



XLI REUNIÓN DE LA ASOCIACIÓN
TERRITORIAL
VIERNES 19 DE ABRIL DE 2013
HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA,
CARTAGENA

CASO CLÍNICO

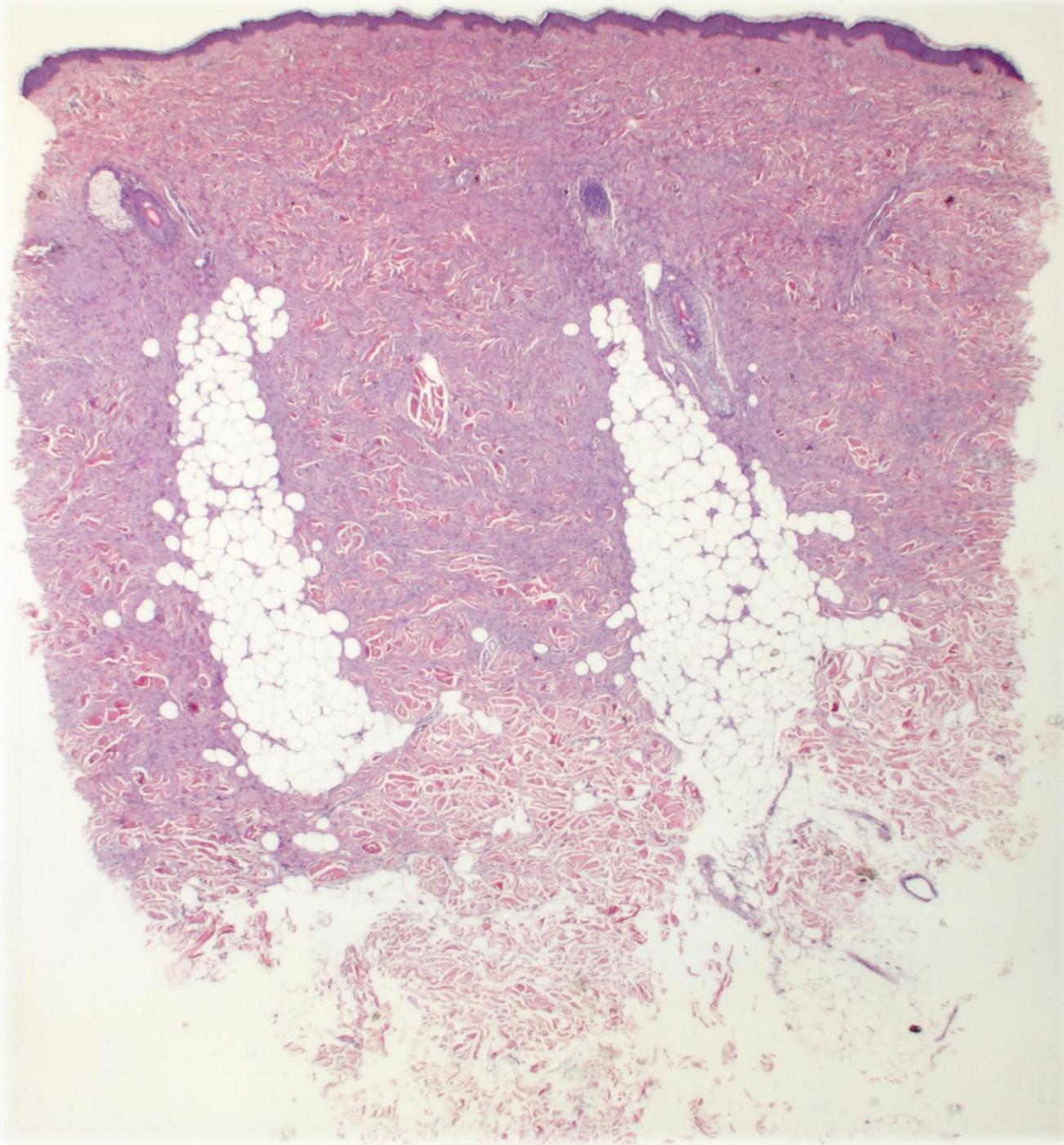
Buendía Alcaraz A, Bernal Mañas CM, Sánchez de las Matas MJ, Ortiz Reina S,
Montalbán Romero S, Ballester Nortes I

