



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SARCOMA HISTIOCÍTICO: UN RETO DIAGNÓSTICO,
REPORTE DE CASO.

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA BUCAL

P R E S E N T A:

JULISSA BRILLITH HERNÁNDEZ FLORES

TUTOR: Dra. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

ASESOR: Dra. ANA MARÍA CANO VALDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE:

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	2
REPORTE DE CASO	4
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	20
AGRADECIMIENTOS	20
REFERENCIAS	21

SARCOMA HISTIOCÍTICO: UN RETO DIAGNÓSTICO, REPORTE DE CASO.

Julissa Brillith Hernández Flores*, Elba Rosa Leyva Huerta §, Ana María Cano Valdez **

RESUMEN

El Sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia rara, representa <1% de las neoplasias hematopoyéticas. Está constituida por células con características morfológicas e inmunofenotipo de histiocitos maduros. La mayoría de los casos se desarrollan en sitios extraganglionares, la presentación en cavidad oral y tracto sinonasal es extremadamente inusual, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de SH del paladar en una mujer de 51 años, enfatizando las entidades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Sarcoma histiocítico; Diagnóstico diferencial; Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare neoplasm, representing <1% of hematopoietic neoplasms. It is made up of cells with morphological characteristics and immunophenotype of mature histiocytes. Most cases occur in extranodal sites, but presentation in the oral cavity and sinonasal tract is extremely unusual, making differential diagnosis extensive.

The objective of this work is to present a case of SH of the palate in a 51-year-old woman, emphasizing the entities that should be included in the differential diagnosis.

Keywords: Histiocytic sarcoma; Differential diagnosis; Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El SH es una neoplasia hematopoyética constituida por células con características morfológicas e inmunofenotipo de histiocitos maduros, es muy rara y representa <1% de estas neoplasias, se considera como una de las neoplasias histiocíticas más agresivas con muy pocos casos reportados en la literatura^{1, 2}. Su etiología es desconocida, con un probable origen mieloide; un subconjunto de estas neoplasias pueden surgir a través de la evolución clonal de neoplasias hematológicas preexistentes² como neoplasias de células B maduras, tumores de células germinales mediastinales, síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda linfoblástica³. Se presentan en un amplio rango de edad, desde la infancia hasta la vejez; en distribución bimodal con dos picos; de 0 a 29 años y de 50 a 69⁴, con una

*Alumno de la especialidad de Patología Bucal, FO UNAM.

§ Directora de la facultad de Odontología, UNAM.

** Adscrita del servicio de Anatomía Patológica, INCan.

media de edad de 52 años⁵. Algunos estudios, mencionan que es más frecuente en hombres¹.

El SH se presenta comúnmente como una masa solitaria indolora en un sitio extranodal (tracto gastrointestinal, tejido blando, piel, bazo o hígado)⁶; menos frecuentemente, su presentación clínica consiste en lesiones múltiples (“histiocitosis maligna”) o linfadenopatía^{1,6}. Síntomas sistémicos, como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos son relativamente comunes^{5,6}. Las manifestaciones cutáneas pueden variar desde erupción de apariencia benigna hasta lesiones solitarias o innumerables tumores en el tronco y las extremidades¹. En el hueso se pueden encontrar lesiones líticas⁷.

Esta neoplasia ha recibido numerosos términos a lo largo del tiempo (*Tabla 1*). Es probable que esta variedad de nombres se deba a que los diagnósticos se realizaban únicamente con hematoxilina y eosina, por lo que el fenotipo no estaba bien definido⁵.

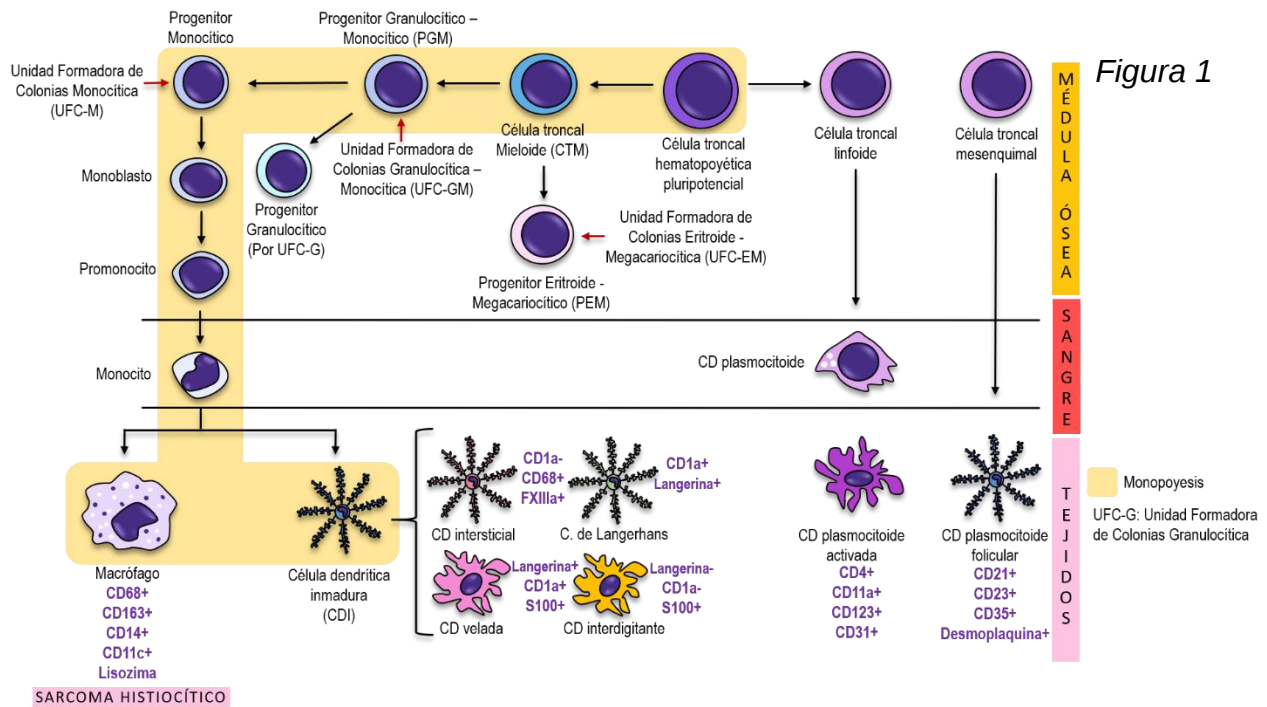
Tabla 1. Terminología utilizada en esta neoplasia

Nombre	Autor (es)	Año y / o Lugar
<i>Reticulosarcoma / Sarcoma de células reticulares</i>	Roulet y Oberling	---
<i>Reticulosis medular histiocitaria / Histiocitosis maligna</i>	Scott y Robb Smith	1975 – Francia
<i>Linfoma histiocítico verdadero</i>	Henry Rappaport	1966 – Instituto de las Fuerzas Armadas, Washington, DC. USA
<i>Sarcoma Histiocítico</i>	Georges Mathé y col.	1970 – Instituto Gustave-Roussy, Paris.

Se considera que la célula de origen del SH es el macrófago (histiocito) debido a que esta neoplasia expresa características morfológicas e inmunofenotípicas de estas células⁵. Los histiocitos/macrófagos se originan de los monocitos procedentes de la médula ósea, durante el proceso conocido como monopoiesis^{5, 8}. (*Figura 1*). La monopoiesis es estimulada por diversos factores de crecimiento^{5, 8 y 9}. (*Tabla 2*).

