

Varón de 56 años con síndrome anémico y esplenomegalia

José R. Álamo-Moreno*, Irene López-Oreja, Gerard Frigola, Mónica López-Guerra, Sílvia Beà, Francesca Guijarro, Marta Garrote, Marta Gómez-Hernando, Sandra Castaño, Neus Villamor, Cristina López, Dolors Costa, Marta Aymerich, Dolors Colomer y María Rozman

Sección de Hematopatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Caso presentado en el simposio del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) en el LXVI Congreso Nacional SEHH-XL Congreso Nacional SETH

Caso clínico

Motivo de consulta

Paciente remitido desde otro centro hospitalario para completar su diagnóstico a raíz de un síndrome anémico.

Historia clínica

El paciente es originario de España, pero residía habitualmente en Hong Kong y se encontraba en España de vacaciones. Como antecedentes médicos destacaban síndrome de apnea-hipopnea del sueño, fibrilación auricular en 2018 que fue tratada con ablación cardíaca, fármacos antiarrítmicos y anticoagulación, y obesidad mórbida por la que fue sometido a una cirugía bariátrica en el año 2019. Como antecedentes familiares, padre con cáncer de próstata y enfermedad renal crónica; no había antecedentes familiares de hemopatías.

En junio de 2023 consultó por astenia en un centro hospitalario, donde se le detectó anemia. Recibió soporte transfusional y con las pruebas realizadas no se le ofreció un diagnóstico ni opción terapéutica específica, por lo que se trasladó a un segundo centro, donde se le diagnosticó un síndrome mielodisplásico con exceso de blastos. Por ello fue remitido a nuestro centro para completar el diagnóstico y valorar opciones

de tratamiento. Como sintomatología, en las últimas semanas presentaba astenia, disnea de esfuerzo, pérdida de peso de 4-5 kg y febrícula.

Exploración física

Palidez cutaneomucosa, obesidad moderada, esplenomegalia de dos traveses de dedo y pequeñas adenopatías submandibulares de 1 cm. Sin lesiones cutáneas ni alteraciones en la exploración neurológica.

Pruebas complementarias

El hemograma mostró una anemia normocítica y una moderada trombocitopenia: leucocitos $7,2 \times 10^9/l$ (fórmula leucocitaria manual: 1% mielocitos, 67% segmentados, 24% linfocitos, 8% monocitos, 7 eritroblastos/100 leucocitos), hemoglobina 70 g/l, volumen corpuscular medio (VCM) 98,4 fl, reticulocitos $117,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $79 \times 10^9/l$. En la bioquímica se objetivó un incremento de la bilirrubina total (3,8 mg/dl), sin otras alteraciones destacables. El estudio de Coombs directo fue negativo, así como las serologías para los virus de las hepatitis B y C y para el virus de la inmunodeficiencia humana, y el estudio de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares y factor reumatoide). En el estudio hormonal se evidenciaron alteraciones compatibles con hipopituitarismo con afectación del eje tirotrópico,

*Correspondencia:

José R. Álamo-Moreno
E-mail: alamo@clinic.cat

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000035

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):98-105
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

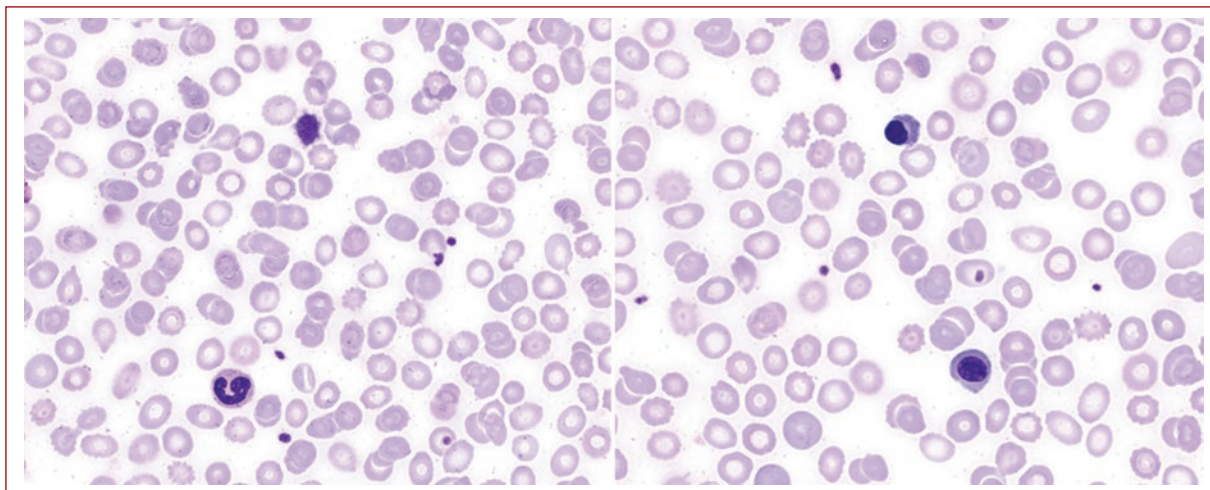


Figura 1. Sangre periférica, tinción de May-Grünwald Giemsa (×50). Serie roja con moderada anisopoikilocitos (equinocitos, algún dacriocito y dianocito) y presencia de eritroblastos circulantes. Anisotrombocitosis con algunas plaquetas grandes.