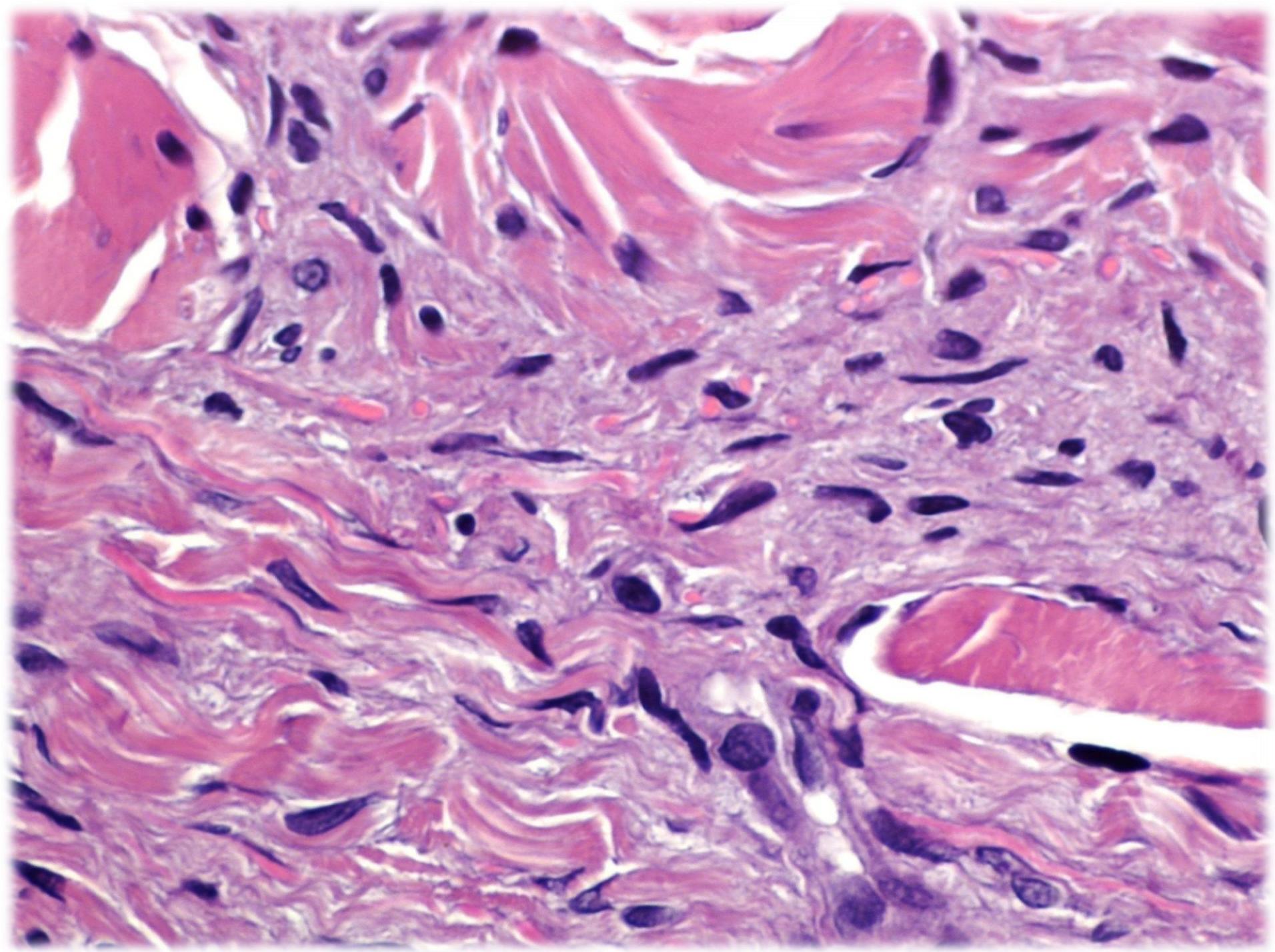
HALLAZGOS MACROSCOPICOS

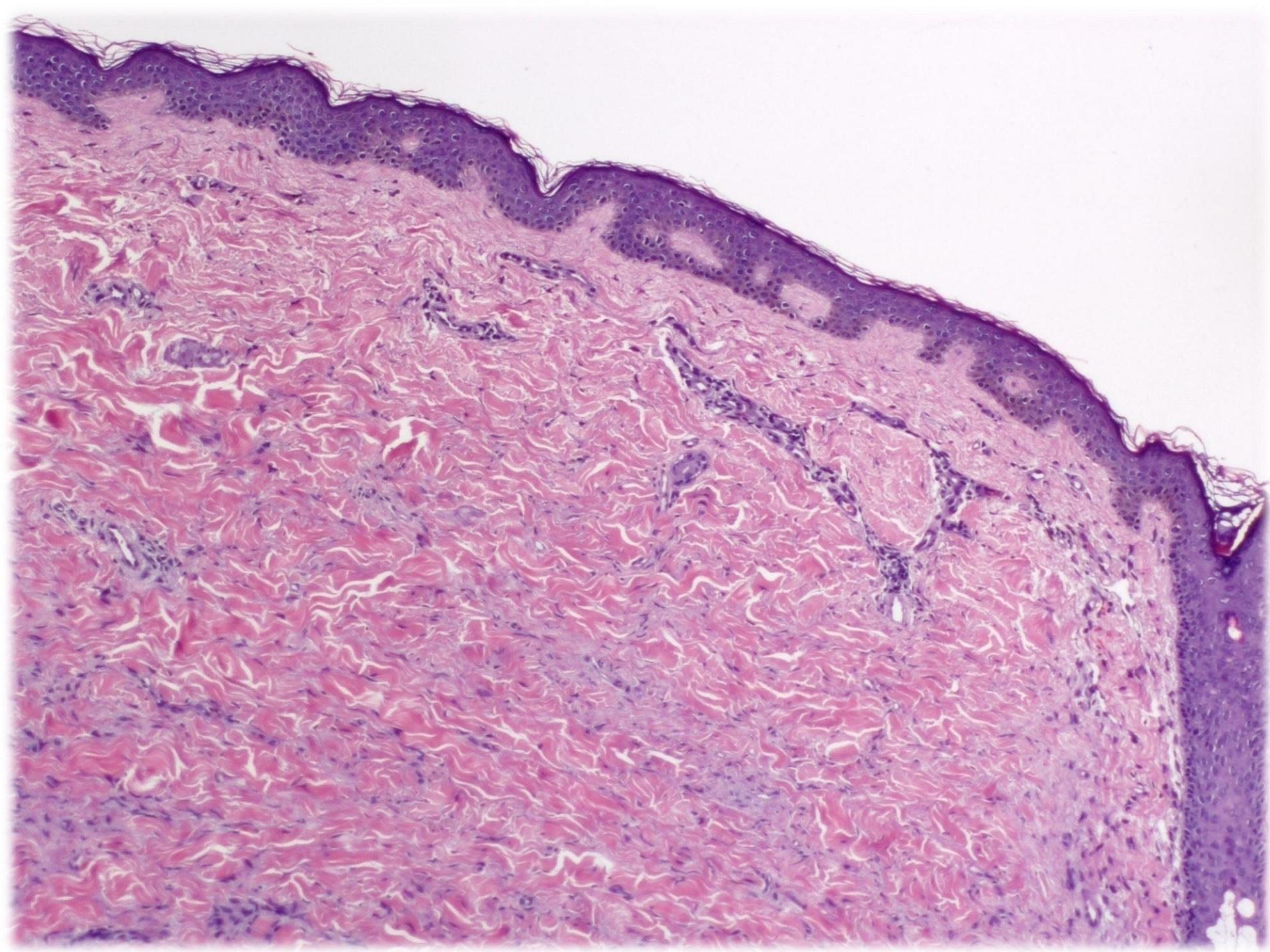
- ▶ Se recibe, en formol, un **fragmento cilíndrico cutáneo** de 0.7 cm de diámetro longitudinal (espesor), con una base circular revestida por piel de 0.6 cm
- ▶ **No presenta alteraciones** macroscópicas relevantes
- ▶ Como datos clínicos: **tumor de aspecto fibroso**; descartar:
 - Dermatofibrosarcoma protuberans
 - Leiomioma
 - Cicatriz hipertrófica