Tabla 2. Factores de crecimiento involucrados en la monopoiesis

UFC-GM	Unidad Formadora de Colonias Granulocíticas-Monocíticas
UFC-M	Unidad formadora de Colonias Monocíticas
MONOCITOPOYETINA	Monocitopoyetina
IL-3	Interleucina 3



REPORTE DE CASO

Mujer de 51 años, fue recibida en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) con antecedente de diabetes mellitus controlada, la cual refiere que hace aproximadamente diez meses presentó dolor y aumento de volumen en región cervical, sin observar mejoría a la administración de analgésicos, siete meses después notó una lesión en paladar duro con crecimiento progresivo y ulceración, por lo que acudió con médico particular donde se realizó biopsia incisional de la lesión del cuello emitiéndose el diagnóstico de carcinoma de células claras, motivo por el cual fue remitida a este instituto (INCan). La exploración física reveló una lesión irregular con superficie multinodular de 4cm de eje mayor localizada en el paladar duro y blando. La lesión mostraba áreas eritematosas y úlcera con fondo necrótico, así como una solución de continuidad con comunicación a la cavidad nasal (*Figura 2*). Presentaba linfadenopatía cervical bilateral, niveles II y III. (*Figura 3*) No fue posible realizar nasoendoscopia debido a la extensión de la neoplasia al

septum nasal. Se realizó tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodeoxiglucosa, encontrando evidencia de actividad tumoral hipermetabólica en la cavidad oral, subsitio paladar duro con extensión a paladar blando, seno esfenoidal y hueso etmoides, así como adenopatías cervicales bilaterales niveles IV, IIA, IIB y adenopatía parotídea derecha. Los hallazgos sugirieron tumor primario de cavidad oral. Se realizó biopsia incisional de la lesión en paladar y se envió la muestra para estudio histopatológico, donde se emitió el diagnóstico de SH. La paciente se sometió en esta misma institución a maxilectomía bilateral, turbinectomía izquierda, disección radical clásica derecha de cuello y disección selectiva izquierda de cuello, niveles II – IV, cursando el postoperatorio inmediato sin contratiempos. En las consultas de seguimiento se detectó actividad tumoral en región cervical izquierda, por lo que fue enviada a la Unidad Funcional de Hematología para tratamiento con Quimioterapia (CHOEP) en el INCa. A diez meses de seguimiento, se encuentra con enfermedad ganglionar cervical.

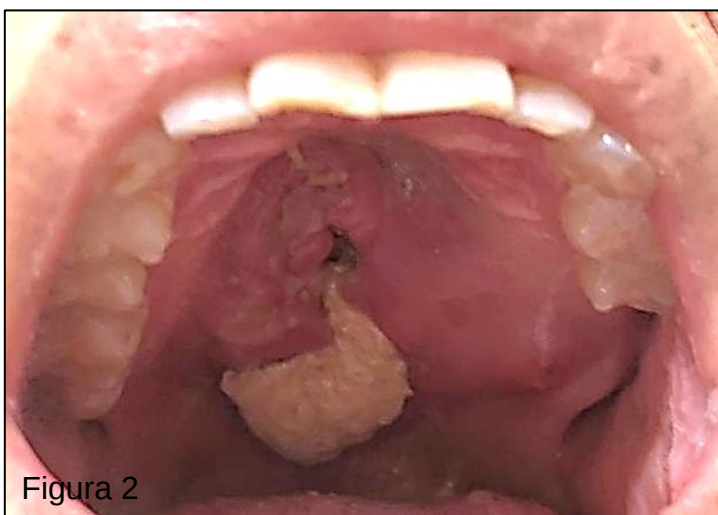


Figura 2. Clínica intraoral. Aumento de volumen localizado en paladar duro y blando, de forma irregular, que midió 4cm, con superficie multinodular, eritematosa. Se observa ulcera amplia con zonas de necrosis y solución de continuidad con comunicación a cavidad nasal.



Figura 3. Clínica cervical. Linfadenopatía cervical bilateral en niveles II y III; conglomerado ganglionar derecho de 4cm e izquierdo de 5cm, ambos desplazables.

La pieza quirúrgica consistió en producto de maxilectomía bilateral, turbinectomía y disecciones ganglionares de cuello. El espécimen de maxilectomía midió en su totalidad 8.5 x 8.2 x 5.1cm, estaba constituido por ambos huesos maxilares superiores sin proceso frontal, así como huesos palatinos. Por su cara superior se identificó una neoplasia que ocupaba ambas fosas nasales e infiltraba el seno maxilar izquierdo, perforando también el septo nasal y piso de las fosas nasales. La neoplasia era multinodular, con superficie de aspecto papilomatoso, color café claro con zonas café oscuro y de consistencia blanda. Por la cara inferior de la pieza se identificó una zona de perforación palatina de forma irregular cerca del rafe medio, la cual comunicaba con la cavidad nasal y medía 3.5 x 1cm en sus ejes mayores. Se realizaron cortes coronales seriados y se incluyeron cortes representativos para su estudio histológico (*Figura 4–5*).

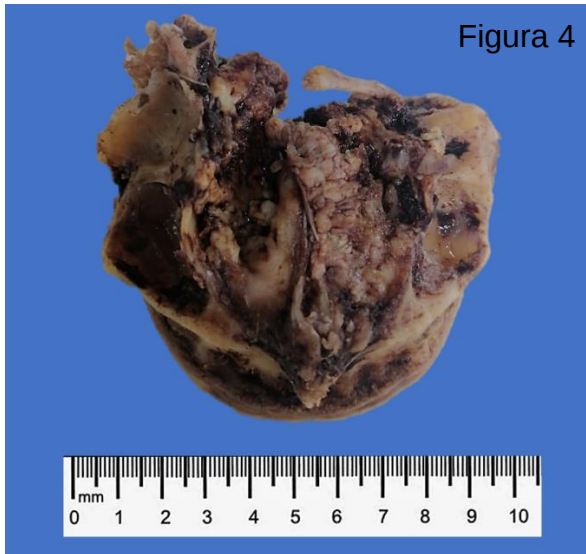


Figura 4. *Macroscopía.* Maxilar cara superior. Se identifica una neoplasia que ocupa ambas fosas nasales e infiltra el seno maxilar izquierdo, perforando también el septo nasal y piso de las fosas nasales. La neoplasia es multinodular, de superficie papilar, color café claro con zonas café oscuro.

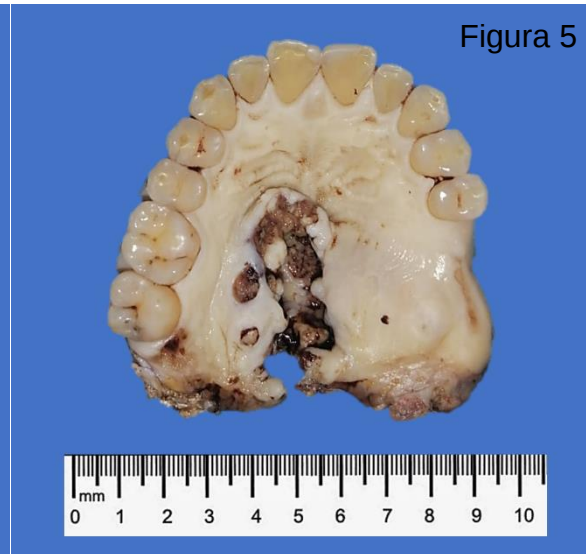


Figura 5. *Macroscopía.* Maxilar cara inferior/palatina. Se identifica perforación que mide 3.5 x 1cm, cerca del rafe medio palatino. Es de bordes irregulares, con presencia de neoplasia en su fondo.

