

ARTÍCULO ORIGINAL

Dermatofibrosarcoma Protuberans: Comunicación de 11 casos.

Dermatofibrosarcoma Protuberans: Report Of 11 Cases.

Carolina Antezana,* Juan Carlos Diez de Medina,** Miguel Allevato,*** Martin Sanguenza****

- * Médica Dermatóloga
Fundación Piel Bolivia
- ** Jefe de Enseñanza e
Investigación Fundación
Piel Bolivia
- *** Profesor Titular de
Cátedra y División
Dermatología. Hospital
de Clínicas José de San
Martín, Universidad de
Buenos Aires Argentina.
- **** Profesor de Posgrado de
Dermatología y Patología,
Universidad Mayor de San
Andrés, Bolivia

RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma de partes blandas, de malignidad intermedia y lento crecimiento. Afecta adultos jóvenes y a todas las razas, aunque algunos trabajos observan cierta predilección por la raza negra. La localización habitual es en tronco, extremidades proximales y en menor medida en cabeza y cuello. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica con preferencia por la cirugía micrográfica de Mohs. Presentamos once pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de dermatofibrosarcoma protuberans, 5 mujeres y 6 varones de entre 24 a 70 años. 11 recibieron tratamiento quirúrgico (técnica micrográfica de Mohs en 5 pacientes y cirugía convencional en los restantes). No se observaron recidivas en un período de seguimiento promedio de 20 meses.

Palabras clave: dermatofibrosarcoma protuberans, cirugía micrográfica de Mohs

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans is a soft tissue sarcoma with intermediate malignancy and slow growth. It affects young adults, regardless of ethnicity, although some reports shows predilection in black people. Generally, it is localized on trunk, proximal extremities, head and neck. Surgical excision is the treatment of choice. We report eleven patients with clinical and histopathological diagnosis of Dermatofibrosarcoma protuberans, 5 females and 6 males aged 24 to 70. Eleven received surgical treatment; Mohs micrographic surgery in 5 patients and conventional surgical excision in the remaining patients. There were no relapses during a follow up period average of 20 months.

Keywords: dermatofibrosarcoma protuberans, Mohs micrographic surgery

INTRODUCCIÓN

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un tumor fibrohistiocítico de tejidos blandos poco frecuente, que representa menos del 0.1% de todas las malignidades y alrededor del 1% de los sarcomas de partes blandas. Se caracteriza por presentar una agresividad intermedia con gran tendencia a la recidiva local y muy bajo potencial metastático.

La etiopatogenia del DFSP es desconocida, sin embargo, en un 90% de los casos se observa una superproducción aberrante del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGF- β) como resultado de la fusión genética de dos genes: COL1A1 y PDGF- β .

Este tipo de sarcoma presenta dos formas clínicas principales: protuberante y no protuberante, con sus distintas variantes. Se requiere alto grado de sospecha clínica para su diagnóstico en las fases iniciales, debido al crecimiento lento y los diferentes estadios evolutivos que atraviesa.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con menor tasa de recurrencia cuando se utiliza la cirugía micrográfica de Mohs (CMM). Para la cirugía convencional se considera que la recurrencia es del 50% en el primer año y del 80% durante los tres años posteriores. En casos inoperables, metastásicos, recurrentes o de gran tamaño se indica el tratamiento con mesilato de imatinib.

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de 11 pacientes con diagnóstico clínico, histológico e inmunohistoquímico de DFSP, evaluados en hospital de clínicas “José de San Martín” de la

universidad de Buenos Aires Argentina, consultorio privado Dr. Juan Carlos Diez de Medina y Dra. Carolina Antezana entre noviembre 2008 y Septiembre 2015.

SERIE DE CASOS

Paciente 1: Varón de 52 años, argentino.

MC: lesión localizada en horquilla esternal de 5 años de evolución.

EF: tumor en forma de placa eritematosa, abollonada, de aproximadamente 5 cm, de contornos imprecisos. Áreas hiperpigmentadas, hipopigmentadas y algunas telangiectasias. Consistencia indurada, dolorosa a la palpación.