gonadotropo y somatotropo; el eje corticotropo no mostró alteraciones: TSH 2,3 mUI/l, T4 0,77 ng/dl (VN: 0,80-2,00), T3 0,28 mg/dl (VN: 0,7-1,9), hormona del crecimiento 0,6 ng/dl (VN: 1-3,3) y testosterona libre 0,97 ng/dl (VN: 4,7-13,6). Los niveles de eritropoyetina sérica fueron de 143 U/l (VN: 4-20 U/l).

En el frotis de sangre periférica se observaron una discreta mielemia (1%), eritroblastos circulantes y anisopoikilocitosis con presencia de equinocitos, algún dacriocito y dianocito, y policromasia. También se observó anisotrombocitosis con algunas plaquetas de tamaño aumentado (Fig. 1).

El aspirado medular era hiper celular, con disminución de la grasa. Los megacariocitos se encontraban conservados en cantidad, observándose alguno de tamaño grande y núcleo hipersegmentado. La serie eritroide estaba aumentada y mostraba dismorfia del 78% (mayoritariamente cromatinas megaloblásticas y en menor medida algunos núcleos picnóticos, núcleos de contorno irregular y alguna mitosis anómala). La serie granulocítica estaba en cantidad adecuada y no mostraba cambios displásicos significativos. La relación mieloeritroide era alrededor de la unidad y los blastos representaban el 3% de la celularidad medular. De manera llamativa, en uno de los frotis se observó un agregado de 10-20 células de hábito morfológico histiocítico, por lo que se examinaron exhaustivamente el resto de las áreas y se encontraron escasas células similares sueltas. Estas células eran de tamaño grande, con un citoplasma amplio y relativamente basófilo, en ocasión de aspecto espumoso, y el núcleo era ovalado,

irregular o de morfología reniforme, y con cromatina reticulada (Figs. 2 a 5).

El estudio citoquímico del hierro medular mediante la tinción de Perls resultó normal. Se realizó un Score Ogata por citometría de flujo que dio un resultado de 1 punto (anormal ≥ 2) y no mostró incremento de blastos (1,9%). Asimismo, el estudio de clon HPN fue negativo. El cariotipo en médula ósea era normal (46,XY[18]).

La biopsia de médula ósea era hiper celular para la edad (90%), con disminución de la grasa. Se identificaban elementos de las tres series hematopoyéticas con una relación mieloeritroide normal. Los megacariocitos (CD61+) estaban aumentados y algunos de ellos presentaban un tamaño grande y un núcleo hipersegmentado y ocasionalmente hiper cromático. En cuanto a su distribución, los megacariocitos se encontraban dispersos o formando algún agregado laxo. Las series granulocítica y eritroide mostraron un patrón madurativo normal. La tinción con CD34 no puso de manifiesto un aumento de blastos (< 5%). Junto a estos hallazgos se observaban áreas extensas compuestas por un infiltrado denso de histiocitos espumosos con citoplasma amplio y eosinófilo, y núcleos alargados u ovalados con irregularidades y nucleolo visible central. Las células histiocíticas mostraron positividad para CD163 y CD68 (clon KP1). S100 era débilmente positivo en algunos histiocitos ocasionales, y CD1a, langerina, CD30, ALK, CAM5.2, HMB45 y SOX10 fueron negativos. Estas células expresaban también CD5 en ausencia de otros marcadores T (CD2, CD3 y CD7 negativos). Junto a estos hallazgos se observó una fibrosis reticulínica de grado 1 (Figs. 6 a 9).

