en un canino. Reporte de un caso <sup>□</sup>

*Malignant systemic histiocytoses in a canine. A Case report*

*Histocitose sistêmica maligna num cachorro. Reporte de caso*

Julieta E Ochoa-Amaya <sup>1\*</sup>, MVZ, MS; Anita I Roque-Rodríguez <sup>1</sup> MV,MS;  
Natalia Pedraza-Castillo <sup>2</sup>, Est MVZ.

<sup>1</sup>Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, y Laboratorio de histopatología, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, AA110, Km 12 vía Puerto López Villavicencio Meta Colombia; Universidad de los Llanos

<sup>2</sup>Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, y Clínica Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Villavicencio Meta Colombia; Universidad de los Llanos.

(Recibido: 23 noviembre, 2007; aceptado: 22 enero, 2009)

#### Resumen

*La histiocitosis sistémica maligna (HSM) es una enfermedad poco común de perros y gatos, caracterizada por proliferación neoplásica de macrófagos en diferentes órganos y sistemas. La enfermedad proliferativa histiocítica, puede presentar masas nodulares en pulmones, hígado y nódulos linfáticos mediastínicos, hay poco compromiso de la dermis y epidermis. Fue llevado un canino hembra de cinco años de edad, a la clínica veterinaria de la Universidad de los Llanos, con depresión, inapetencia, distensión abdominal, hiperventilación, secreción purulenta por la vulva. A la necropsia se encuentra una masa redondeada, multilobulada, dura, hemorrágica de 6 cm de diámetro ubicada en el mediastino craneal; en la cavidad abdominal, metástasis de la neoplasia a hígado y bazo. En el útero se evidenció una secreción purulenta que comprometía en mayor proporción el cuerno izquierdo. Por histopatología se diagnosticó una histiocitosis sistémica maligna, con compromiso de pulmones, hígado, nódulos linfoides, bazo y piómetra en útero.*

**Palabras clave:** canino, histiocitosis sistémica maligna, piómetra.

#### Summary

*The malignant systemic histiocytoses is a disease slightly common of dogs and cats, that has been characterize by the neoplastic proliferation of macrophages in different organs and systems. The proliferative histiocytic disease can present nodular masses in lungs, liver, and lymphatic mediastines*

□ Para citar este artículo: Ochoa JE, Roque Rodríguez AI, Pedraza-Castillo N: Histiositosis sistémica maligna en un canino. Reporte de un caso, Colombia Rev Colomb Cienc Pecu 2009; 22:61-73.

\* Autor para correspondencia: Laboratorio de histopatología, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, AA110, Km 12 vía Puerto López Villavicencio Meta Colombia; Universidad de los Llanos. E-mail [julietaeochoa@yahoo.es](mailto:julietaeochoa@yahoo.es).

*nodules, the dermis and epidermis are not very compromised. To the Veterinary Clinic of the Universidad de los Llanos arrived a female canine of 5 years old with depression, lack of appetite, abdominal distension, hyperventilation, purulent secretion by the vulva. With the necropsy was found a circular, multilobuled, hard, hemorrhagic mass with a diameter of 6 cm located in the cranial mediastine; in the abdominal cavity, metastases of the neoplasm to the liver and spleen. In the uterus was noticed a greater purulent secretion in the left horn. By histopathology the diagnostic was a Malignant Systemic Histiocytoses, the lungs, liver, lymph nodes and arm were affected. In the uterus was diagnosing a pyometra.*

**Key words:** canine; malignant systemic histiocytose, pyometra.

#### **Resumo**

*A histiocitose sistêmica maligna (HSM) é uma doença pouco comum em cachorros e gatos, caracterizada pela proliferação neoplásica de macrófagos em diferentes órgãos e sistemas. A doença proliferativa histiocítica, pode apresentar massas nodulares em pulmões, fígado e nódulos linfáticos mediastínicos e pouco afeta a derme e epidermes. Uma fêmea de cinco anos de idade foi atendida na Clínica Veterinária da Universidad de los Llanos, com depressão, inapetência, distensão abdominal, hiperventilação, secreção purulenta pela vulva. Na necropsia, a fêmea apresentou uma massa arredondada, multilobulada dura, hemorrágica de 6 cm de diâmetro no mediastino cranial; na cavidade abdominal, metástase da neoplasia no fígado e bazo. No útero evidencio-se uma secreção purulenta, em maior proporção no corno esquerdo. Por histopatologia foi diagnosticado uma histiocitose sistêmica maligna, com compromisso de pulmões, fígado, nódulos linfóides, bazo y piometra no útero.*

**Palavras chave:** canino, histiocitosis sistêmica maligna, piômetra.

## **Introducción**

La histiocitosis se describe como una enfermedad que se caracteriza por la proliferación de macrófagos en diferentes órganos y sistemas. Las proliferaciones histiocitarias pueden ser neoplásicas o reactivas. Por lo tanto, las histiocitosis incluyen entidades benignas y de pronóstico excelente, así como entidades malignas de elevada mortalidad (4). Dicha proliferación puede ser localizada (piel, hueso) o generalizada (sistémica: histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis maligna) (3, 11, 16), invasiva o no invasiva (histiocitosis de células no Langerhans, xantohistocitosis), de elementos maduros (histiocitos, dendrocitos dérmicos) o elementos intermedios o inmaduros (células indeterminadas o células interdigitadas); determinando todo ello el compromiso de unos u otros órganos y del sistema mononuclear-fagocítico (SMF) y el tipo de afectación, benigna o maligna, en cada uno de ellos, (11, 18).

La histiocitosis de células de Langerhans es una lesión reactiva cuyo factor desencadenante se desconoce pero que podría ser un agente infeccioso. No

es pre maligna y puede ocurrir en las formas cutánea y sistémica, ambas acompañadas de lesiones en la piel o el tejido conectivo subcutáneo, aunque la histiocitosis sistémica también afecta otros tejidos (19).

La enfermedad histiocítica en los caninos puede ser clasificada ampliamente como benigna (17) como un proceso reactivo o un proceso neoplásico (4, 17). Las proliferaciones histiocíticas reactivas en nódulos linfoides son claramente benignas. La histiocitosis reactiva canina se limita a la piel (histiocitosis cutánea) y tejido subcutáneo (17) o afecta simultáneamente la piel y otros sistemas y órganos (histiocitosis sistémica).

La histiocitosis reactiva sistémica es el término usado para designar una condición similar que afecta no únicamente la piel, pero también nódulos linfoides y otros órganos del cuerpo (12). Los histiocitos son células típicamente grandes, redondas con citoplasma abundante. Ni las células atípicas ni las células gigantes son una característica de la histiocitosis reactiva. Las histiocitosis cutáneas y sistémicas son procesos reactivos, no neoplásicos, pueden ser confundidos con histiocitoma canino

(15, 17, 19). Representan una proliferación de células dendríticas cutáneas activadas, según lo indicado por los distintos marcadores celulares (17, 19). Las células proliferantes expresan comúnmente antígenos leucocitos y algunos marcadores histiocíticos, pero no expresan E-caderina, la cual permite distinguirlos de los tumores de las células de Langerhan's o del Histiocitoma cutáneo canino (15). Desde el punto de vista histológico, estas lesiones siempre contienen una mezcla de células (17, 19).

