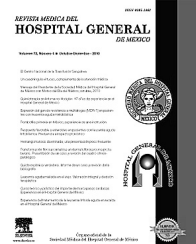




REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO
www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Transformación fibrosarcomatosa en dermatofibrosarcoma protuberans. Presentación de un caso y revisión del cuadro clínico-patológico

Fibrosarcomatous transformation of a Dermatofibrosarcoma Protuberans. Case report and review of the clinic-pathologic picture

Avissai Alcántara-Vázquez,¹ Mercedes Hernández-González,¹ Mario Murguía-Pérez,¹ Mario de la Garza-Navarro²

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 40 años de edad, quien presentó un dermatofibrosarcoma *protuberans* en la región presacra, extirpado por procedimiento quirúrgico. Dos años después, el tumor recurrió como dermatofibrosarcoma *protuberans* con cambios fibrosarcomatosos. Se discute el cuadro clínico, el perfil inmunohistoquímico de las lesiones y las implicaciones terapéuticas y pronósticas de estos cambios histológicos.

Palabras clave: Dermatofibrosarcoma protuberans; fibrosarcoma; tejidos blandos; México.

Abstract

The case of a 40 years-old female is presented. She had a dermatofibrosarcoma *protuberans* in the pre-sacral region, which was surgically removed. Two years later the tumor recurred as dermatofibrosarcoma *protuberans* with fibrosarcoma changes. The clinical picture, the immunohistochemical profile, the therapeutic and prognostic implications of the histologic changes is discussed.

Keywords: Dermatofibrosarcoma protuberans; fibrosarcoma; soft tissues; Mexico.

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Hospital General de México. Facultad de Medicina UNAM, México D. F.

² Departamento de Oncología, Hospital General de México. Facultad de Medicina, México D. F.

Correspondencia: Dr. Avissai Alcántara Vázquez. Dr. Balmis N°148, Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. 06726. México, D. F. Correo electrónico: avissai@hotmail.com

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DP) es considerado como un tumor fibrohistiocítico de malignidad intermedia, debido a su significativo potencial para recurrir y su bajo riesgo para producir metástasis. Se presenta con mayor frecuencia entre los 20 y 50 años de edad y no muestra predilección por sexo.¹ Las localizaciones más frecuentes incluyen tronco, ingle y extremidades inferiores; con menor frecuencia el tumor se puede originar en cabeza y cuello y raramente se presenta en palmas de las manos o plantas de los pies. La lesión característicamente es multinodular e indolora y cuando el tumor ocurre en niños se presenta como una placa.²

El DP se origina en la dermis, está mal circunscrito, se extiende al tejido adiposo, atrapa a los anexos y al tejido celular subcutáneo. Las células tumorales son fusiformes u ovoides, con núcleos alargados con nucléolo poco aparente, la actividad mitótica no es prominente, no excede de cinco mitosis por 10 campos/40 aumentos. Las células se disponen en fascículos cortos y dan lugar al patrón “estoriforme” o en “rueda de carreta”. En ocasiones, las células contienen pigmento melánico y constituyen el tumor de Bednar.³

Por ultraestructura, las células tumorales muestran hallazgos de fibroblastos, con retículo endoplásmico dilatado y depósitos de colágena extracelular.⁴ Con inmunohistoquímica, la mayor parte de los DP tienen positividad para CD34 y vimentina; ocasionalmente son positivos para proteína S-100 y actina de músculo liso (AAML) y son negativos para desmina, antígeno epitelial de membrana (EMA) y citoqueratina.

En el análisis citogenético, el DP muestra translocación de los cromosomas 17 y 22, con la producción de un gen quimérico, COL1A1/PDGFB; este es producto de la fusión del gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFB β), con el gen de la colágena tipo uno, cadena $\alpha 1$ (COL1A1). La proteína que produce el gen quimérico tiene efecto semejante al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), participando con esto en la proliferación celular.⁵

En su evolución, el DP puede sufrir transformación a otras neoplasias. Así se ha documentado cambio a fibroblastoma de células gigantes.⁶ También hay transformaciones de DP a fibrohistiocitoma y a fibrosarcoma. El cambio a fibrosarcoma es poco frecuente; se caracteriza por mayor celularidad y la presencia

de fascículos de células cuyo patrón de crecimiento semeja “espinas de pescado”, asociado todo esto con atipia celular y aumento en la actividad mitótica.⁷

El interés de presentar este caso es la rareza del mismo, ya que en los archivos del Departamento de Patología del Hospital General de México (HGM) no existe antecedente de un caso similar. Sin embargo, la transformación fibrosarcomatosa del DP existe y debe ser diagnosticada, ya que el comportamiento del tumor es más agresivo y por lo tanto, el tratamiento debe ser en consecuencia, más exitoso para evitar recidivas o metástasis.