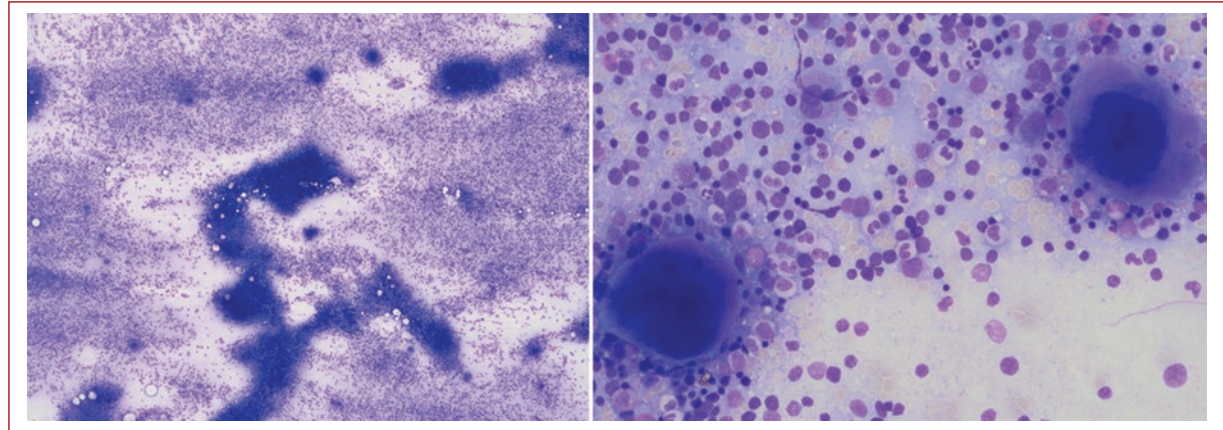


Figura 2. Aspirado de médula ósea, tinción de May-Grünwald Giemsa ($\times 5$ y $\times 20$). Médula ósea hipercelular con borramiento de la grasa. Se observan megacariocitos pleomórficos, algunos de tamaño grande y núcleo hiperlobulado.

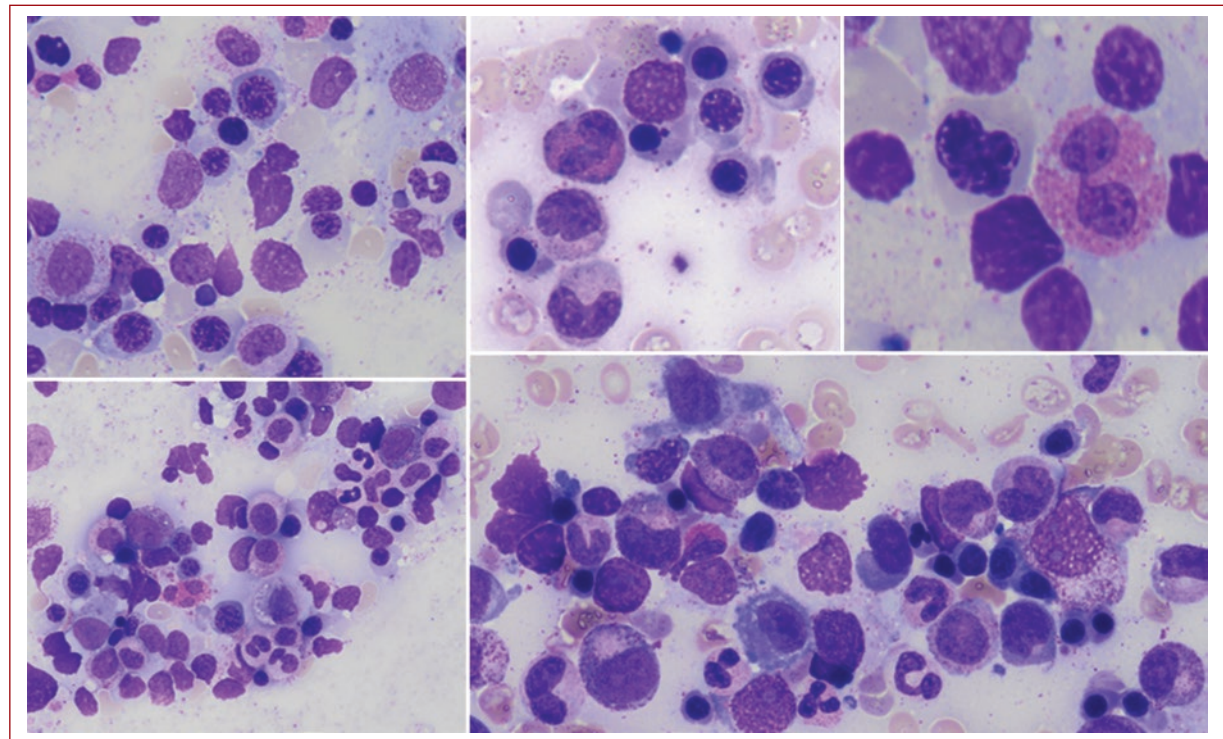


Figura 3. Aspirado de médula ósea, tinción de May-Grünwald Giemsa ($\times 50$ y $\times 100$). Se observan cambios displásicos en la serie eritroide (núcleos irregulares y núcleos picnóticos).