La histiocitosis sistémica (histiocitosis sistémica reactiva), es una enfermedad caracterizada por proliferación multifocal de células dendríticas intersticiales activadas. Casi siempre la piel esta comprometida en la histiocitosis sistémica y las lesiones son casi idénticas de histiocitosis cutánea, con una característica angio-céntrica y angio-invasiva con infiltrado de polimorfonucleares y el dominio del infiltrado dado por los histiocitos y linfocitos. Se presenta oclusión vascular produciendo necrosis. En esta histiocitosis sistémica hay compromiso de mucosa nasal y ocular, nódulos linfoides, pulmón, bazo, hígado y médula ósea. La naturaleza angio-céntrica de las lesiones se presenta en los órganos internos comprometidos. Las lesiones en la piel pueden ser múltiples pero no son neoplásicas (20).

Los caninos con histiocitosis maligna pueden tener pérdida de peso, depresión, fiebre recurrente, letargia, linfadenomegalia, inapetencia, disnea, signos neurológicos, anemia no regenerativa, esplenomegalia, hiperferritinemia la cual puede ser una herramienta diagnóstica de HSM (14) y en algunos casos los ojos pueden llegar a ser prominentes. La química sanguínea puede ser normal o indicar anemia; puede presentarse disminución del número de plaquetas y una alta actividad enzimática del hígado (19), las células tumorales pueden mostrar extensiva eritrofagia (20), siendo así, esa actividad fagocítica de las células tumorales causa importante de la anemia o de múltiples citopenias, por lo tanto los términos de síndrome eritrofagocítico o síndrome hemofagocítico son adecuados (5, 6, 14). La histiocitosis maligna comúnmente hace metástasis a los pulmones, dando como resultado tumores múltiples que causan signos respiratorios como la tos con aumento del ritmo

respiratorio. Las radiografías pueden indicar masas internas y otras anomalías (19).

La HSM o sarcoma histiocítico diseminado (DHS) (12), es una forma multicéntrica de sarcoma histiocítico localizado, el cual es una condición agresiva, sistémica, neoplásica que es infrecuente en el perro, aunque tiende a ocurrir en razas grandes como Bernese de la montaña, Rottweiler, Golden Retriever (15, 17, 20), y Doberman Pinscher (13, 19, 20), San Bernardo y Labrador. Su edad de inicio es de los 4 a los 7 años (20). Ocurre principalmente en perros de edad media (promedio: 7 años) y edad avanzada (11 años) (12), no tiene predisposición de sexo (1, 19, 21). Es rara en el gato (20). En ambas especies, la histiocitosis maligna tiene un curso clínico que rápidamente progresa y tiene mala respuesta a la quimioterapia. Su pronóstico es grave (17), no se conoce terapia efectiva (12).

La (HSM) o (DHS) es distinta de las otras enfermedades histiocíticas. Es una enfermedad multisistémica agresiva, caracterizada por la presencia de masas múltiples de tumor en diferentes sistemas orgánicos (1, 21), o solitario, en el caso del sarcoma histiocítico (20). El sarcoma histiocítico diseminado (histiocitosis maligna) no es común que afecte la piel (7).

La histiocitosis maligna es un tumor de baja frecuencia de presentación que fue identificado por primera vez en el pastor Berna y aun sigue estando muy asociada con esta raza, aunque también se ha descrito en el Doberman y el Springer Spaniel Inglés. En el pastor Berna afecta a los animales gerontes, de 7 a 8 años de edad y es más común en los machos (18, 17). Las edades de perros afectados se extendieron a partir de 2 a 13 años, y la relación hembra: macho fue de 1.2: 1(1).

La mayoría de los sarcomas histiocíticos diseminados o histiocitosis maligna son tumores de células dendríticas presentadoras de antígenos (APC). En los tejidos linfoides aparecen por originarse de la población de células dendríticas interdigitadas, pero en los otros sitios no se tiene el origen exacto (20). Histológicamente e inmunofenotípicamente, las lesiones son idénticas entre el sarcoma histiocítico localizado y el

sarcoma histiocítico diseminado. No está claro si las lesiones del sarcoma histiocítico diseminado representan metástasis de la lesión primaria o transformación maligna multicéntrica de histiocitos (12). 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 histiocitoides como de las de forma de huso. Muchos tumores incluyen células gigantes y células multinucleadas, pueden ser numerosas, asimismo el sarcoma histiocítico podrá ser diferenciado del sarcoma anaplásico con células gigantes. Las células en forma de huso predominan en los sarcomas histiocíticos y son difíciles de distinguir de otros sarcomas de células en forma de huso. Los sarcomas histiocíticos predominante de células redondas pueden semejar tumores de células plasmáticas o tumores de células de mast pobremente diferenciados (15).

Las malignidades histiocíticas son funcionalmente divididas en tumores de células dendríticas y tumores de macrófagos, que son estos últimos asociados con síndrome hemofagocítico. Las células tumorales tienen marcado pleomorfismo, incluyendo grandes células mononucleares y células multinucleadas redondas a poligonales y también células con forma de huso. Estas células son bastante pleomórficas, pueden tener un núcleo enorme por encima al diámetro de diez células rojas, variablemente hipercromáticas con nucléolo mayor que el tamaño de un eritrocito. Pueden ser binucleadas o multinucleadas y se diferencian de su contraparte benigna por su variación en tamaño y forma nuclear (20, 21).

El objetivo primordial de la presentación de este artículo es mostrar las características histopatológicas de una HSM o DHS diseminado en un canino y poder establecer similitudes y diferencias con otros tipos de tumores histiocíticos.

## **Evaluación del paciente**

### *Anamnesis*

A la clínica veterinaria de la Universidad de los Llanos, fue llevado un canino hembra, de raza no definida (RND), de 7 años de edad

aproximadamente, con un peso de 16 kg y de procedencia urbana. El motivo de la consulta fue una distensión abdominal, presencia de una secreción mucopurulenta por la vulva, de un mes de evolución, presentaba vómito hacia dos días, polidipsia y poliuria hacia 10 días, inapetencia y depresión durante las últimas 48 horas. El propietario relató que la paciente había tenido un parto 3 meses antes, donde nacieron todos los cachorros vivos. Como tratamiento previo 3 días atrás le fue aplicada una dosis única de penicilina (3 ml) intramuscular. No se referencian enfermedades anteriores, el paciente no presenta ningún plan de vacunación. La dieta suministrada fue a base de concentrado y comida casera. No reportó vermifugaciones.

### *Hallazgos al examen clínico*

Al examen clínico la paciente presentó una actitud deprimida, temperamento dócil, temperatura de 38.6 °C, pulso 86 ppm, de carácter fuerte, frecuencia cardíaca de 86 lpm, frecuencia respiratoria 178 rpm, membranas mucosas pálidas, tiempo de llenado capilar 3 segundos, vómito amarillo. Se observó una secreción mucopurulenta abundante por la vulva, distensión abdominal; a la palpación presentó una hepatomegalia muy marcada, evidenciándose varias nodulaciones en el parénquima hepático, el útero se encontraba ligeramente aumentado de tamaño.