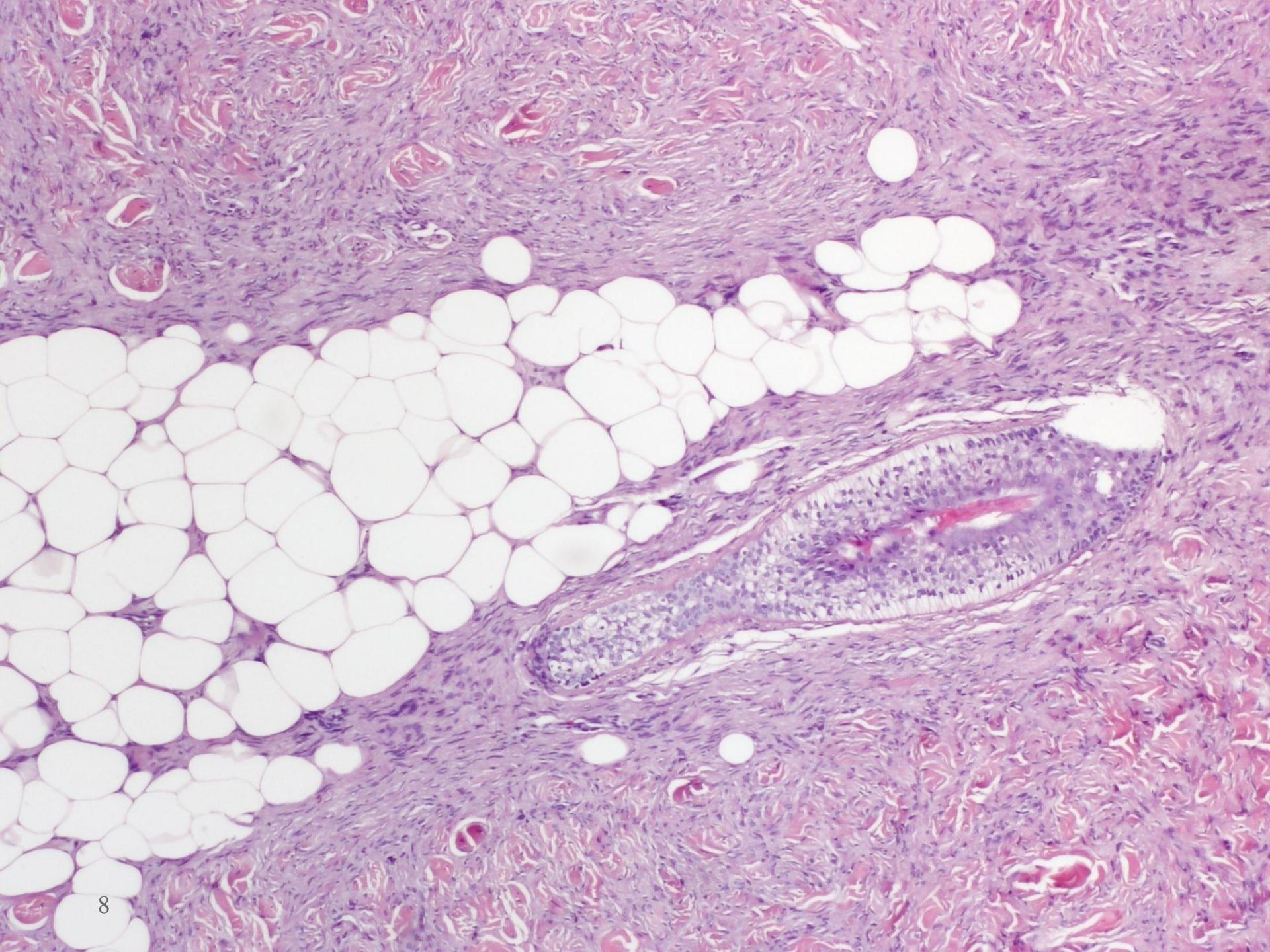
HALLAZGOS MICROSCOPICOS

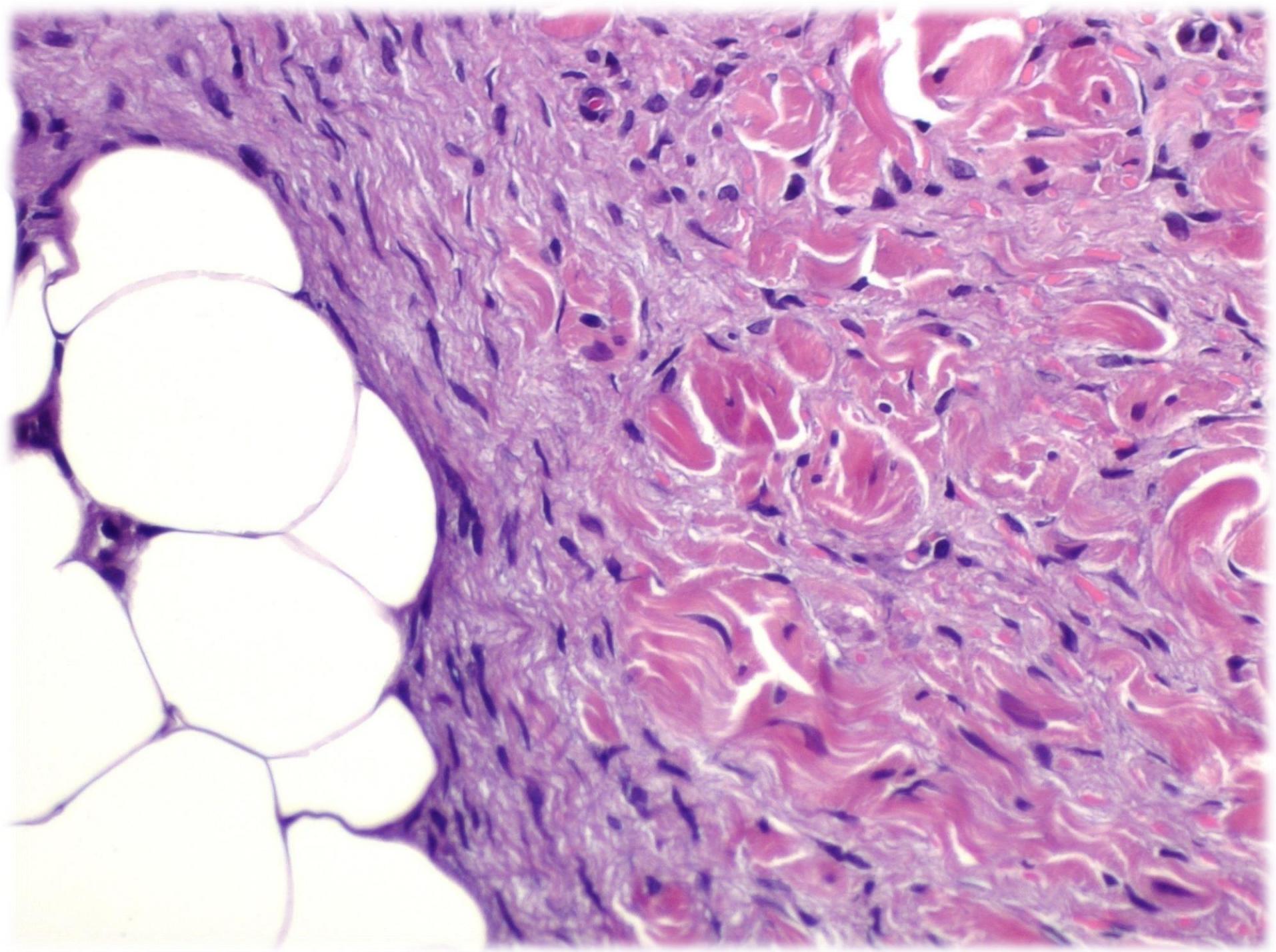
- ▶ La muestra remitida es constituida por epidermis, dermis e hipodermis:
- ▶ La epidermis es de aspecto histológico normal
- ▶ En dermis (**principalmente dermis reticular**) e hipodermis encontramos una **NEOFORMACION MAL DELIMITADA**, constituida por la proliferación de **CELULAS FUSIFORMES** es escaso citoplasma eosinófilo, núcleos ovales con escaso pleomorfismo y muy bajo índice mitótico (casi ausente)
- ▶ Las células se organizan en fascículos que se entrecruzan y penetran en hipodermis disecando sus lobulillos y **respetando los adipocitos**











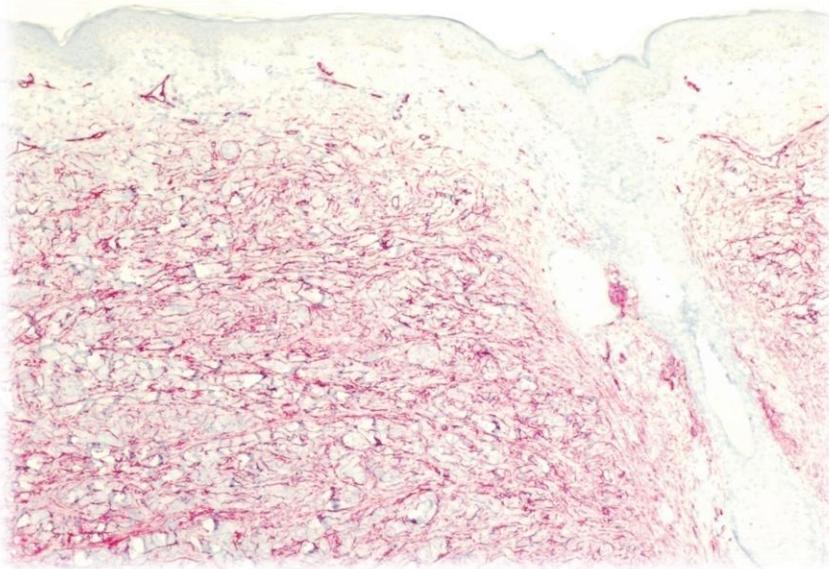
CONCLUSIONES

- ▶ **Neoformación mesenquimal benigna fibrohistiocitaria sin atipias citoarquitecturales** que **diseca los lobulillos adiposos sin infiltrarlos** y que sugiere un **Dermatofibroma Profundo**
- ▶ Generalmente, a todo Dermatofibroma que afecta la grasa subcutánea hay que **hacerle un estudio IHQ** con especial atención al **CD34** y el **FXIIIa**
- ▶ Por ello se solicitan estudios de **Inmunohistoquímica**