Como parte del estudio se realizaron también diferentes pruebas de imagen. La tomografía por emisión de positrones (PET) puso de manifiesto una marcada hipercaptación difusa de la médula ósea del esqueleto axial (SUVmax: 15,33), las escápulas, los fémures y el húmero proximal bilateral y en menor grado proximal tibioperoneal bilateral, así como múltiples

lesiones líticas nodulares y difusas en el esqueleto axial y las escápulas, además de contenido endomedular de partes blandas en ambos. También se evidenciaron adenopatías hipercaptantes supra- e infradiaphragmáticas, moderado derrame pleural derecho y leve izquierdo, y esplenomegalia de 17 cm. La ecografía abdominal no aportó hallazgos adicionales y en el ecocardiograma se observó

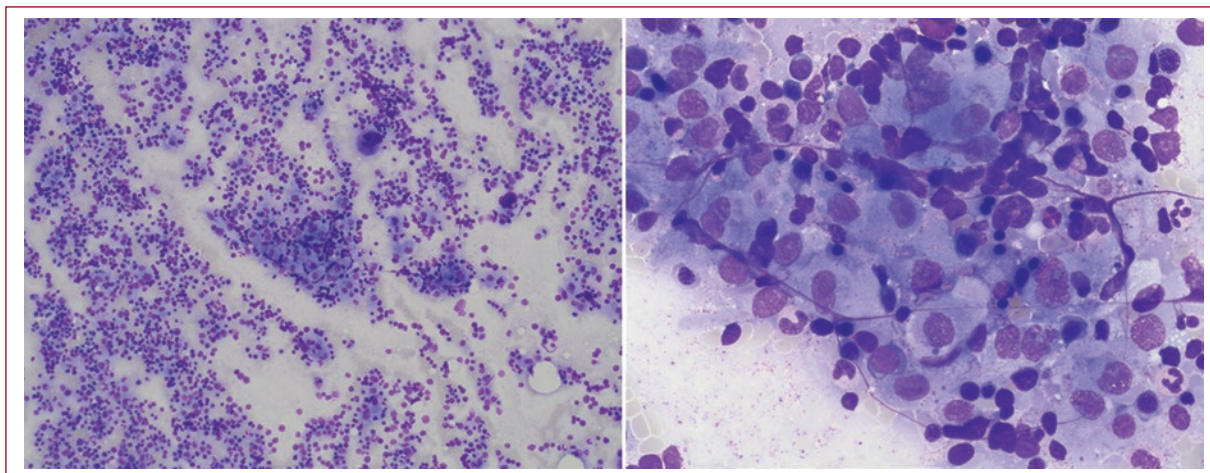


Figura 4. Aspirado de médula ósea, tinción de May-Grünwald Giemsa ($\times 20$ y $\times 50$). Acúmulo de histiocitos atípicos.

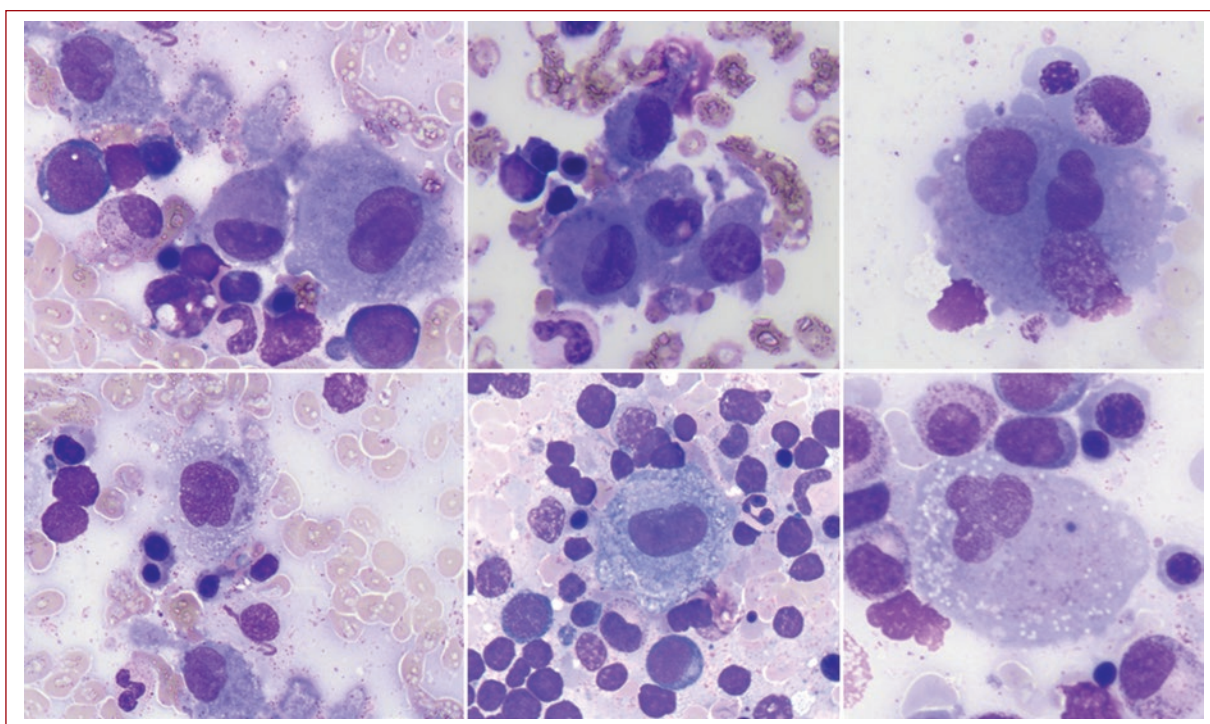


Figura 5. Aspirado de médula ósea, tinción de May-Grünwald Giemsa (diferentes aumentos). Acúmulo de células histiocíticas. Histiocitos de tamaño grande, citoplasma amplio, de color azul grisáceo y ocasionalmente de aspecto espumoso y con núcleo irregular o reniforme de cromatina reticulada.