Foto 1. Tumoraación eritematoviolácea en región paraesternal izquierda.

Paciente 2: Varón de 51 años de edad, argentino.

MC: lesión en región lumbar izquierda, de 6 años de evolución.

EF: tumor de color piel de 7 x 5 cm, superficie mamelonada con límites imprecisos. Consistencia duro-pétrea, adherido a planos profundos. No se palparon adenopatías.



Foto 2. Lesión tumoral mamelonada, duro, pétrea, localizada en región lumbar izquierda.

Paciente 3: Varón de 39 años de edad, argentino.

MC: lesión en región supraclavicular izquierda de 2 años de evolución.

EF: placa eritematosa de 5 cm, de superficie irregular con áreas exofíticas, una de ellas de aspecto verrugoso. Asintomática.



Foto 3. Placa eritematosa, de superficie irregular con áreas exofíticas, una de ellas de aspecto verrugoso.

Paciente 4: Varón de 28 años de edad, argentino.

MC: lesión en región subescapular derecha de 1 año de evolución.

EF: placa hiperpigmentada de 3 cm, con sectores eritematosos, de límites irregulares y consistencia dura. Dolorosa a la palpación.



Foto 4. Placa hiperpigmentada subescapular derecha de bordes irregulares y consistencia dura, subescapular.

Paciente 5: Mujer de 51 años de edad, argentina.

MC: lesión en región escapular izquierda de 17 años de evolución, posterior a extirpación quirúrgica de un quiste epidérmico.

EF: tumor en forma de placa de 10 cm de diámetro, de superficie irregular con áreas eritematosas, hipopigmentadas, hiperpigmentadas y telangiectasias. La superficie presentaba sectores protuyentes que alternan con áreas de aspecto cicatrizal. Límites irregulares e imprecisos, de consistencia duro-pétrea adherida a planos profundos, intensamente dolorosa.



Foto 5. Placa eritematosa con sectores de atrofia cicatrizal y múltiples tumoraciones abollonadas, consistencia dura, pétrea.

Paciente 6: Mujer de 24 años de edad, paraguaya.

MC: lesión en la región paraesternal izquierda de 4 años de evolución, con crecimiento rápido en los últimos 3 meses.

EF: tumor en forma de placa atrófica, eritematoviolácea de 4 x 3 cm. Superficie irregular con múltiples telangiectasias. Consistencia duroelástica, asintomática.



Foto 6. Placa atrófica, superficie irregular con múltiples telangiectasias.

Paciente 7: Varón de 24 años, boliviano.

MC: lesión localizada en fosa iliaca derecha de 5 años de evolución.

EF: tumoración eritematosa de 8x2 cm de superficie protuberante ulcerada en la parte central.



Foto 7. Tumoración eritematosa de superficie protuberante ulcerada en la parte central.

Paciente 8: Mujer de 34 años de edad, boliviana.

MC: lesión en región escapular derecha de 6 años de evolución, extirpada en dos oportunidades con diagnóstico de queloide recidivado

EF: tumor en forma de placa eritematosa de aproximadamente 7 cm, 2 protuberancias en la superficie separadas por un trayecto fibroso, Consistencia indurada, dolorosa a la palpación.



Foto 8. Tumor de 2 protuberancias separadas por un trayecto fibroso.

Paciente 9: Mujer de 58 años de edad, boliviana.

MC: lesión en región submamaria izquierda de 5 años de evolución.

EF: placa eritematosa de 5 cm, con sectores protuberantes, donde se destaca una tumoración de 2 cm eritematosa bien delimitada surcada por telangiectasias dolorosa a la palpación.



Foto 9. Placa eritematosa exhibiendo tumoración de 2 cm dolorosa a la palpación, submamaria.

Paciente 10: mujer de 65 años de edad, boliviana .

MC: lesión en dorso de cuello de 2 años de evolución.

EF: tumoración eritematosa de 3 cm de aspecto angiomatoide superficie lisa.



Foto 10. Tumoración eritematosa de aspecto angiomatoide superficie lisa.