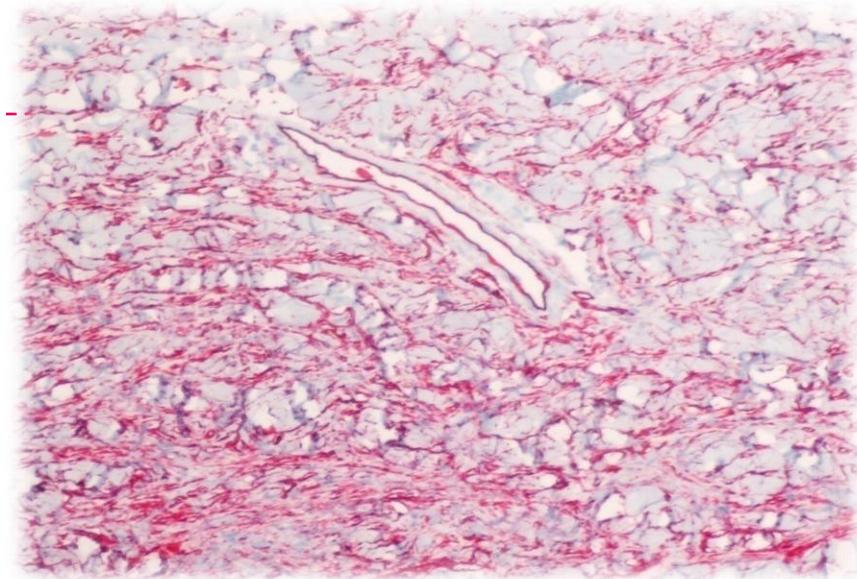
ESTUDIOS INMUNOHISTOQUIMICOS

- ▶ **CD 34 +**
- ▶ Vimentina +
- ▶ CD 68 -
- ▶ S 100 -
- ▶ Actina de músculo liso –
- ▶ **FXIIIa –**
- ▶ Ki 67 1-2%