Presentación del caso

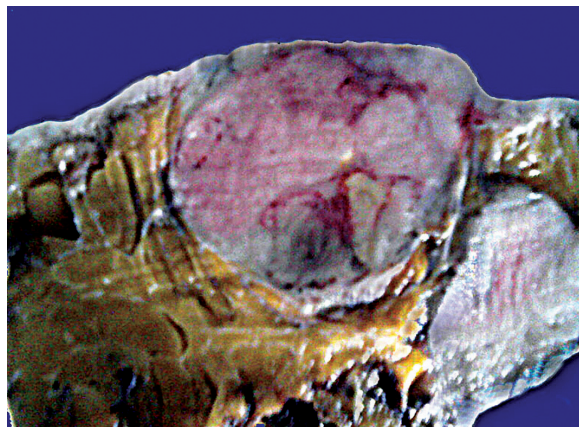
Mujer de 40 años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual, el cual lo inició hace cinco años, con un tumor en la región presacra, manejado en institución privada como enfermedad pilonidal, por lo que se le realizó legrado biopsia y resección del tumor, con el diagnóstico histopatológico de DP. Diez meses después presentó recurrencia del tumor, el cual llegó a medir 20 cm de eje mayor, fijo a planos profundos y de aspecto cerebroide. El resto de la exploración física se encontró dentro de límites normales. Se realizó resección quirúrgica del tumor recurrente, con rotación de colgajo cutáneo. La evolución de la paciente fue buena, por lo que se dio de alta para control posterior por consulta externa.

En el Departamento de Patología Quirúrgica del HGM, se recibió un fragmento fusiforme de piel y tejido celular subcutáneo de 23 cm por 17 cm por 8 cm. Al corte mostró dos tumoraciones ovoides bien delimitadas, la mayor de 7 cm por 6 cm por 5 cm y la menor de 6 cm por 4 cm por 4 cm; ambas eran de color gris blanquecino, aspecto fasciculado, homogéneas de consistencia blanda (**Figura 1**).

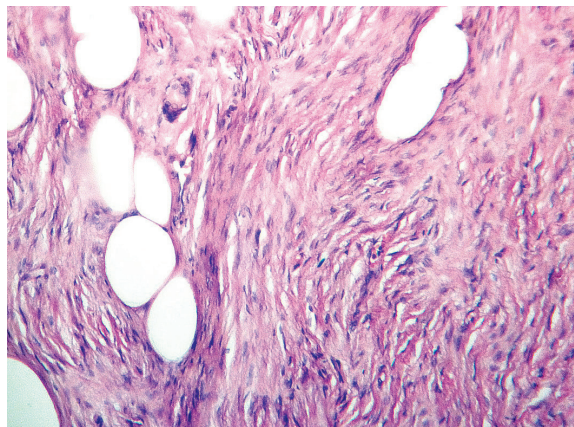
Al análisis con microscopio, las lesiones estaban constituidas por bandas de células fusiformes de aspecto fibroblástico con abundante colágena intersticial, las que se disponen en un patrón estoriforme; estas células infiltran y rodean al tejido adiposo subcutáneo (**Figura 2**); alternando con estas áreas hay otras más celulares con escasa colágena intersticial, con algunas figuras de mitosis y dispuestas en un patrón de crecimiento semejante a “espinas de pescado” (**Figura 3**).

La inmunohistoquímica mostró que el CD34 es negativo en las áreas fibrosarcomatosas (**Figura 4**) y positivas en las estoriformes.