### *Diagnósticos diferenciales*

Dentro de los diagnósticos diferenciales se enlistaron piómetra, lipidosis hepática, algún proceso neoplásico en el hígado, absceso hepático, insuficiencia renal crónica por piómetra.

### *Ayudas diagnósticas*

Las pruebas paraclínicas solicitadas fueron un hemograma, química sanguínea (ALT, AST, bilirrubinas totales y diferenciadas, fosfatasa alcalina, gama glutamil transferasa, proteínas plasmáticas totales y diferenciadas, BUN y creatinina). Radiografía latero-lateral y ventrodorsal de abdomen, ecografía abdominal; de los cuales por motivos económicos, sólo se pudo realizar el hemograma.

**Tabla 1.** Resultado del Hemograma y proteínas totales del paciente.

	Unidades	Resultado	Valores de referencia
Hematocrito	%	29	35 - 57
Hemoglobina	gr/dl	9.6	11.9-18.9 gr/dl
Eritrocitos	gr/mclt	4.240.000	4.95 -7.87 x 10 <sup>6</sup> /mclt
VCM	fl	68.39	60-70
HCM	Pg	22.64	21- 26.2
CHCM		33.10	32-36.3
Leucocitos	L/mm <sup>3</sup>	5250	5.0 – 14.1
Neutrofilos	%	valor absoluto:4567 valor relativo: 87%	3500-11500 60-77%
Linfocitos	%	valor absoluto: 577 valor relativo: 11%	1000-4800 12-30%
Monocitos	%	valor absoluto: 52 valor relativo: 1%	150-1350 3-10%
Eosinófilos	%	valor absoluto: 52 valor relativo: 1%	100-1250 2-10%
Trombocitos	p/mclt	79800	200000-500000
Proteínas totales	gr/dl	9.0	6.1-8.0

Latimer *et al* (12); Willard y Tvedten (21).

El resultado del hemograma realizado a la paciente (véase Tabla 1) reveló anemia normocítica normocrómica, donde el hematocrito se encontró disminuido al igual que la hemoglobina y los eritrocitos, con un valor hematocrito de 29%; hemoglobina de 9.6 gr/dl; esto pudo ser debido a los síndromes hemofagocíticos causados por la HSM o como consecuencia de enfermedad crónica hepática o insuficiencia renal crónica por piómetra (21), que es una enfermedad inflamatoria crónica, que hace que se desarrolle una anemia tipo arregenerativa leve (volumen celular aglomerado, 28-35%) (12). Dentro de las principales causas de anemia no regenerativa están las producidas por desórdenes en la médula, los cuales pueden resultar de pancitopenia aplásica consecuencia de una toxemia o septicemia en este caso causada por las bacterias asociadas con el piómetra entre las que se encuentran (*Escherichia coli*, *estafilococos*, *estreptococos*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Hemophilus*, *Pasteurella*, *Serratia*, entre otras), que son potentes supresores de la médula ósea (9). Se desarrollo en la paciente

la toxemia que pudo interferir con la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle. Esto redujo la hipotonicidad medular renal, alterando la capacidad de los túbulos colectores para reabsorber el agua libre, por lo cual se produce poliuria y polidipsia compensatoria, signos que presentaba la paciente (9).

Con relación a las células blancas se encontró un recuento total de leucocitos 5250 cel/  $\mu$ l, lo que representa una leucopenia, los linfocitos se encontraron con un valor de 577, indicando una linfopenia, los monocitos se encuentran en 52, lo que manifiesta una monocitopenia y los eosinofilos están en 52 indicando una eosinopenia. Además, se presenta trombocitopenia e hiperproteinemia. Revelando así una pancitopenia, la que pudo ser causada en este paciente por la toxemia, ya que en estos casos se produce una potente supresión de la médula ósea (9) o por el síndrome hemofagocítico, donde la proliferación de macrófagos asentados en los tejidos (histiocitos) presentan una capacidad fagocítica aumentada sobre las células hematopoyéticas siendo

la médula ósea el principal órgano afectado, aunque también pueden encontrarse histiocitos reactivos en el hígado, los ganglios linfáticos y el bazo (9).

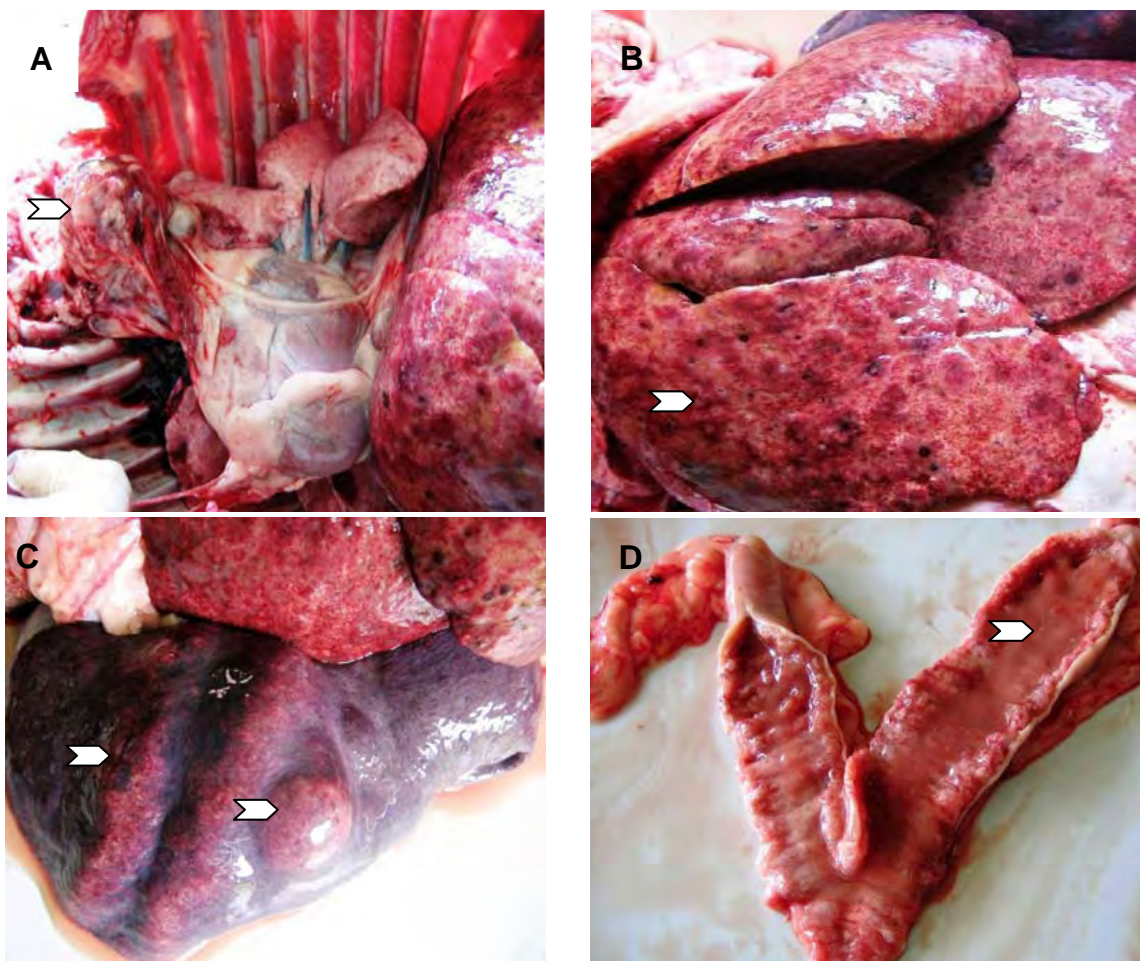
Teniendo en cuenta el examen clínico y los resultados del cuadro hemático, se llega a un diagnóstico definitivo el cual es piómetra y una neoplasia hepática.