En los cortes histológicos teñidos con H&E, se observó una proliferación difusa de células grandes redondas u ovals con citoplasma eosinófilo amplio, y poco cohesivas. (*Figuras 6 – 9*). Ocasionalmente se observaron vacuolas citoplasmáticas y hemofagocitosis. Los núcleos eran grandes, con marcado pleomorfismo, algunos de localización excéntrica. La cromatina era de aspecto vesicular con nucléolos

prominentes, numerosas mitosis atípicas, invasión al espacio perineural y extensas áreas de necrosis; se observó la formación de microabscesos, abundantes leucocitos polimorfonucleares y células plasmáticas así como eritrocitos extravasados (*Figuras 10–13*), con márgenes quirúrgicos libres de neoplasia. Se identificaron dos conglomerados ganglionares y 5 / 8 ganglios linfáticos involucrados por la misma neoplasia en las disecciones ganglionares derecha e izquierda. Se utilizó un panel de inmunohistoquímica, encontrando positividad difusa para CD-45, CD-68 y CD-163. La neoplasia expresó en forma focal Proteína S-100, por lo que se emitió el diagnóstico de SH.

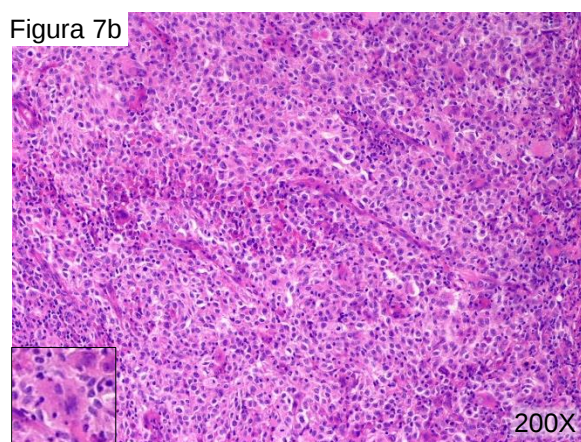
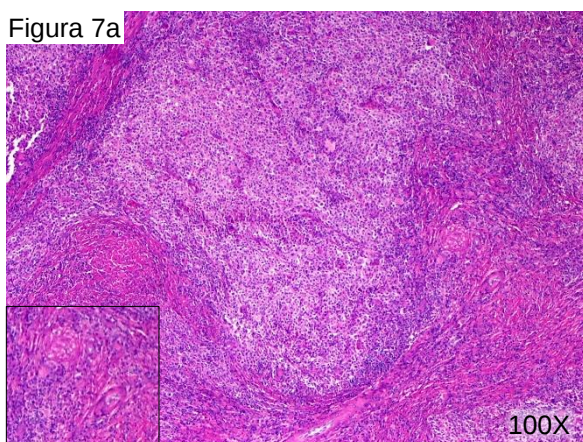
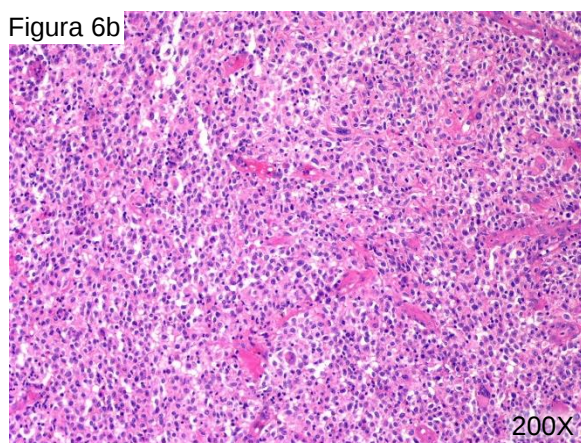
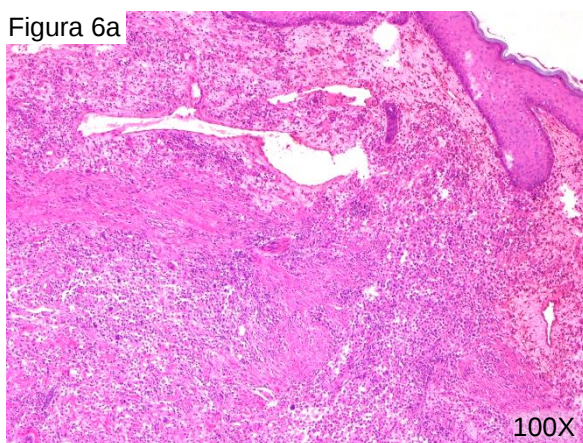


Figura 6a. H&E/100X: Proliferación difusa e infiltrativa de células neoplásicas. Se observa el epitelio de revestimiento. **Figura 6b.** H&E/200X: Células grandes pleomórficas y discohesivas. Numerosos vasos sanguíneos.

Figura 7a. H&E/100X: Nidos de células neoplásicas. Zonas de fibrosis. **Recuadro:** Angio y Neuroinvasión. **Figura 7b.** H&E/200X: Numerosas mitosis, células en apoptosis, linfocitos de pequeño tamaño. **Recuadro:** Hemofagocitosis.

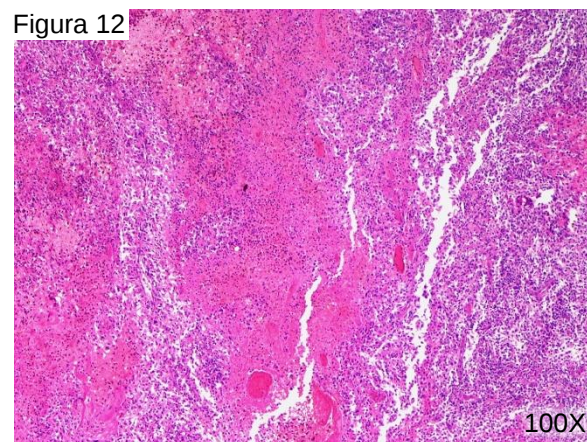
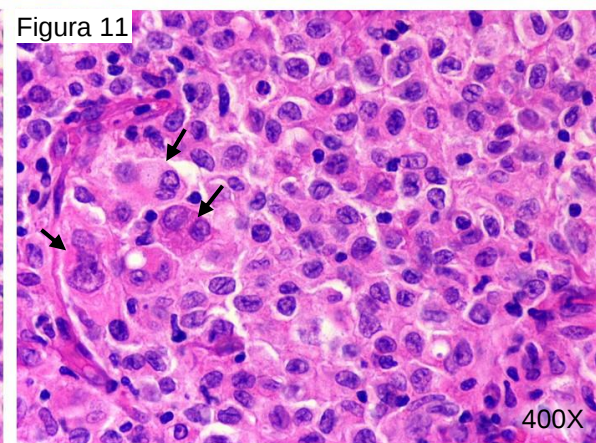
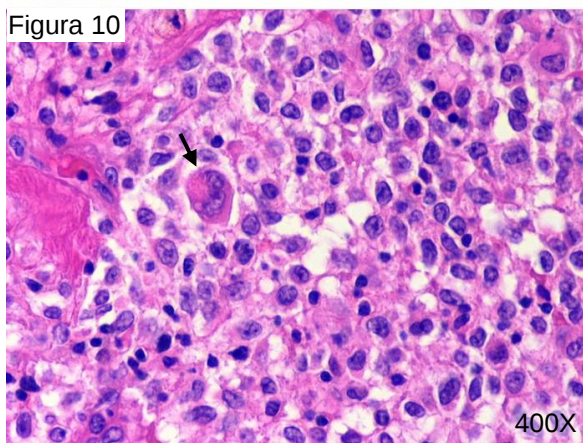
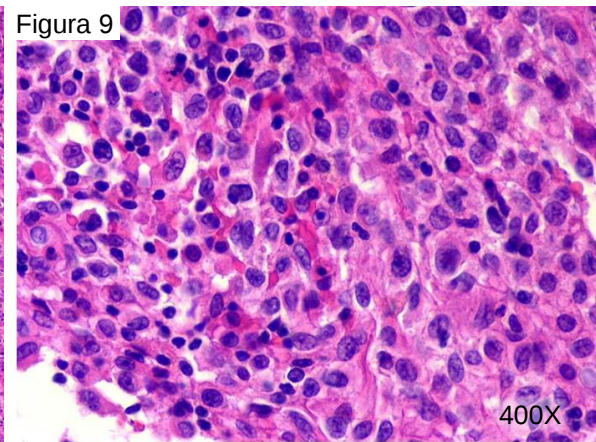
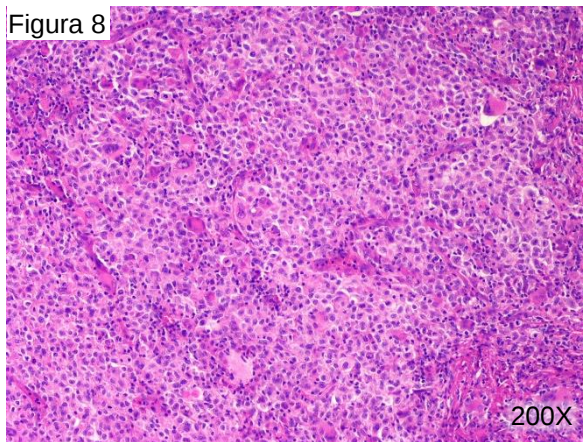