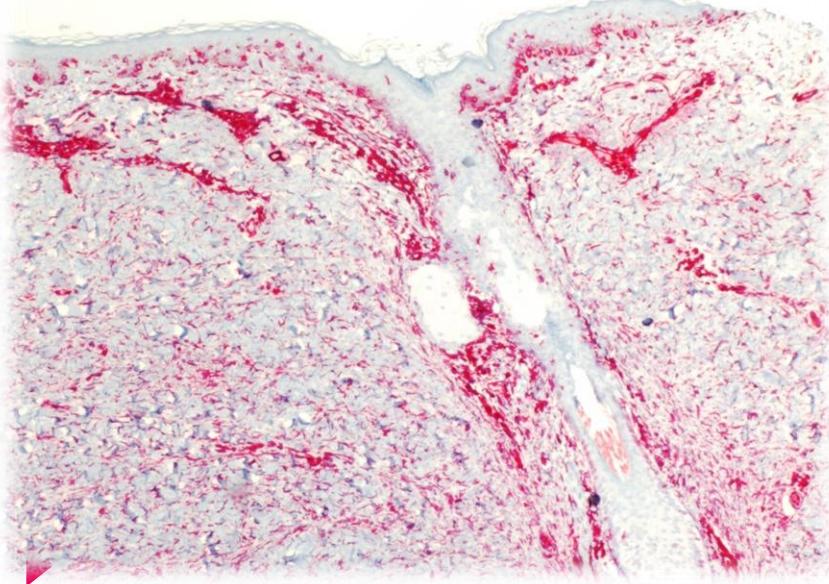
CD 34 +



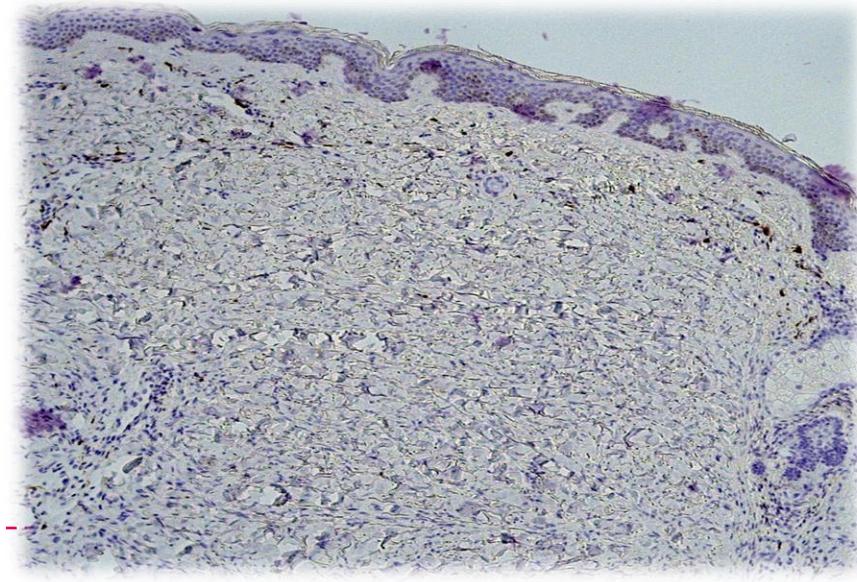
CD 34 +



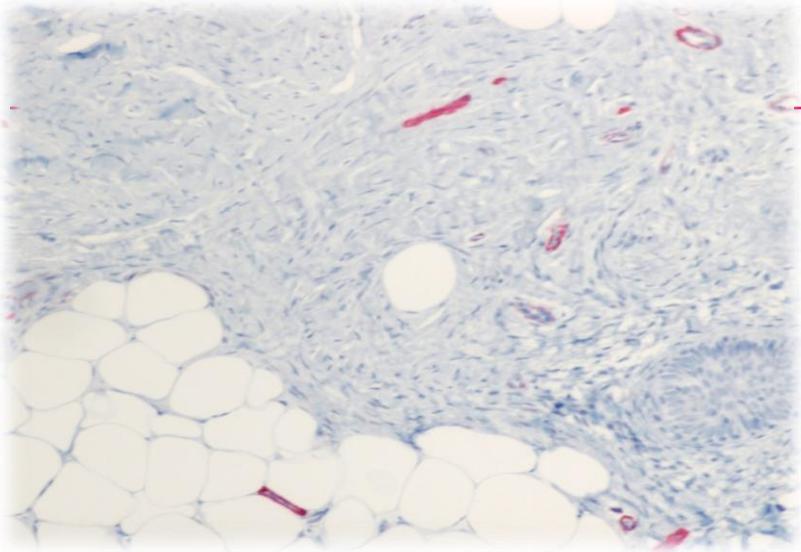
Vimentina +



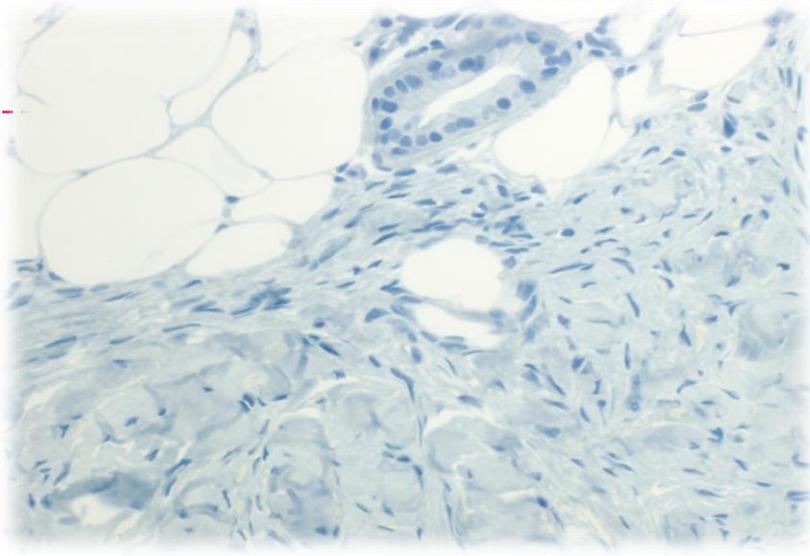
FXIIIa -



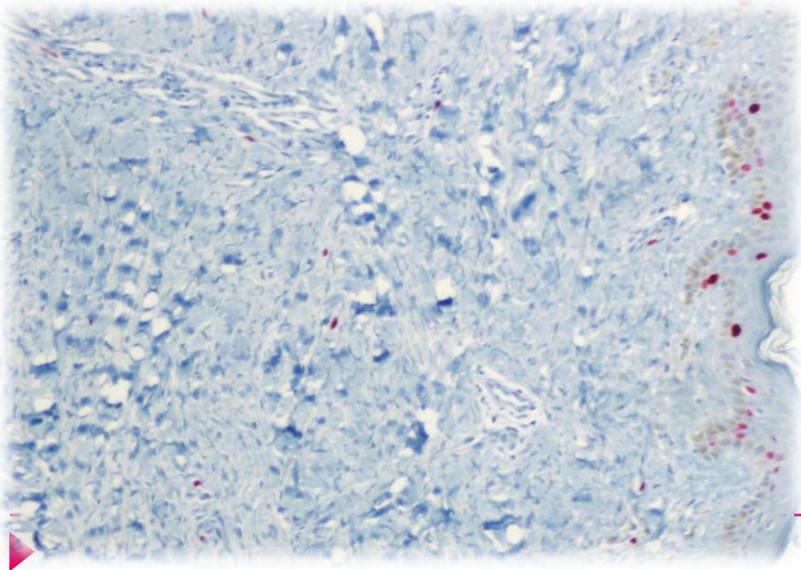
Actina de músculo liso -



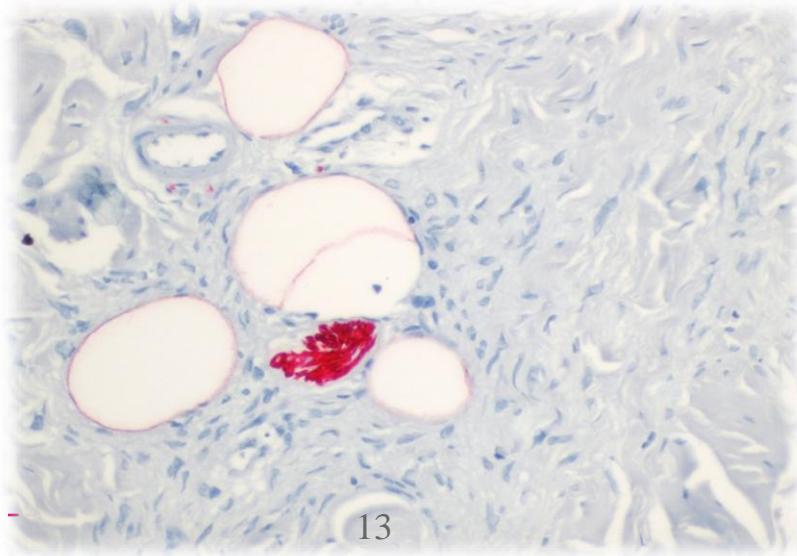
CD 68 -



Ki 67 -



S 100 -



LESIONES CD 34+

BENIGNAS

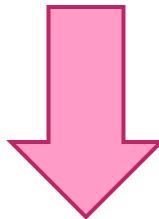
1. Tumores benignos de las vainas de los nervios periféricos
2. Tumor fibroso solitario cutáneo
3. Fibroma esclerótico
4. Fibromas digitales celulares

MALIGNAS

1. Sarcoma fibroblastico mixoinflamatorio
2. Angiosarcoma
3. Sarcoma epitelioide
4. **Dermatofibrosarcoma protuberans**

DIAGNOSTICO INICIAL

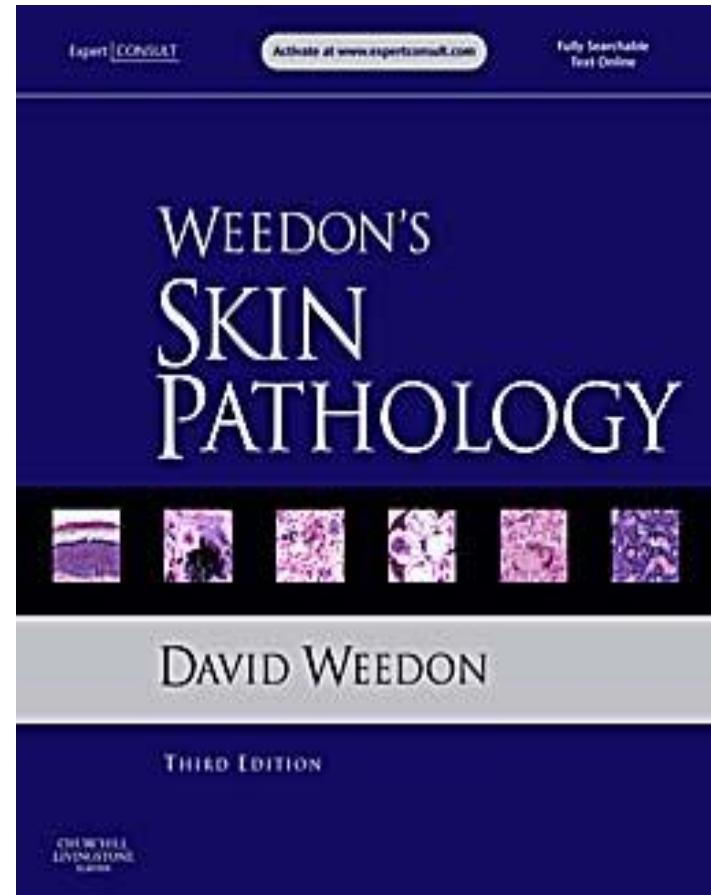
- ▶ Dado que la morfología y el inmunofenotipo de la lesión **no son concluyentes** ni de Histiocitoma Fibroso ni de Dermatofibrosarcoma Protuberans, se diagnostica la misma como:



**TUMORACIÓN FIBROHISTIOCITARIA
INDETERMINADA**

TUMORACIONES FIBROHISTIOCITARIAS INDETERMINADAS

- ▶ Grupo de lesiones reconocidas, caracterizadas por una proliferación fibrohistiocitaria que **reúne criterios de lesiones benignas y malignas**



Am J Surg Pathol, 2000 Jul;24(7):996-1003.

Indeterminate fibrohistiocytic lesions of the skin: is there a spectrum between dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans?

Horenstein MG, Prieto VG, Nuckols JD, Burchette JL, Shea CR.

Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA.

Abstract

Routine histology and immunohistochemistry can usually distinguish dermatofibroma (DF) and dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). DF generally expresses factor XIIIa whereas DFSP generally expresses CD34. The authors report 10 cutaneous fibrohistiocytic lesions combining clinical, histologic, and immunohistochemical features of both DF and DFSP. The lesions had an average size of 1.2 cm (range, 0.4-2.7 cm), and occurred on the trunk ($n = 6$), extremities ($n = 3$), and face ($n = 1$) of four men and six women (average age, 30.6 yrs; age range, 15-50 yrs). Eight lesions exhibited acanthosis and densely cellular fascicles with focal storiform areas. All had keloidal collagen, infiltrated the subcutis in a honeycomb pattern, and had low mitotic counts (0 to 4 mitoses per square millimeter). All were diffusely immunoreactive for factor XIIIa (30%-60% of the neoplastic cells) as well as CD34 (20%-70%). This series raises the possibility of a biologic spectrum between DF and DFSP; however, double-immunolabeling studies showed no notable coexpression of factor XIIIa and CD34 by individual cells, suggesting coexistence of two different cellular populations. After an average follow up of 22.3 months (range, 10-46 mos) in six cases, a single recurrence was documented. The ambiguous histologic features and the potential for local recurrence suggest that performing a complete excision may be prudent in these diagnostically indeterminate lesions.