#### *Enfoque de Tratamiento*

Fluidoterapia con cloruro de sodio para una deshidratación del 5%, durante las primeras tres horas, después de este tratamiento el tiempo de llenado capilar se encontró en dos segundos, por lo tanto se continuó con un mantenimiento de 80ml/kg/día adicionando 10 ml/kg de Dextromin®. Se comenzó con antibioterapia utilizando ceftriaxona a una dosis de 30mg/kg cada 12 horas.

Debido a la necesidad de ingresar el animal a cirugía para realizar la ovario histerectomía y la biopsia hepática se inicia una transfusión sanguínea, pues las condiciones que reveló el hemograma fueron desfavorables. Se inicia la transfusión sanguínea ( $80 \times \text{kg} \times (\text{Hto deseado} - \text{Hto receptor}) / \text{Hto del donante}$ ) con 200 ml de sangre entera.

No se pudo realizar el procedimiento quirúrgico programado porque el propietario no había autorizado la cirugía; por lo tanto se continuó con la fluidoterapia y antibioterapia hasta el día siguiente. Se establece comunicación con el propietario y se le informa de la urgencia del procedimiento quirúrgico, el cual manifiesta que por razones económicas no costeará los gastos de la cirugía y decide que se le practique la eutanasia. Posteriormente se inicia el procedimiento para realizar la necropsia del paciente.



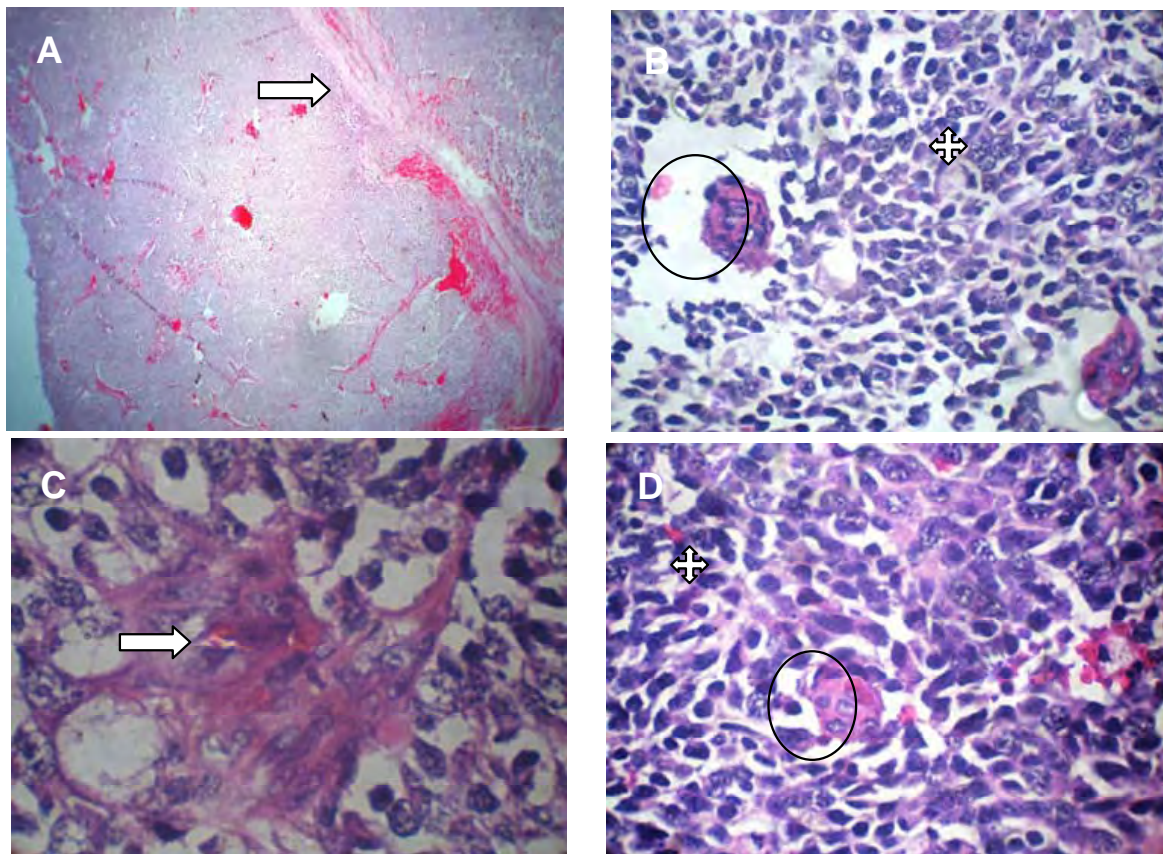
**Figura 1.** A: Masa redondeada multilobulada ubicada en el mediastino craneal. B: Hígado con múltiples focos neoplásicos comprometiendo todos los lóbulos. C: Cuatro focos neoplásicos en bazo en forma longitudinal y redondeada. D: Cuerno uterino con secreción purulenta, piómetra.

## Examen postmortem

### Hallazgos macroscópicos

La condición del animal es anoréxico con distensión abdominal y con descarga vaginal purulenta y mucosas pálidas. Los principales hallazgos a la necropsia fueron: una masa redondeada, multilobulada, dura, hemorrágica de 6 cm de diámetro ubicada en el mediastino craneal (véase Figura 1A); en el pulmón se evidenciaron hemorragias multifocales petequiales en los lóbulos caudales, cardiacos y su superficie irregular y pálida con algunas zonas enfisematosas en los bordes de los lóbulos; en la cavidad abdominal, se

presento ascitis, masas multisistémicas en diferentes órganos debido a la metástasis de la neoplasia a hígado (véase Figura 1B), ganglios linfáticos y bazo, este con cuatro focos neoplásicos dos de forma transversal y otra masa de forma redondeada, con sus superficies lisas y de un color más claro o blanco con respecto al órgano (véase Figura 1C). En el útero se evidenció una secreción purulenta o supurativa en el lumen uterino con mayor compromiso del cuerno izquierdo el cual se aprecia distendido en forma moderada, la mucosa se observa congestionada y con hemorragias múltiples en su superficie, es irregular en su grosor y con apariencia de hiperplasia y secreción purulenta en el lumen (véase Figura 1D).