Figura 8. H&E/200X: Pleomorfismo celular y nuclear severo.

Figura 9. H&E/400X: Células grandes con abundante citoplasma eosinófilo, algunas con vacuolas finas. Núcleos grandes e irregulares, algunos excéntricos con cromatina vesicular y nucleolos prominentes.

Figura 10 y 11. H&E/400X: Células bi y multinucleadas (señaladas con flechas). Se observan células reactivas asociadas.

Figura 12. H&E/100X: Áreas extensas de necrosis y eritrocitos extravasados.

DISCUSIÓN

El SH es una neoplasia muy rara, su ubicación en los maxilares es aún más excepcional. En la literatura consultada, únicamente encontramos dos casos reportados; uno en el maxilar y la mandíbula en una niña de 2 años de edad⁷ y el otro en el paladar en un hombre de 72 años⁸, así como tres casos en cavidad nasal en tres hombres de 58, 16 y 3 años de edad respectivamente (*Tablas 3, 4 y 5*)^{4,17}.

El primer caso reportado en la literatura corresponde a un varón de 72 años, descrito en un estudio de cinco casos, como enfermedad extranodal localizada en el paladar. Clínicamente consistió en un nódulo ulcerado de 2cm de diámetro. El reporte histopatológico describe la presencia de células neoplásicas grandes y poligonales, con citoplasma eosinófilo de moderado a abundante, núcleos redondos a irregulares con cromatina vesicular y uno a varios nucléolos prominentes, con abundante hemofagocitosis, en un patrón de crecimiento difuso, con márgenes infiltrantes y destrucción focal de los tejidos normales circundantes. Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para CD45RB, CD163, CD68, Proteína S100 y Fascina, con positividad débil para Lisozima y focal para Factor XIIIa. Permaneció libre de enfermedad después del tratamiento quirúrgico y 17 años después de su diagnóstico inicial falleció por causas no relacionadas a la enfermedad⁸.

El segundo caso corresponde a una niña de dos años de edad que presentó múltiples lesiones mandibulares y maxilares, así como linfadenopatía cervical y fiebre, sin antecedentes relevantes. A la exploración oral reportan una masa de consistencia suave y color púrpura que sangraba con facilidad a la palpación localizada en zona alveolar superior izquierda. En la tomografía computada se observaron lesiones mandibulares múltiples y una masa en el seno maxilar derecho que medía 3.6 cm de eje mayor, que se extendía al piso de la órbita y destruía el techo del seno maxilar izquierdo; en el diagnóstico diferencial se consideraron: neoplasia hematológica e Histiocitosis de células de Langerhans. Histológicamente, se observaron células epitelioides con abundante citoplasma eosinófilo, nucléolos prominentes, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, marcada atipia citológica y numerosas mitosis. Los estudios de inmunohistoquímica resultaron positivos para CD4, CD163, CD56, CD31, CD43 y CD68, positividad focal para Proteína S-100 y negatividad para Mieloperoxidasa, marcadores de células B, células T y células de Langerhans. La paciente recibió quimioterapia (QT) con Citarabina, Daunorrubicina, Etopósido (ADE, dos ciclos) y dos ciclos más de QT con dosis altas de Citarabina, lo que condujo a una mejoría significativa. El seguimiento a tres meses mostró disminución en el tamaño y extensión de las lesiones maxilares y mandibulares, así como disminución en tamaño y número de los ganglios linfáticos del cuello⁷.

En nuestro caso, la paciente se presentó con enfermedad avanzada, con compromiso del tracto sinonasal y ganglios linfáticos cervicales. Morfológicamente el tumor fue muy similar a los casos previamente reportados; presentando características de una neoplasia maligna de alto grado, con marcado pleomorfismo,

mitosis atípicas y necrosis. Los estudios de inmunohistoquímica demostraron un fenotipo de célula histiocítica. Después del tratamiento quirúrgico presentó progresión de la enfermedad, desarrollando nuevamente actividad tumoral en el tejido linfóide del cuello. Actualmente ha recibido tres ciclos de quimioterapia con respuesta parcial (Tablas 3, 4 y 5).

Tabla 3. Comparación clínica de casos reportados de SH en maxilares

	Caso 1	Caso 2	Presente caso
Edad y sexo	Hombre – 72 años	Niña – 2 años	Mujer – 51 años
Localización	Paladar	Maxilar y Mandíbula	Paladar
Presentación	Nódulo ulcerado de (2cm. de diámetro).	Aum. vol., consistencia suave, color púrpura, sangra con facilidad, zona alveolar sup. izq.	Aum. vol. (4x3cm) Spf. multinodular, eritematosa y ulcerado c/comunicación a CN.
Tomografía	No especificada.	Lesiones múltiples mandibulares y masa en SMD. (3.6x2.6cm) c/ extensión y destrucción a SMI y PO.	Lesión c/ extensión a paladar blando, seno esfenoidal y hueso etmoides.
Otras manifestaciones	No especificadas.	LC y fiebre.	LC bilateral y parotídea.
Tratamiento	Cirugía	Quimioterapia	Cirugía / QT
Seguimiento	Falleció por causas relacionadas 17 años después.	Seguimiento a 3 meses tras tx: disminución de tamaño y extensión de lesiones y GL.	Viva con enfermedad (AT en ganglios cervicales)

Aum. Vol. = Aumento de volumen. **Sup.** = Superior. **Izq** = Izquierdo. **Spf.** = Superficie. **CN** = Cavidad nasal. **SMD** = Seno maxilar derecho. **SMI** = Seno maxilar izquierdo. **PO** = Piso de orbita. **LC** = Linfadenopatía cervical. **Tx.** = Tratamiento. **GL** = Ganglios linfáticos. **AT** = Actividad tumoral.

Tabla 4. Comparación morfológica/IHQ de casos reportados de SH en maxilares.