EVOLUCIÓN

- ▶ Dermatología sospecha que pueda tratarse de una lesión cutánea con potencial maligno (**Dermatofibrosarcoma protuberans**) e insiste en seguir estudiando el caso
- ▶ Se decide presentar el caso en una sesión de Dermatopatología

CASO CLINICO

- ▶ **Varón de 31 años**
- ▶ Comienza con una lesión en espalda **hace 2 años**, en ese momento consulta a su Médico de Atención Primaria
- ▶ **No recibe tratamiento**, se trataba de una **lesión pequeña y asintomática**
- ▶ A lo largo de este tiempo consulta a dos Dermatólogos a los que la lesión no impresiona de malignidad

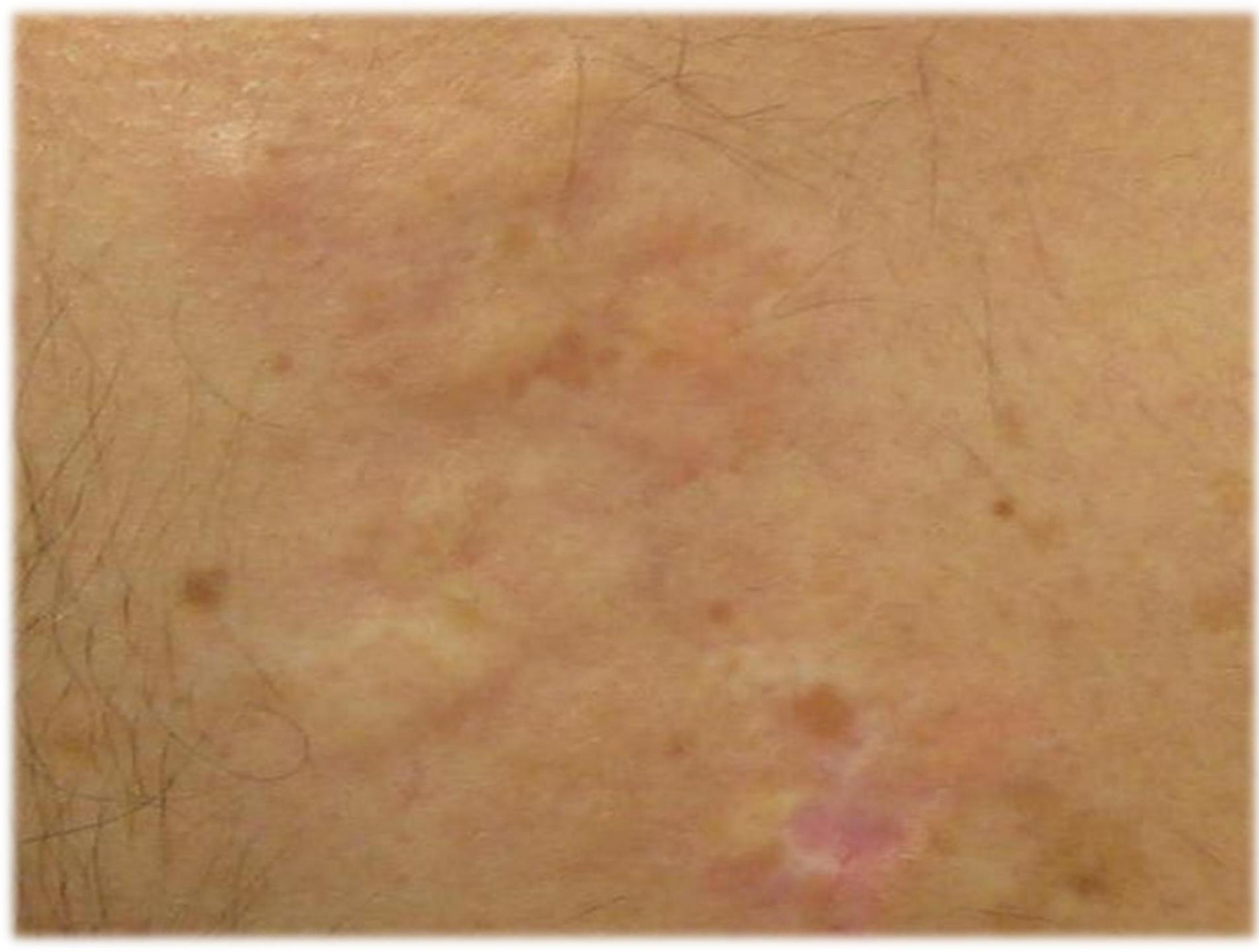
CASO CLINICO

- ▶ Actualmente acude a las consultas de Dermatología refiriendo:
- ▶ **Extensión progresiva de la lesión inicial**
- ▶ **Aparición de lesiones similares adyacentes**



EXPLORACION FISICA

- ▶ Lesión en la ESPALDA constituida por VARIOS NODULOS del color de la PIEL, que CONFLUYEN formando una PLACA DE CONSISTENCIA DURA, MAL DELIMITADA y que mide **aproximadamente 7 x 5 cm**
- ▶ Nota: la lesión era ligeramente sobreelevada, pero no se observaba una gran protuberancia, típica del Dermatofibrosarcoma Protuberans



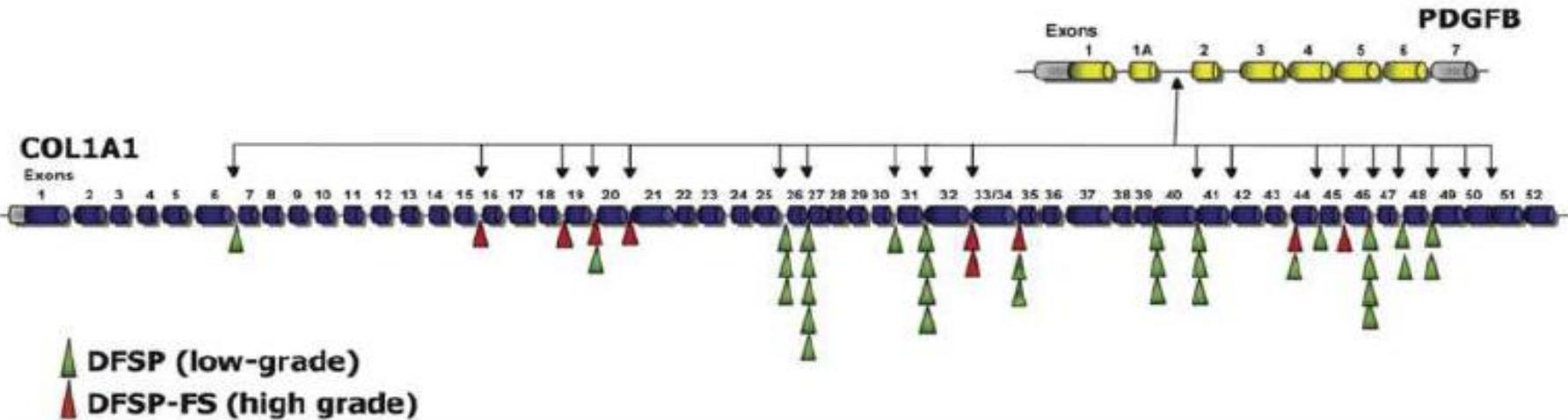
¿QUÉ HACER?

- ▶ Se propone:
 - I. Ampliar la resección de la lesión para conocer su expresión morfológica
 2. Estudio genético de la lesión en el Instituto Valenciano de Oncología buscando la posible fusión entre el gen **COLIA1** y el **PDGFB**

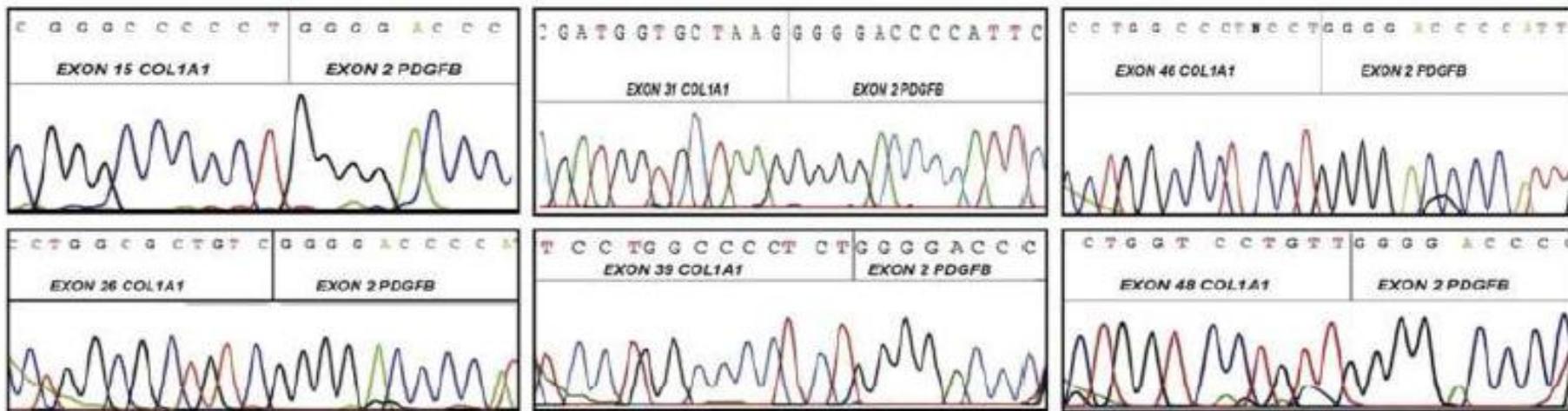
¿QUÉ HACER?