únicamente un derrame pericárdico leve en el saco anterior, sin signos de taponamiento cardiaco. En cuanto a la resonancia magnética de cráneo, no mostró lesiones en el área hipotálamo-hipofisaria, captaciones dures ni alteraciones orbitarias.

Estos hallazgos permitieron establecer el diagnóstico de histiocitosis maligna. Adicionalmente, por

la presencia de megacariocitos atípicos se sospechó una neoplasia mieloide. Con el fin de establecer el subtipo concreto de la histiocitosis y diagnosticar la neoplasia mieloide, se realizaron estudios adicionales inmunohistoquímicos y moleculares. La tinción para BRAF en la biopsia de médula ósea fue positiva en los histiocitos (**Fig. 10**). En cuanto a los estudios

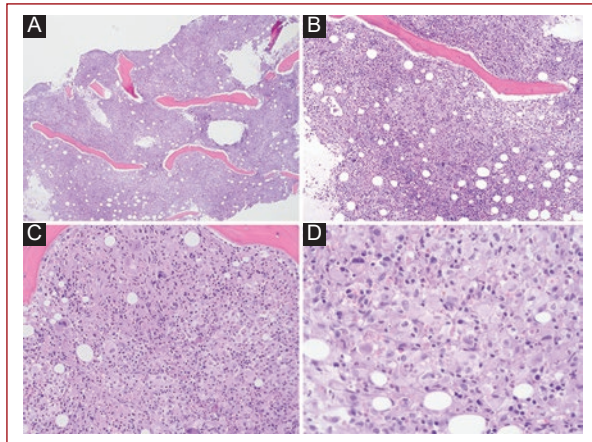


Figura 6. Biopsia de médula ósea, tinción de hematoxilina y eosina (de izquierda a derecha y de arriba abajo: $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$ y $\times 40$). Médula ósea hipercelular con disminución de la grasa (A). Agregados de histiocitos de aspecto espumoso, citoplasma amplio y eosinófilo, núcleos alargados o irregulares (B-D).

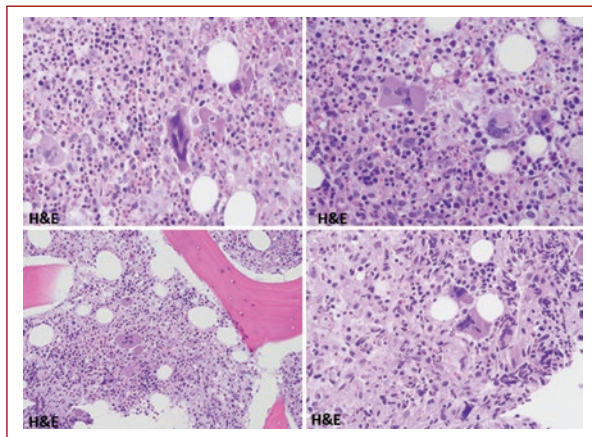


Figura 7. Biopsia de médula ósea, tinción de hematoxilina y eosina ($\times 10$, $\times 20$ y $\times 40$). Megacariocitos de aspecto pleomórfico, algunos de tamaño grande y con atipias: núcleo hiperlobulado o hiper cromático.

moleculares, en la muestra de aspirado medular se detectó la mutación de *BRAF V600E* por PCR digital con una frecuencia alélica (VAF) del 3,2%. En esta misma muestra se realizó un panel de NGS mieloide en el que se confirmó la mutación patogénica de *BRAF V600E* (VAF 3%) y se detectaron adicionalmente una mutación patogénica de *ASXL1* (47%), una mutación patogénica de *JAK2 V617F* (VAF 10%) y dos mutaciones probablemente patogénicas de *CBL*.