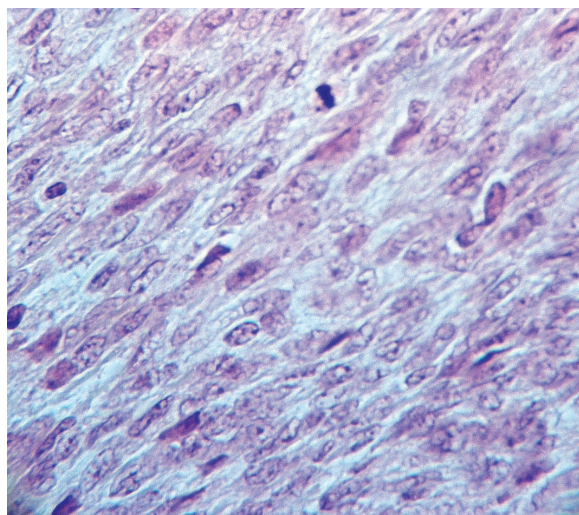
» **Figura 1.** Tumores bien limitados de aspecto sarcomatoso en piel y tejidos blandos.



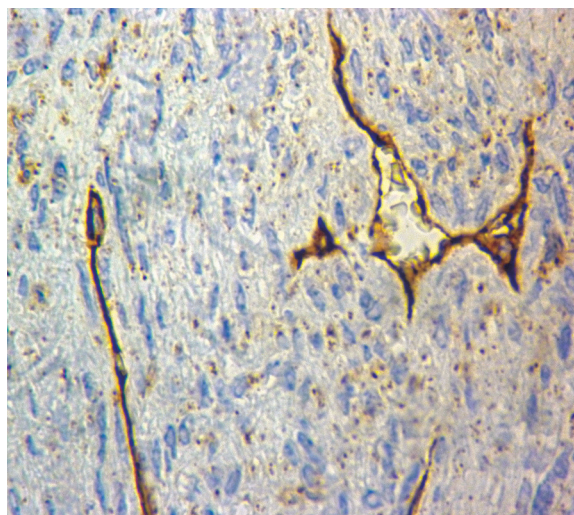
» **Figura 2.** Dermatofibrosarcoma *protuberans*, con el típico patrón de crecimiento en “rueda de carreta”, sin atipia celular o actividad mitótica. (Aumento original: 400x).



» **Figura 3.** Cambios fibrosarcomatosos en un dermatofibrosarcoma *protuberans*. La celularidad y la actividad mitótica se encuentran incrementados. (Aumento original: 1000x).



» **Figura 4.** Inmunorreactividad negativa en el área con cambios fibrosarcomatosos de un dermatofibrosarcoma *protuberans*. (Aumento original: 400x)



» Discusión

El DP clásico es un tumor fibroblástico de los tejidos blandos que constituye un problema de tratamiento, ya que en un alto porcentaje de los tumores resecados quirúrgicamente pueden sufrir recurrencia local.^{9,10}

El DP se presenta como un tumor dérmico engañosamente invasor, debido a que la extensión periférica de la neoplasia semeja colágena normal.¹⁰ Las proyecciones tentaculares del tumor, son las responsables de que la resección quirúrgica sea insuficiente

y se presente la recurrencia local. El rango de recurrencia varía de 11% a 73%, según diferentes autores.

En cuanto a los factores pronósticos, Browine y colaboradores encontraron que el tamaño y la profundidad del DP no son importantes; sin embargo, su presentación después de los 50 años de edad sí representa un factor desfavorable. Para este hecho, los autores no encontraron alguna explicación.¹

Un fenómeno que si debe tomarse en cuenta en función del pronóstico, es la transformación que puede sufrir el DP clásico a la variante fibrosarcomatosa del

dermatofibrosarcoma *protuberans* (DPF), ya que en estos últimos, la recurrencia está por encima de 50% y las metástasis se presentan en 10% de los casos.¹¹

Se ha sugerido que la progresión del DP clásico al DPF representa una des-diferenciación; ésta se inicia con el DP clásico, posteriormente muestra aumento en la actividad mitótica, celularidad y pleomorfismo celular lo que conlleva un comportamiento más agresivo del tumor.^{7,10,11}

La patogénesis de esta progresión no está bien dilucidada; sin embargo, es probable que esté asociada con las recurrencias, máxime si estas son numerosas¹⁰ y también la mutación de la proteína p53 ha sido implicada en la agresividad de los sarcomas de partes blandas en general.¹³

En el DPF se ha demostrado sobre-expresión de la proteína p53¹³⁻¹⁵ y se puede identificar con inmunohistoquímica su acumulación nuclear.¹⁶

Vista a través de la inmunohistoquímica, la mayoría de los autores señalan que el DP es positivo para el CD34 hasta en 97% de los casos, en cambio es negativo en las áreas de transformación fibrosarcomatosa.⁷ El MIB-1 presenta diferencias entre el DP y la variante fibrosarcomatosa, en este último la positividad es más extensa y generalizada.¹¹