- ▶ Se propone:
 - I. Ampliar la resección de la lesión para conocer su expresión morfológica
 2. Estudio genético de la lesión en el Instituto Valenciano de Oncología buscando la posible fusión entre el gen **COLIA1** y el **PDGFB**

FUSION ENTRE EL GEN COL1A1 DEL Cr17 Y EL GEN PDGFB DEL Cr22



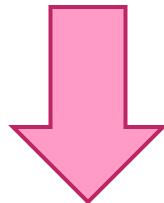
A



B

CITOGENETICA

- ▶ Este gen químérico **COLIA1-DPGFB** se relaciona **EXCLUSIVAMENTE** con:



DERMATOFIBROSARCOMA
PROTUBERANS

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

- ▶ Tras el **resultado del estudio genético**, se diagnostica la lesión como un

**DERMATOFIBROSARCOMA
PROTUBERANS**

ACTITUD

- ▶ Dado el diagnóstico y la extensión del tumor, se decide conjuntamente con la familia y el paciente, enviar a este al Instituto Valenciano de Oncología para la realización de **cirugía de Mohs**, ya que la cirugía convencional suponía una resección de al menos 13 x 11 cm (al menos 3 cm de límite quirúrgico)
- ▶ Además se solicita un estudio de extensión
- ▶ **Seguimiento** posterior en consulta



PROLIFERACIONES FIBROHISTIOCITARIAS CUTANEAS

CONCEPTO

- ▶ El **tejido conectivo** se compone básicamente de una matriz extracelular (fibras y sustancia fundamental) y un componente celular, los **FIBROBLASTOS**
- ▶ Los fibroblastos son células fusiformes con un núcleo vesiculoso ovalado, uno o dos nucleolos pequeños

CONCEPTO

- ▶ Las tumoraciones fibrohistiocitarias cutáneas son un amplio grupo de lesiones muy variadas (benignas, de grado intermedio y malignas) que se caracterizan por una **proliferación de fibroblastos e histiocitos**

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Es un tipo de proliferación fibrohistiocitaria **maligna** que posee gran capacidad para destruir a nivel local, así como a recidivar, pero con escaso potencial para metastatizar a distancia
- ▶ Es un cuadro **muy poco frecuente** que posee una **incidencia de 0.8-4.5 casos por millón de habitantes**
- ▶ Se ha visto que es mas frecuente en personas de **raza negra (EEUU)**

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ No existen diferencias significativas entre **hombres** y **mujeres**
- ▶ Afecta a personas **entre los 30 y los 50 años** generalmente, pudiendo aparecer a cualquier edad, incluso se han descrito **casos congénitos y en ancianos**

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Clínicamente, cursa con una **tumoración solitaria**, de superficie **multilobulada** y que suele medir **de 1 a 5 cm**
- ▶ La lesión es de consistencia **muy firme**, aparece adherida a la piel pero móvil sobre los tejidos subyacentes
- ▶ Se trata de una lesión de **crecimiento lento** que suele aparecer en la **cintura escapular**



DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Histológicamente es una **lesión mal definida que infiltra la dermis de manera difusa** destruyendo las estructuras preexistentes
- ▶ Consta de una proliferación de **celulas fusiformes, monomorfas, de nucleo alargado y con escaso citoplasma** que muestran **escaso pleomorfismo y un índice mitótico bajo**
- ▶ Pueden disponerse en fascículos adoptando un **patrón en remolinos o estoriforme** (en rueda de carro)

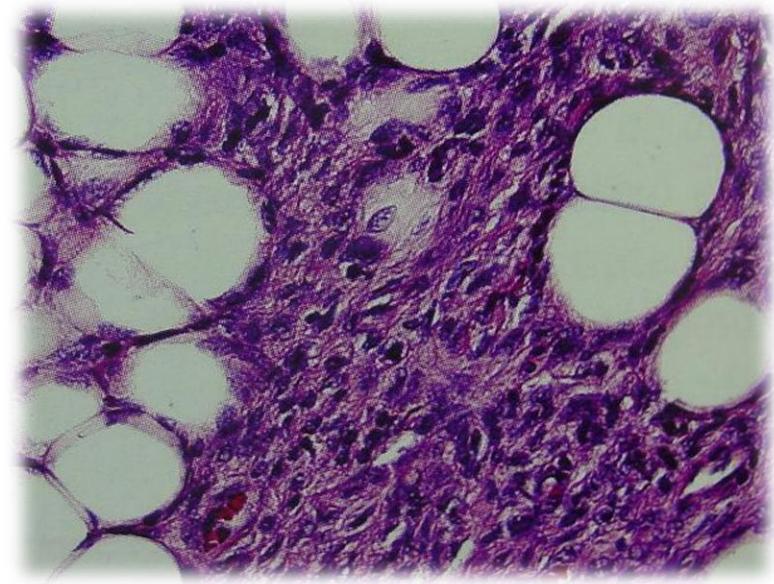
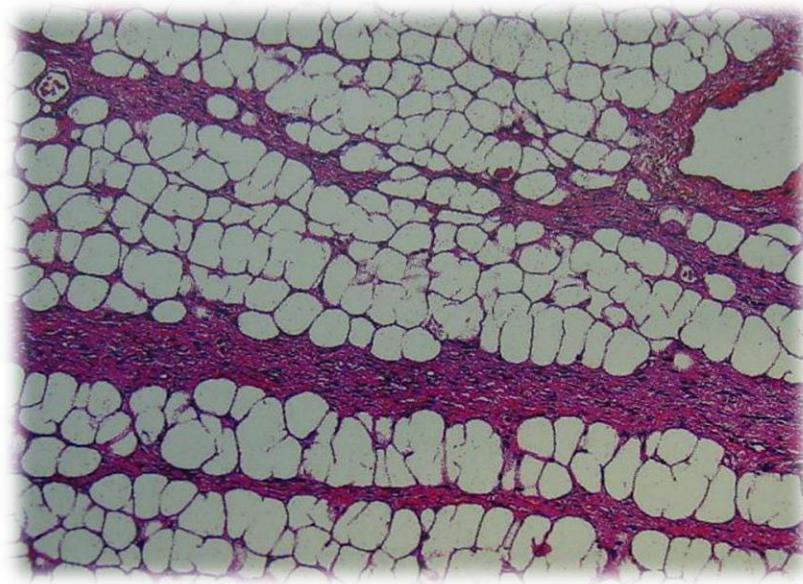
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Se puede ver también un discreto infiltrado inflamatorio, algunas células gigantes multinucleadas, depósitos de hemosiderina, espacios quísticos, vasos dilatados, e incluso áreas de hemorragia
- ▶ Es EXCEPCIONALMENTE RARO que este tipo de tumor ~~invada vasos sanguíneos o linfáticos~~

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ La epidermis suele ser **histológicamente normal**
- ▶ Suelen respetar una banda de **dermis superficial (zona grenz)**
- ▶ Infiltran los **lobulillos hipodérmicos** mediante prolongaciones que disecan los distintos adipocitos del tejido celular subcutáneo:
 - Patrón “en sandwich” (bandas paralelas a la superficie epidérmica)
 - Patrón “en panal de abeja” (disecan adipocitos aislados o en pequeños grupos)