Paciente 11: Varón de 70 años de edad, boliviano.

MC: lesión en pierna izquierda de 6 años de evolución, posterior a traumatismo.

EF: tumoración de 3x2 cm de diámetro eritematoparduzca, de superficie lisa bien delimitada.



Foto 9. Tumoración de eritematoparduzca, de superficie lisa.

RESULTADOS

Los casos presentados coinciden con las características epidemiológicas y clínicas del DFSP descritas en la literatura, como su presentación en adultos de sexo masculino y lesiones tumorales de lento crecimiento.

La edad promedio fue 45,09 años (24-70), localización más frecuente tronco. Al diagnóstico 2 pacientes presentaron la forma no protuberante (DFSP np), mientras que los restantes presentaron la forma protuberante (hallazgo más frecuente). En nuestra casuística también se destaca el antecedente de trauma como factor probablemente desencadenante en dos pacientes.

Asimismo debemos destacar que la variedad atrófica del DFSP en nuestra paciente 6, es la forma menos frecuente de presentación.

En nuestra paciente número 5, se utilizó la dermatoscopia como herramienta diagnóstica hallándose los 6 criterios descriptos.

En todos los pacientes se realizó un estudio histopatológico con los siguientes hallazgos en común: epidermis con hiperparaqueratosis focal y disminución de crestas interpapilares. Dermis con proliferación de células fusiformes con mínimo pleomorfismo nuclear dispuestas de manera difusa, sectores con patrón estoriforme que alcanzan hipodermis y que engloban células adiposas en su interior (Foto 10, 11).

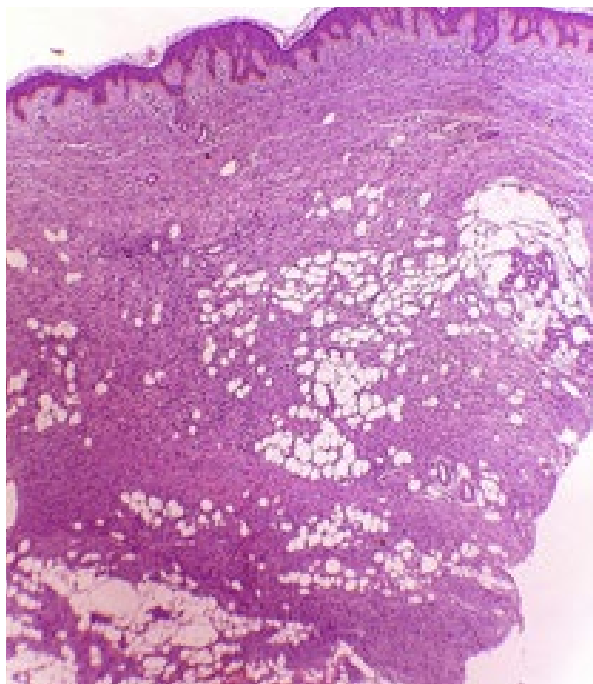


Foto 10. Infiltración difusa de la dermis y TCS, que invade septos de tejido conectivo, anexos y se interdigita entre los lóbulos de grasa subcutánea (imagen similar a un panal de abejas)

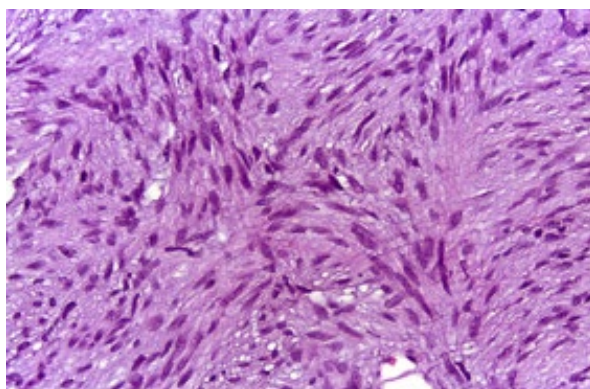


Foto 11. Fibroblastos fusiformes con escaso citoplasma y núcleo elongado dispuestos en patrón verticilado o en "rueda de carro."