Los cambios fibrosarcomatosos del DP implican un mayor riesgo de metástasis a distancia. Por lo que toca a la resección amplia y al control local de la neoplasia, es un hecho bien establecido que hay una relación directa. Así, en el seguimiento a cinco años, el DP clásico con márgenes quirúrgicos negativos, tiene 7% de recurrencia y con márgenes positivos 27%; en cambio, el DPF en las mismas circunstancias, presenta recurrencia de 28% y de 100%, respectivamente. En consecuencia, el DPF requiere cirugía más agresiva y un control clínico posterior muy estrecho.

En función de las recurrencias y de las metástasis, intervienen algunos otros eventos; así, la producción de metaloproteinasas por las células tumorales, favorece las recurrencias y éstas a su vez, aumentan la posibilidad de selección clonal, que aumenta el riesgo de aparición de células potencialmente metastásicas.¹⁷

En el tratamiento quirúrgico del DP, la escisión debe tener un margen libre de tumor de 3 cm. En los casos de márgenes positivos o tumores irresecables se utiliza radioterapia y para el caso de las metástasis, el imatinib -un inhibidor de la tirosin-quinasa- mejora la sobrevida.⁸

Nuestro caso reúne las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas de la variante fibrosarcomatosa del DP. Se trata de una mujer en la quinta década de la vida, con un tumor recurrente que histológicamente mostró un patrón de dermatofibrosarcoma y su ulterior transformación a fibrosarcoma. Por inmunohistoquímica, el CD34 fue positivo en las áreas de DP y negativo en las de DPF.

Conocer y diagnosticar esta transformación del DP a DPF tiene importancia práctica, ya que debe alertar para un tratamiento quirúrgico más agresivo y un seguimiento estrecho, que permita detectar a tiempo recidivas o metástasis.

Referencias

1. Brownlne WB, Antonescu CR, Leung DHY, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patient treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000;88:2711-2720.
2. McKee PH, Fletcher CDM. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. *J Cutan Pathol* 1991;18:241-243.
3. Fletcher CDM, Theaker JM, Flanagan A, et al. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): Melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation? A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1988;13:631-633.
4. Kilpatrick SE, Renner JB, Creager A. Dermatofibrosarcoma Protuberans. In: *Diagnostic Musculoskeletal surgical pathology. Clinico-radiologic and cytologic correlations*. Saunders Philadelphia Penn 2004. pp:136-138.
5. Guillou L, Folpe LA. Dermatofibrosarcoma Protuberans. In: *Bone and Soft Tissue Pathology. Series Foundations in Diagnostic Pathology*. Saunders Philadelphia Penn. 2010. pp:79-86.
6. Harvell JD, Kilpatrick SE, White WL. Histogenetic relations between giant cell fibroblastoma and dermatofibrosarcoma protuberans: CD34 staining showing the spectrum and simulator. *Am J Dermatopathol* 1998;20:339-342.
7. Mentzel T, Beham A, Katemkamp D, et al. **Fibrosarcomatous (high grade) dermatofibrosarcoma protuberans**: Clinicopathologic and immunohistochemical study of series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1998;22:576-587.
8. Goldblum JR, Reith JD, Weiss SW. Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: A reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1125-1130.
9. Brennan MF, Lewis JJ. Soft tissue sarcomas. *Curr Prob Surg* 1996; 33: 820-862.
10. Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:355-374.
11. Ding J, Hashimoto H, Enjoji M. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinicopathologic study of nine cases and comparison with allied tumors. *Cancer* 1989;64:721-729.
12. Abbott JJ, Olivera HM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcoma transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2006;30:436-443.
13. Hisaoka M, Okamoto S, Morimitsu Y, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: molecular abnormalities of the p53 pathway in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Virchow Arch* 1998;433:323-329.
14. Minter RM, Reith JD, Hochwald SM, et al. Metastatic potential of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous change. *J Surg Oncol* 2003;82:201-208.
15. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, et al. Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol* 2004;35:240-245.
16. Hall PA, Ray H, Lemoine NR, et al. P53 immunostaining as a marker of malignant disease in diagnostic cytopathology. *Lancet* 1991;338:513-516.
17. Lynch CC, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases in tumor host cell communication. *Differentiation* 2002;70:561-573.