	Caso 1	Caso 2	Presente Caso
Morfología	Células grandes y poligonales.	Células grandes y poligonales.	Células grandes, redondas/poligonales
Citoplasma	Eosinófilo moderado-abundante.	Eosinófilo abundante.	Eosinófilo abundante c/vacuolas pequeñas
Núcleos	Redondos-irregulares.	Alta relación N-C	Redondos, grandes, algunos excéntricos.
Nucléolos	Uno o varios prominentes	Prominentes	Prominentes
Cromatina	Vesicular	S/E	Vesicular
Pleomorfismo	S/E	Marcado	Marcado
Mitosis	S/E	Numerosas	Aberrantes
Hemofagocitosis	Presente	Ausente	Presente
Otros	Patrón de crecimiento difuso	---	IEP Necrosis
IHQ	P: CD45, CD163, CD68, S100 y Fascina	CD4, CD163, CD56, CD31, CD43 y CD68	CD45, CD68 y CD163
	PD: Lisozima		
	PF: Factor XIIIa	S100	S100

IHQ = Inmunohistoquímica. **S/E** = Sin especificar. **IEP** = Invasión del espacio perineural. **P** = Positivo. **PD** = Positividad débil/difusa. **PF** = Positividad focal.

Tabla 5. Resumen de características clínico-histopatológicas de casos reportados de SH en maxilares.

Caso	Edad /Sexo	Localización	Presentación	Tamaño (cm)	Extensión	Tratamiento	Seguimiento	Pleomorfismo	Hemofagocitosis	IHQ
1	72 / H	Paladar	Nódulo ulcerado	2	Localizado al paladar	Cirugía	MCE 17a	Severo	Presente	CD45 (+) CD163 (+) CD68 (+) PS100 (+) Fascina (+) Lisozima (+/-) Factor XIIIa (+/-)
2	2 / M	Maxilar y mandíbula	Nódulo sangrante en región alveolar superior izquierda	3.6	Múltiples lesiones mandibulares, seno maxilar derecho e izquierdo y piso de órbita	QT	VCE 3m (progresión)	Severo	Ausente	CD4 (+) CD163 (+) CD56 (+) CD31 (+) CD43 (+) CD68 (+) PS100 (+/-) CD1a (-) Langerina (-)
3	51 / M	Paladar	Lesión multinodular ulcerada	4	Cavidad nasal, seno maxilar izquierdo, ganglios linfáticos cervicales	Cirugía + QT	VCE 5m (Linfadenopatía cervical)	Severo	Presente	CD45 (+) CD68 (+) CD163 (+) PS100 (+/-)

H = Hombre. **M** = Mujer. **cm** = centímetros. **QT** = Quimioterapia. **MCE** = Muerto con enfermedad. **VCE** = Vivo con enfermedad. **a** = años. **m** = meses. **IHQ** = Inmunohistoquímica.

El diagnóstico del SH es por exclusión y requiere la utilización de marcadores histiocíticos (Tabla 6) con la exclusión de tumores de otros linajes mediante inmunohistoquímica negativa para células de Langerhans (CD1a, Langerina), células dendríticas foliculares (CD21, CD23, Clusterina), Células B y T (CD20, PAX5, CD3) células de linaje mieloide (CD13, MPO), epitelial (CK, EMA), marcadores melanocíticos (SOX10, HMB-45, MART-1) y vasculares (ERG) ^{11, 12 y 13}.

Tabla 6. Marcadores histiocíticos usados en el diagnóstico de SH

<i>*Debe expresar uno o más marcadores histiocíticos*</i>		
Antígeno/Anticuerpo	Expresión	Descripción
CD163	Citoplasmática y membranosa	Glucoproteína de la super familia de receptores de cisteína, altamente específica para células de linaje monocito/macrófago. Anticuerpo de elección para diagnóstico de SH.
CD68/ clones KP-1 y PGM-1	Citoplasmática y membranosa granular	Glicoproteína localizada en la membrana de los macrófagos. Su función es la captación de lipoproteínas de baja densidad.
CD14	Citoplasmática granular difusa	Excelente marcador de monocitos/macrófagos. Se expresa primordialmente en macrófagos y débilmente en neutrófilos y algunas células dendríticas.
Lisozima/Muramidasa	Citoplasmática granular c/accentuación en región de Golgi (punto paranuclear)	Enzima que provoca que las células fagocíticas puedan absorber más fácilmente las bacterias. Ataca a los peptidoglicanos. Se encuentra en glándulas salivales.
Otros marcadores histiocíticos que pueden usarse:		
<i>HAM56, α-1-antitripsina, α-1-antiquimiotripsina, PU.1 (factor de transcripción, marcador para linaje de macrófagos, puede ser útil para visualizar y confirmar inmunoreactividad nuclear en células neoplásicas inmersas en extensa inflamación de fondo). ¹⁷</i>		
Otros marcadores que pueden expresarse en el SH:		
<i>Fascina, CD4, CD45, CD45RO, CD38, CD15, CD31, HLA-DR (Antígeno leucocitario humano -isotipo DR) y factor XIIIa.</i>		

Por ello, el diagnóstico diferencial del SH es muy importante y deben incluirse neoplasias principalmente conformadas por células grandes, epitelioides o pleomórficas o con abundante citoplasma eosinófilo^{1,5 y 18}, entre ellas: el melanoma, carcinoma, linfomas (linfoma anaplásico de células grandes, linfoma B difuso de células grandes), neoplasias de células dendríticas (sarcoma de células dendríticas foliculares, sarcoma de células dendríticas interdigitantes), neoplasias indiferenciadas (sarcoma pleomorfo indiferenciado) y otras neoplasias hematolinfoides como las derivadas de células de Langerhans^{13,16 y 18}.

Debido a las similitudes morfológicas entre las neoplasias mencionadas en el párrafo anterior, el diagnóstico diferencial es clave, así como los marcadores inmunohistoquímicos específicos para cada tipo de lesión (*Tabla 8*)^{1,5,14-18}. Siempre será necesario realizar la correlación clínica para descartar otras lesiones. (*Tabla 9*)^{1,14-15}.

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) está compuesto por células distintivas con núcleos similares a “embriones” con múltiples nucléolos prominentes. Un grupo de LACG es positivo para ALK (“Kinasa del Linfoma Anaplásico”), que se caracteriza por el reordenamiento del gen ALK y la sobreexpresión de la proteína ALK¹. Tanto los LACG ALK positivos como los ALK negativos pueden confundirse con el SH debido a que comparten características morfológicas. El LACG puede expresar CD68, y a su vez, el SH puede expresar CD4 y CD43, contribuyendo a la confusión diagnóstica¹⁹.

La demostración del reordenamiento del gen receptor de células T (TCR) junto con la expresión de marcadores de células T y la negatividad de CD163 y PU.1 (positivos en el SH), pueden ayudar a diferenciar los linfomas de células T, como LACG y linfomas de células T periféricas “NOS” del SH¹⁸.

Los linfomas difusos de células B grandes de alto grado muestran pleomorfismo marcado de forma variable y pueden confundirse fácilmente con el SH. Sin embargo, la mayoría de estos linfomas son positivos para marcadores de linaje de células B que no se expresan en el SH⁶.

Los carcinomas poco diferenciados, indiferenciados o anaplásicos pueden tener semejanza morfológica con el SH. Sin embargo, la expresión de marcadores epiteliales, incluyendo Citoqueratina y Antígeno de Membrana Epitelial (EMA), favorecería fuertemente el diagnóstico de Carcinoma y excluiría el SH¹⁸.

En el melanoma puede predominar la morfología celular epitelioides a pleomórfica, con la presencia de núcleos con nucléolos prominentes semejantes en el SH. Si bien un subgrupo de SH pueden ser positivos para PS100, son consistentemente negativos para otros marcadores melanocíticos como HMB-45 y SOX10^{5,6}.

El Sarcoma de Células Dendríticas Foliculares se caracteriza por presentar células epitelioides o fusiformes dispuestas en fascículos, remolinos o sincicios. Las células neoplásicas se encuentran mezcladas con linfocitos pequeños de aspecto maduro. Por inmunohistoquímica expresan CD21, CD23 y CD35, los cuales se encuentran ausentes en el SH^{12,20}.