**Figura 2.** Histiocitosis sistémica 10x (A) y 40x (B, C, D), respectivamente, H&E. A: Masa neoplásica dividida por tabiques de tejido conectivo y cápsula con áreas hemorrágicas y células tumorales hiper Cromáticas. B: Foco de células histiocitarias (Macrófagos pleomórficos), células mononucleares grandes y células gigantes. C: Detalle de célula gigante o multinucleada. D: Células histiocitarias, célula gigante y células con forma de huso de núcleos alargados como fibroblastos.

### Hallazgos microscópicos

Después de realizada la necropsia se tomaron muestras para histopatología en formalina buferada al 10 % de las masas neoplásicas encontradas las cuales fueron rutinariamente procesadas y coloreadas con hematoxilina eosina para examen por microscopia de luz.

Por histopatología se diagnosticó una histiocitosis sistémica maligna o sarcoma histiocítico diseminado, cuyas características celulares fueron: células grandes y pleomórficas, entre redondas, poligonales y en forma de huso, multinucleación y figuras mitóticas, hay compromiso de pulmones, hígado, nódulos linfoides y bazo. En el útero se evidenciaron células polimorfonucleares neutrófilos, hiperplasia e hipertrofia de las glándulas endometriales, diagnosticándose un piómetra.

Se procesaron varios cortes de tejido; los principales hallazgos en la neoplasia encontrada en la cavidad torácica, adherida al mediastino

craneal, corresponde a una histiocitosis, siendo esta neoplasia multilobulada dividida por tabiques de tejido conectivo y hemorrágica (véase Figura 2A), compuesto por células tumorales que tienen marcado pleomorfismo, variablemente hiper cromáticas con nucléolo (véase Figura 2B), con presencia de grandes células mononucleares y células multinucleadas redondas a poligonales y también células con forma de huso de origen sarcomatoso, que semejan fibroblastos (véanse Figuras 2C y 2D).

Hay compromiso de pulmones, hígado, nódulos linfoides y bazo. En el pulmón la histiocitosis maligna se presenta como múltiples nódulos dentro del parénquima pulmonar (véase Figura 3A); foco de acercamiento donde se observa figura de mitosis en célula histiocítica (véase Figura 3B); célula gigante multinucleada en parénquima pulmonar rodeada por eritrocitos, (véase Figura 3C); foco de células histiocíticas pleomórficas que tienen citoplasma basofílico en alvéolos (véase Figura 3D).

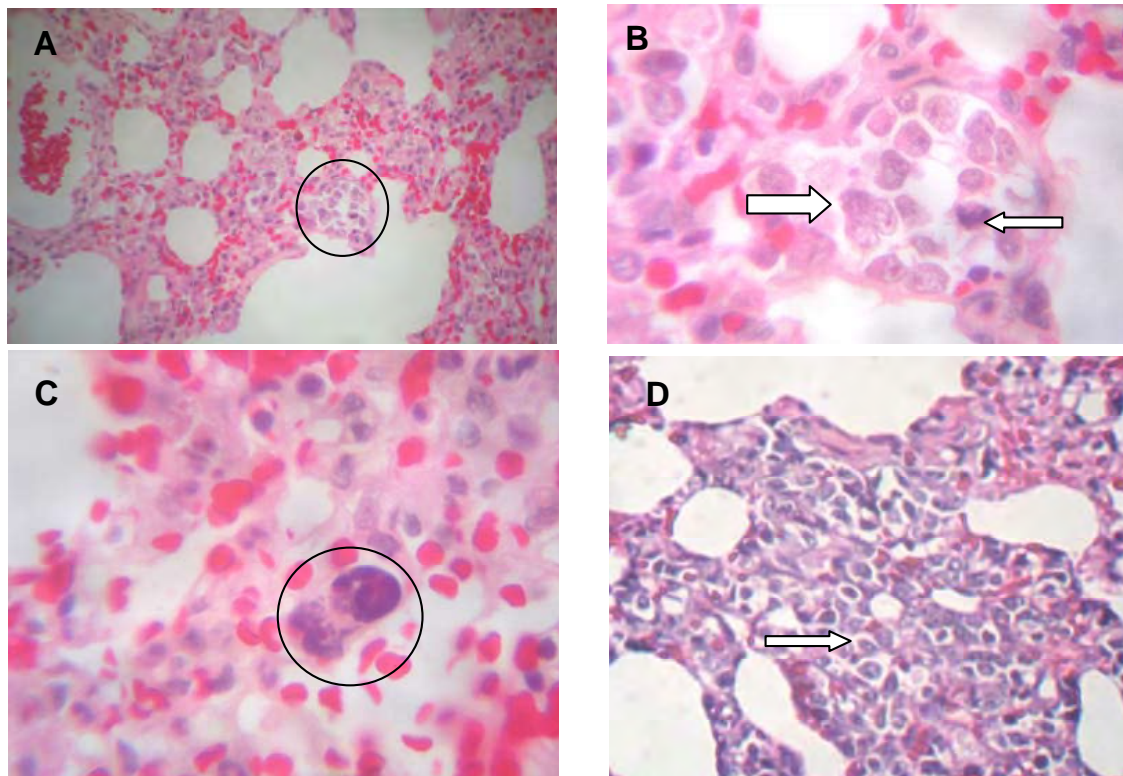
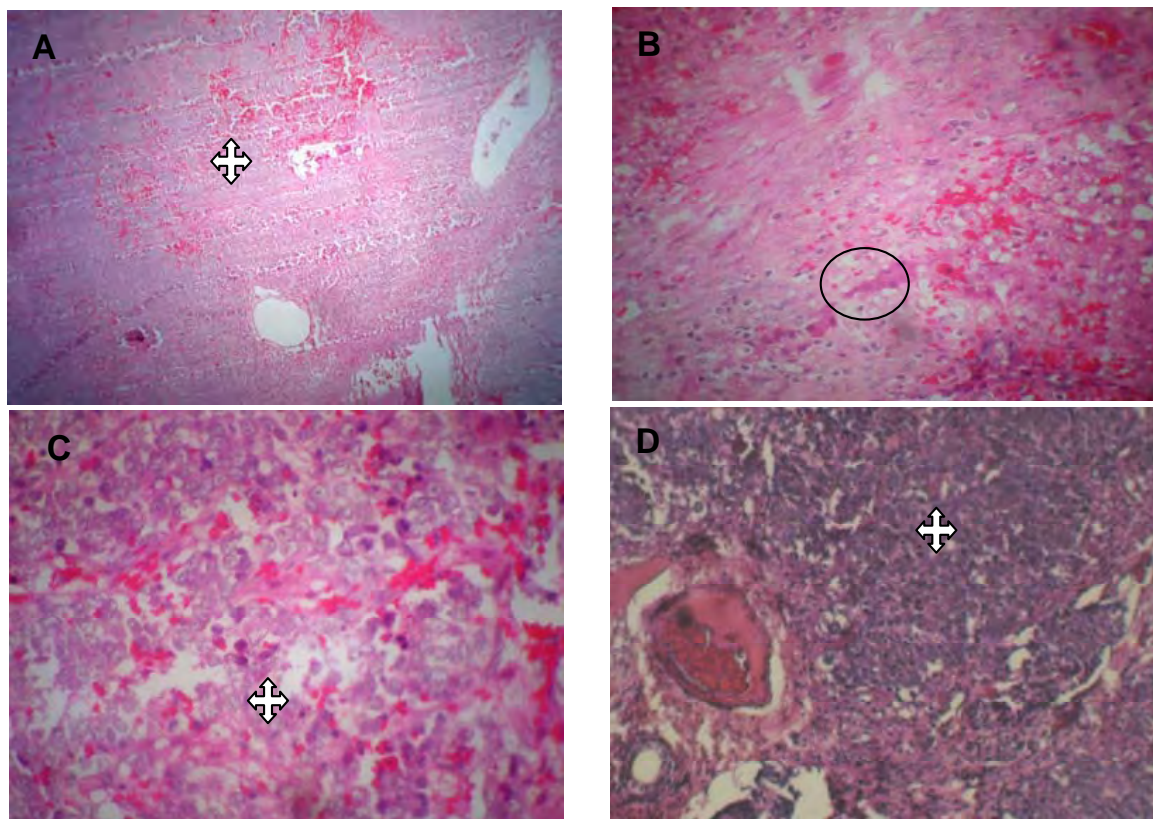