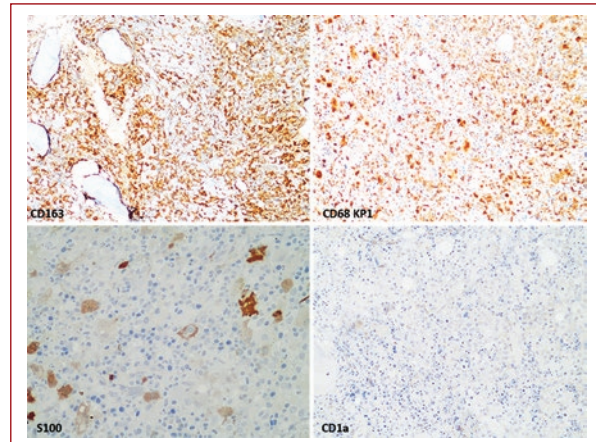


Figura 8. Biopsia de médula ósea, tinciones CD163, CD68KP1, S100 y CD1a ($\times 20$). Infiltrado histiocítico positivo para CD163 y CD68KP1, parcial para S100 y negativo para CD1a.

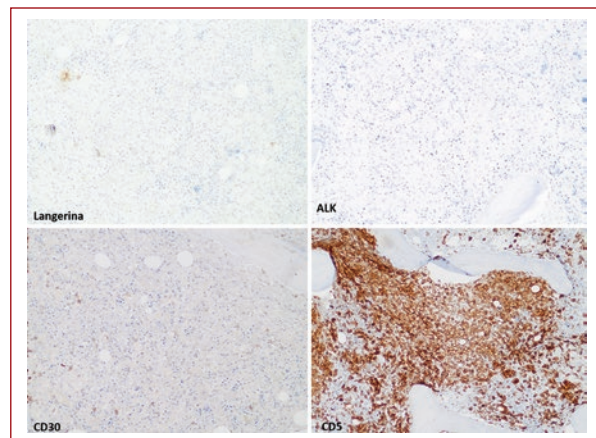


Figura 9. Biopsia de médula ósea, tinciones de langerina, ALK, CD30 y CD5 ($\times 20$). Infiltrado histiocítico negativo para langerina, ALK y CD30, y positivo para CD5.

Diagnóstico

Se establecieron los siguientes diagnósticos: 1) neoplasia de células histiocíticas tipo enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) y 2) neoplasia mieloproliferativa crónica o neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa no clasificable.

Tratamiento y evolución

Se instauró tratamiento con el inhibidor de BRAF vemurafenib a dosis de 480 mg/12 h, previa valoración

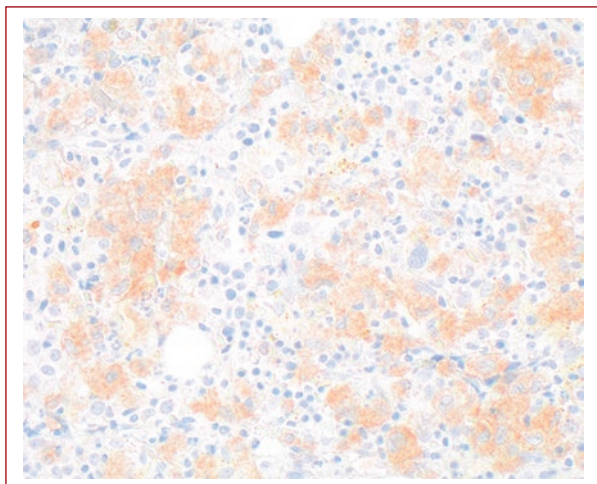


Figura 10. Biopsia de médula ósea, inmunohistoquímica para BRAF (×40). Infiltrado histiocítico positivo para BRAF.

por dermatología para descartar lesiones potencialmente malignas, junto con tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis de 75 µg/24 h. Durante la evolución clínica el paciente presentó una neumonía necrotizante con derrame pleural en el que no se evidenció infiltración histiocitaria. Durante su ingreso se realizó un nuevo aspirado de médula ósea, en el cual no se visualizaron histiocitos, y la mutación de *BRAF V600E* por PCR digital resultó negativa, y una nueva PET evidenció mejoría de la actividad hipermetabólica ósea difusa y disminución del hipermetabolismo esplénico. Tras esta complicación aguda, el paciente presentó una notable mejoría del estado general y de las citopenias, así como recuperación del eje gonadotropo. Sin embargo, se objetivó un aumento progresivo del hematocrito y de la hemoglobina. A los 8 meses del diagnóstico, el hemograma presentaba leucocitos de $9,9 \times 10^9/l$ (fórmula leucocitaria: 64% segmentados, 27% linfocitos, 6% monocitos y 3% eosinófilos), hemoglobina 168 g/l, VCM 90 fl, plaquetas $232 \times 10^9/l$ y eritropoyetina de 3,1 U/l (VN: 4-20 U/l). En este momento se realizaron nuevos estudios medulares. El aspirado medular mostró como único hallazgo patológico la presencia de megacariocitos con morfología típica de neoplasia mieloproliferativa, sin observar mielodisplasia, exceso de blastos ni infiltración por histiocitos, y la mutación de *BRAF V600E* resultó negativa. La biopsia de médula ósea mostró un incremento de la serie megacariocítica con elementos pleomórficos, mayoritariamente sueltos de localización centromedular, así como un aumento de la serie eritroide, sin presencia de histiocitos atípicos ni otros hallazgos patológicos, excepto una

fibrosis reticulínica de grado 1. También se realizó un nuevo estudio de NGS en sangre periférica que mostró las mismas mutaciones que al diagnóstico. En este estudio no se detectó la mutación de *BRAF*. El estudio de volúmenes eritrocitarios (Tc99m) mostró un incremento de la masa eritrocitaria. Estos resultados permitieron concretar el tipo de la neoplasia mieloproliferativa crónica, estableciendo el diagnóstico de policitemia vera.