La Histiocitosis de Células de Langerhans y el Sarcoma de Células de Langerhans muestran núcleos irregulares característicos, con hendiduras en “grano de café” e inmunoreactividad para S100, CD1a y Langerina, mientras que sólo un subgrupo de SH puede expresar proteína S100 o CD1a; que cuando están presentes en el SH, su expresión es irregular^{5,12}. Además, el infiltrado eosinofílico severo, no es un

hallazgo característico del SH, mientras que en la Histiocitosis de Células de Langerhans y el Sarcoma de Células de Langerhans, es un punto clave para el diagnóstico¹⁸.

A diferencia del SH, el Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado está conformado en su mayor parte por células fusiformes y en menor frecuencia por células epitelioides o pleomórficas. En el 50% de los casos es positivo para Actina de músculo liso (SMA), denotando un fenotipo parcialmente miofibroblástico, mientras que en el SH este marcador es negativo^{14,15}.

Como se mencionó anteriormente, se ha propuesto que en algunos pacientes el SH surge de la transdiferenciación de neoplasias hematolinfoides preexistentes, debido a que ambos comparten alteraciones moleculares; por lo que se ha sugerido que están relacionados clonalmente (*Tabla 7*)^{18,20–22}.

Tabla 7. Alteraciones moleculares del SH compartidas con enfermedades coexistentes

	Enfermedad coexistente:	Alteración molecular compartida:
Sarcoma Histiocítico	<i>Linfoma folicular</i>	<i>Fusión de la inmunoglobulina H (IgH) – bcl-2</i>
	<i>Linfoma de células del manto</i>	<i>Fusión de ciclina D1-IgH</i>
	<i>Leucemia de células peludas</i>	<i>Mutación de BRAF V600E</i>

Tabla 8. Diagnóstico diferencial del SH. Comparación morfológica e inmunohistoquímica

Diagnóstico:	Morfología	Inmunohistoquímica y Ultraestructura
Sarcoma histiocítico	-Células grandes (>20 µm) y pleomórficas, a veces monomórficas; redondas/ovales o áreas focales ahusadas (sarcomatoides). Citoplasma abundante eosinófilo, c/vacuolas finas. Núcleos grandes, redondos/ovales/irregulares, excéntricos. Cromatina vesicular, atipia variable (leve a marcada) Hemofagocitosis ocasional. -Número variable de c. reactivas, (linfocitos pequeños, c. plasmáticas, histiocitos y eosinófilos), CGM frecuentes.	Positivos: CD68, CD163, CD4, Lisozima, Ki-67 (variable). Positividad usual: CD45, CD45RO, HLA-DR y CD4. Positividad posible (débil y focal): PS100 y CD15. Negativo: -Marcadores específicos de células B o T. -HMB45, EMA y Citoqueratinas. -Células de Langerhans (CD1a, Langerina) -Células dendríticas foliculares (CD21, CD35) -Marcadores de células mieloides (CD13, MPO). Ultraestructura: -Citoplasma abundante con numerosos lisosomas. -No hay gránulos de Birbeck ni uniones intercelulares.
Melanoma	-Células epitelioides / fusiformes / mixtas; Células redondas / ovales pleomórficas, aumento en la relación N-C, núcleos vesiculares / hiper cromáticos, nucléolos eosinófilos prominentes y citoplasma eosinófilo / claro abundante. Seudoinclusiones y moldeamiento nuclear. -Ocasional: Núcleos excéntricos -Patrón común: Organoide / nidos / trabéculas / alveolar / mixto -1 / 3 con pigmentación focal / débil / no pigmentados.	Positivos: Melan-A, HMB45, PS100, Tirosinasa, MiTF (Nuclear) y SOX10 (Nuclear). Ultraestructura: Identificación de melanosomas, premelanosomas estadio II, microtúbulos intracisternales, nucléolos, uniones rudimentarias.
Carcinoma	-Células poligonales, citoplasma eosinófilo, núcleos grandes y redondos, nucléolo prominente, poseen puentes intercelulares y disqueratosis o perlas córneas (en altos grados desaparecen), pleomorfismo nuclear y mitosis atípicas. Patrón común: Nidos y cordones. -Mayor cohesividad de las células. Rara vez hemofagocitosis.	Positivos: Citoqueratinas y EMA Ultraestructura: Identificación de desmosomas, tonofilamentos, complejos de unión.
Sarcoma de Células Dendríticas Foliculares (Tumor de células reticulares dendríticas, tumor de células dendríticas foliculares).	-Células ovales o alargadas dispuestas en fascículos o remolinos, citoplasma moderado eosinófilo, núcleos ovales / alargados, cromatina vesicular/granular, nucléolos aparentes. Células poligonales en sincicios. -Común: pseudoinclusiones, células bi - multinucleadas mezcladas con linfocitos maduros. -Poco común: células epitelioides / claras / oncocíticas / estroma mixoide / espacios quísticos / tabiques fibrovasculares / CGM-tipo osteoclasto.	Positivos: -Marcadores de CDF: CD21, CD35, CD23. -Clusterina, EMA, PS100 y CD68, Serglicina (SRGN) y PD-L1 (proteínas secretadas por CDF). -Ki67: 1 - 25% (media de 13%) Negativos: Citoqueratina, CD1a, Lisozima, Mieloperoxidasa, CD34, CD3, CD79a. Ultraestructura: Núcleos alargados c/invaginaciones, procesos citoplasmáticos alargados, entrelazados, unidos por desmosomas. No gránulos de Birbeck ni numerosos lisosomas.
Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) ALK+ y ALK-	-Células pleomórficas, pequeñas/grandes, pueden tener núcleos grandes c/contorno irregular y confundirse con SH. Varios patrones morfológicos, algunos de ellos: -Patrón común (60%): Células con citoplasma abundante, claro, basófilo / eosinófilo. Puede tener múltiples núcleos y simular células de Reed-	Positivos: Granzima, Perforina, TIA1, CD30, (Golgi y membrana), EMA. Positivos (70% de casos): CD2, CD5 y CD4. Positivos (variable): CD45, CD45RO.