Figura 3. Neoplasia histiocítica en pulmón, 10x (A), 40x (B, C, D). H&E. A: Nódulos múltiples dentro del parénquima pulmonar de células histiocíticas atípicas, dispuestas alrededor de un lumen central. B: Foco de acercamiento donde se observa figura de mitosis en célula histiocítica. C: Célula gigante multinucleada en parénquima pulmonar rodeada por eritrocitos. D: Foco de células histiocíticas pleomórficas que tienen citoplasma basofílico en alvéolos.



En el parénquima hepático se encuentra un infiltrado de células histiocíticas malignas, con zonas de hemorragias extensas (véase Figura 4A); hepatocitos con degeneración grasa, fibrosis y célula gigante o multinucleada histiocitaria (véase Figura 4B); población de células

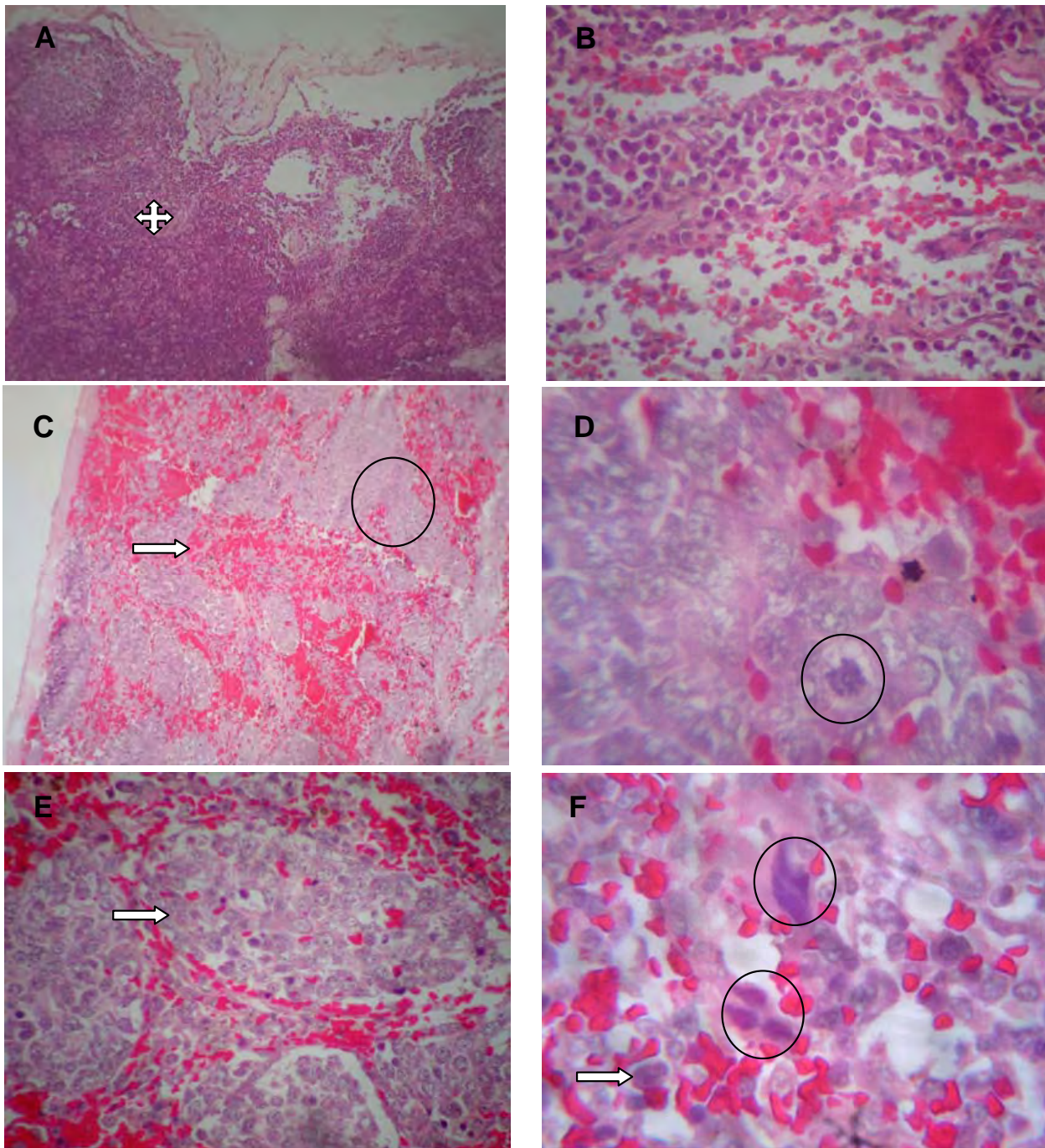
histiocíticas atípicas, anaplásicas con citoplasma claro y vacuolado y con 16 figuras mitóticas por campo (véase Figura 4C); nódulo de células neoplásicas histiocitarias, pleomórficas, basofílicas dispuestas cerca de espacio portal (véase Figura 4D).



**Figura 4.** Nódulos neoplásicos de células histiocitarias en hígado, 10x (A, B) y 40x (C, D). A: H&E. Parénquima hepático infiltrado por células histiocíticas malignas, zonas de hemorragias extensas. B: Esteatosis, fibrosis y célula gigante o multinucleada histiocitaria. C: Población de células histiocíticas atípicas, anaplásicas con citoplasma claro y vacuolado y con 16 figuras mitóticas por campo. D: Población de células neoplásicas histiocitarias, pleomórficas, basofílicas dispuestas en forma nodular cerca de espacio portal.