“en sandwich” VS “en panal de abeja”



Histiocitoma Fibroso vs DFSP

Dermis	Dermis
Lesión mal delimitada	Lesión mal delimitada
Proliferación de células fusiformes con núcleo vesiculoso, nucleolo poco prominente y escaso citoplasma	Proliferación de células fusiformes, monomorfas, con núcleo alargado y escaso citoplasma
Invasión hipodermis: <u>EXPANSIVA</u>, respeta el lobulillo hipodérmico	Invasión hipodermis: haces <u>DISECANTES</u> que se introducen entre los adipocitos del lobulillo hipodérmico
Existe cierto grado de pleomorfismo celular, aun tratándose de una lesión benigna	A pesar de ser una lesión maligna, muestra escaso pleomorfismo celular
Escaso numero de mitosis	Índice mitótico bajo

Histiocitoma Fibroso vs DFSP

<u>Infiltrado inflamatorio</u>	Escaso infiltrado inflamatorio
<u>Células gigantes multinucleadas</u>	Con menor frecuencia presenta células gigantes multinucleadas
<u>Depósitos de hemosiderina</u>	Discreto depósito de hemosiderina
<u>CD 34 +</u> 25%	<u>CD 34 +</u> 80%
<u>FXIIIa +</u> 95%	<u>FXIIIa +</u> 15%
<u>COLIAI-PDGFB</u>	

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

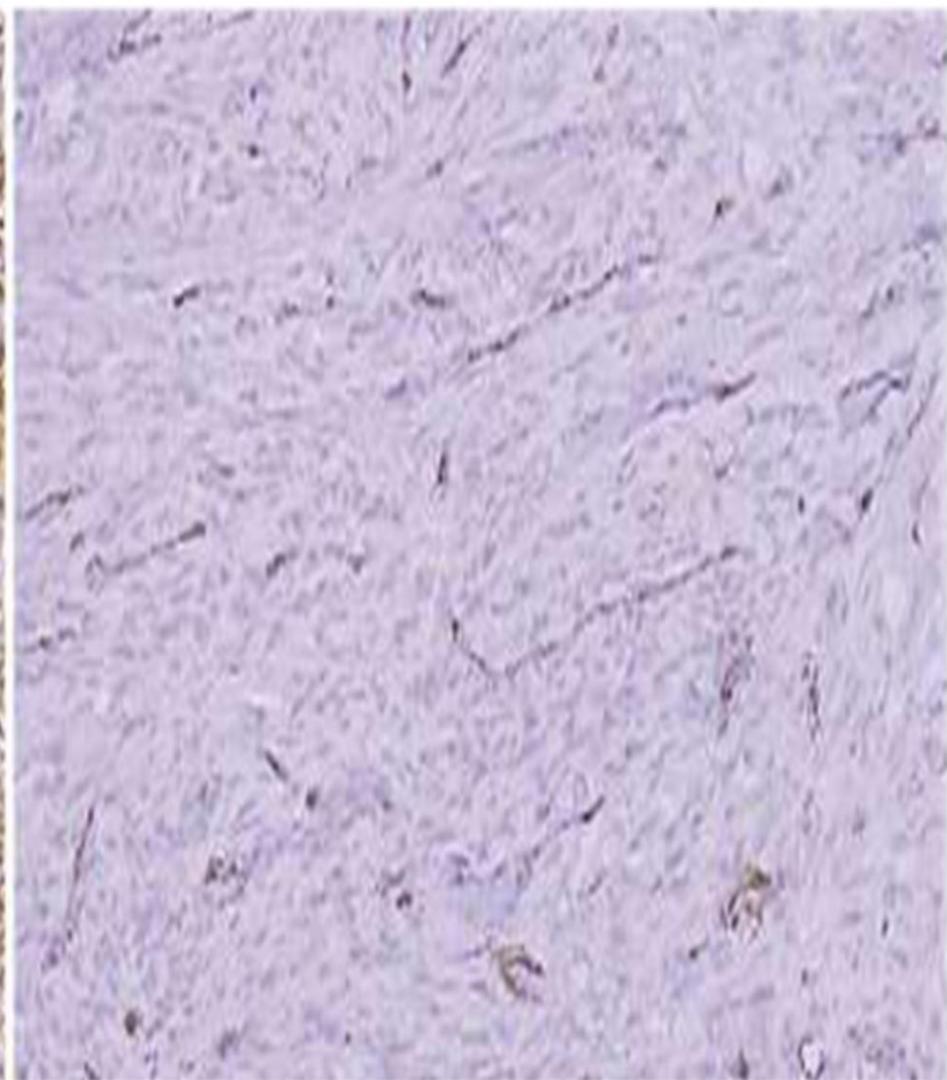
► Existen distintos patrones:

1. DFSP pigmentado
2. DFSP atrófico
3. DFSP esclerosante
4. DFSP de células granulares
5. Fibroblastoma de células gigantes
6. DFSP con componente fibrosarcomatosa*
7. DFSP mixoide
8. DFSP con diferenciación mioide
9. DFSP que simula un tumor vascular

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ En la **inmunohistoquímica** del DFSP, lo mas característico es la **POSITIVIDAD para CD 34** (aunque la negatividad para este Ac no excluye el diagnóstico: DFSP con componente fibrosarcomatosa*)
 - ▶ Son tumores con un índice de proliferación **Ki 67** y una **p53** muy baja
 - ▶ Además, la **asociación CD34-FXIIIa** es útil para el **diagnóstico diferencial** entre DTF y DFSP, siendo el FXIIIa positivo en más del 95% de los casos de DTF y solo en un 15% de los DFSP
-
- ▶ DTF :
$$\begin{cases} 75\% \text{ CD 34 -} \\ 95\% \text{ FXIIIa +} \end{cases}$$
 - ▶ DFSP:
$$\begin{cases} 80\% \text{ CD 34 +} \\ 85\% \text{ FXIIIa -} \end{cases}$$

CD34
+ DFSP / - DFSP-FS



DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Pero existen otros tumores cutáneos que también pueden ser positivos para CD 34:
 1. Tumores benignos de las vainas de los nervios periféricos
 2. Tumor fibroso solitario cutáneo
 3. Fibroma esclerótico
 4. Fibromas digitales celulares
 5. **Sarcoma fibroblastico mixoinflamatorio**
 6. **Angiosarcoma**
 7. **Sarcoma epitelioide**

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Así pues el **diagnóstico de seguridad** se obtiene con estudios citogenéticos
- ▶ Se sabe que el DFSP se relaciona con la **translocación no equilibrada t(17;22)**, donde el cromosoma 17 pierde información mientras que el 22 la gana
- ▶ Se sabe que hay dos genes implicados en esta translocación

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ Por un lado esta el gen del factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (PDGFB) que se localiza en 22q 13.1
- ▶ Y por otro lado el gen del colágeno I alfa (COLIA1) ubicado en 17q21.22
- ▶ El **híbrido** que se obtiene: **COLIA1-PDGFB** se relaciona de manera EXCLUSIVA con el **DFSP** y sus diferentes variantes histológicas

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

- ▶ En cuanto al tratamiento, se está empleando la **cirugía micrográfica de Mohs** para intentar conseguir el menor número posible de recurrencias conservando la mayor cantidad posible de tejido sano
- ▶ En los últimos años se está empleando el **Imatinib** en aquellos casos inoperables o con metástasis a distancia

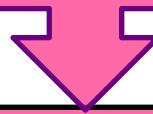


CONCLUSIONES

HISTIOFIBROMA BENIGNO (DTF)



CLINICA/MORFOLOGIA/IHQ → NO CONCLUYENTES DE LESION BENIGNA



ESTUDIO GENETICO



DIAGNOSTICO DE CERTEZA



Gracias