Epicrisis

Los diagnósticos definitivos de este paciente fueron neoplasia de células histiocíticas tipo EEC y neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo policitemia vera.

Se añadieron sangrías terapéuticas al inhibidor de BRAF para control del hematocrito.

Discusión

La EEC es una neoplasia histiocítica rara que se caracteriza por una proliferación clonal de histiocitos. La incidencia exacta es desconocida y hasta la fecha se han reportado menos de 1000 casos. La mediana de edad al diagnóstico es 55-60 años, pero hay casos aislados pediátricos, y tiene lugar con mayor frecuencia en varones (ratio 3:1). Las manifestaciones clínicas son diversas y van desde presentaciones localizadas y asintomáticas hasta multisistémicas. Los principales órganos afectados son los huesos (dolor óseo con osteosclerosis), el sistema nervioso (la sintomatología depende del área afectada), el sistema endocrino (hipopituitarismo, hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal), las vías respiratorias (infiltración mediastínica, engrosamiento o derrame pleural, afectación del parénquima pulmonar), el sistema cardiovascular (infiltración pericárdica con derrame asociado, infiltración miocárdica), la piel (lesiones como xantelasmas, pápulas, placas o nódulos subcutáneos), el retroperitoneo, la órbita (exoftalmos), el hígado o el bazo, adenopatías o afectación de la médula ósea (citopenias).

La histopatología de los órganos afectados se caracteriza por una infiltración por histiocitos que generalmente tienen un núcleo único y el citoplasma de aspecto espumoso, pero también pueden verse histiocitos con citoplasma eosinófilo compacto. Junto con ellos, suelen observarse algunos histiocitos multinucleados con un anillo de núcleos central (células de Touton). En los infiltrados, en muchos casos está presente fibrosis y pueden acompañarse también de linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. Fenotípicamente, las células histiocíticas expresan marcadores de histiocito-macrófago (CD163,

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las diferentes histiocitosis

Enfermedad	Erdheim Chester	Xantogranuloma juvenil/adulto	Histiocitosis ALK+	Rosai-Dorfman	H. Cel. Langerhans
Patología Histiocitos espumosos Células touton	Si Si	Si Si	Variable Raramente	No No	No No
Inmunofenotipo					
CD163	++	++	++	++	—
CD1a	—	—	—	—	++
Langerina	—	—	—	—	++
S100	—/+(d)	—/+(d)	—/++	+	+
FXIIIa	+	+	+	+	—
Fascina	+	+	+	+	—
BRAF	++	—	—	—(raro+)	++
ALK			++		
Molecular					
BRAF V600E	50%	3%	No	3%	55%
MAP2K1	18%	12%	No	15%	15%
RAS	8%	10%	No	30%	2%
ALK	Raro	3%	100%	No	No

Adaptada de Goyal et al., 2020.

CD68 y CD14) y son también positivas para factor XIIIa y fascina, y negativas para CD1a y langerina; S100 es clásicamente negativa, aunque puede ser débil en un 20-30% de casos. En los casos con mutación de *BRAF*, puede detectarse por inmunohistoquímica. Con respecto al perfil genético, la mayoría de los pacientes con EEC tienen mutaciones somáticas activadoras o fusiones en los genes de la vía *MAPK-ERK* o *PI3K-AKT*, pudiéndose detectar mutaciones en *BRAFV600E*, *MAP2K1*, *NRAS* y *PI3KCA*. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las diferentes neoplasias histiocíticas, tales como histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Rosai-Dorfman, histiocitosis ALK positivas y xantogranuloma del adulto (Tabla 1). Para ello es necesario una integración de los datos clínicos, las pruebas de imagen y los hallazgos histopatológicos y moleculares. La sospecha clínica se establece habitualmente por las manifestaciones multisistémicas y las alteraciones radiológicas. La presencia de agregados celulares patológicos en la histopatología de los órganos afectados orienta a una neoplasia de células histiocitarias, mientras que los estudios inmunohistoquímico y molecular permiten diferenciar entre los diferentes subtipos. Los anticuerpos definitorios de línea (CD68, CD163, CD14) son imprescindibles para confirmar el diagnóstico, mientras que otros marcadores establecen el subtipo (Tabla 1). Con respecto al perfil mutacional, también es muy útil en el diagnóstico diferencial, pues dependiendo de las diferentes mutaciones encontradas nos decantaremos hacia una afección u otra, destacando que *BRAF V600E* se encuentra frecuentemente mutado en la enfermedad de

Erdheim-Chester (EEC) y en la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), y muy raramente en las otras enfermedades.