En el corte de ganglio linfático puede apreciarse invasión de células histiocitarias, provenientes del foco primario encontrado en el mediastino craneal (véase Figura 5A); un acercamiento del infiltrado neoplásico permite visualizar las células plasmáticas, eritrocitos e histiocitos metastáticos con la presencia de una célula multinucleada (véase Figura 5B). En el bazo pueden apreciarse múltiples focos de células neoplásicas histiocitarias dispuestas en numerosos nódulos coalescentes y extensas hemorragias (véase Figura 5C); foco de acercamiento de la histiocitosis sistémica maligna en bazo donde hay una población grande de células

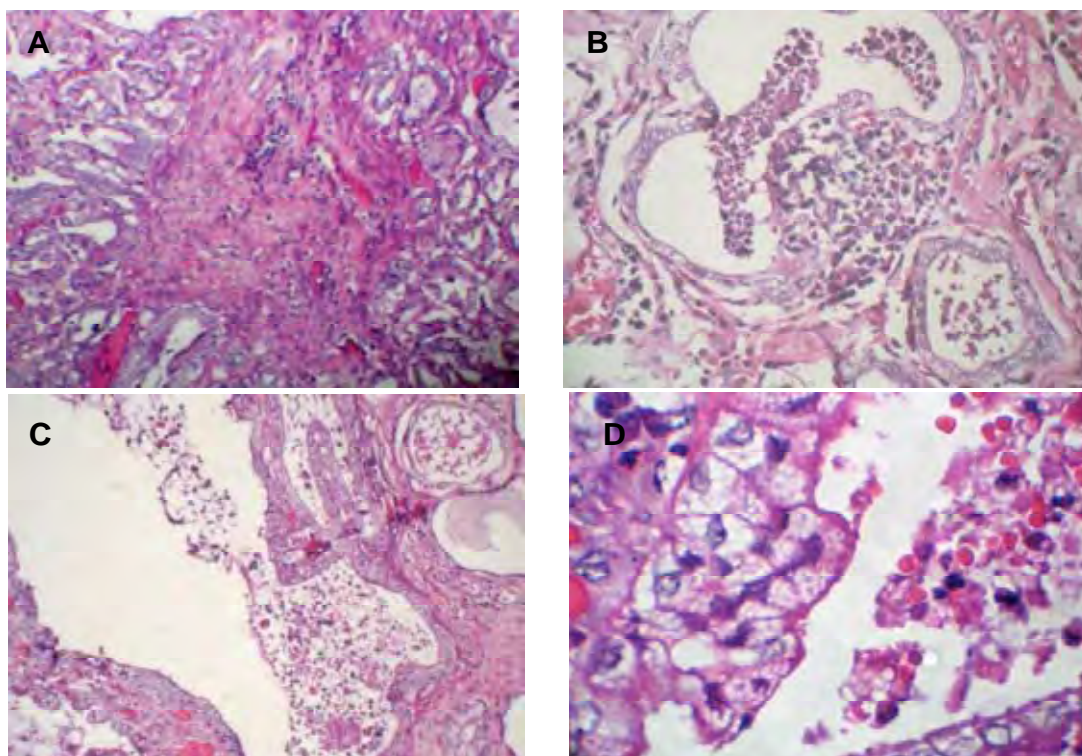
histiocitarias atípicas, anaplásicas, con citoplasma pálido, anisocitosis y anisocariosis, pueden apreciarse figuras de mitosis atípicas y hemorragias (véase Figura 5D); nódulos coalescentes de una población de histiocitos atípicos anaplásicos con vacuolización en el citoplasma, anisocitosis, anisocariosis, con núcleo gigante ocasional y 24 figuras mitóticas por campo de 40x, hemorragia entre nódulos neoplásicos (véase Figura 5E). Acercamiento del campo anterior donde puede apreciarse células multinucleadas, histiocitos neoplásicos, células plasmáticas y eritrocitos, (véase Figura 5F).



**Figura 5.** Metástasis de histiocitosis sistémica maligna a ganglio linfático y bazo, 10x (A, C) y 40x (B, D, E, F), H&E. A: Invasión de nódulos linfoides por células histiocitarias malignas. B: Presencia de célula gigante multinucleada en senos medulares del ganglio linfático precedente. C: En el bazo puede apreciarse múltiples focos de células neoplásicas histiocitarias dispuestas en numerosos nódulos coalescentes y extensas hemorragias. D: Foco de acercamiento de la histiocitosis sistémica maligna en bazo donde hay una población grande de células histiocitarias atípicas, anaplásicas, con citoplasma pálido, anisocitosis y anisocariosis, puede apreciarse figuras de mitosis atípicas y hemorragias. E: Nódulos coalescentes de una población de histiocitos atípicos con núcleo gigante ocasional y 24 figuras mitóticas por campo, hemorragia entre nódulos neoplásicos. F: Acercamiento del campo anterior donde puede apreciarse células multinucleadas, histiocitos neoplásicos, células plasmáticas, eritrocitos.

En el útero puede observarse una lamina epitelial mucosa con células cilíndricas de revestimiento tapizando el cuerno uterino, en el endometrio se encuentran glándulas uterinas grandes e hiperplásicas y áreas quísticas, coincidiendo con una etapa de metaestro en la perra, en el endometrio y miometrio se observa un infiltrado de células mononucleares y plasmáticas y focos de hemorragias (véase Figura 6A). Glándulas tubulares uterinas con infiltrado de células PLMN, mononucleares y plasmáticas en el lumen de las glándulas y alrededor de ellas (véase

Figura 6B). Hiperplasia y metaplasia escamosa de la superficie del epitelio, con inflamación crónica de la membrana mucosa, con infiltrado de PLMN, mononucleares y células plasmáticas en el lumen uterino, se observan glándulas tubulares uterinas dilatadas con contenido en su luz (véase Figura 6C). Puede apreciarse metaplasia escamosa del epitelio uterino y gran número de neutrófilos se encuentran en la secreción luminal, células plasmáticas y eritrocitos con presencia de fibrina en el exudado (véase Figura 6D).



**Figura 6.** Piómetra, 10x, (A, C) y 40x (B, D) H&E, respectivamente. A: Hiperplasia de glándulas tubulares uterinas en endometrio, agrandamiento del endometrio, infiltrado mononuclear, células plasmáticas y hemorragias en miometrio. B: Glándulas tubulares uterinas con infiltrado de células PLMN, mononucleares y plasmáticas en el lumen de las glándulas y alrededor de ellas. C: Infiltrado de PLMN, mononucleares y células plasmáticas en el lumen uterino, se observa glándulas tubulares uterinas dilatadas con contenido en su luz. D: Metaplasia escamosa del epitelio uterino y gran número de neutrófilos se encuentran en la secreción luminal, células plasmáticas y eritrocitos con presencia de fibrina en el exudado.

## Discusión

La paciente ingresó a la clínica con un cuadro de piómetra, que es una inflamación aguda supurativa o crónica del útero, con acumulación de grandes cantidades de pus en la cavidad uterina (10); en la perra muchos casos de piómetra son el resultado de infección bacteriana secundaria a hiperplasia endometrial (13) por estimulación prolongada o

excesiva estimulación de progesterona la que ocurre más frecuentemente durante la pseudopreñez (13) y en el metaestro (2) desarrollando en el endometrio hiperplasia epitelial quística, denominándose complejo hiperplásico-quístico endometrial con piómetra, los agentes causales son no específicos y consisten de organismos que normalmente habitan la vagina, tracto urinario e intestinal como *E. coli*, *proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* (5).