	Sternberg. Cromatina finamente agrupada / dispersa, múltiples nucléolos basófilos pequeños. -Patrón linfohistiocítico (10%): Células mezcladas con numerosos histiocitos reactivos que pueden enmascarar las células malignas. Ocasionalmente eritrofagocitosis en los histiocitos.	Usualmente Negativos: CD3 (marcador de células T más usado) y CD8.
<i>Histiocitosis de Células de Langerhans (antes Histiocitosis X)</i>	-Células grandes redondas / ovales con núcleos contorneados y hendidos (granos de café), nucléolos pequeños. Abundante citoplasma eosinófilo, acompañadas de número variable de eosinófilos. -Casos que muestran marcada atipia (Sarcoma de células de Langerhans) son difíciles de diferenciar del SH.	Positivos: CD1a, Langerina, PS100. Positivo (variable): CD68. Negativos: Lisozima, CD21 y CD35. Ultraestructura: Gránulos de Birbeck (estructuras pentalaminares citoplasmáticas en forma de bastón / raquetas cuya función es inducida por la Langerina)
<i>Linfoma Difuso de Células B grandes</i>	-Existen variantes comunes y raras. Todas ellas pueden mezclarse con gran cantidad de células T o histiocitos. -Variante Anaplásica: Puede confundirse con SH; Células grandes con núcleos pleomórficos que pueden simular células de Hodgkin / Reed Sternberg y semejar al LACG. -Las células pueden mostrar crecimiento sinusoidal y/o cohesivo y simular un carcinoma indiferenciado.	Positivos: Marcadores de células pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5 (puede carecer de uno o más de estos) Usualmente positivos: IgM, IgG e IgA (50-75% de casos) Posible positividad: CD30 (10-20% de casos, sobre todo variante anaplásica) Positividad variable: MYC y bcl2 (depende del umbral para definir positividad, mayoría cuando las células neoplásicas son >50%) Otros: CD5 (5-10%), CD10 (30-50%), bcl6 (60-90%) y MUM1/IRF4 (35-65%)
<i>Sarcoma de Células Dendríticas Interdigitantes</i>	-Células predominantemente fusiformes, pueden ser redondas, con citoplasma eosinófilo abundante. Núcleos ovales / hendidos con nucléolos pequeños / grandes con cromatina vesicular. -El índice mitótico suele ser bajo. -No es frecuente la presencia de necrosis.	Positivos: PS100 (difusa e intensa), Vimentina, Lisozima (débil), CD45 (débil), Ki67: 10 al 20% (media: 11%). Positivo generalmente: Fascina Positividad rara: CD68 (débil y focal) no es causa de alarma. Negativos: -CD1a, Langerina, CD21, CD35, CD23 y CD163. -Marcadores de CDF (CD21, CD23, CD35), MPO, CD34. -Marcadores de células B y T, CD30, EMA y CK. Ultraestructura: Procesos celulares interdigitantes sin uniones bien formadas. Lisosomas dispersos (a veces). No hay gránulos de Birbeck.
<i>Sarcoma pleomorfo indiferenciado ("Histiocitoma Fibroso Maligno")</i>	-Células pleomórficas, ausencia de línea específica de diferenciación. -Células fusiformes, ocasionalmente poligonales con abundante citoplasma eosinófilo, número variable de CGM, infiltrado inflamatorio (linfocitos e histiocitos). -El infiltrado inflamatorio es común y puede rodear y ocultar las c. atípicas grandes.	Positividad (50% de casos): -Actina de músculo liso (focal) -La inmunohistoquímica va enfocada a descartar otras neoplasias malignas como: Leiomiomasarcoma, Carcinoma metastásico, Melanoma, etc.

CDF = Células dendríticas foliculares. **CGM** = Células gigantes multinucleadas. **N-C** = Núcleo – citoplasma

Tabla 9. Comparación clínica del SH con sus diagnósticos diferenciales.

Diferencial:	Epidemiología	Localización	Características clínicas
Sarcoma histiocítico	- Distribución bimodal: dos picos; 0-29 y 50-69 años. - Media de edad: 52 años. - Algunos autores sugieren predominio en hombres	Extranodal: TGI, Tejidos blandos, piel, bazo o hígado.	- Aum. vol. solitario indoloro. Síntomas sistémicos comunes (fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos) - Menos común: Múltiples (histiocitosis maligna) o linfadenopatía. - Piel: Erupción apariencia benigna, lesiones solitarias o tumores en tronco y extremidades. - Hueso: Lesiones líticas.
Melanoma	- Cavidad oral: 4°- 7° década. Sin predilección de género. - TAS: 6°- 8° década. Hombres > Mujeres.	15%-25% C y C (>80% cutáneos). - TAS: 0.5%-3% de todos los melanomas. - Sitio común TAS: Cavidad oral. - Cavidad oral: paladar, alvéolo maxilar y encías. - Sitios menos comunes: mucosa bucal, piso de boca, lengua y labios.	- Cavidad oral: - Aum. vol. pigmentado e indoloro - Crecimiento rápido puede asociarse a dolor. - Ulceración hasta 1/3 de casos. - Tracto sinonasal y nasofaringe: - Obstrucción de vías respiratorias, epistaxis, dolor, úlcera no cicatrizante y disfagia.
Carcinoma oral de células escamosas (COCE)	>90% de tumores malignos de cavidad oral 5° - 7° década - Hombres > Mujeres	Mucosa bucal, lengua, encías y alvéolos, paladar blando y área retromolar	- Úlcera, márgenes elevados e indurados o masas exofíticas nodulares c/ulceración. - Menos común: Desde parche blanco asintomático hasta lesión moteada rojo-blanca asociada con ardor. - Otros: Necrosis y destrucción tisular en lesiones avanzadas. Hemorragia. 30% casos en lengua y piso de boca asociados a dolor. Dolor es común en patrón crecimiento endofítico. En lengua se asocia con disfagia y otalgia.
Sarcoma de Células Dendríticas Foliculares (SCDF)	- Amplio rango de edad - Media de 50 años. - Hombre = Mujer	31% GL (sobre todo cervicales) 58% extraganglionar 10% ganglionar y extraganglionar - Extraganglionar: anillo de Waldeyer (amígdala), TGI, Tejidos blandos, mediastino, retroperitoneo, etc. - Sitios comunes metástasis: GL, pulmones e hígado.	- Lesión masiva indolora, crecimiento lento. - Tumores grandes (media 7 cm) - Mayoría enfermedad localizada al momento de la presentación. - Síntomas sistémicos poco frecuentes. - Rara vez pénfigo paraneoplásico - Enfermedad abdominal: dolor abdominal.
Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) ALK+ y ALK-	3% de linfomas no Hodgkin adultos y 10-20% de linfomas infantiles. 3° década - Hombre-Mujer 1.5: 1	- Involucra sitios ganglionares y extraganglionares. - Extraganglionares: piel, huesos, tejidos blandos, pulmones.	70% presentan enfermedad avanzada (estadio III-IV) - Linfadenopatía periférica y/o abdominal, a menudo con infiltrados extraganglionares y afectación de médula ósea. 75% síntomas B, especialmente fiebre alta.

<i>Histiocitosis de células de Langerhans ("Histiocitosis X")</i>	• Incidencia anual: 5 casos por 1 millón de habitantes. • Infancia. • Hombre - Mujer: 3.7:1 • Casos raros pueden estar asociados con linfoma folicular.	• FS: hueso y tejidos blandos adyacentes (cráneo, fémur, vértebra, huesos pélvicos y costillas) • FM: Hueso y tejidos blandos adyacentes. • EM: piel, huesos, hígado, bazo y médula ósea. • Gónadas y riñón están libres incluso en casos diseminados.	• FS: Niños mayores / adultos. Lesión ósea lítica que erosiona corteza. En otros sitios son lesiones masivas o GL aumentados de tamaño. • FM: Niños pequeños. Lesiones óseas destructivas múltiples, a menudo asociadas con masas adyacentes de tejidos blandos. Frecuentemente afecta cráneo y mandíbula. Diabetes insípida sigue a la afectación craneal. • EM: Lactantes. Fiebre, citopenias, lesiones de piel y huesos, hepatoesplenomegalia.
<i>Linfoma Difuso de Células B grandes</i>	• 25-35% de linfomas no Hodgkin en países desarrollados y un porcentaje más alto en países en desarrollo. • Media: 7° década. • Puede ocurrir en niños y adultos jóvenes. • Ligero predominio masculino.	• 40% en sitios extraganglionares • Sitio extranodal más común: TGI (estómago y región ileocecal) • Otros sitios comunes: hueso, testículos, bazo, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, tiroides, hígado, riñones y glándulas suprarrenales.	• Aum. vol. de crecimiento rápido en sitios ganglionares o extraganglionares únicos o múltiples. • Muchos pacientes son asintomáticos, pero los síntomas B pueden estar presentes.
<i>Sarcoma de Células Dendríticas Interdigitantes (SCDI)</i>	• Raro. Aprox. 100 casos reportados. • Media de edad: 56 años • Hombre > Mujer	• Afectación solitaria de GL es más común. • Se han informado presentaciones extraganglionares en piel y tejidos blandos	• Aum. vol. asintomático. • Se han informado síntomas sistémicos como fatiga, fiebre y sudores nocturnos. • En raras ocasiones: linfadenopatía generalizada, esplenomegalia o hepatomegalia.
<i>Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado ("Histiocitoma fibroso maligno")</i>	• Tejidos blandos (diagnóstico de exclusión) • Adultos • Media de edad: 59 años • Ligera predilección masculina	• Extremidades. • Otros sitios: tronco, abdomen y región de C y C • Rara vez surge en retroperitoneo, hueso y otros órganos	• Aum. vol. palpable, indoloro y crecimiento lento. • Puede mostrar infiltración regional agresiva • Forma cutánea / superficial con mayor frecuencia en piel fotoexpuesta en pacientes de edad avanzada.