Además, en las neoplasias de histiocitos es relativamente frecuente la presencia de neoplasias mieloides asociadas, como ocurría en nuestro caso. Este hecho puede comportar dificultades diagnósticas y tener consecuencias terapéuticas. Según la literatura, esta asociación se encuentra en el 10-12% de las histiocitosis malignas y las más descritas son la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). Todas ellas pueden ser diagnosticadas antes, simultáneamente o después de la histiocitosis. Con respecto a las neoplasias mieloproliferativas asociadas, estas pueden ser inclasificables debido a que el patrón clínico e histológico queda enmascarado por la histiocitosis. El subtipo más frecuente entre las NMPC es la trombocitemia esencial, pero también se han descrito casos de policitemia vera y mielofibrosis primaria. En cuanto al perfil mutacional, los casos de neoplasia mieloides asociada a histiocitosis presentan, además de las mutaciones típicas de la histiocitosis, mutaciones típicas de las neoplasias mieloides, tales como *JAK2V617F*, *TET2*, *NRAS* y *ASXL1*, y en menor medida *IDH2*, *U2AF1*, *CALR* y *TP53*. Además de las neoplasias mieloides, en hasta el 42% de los pacientes con ECC se detecta hematopoyesis clonal, siendo los genes mutados con más frecuencia *TET2*, *ASXL1*, *NRAS*, *JAK2* o *CALR*, pero también *DNMT3A*, *KRAS*, *SRSF2*, *ZRSR2* y *SF3B1*.

Por otro lado, de manera sorprendente, en nuestro caso se observó positividad de las células histiocitarias para CD5, lo cual podría haber creado confusión diagnóstica. Este hallazgo es excepcional y únicamente lo hemos encontrado reportado en un caso de sarcoma histiocítico de cuello.

Atendiendo al tratamiento, la mayoría de los pacientes con EEC requieren un tratamiento sistémico al diagnóstico, con la excepción de los que presentan afectación única de un órgano no vital o sintomatología leve, que pueden ser únicamente monitorizados. El abanico terapéutico para esta enfermedad ha cambiado de manera drástica en los últimos años debido al descubrimiento de mutaciones en la vía *MAPK-ERK* como dianas terapéuticas, por lo que actualmente el tratamiento de basa en la administración de inhibidores de esta vía, ya sean inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib o encorafenib) o inhibidores de MEK (cobimetinib o trametinib). Otros tratamientos que se pueden aplicar incluyen inmunosupresores (interferón alfa), quimioterapia (cladribina) o corticosteroides. El tratamiento de la neoplasia mieloid asociada dependerá del tipo de esta y del estado clínico del paciente.

Para recordar

- La EEC es una rara neoplasia histiocítica de presentación frecuentemente multisistémica, con infiltración del órgano afecto por histiocitos, con un perfil inmunofenotípico y genético característico.
- La EEC puede estar asociada a neoplasias mieloides o hematopoyesis clonal, siendo las más frecuentes la LMMC, las NMPC y los SMD. Esta asociación puede comportar dificultades diagnósticas y tener implicaciones terapéuticas.

- Las NMPC no clasificables pueden corresponder a formas iniciales o muy evolucionadas, a formas asociadas con trombosis del eje esplenoportal o a formas asociadas a enfermedades inflamatorias o neoplásicas, como las histiocitosis malignas.
- Para el diagnóstico y la clasificación de las neoplasias hematológicas es imprescindible una integración de todos los datos clínicos y biológicos. Esto todavía es más importante en caso de que concurren dos neoplasias asociadas.

Bibliografía

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229-53.
2. Cohen Aubart F, Roos-Weil D, Armand M, Marceau-Renaut A, Emile JF, Duployez N, et al. High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2021;137:485-92.
3. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi AM, Tefferi A, et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch*. 2023;482:53-68.
4. Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135:1929-45.
5. Goyal G, Ravindran A, Liu Y, He R, Shah MV, Bennani NN, et al. Bone marrow findings in Erdheim-Chester disease: increased prevalence of chronic myeloid neoplasms. *Haematologica*. 2020;105:84-6.
6. Khoury JD, Solary E, Abba O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
7. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O, Hameed MR, et al. The histopathology of Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol*. 2018;31:581-97.
8. Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Emile JF, Roos-Weil D, Gupta N, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2017;130:1007-13.
9. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic tissues. Revised 4th edition. Geneva: WHO; 2017.
10. Zhou J, Liu Y, Wang W, Xu F-L. Histiocytic sarcoma of the neck: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2018;9:54-7.