En la paciente pudo evidenciarse macroscópica y microscópicamente hemorragias en diferentes órganos como en hígado, bazo, intestinos, pulmón, ganglio linfático y en la masa de la neoplasia primaria, siendo una de las posibles causas de la anemia normocítica normocrómica, estando de acuerdo con Willard y Tvedten, 2004, Latimer *et al*, 2003 quienes referencian a la anemia normocítica normocrómica usualmente no regenerativa, como una anemia debida a hemorragia o hemolisis de comienzo reciente (ej., 1 a 2 días) como una respuesta regenerativa de la médula. Otra de las posibles causas de la anemia es por la HSM cuyas características son la eritrofagocitosis realizada por macrófagos malignos o histiocitos (21), que producen pancitopenia en la sangre; evidenciándose la pancitopenia con linfopenia, monocitopenia, eosinopenia y una trombocitopenia. Lo mismo que la anemia es secundaria el daño hepático crónico por la extensa metástasis de la HSM a todos los lóbulos hepáticos (20), la insuficiencia renal crónica por el piómetra (21), una enfermedad inflamatoria crónica, que hace que se desarrolle una anemia tipo arregenerativa leve (volumen celular aglomerado, 28-35%) (12).

En la paciente se encontraron masas en pulmón, hígado, bazo, ganglio linfático (6, 7, 20) y se diagnosticó una HSM o DHS, enfermedad multisistémica agresiva, caracterizada por la presencia de masas múltiples de tumor en diferentes sistemas orgánicos (1, 20). Las características de las células tumorales son su marcado pleomorfismo, variablemente hipercromáticas con nucléolo, con presencia de grandes células mononucleares y células multinucleadas redondas a poligonales y también células con forma fusiforme de origen sarcomatoso, que semejan fibroblastos (1, 15, 21).

Se reporta para HSM que el sitio más común de metástasis es el pulmón principalmente (19). En la paciente se encontraron múltiples nódulos dentro del parénquima pulmonar de células histiocíticas atípicas, en los alvéolos y en la transición bronquiolo alveolar, estas células están dispuestas alrededor de un lumen central; por las características que presentan estas células histiocíticas de pleomorfismo celular, citoplasma basofílico y la presencia de células gigantes podrían ser confundidos con el carcinoma de células grandes o carcinoma de células gigantes.

Meuten (14), reporta que dos casos de perros fueron diagnosticados de esta forma, siendo casos de histiocitosis maligna. Las lesiones pulmonares pueden ser confundidas con carcinoma de células grandes anaplásicas, de células gigantes, el cual coloreara positivamente para citoqueratina y una variedad de enfermedades granulomatosas. Ni las células atípicas ni las células gigantes son una característica de la histiocitosis reactiva o histiocitosis sistémica (14, 17). Por lo cual es necesario en el caso donde las células gigantes sean prominentes; usar coloraciones citoquímicas especiales (immunohistoquímica), en este caso las lisozimas y el alpha-1-antitripsina que son marcadores enzimáticos, porque su presencia identifica células inmunofenotípicamente como los fagocitos mononucleares (14, 17). El CD18 también ha sido útil, mientras que los linfocitos y los macrófagos expresan este antígeno, las células histiocíticas lo expresan en mayor magnitud (16). El sarcoma histiocítico diseminado es positivo para CD 18, negativo para CD3, CD79a, CD20, CD11d, MUM1 (15).

### Conclusiones

La histiocitosis sistémica maligna o sarcoma histiocítico diseminado no es una neoplasia común y aunque se reporta la predisposición genética de algunas razas por presentarla como el Bernese de la Montana, Rottweilers y los Retrievers otras razas también pueden presentarla como la paciente del reporte de caso cuya raza no era definida.

Aunque la literatura en su gran mayoría informa en el DHS el compromiso de la piel, subcutis y tejidos blandos asociados de las extremidades junto con presentación multicéntricas en otros órganos, en este reporte de caso pudo evidenciarse que no hubo compromiso de la piel ni de sus estructuras adyacentes lo que nos permite de alguna forma diferenciarlo macroscópicamente de las otros desórdenes proliferativos histiocíticos como histiocitosis cutánea, histiocitoma cutáneo y sarcoma histiocítico localizado.

Para total certeza en el diagnóstico de una HSM o de cualquier otro desorden histiocítico proliferativo es necesario además de realizar el diagnóstico por histopatología el uso de otras técnicas diagnósticas

como son la inmunohistoquímica la cual permite dar un diagnóstico final con un 99% de confiabilidad.

El piómetra que presentó la paciente del reporte de caso, los cambios que fueron observados histológicamente en el endometrio y miometrio varían con la causa bacteriana y el tiempo siendo así en etapas tempranas la presencia de un exudado purulento rico en polimorfonucleares y en etapas tardías un infiltrado de células linfocitarias, plasmáticas e histiocitarias comprometiendo no sólo el endometrio, sino también el miometrio como ocurrió en la paciente.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Clínica Veterinaria, al Laboratorio Clínico de la Universidad de los Llanos y al laboratorio de Histopatología de la Universidad de los Llanos, a la señorita Andrea Hernández histotecnóloga del Laboratorio de Histopatología de la Universidad de los Llanos y a los estudiantes de noveno semestre de Medicina Veterinaria y Zootecnia del primer ciclo de 2007 de la Universidad de los Llanos: Diego A. Vanegas T, Jenny A. Díaz Q, Wilmar A. Galindo R, Sergio A. Gallego P.

### Referencias

- Affolter VK y Moore PF. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol* 2002; 39:74-83.
- Banks WJ. *Histología veterinaria aplicada*. 2nd ed. México: Editorial Manual moderno; 1996.
- Barberá JF. Histiocitosis. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica*. 2005; 159-165.
- 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
- Carlyle T, Duncan R, King N. *Veterinary Pathology*. 6a ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
- Cotran R, Kumar D, Robbins S. *Pathologic basis of disease*. 5 ed. W.B Saunders company; 1994.
- Cowell R. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice Cytology part II*. Ed. Saunders company; January 2003; 33,1: 28,
- Ettinger S, Feldman E. *Text book of Veterinary internal medicine*. Philadelphia: Saunders 1999.
- Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. *Síndromes hemofagocíticos*. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.
- 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.
- Kiran MM, Karaman M, Hatipoglu F, Koc Y. Malignant fibrous histiocytoma in a dog: a case report. *Vet. Med. – Czech* 2005 ;50: 553–557.
- Latimer K, Mahaffey E, Prasse K. *Veterinary Laboratory medicine*. 4 ed. A Blackwell Publishing company; 2003.
- Megavín D, Carlton W, Zachary J. Thomson's. *Special Veterinary Pathology*. 3ª Ed. USA: Mosby, Inc. An Affiliate of Elsevier; 2001.
- Meuten DJ. *Tumors in domestic Animals*, 4 Ed Iowa: Iowa State. 2002; 90: 233-237.
- 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 Bogotá D. C., 13 al 15 de agosto de 2008.
- Morris J, Meines 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.
- Olsen K. Malignant histiocytosis in a cat. *Cornell University college of Vet Med*. 2003.
- 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.
- Tillaart M. Malignant histiocytosis in dogs. *Shelley's Histo Homepage*. 2006.
- 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.
- Willard M, Tvedten H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4 ed. Saunders. Elsevier. 2004.