TGI = Tracto gastrointestinal. TAS = Tracto aerodigestivo superior. C y C = Cabeza y Cuello. FS = Forma solitaria. FM = Forma multifocal. EM = Enfermedad multisistémica. GL = Ganglios linfáticos.

En relación a su perfil genético, se ha informado que un subgrupo de SH alberga alteraciones en BRAF, incluidas V600E y no V600E.²¹ También se reportaron 3 casos que presentaban mutaciones recurrentes en KMT2D, gen involucrado en la regulación epigenética y comúnmente mutado en los linfomas foliculares^{2,18}. En un estudio de secuenciación de próxima generación en 18 SH se mostraron mutaciones recurrentes en la vía de la MAP quinasa, incluyendo mutaciones activadoras de KRAS, NRAS y MAP2K1, junto con mutaciones en KMT2D y ARID1A^{2,22}.

El SH es una neoplasia agresiva, generalmente con poca respuesta al tratamiento.^{4,6} La mayoría de los pacientes (60-80%) mueren de enfermedad progresiva, lo que refleja el estadio clínico avanzado al momento de su presentación (estadio III / IV) en la mayoría de los pacientes (70%). Sin embargo, los pacientes con enfermedad localizada y tumores primarios pequeños tienen una evolución más favorable a largo plazo¹.

Los conocimientos recientes sobre las alteraciones genéticas recurrentes en la vía de MAP quinasa y los reguladores de la cromatina en la patogénesis del SH plantean la existencia de potenciales blancos terapéuticos, algunos de los cuales están actualmente bajo investigación clínica ya que pueden contribuir a mejorar la evolución y supervivencia de los pacientes con esta enfermedad sumamente agresiva^{2,11 y 18}.

CONCLUSIÓN

El SH es una neoplasia que rara vez afecta cavidad oral y tracto sinonasal, motivo por lo cual es considerada un diagnóstico de exclusión. Su importancia radica en que su curso clínico suele ser muy agresivo, con pobre respuesta al tratamiento, por lo que es sustancial reconocerlo. En el diagnóstico diferencial deben incluirse, entre otros: melanoma, carcinoma, algunos linfomas, neoplasias de células dendríticas, neoplasias indiferenciadas y enfermedades histiocíticas. Su diagnóstico es complejo y se requiere la integración de datos clínicos y uso de estudios auxiliares, como inmunohistoquímica y microscopía electrónica para establecer su correcto diagnóstico.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos aquellos que conforman el Departamento de Patología y Medicina Bucal de la DEPeI FO-UNAM por permitirme ser parte de esta especialidad y brindarme tanto conocimiento; al Servicio de Anatomía Patológica del INCAN por abrirme sus puertas y compartirme este caso, en especial a la Dra. Ana María Cano Valdez; y agradezco a todos aquellos que contribuyeron a mi formación como especialista.

REFERENCIAS

1. Swerdlow, S. H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th. Ed. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2017.
2. Shanmugam, V., Griffin, G. K., Jacobsen, E. D., Fletcher, C. D., Sholl, L. M., & Hornick, J. L. Identification of diverse activating mutations of the RAS-MAPK pathway in histiocytic sarcoma. *Modern Pathology*. 2019;32(6): 830-843.
3. del Arco, C. D., Medina, L. O., & Aceñero, M. J. F. Neoplasias de células histiocitarias y dendríticas: revisión de la literatura. *Rev. Española de Patología*. 2018;51(3):160-169.
4. Faria, F. W., dos Santos, V. M., & da Silva Meira, L. V. Histiocytic Sarcoma of Nasal Cavity: A Case Report. *Acta Medica Iranica*, 2018:726-728.
5. García-Gutiérrez, Mónica; Ortiz-Hidalgo, Carlos. Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales. Utilidad del conocimiento administrativo hospitalario para el trabajador de la salud y en especial para el oncólogo, 2011;10(6):373.
6. Stephanie L. Skala, David R. Lucas and Rajan Dewar. Histiocytic sarcoma: review, discussion of transformation of B-cell lymphoma and differential diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;142(11):1322-1329.
7. Bhalla, V., Khan, N., Jones, M., Kumar, A., Latifaj, B., Colmenero, I., & Nicklaus-Wollenteit, I. A rare case of paediatric histiocytic sarcoma of the maxilla and mandible. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2016;45(6): 20150393.
8. Vos, J., Abbondanzo, S., Barekman, C. et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Mod Pathol*. 2005;18:693–704.
9. Khatib-Massalha, E., Lapid, K., Golan, K., Kollet, O., Gur-Cohen, S., Bitan, M., Lapidot, T. Interactions Between Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and the Bone Marrow. *Hematology*, 2018;145–151.
10. Wickramasinghe, S., Porwit, A., & Erber, W. (2011). Normal bone marrow cells. *Blood and Bone Marrow Pathology*, 2011;19–44.
11. Egan, C., Nicolae, A., Lack, J., Chung, H. J., Skarshaug, S., Pham, T. A., & Pack, S. Genomic profiling of primary histiocytic sarcoma reveals two molecular subgroups. *Haematologica*. 2020;105(4):951-960.
12. Facchetti F, Pileri SA, Lorenzi L, et al. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: what we have learned from studying 67 cases. *Virchows Arch*. 2017;471(4):467-489.
13. Emile JF, Ablan O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytosis and neoplasms of macrophage dendritic cell lineages. *The blood*. 2016;127(22):2672-2681.

14. Cannatella, J., Ganapathi, K., & Horvai, A. (2020). Hematolymphoid Neoplasms Rarely Mimic Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of Soft Tissue. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*.
15. Alpert, J. S., Boland, P., Hameed, M., & Panicek, D. M. Undifferentiated pleomorphic sarcoma: indolent, tail-like recurrence of a high-grade tumor. *Skeletal radiology*. 2018;47(1):141-144.
16. Rekhtman, N., & Bishop, J. A. Quick reference handbook for surgical pathologists. Berlin, Heidelberg: Springer. 2011.
17. 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.
18. Yin P. Hung and Xiaohua Qian. Histiocytic Sarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(5):650-654.
19. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(1):17–25.
20. Griffin GK, Sholl LM, Lindeman NI, Fletcher CD, Hornick JL. Targeted genomic sequencing of follicular dendritic cell sarcoma reveals recurrent alterations in NF-kappaB regulatory genes. *Mod Pathol*. 2016;29(1):67–74.
21. Michonneau D, Kaltenbach S, Derrieux C, et al. BRAF(V600E) mutation in a histiocytic sarcoma arising from hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(35): e117–e121.
22. Shanmugam V, Sholl LM, Fletcher CD, Hornick JL. RAS/MAPK pathway activation defines a common molecular subtype of histiocytic sarcoma. *Mod Pathol*. 2018;31:551.
23. Hornick, Jason L MD, PhD*; Jaffe, Elaine S MD†; Fletcher, Christopher D. M MD, FRCPath* Extranodal Histiocytic Sarcoma, *The American Journal of Surgical Pathology*: September 2004 - Volume 28 - Issue 9 - p 1133-1144 doi: 10.1097/01.pas.0000131541.95394.23