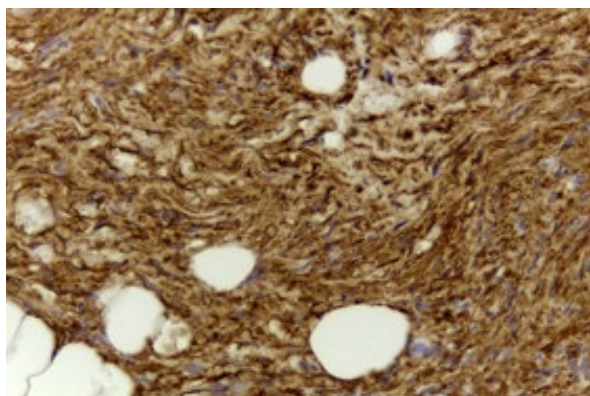


Foto 12. Inmunohistoquímica positividad para CD34 (400x).

Inmunohistoquímica: positiva para CD34 en todos los casos, negativa para S-100 y CK AE1/AE3 en cuatro pacientes (Foto 12).

Se realizó tratamiento quirúrgico mediante técnica micrográfica de Mohs en los pacientes 1, 2, 4, 5 y 6 sin recurrencias hasta la fecha. En el resto de los pacientes, se realizó técnica quirúrgica convencional.

DISCUSIÓN

El DFSP fue descrito en 1890 por R. Taylor¹ Darier y Ferrand² establecieron sus características clínicas e histopatológicas en 1924, denominándolo "dermatofibroma recurrente y progresivo." Finalmente, en 1925, Hoffman sugirió la denominación actual de "dermatofibrosarcoma protuberans."

Afecta generalmente a adultos entre los 20 y 50 años.^{3,4} Su aparición en niños es poco frecuente. Incidencia 0.8 - 4.5 pacientes por millón de habitantes por año.⁵ Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.⁶ La etiopatogenia es desconocida. Se postuló que podría deberse a una mutación de células mesenquimáticas indiferenciadas. El 90% de los afectados presenta una superproducción aberrante del factor de crecimiento derivado de plaquetas cadena β (PDGF β), resultado de la fusión genética de dos genes: el gen del colágeno 1 α 1 (COL1A1) localizado en el cromosoma 17q22 y el PDGF- β ubicado en el cromosoma 22q13 mediante un rearrreglo cromosómico, como anillos supernumerarios [r(17;22)] o como una translocación recíproca [t(17;22)].^{7,8} Esta proteína quimérica: COL1A1-PDGF- β es procesada a PDGF- β maduro, cuya sobreexpresión lleva a una activación continua

Tabla 1.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
SEXO Y EDAD (AÑOS)	M, 52	M, 51	M, 39	M, 28	M, 51	M, 24
EVOLUCIÓN (AÑOS)	5	6	2	1	17	4
LOCALIZACIÓN	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco
TAMAÑO (CM)	5	7 x 5	5	3	10	4 x 3
INMUNOHISTOQUÍMICA	CD 34 + S-100 – CK AE1/AE3–	CD 34 + S-100 –	CD 34 + S-100 – CK AE1/AE3–	CD 34 +	CD 34 +	CD 34 + S-100 –
TRATAMIENTO	Mohs	Mohs	Cirugía convencional x 2	Mohs	Mohs	Mohs
SEGUIMIENTO POST TTO (MESES)	50	23	16	3	—	No
RECURRENCIA	No	No	No	No	—	?

Tabla 2.

	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10	PACIENTE 11
SEXO Y EDAD (AÑOS)	M, 24	M, 34	M, 58	M, 65	M, 70
EVOLUCIÓN (AÑOS)	5	6	5	2	6
LOCALIZACIÓN	Tronco	Tronco	Tronco	Cuello	Pierna Izq.
TAMAÑO (CM)	8 x 2	7	5	3	3 x 2
INMUNOHISTOQUÍMICA	CD 34 + S-100 – CK AE1/AE3–	CD 34 + S-100 –	CD 34 + S-100 – CK AE1/AE3–		
TRATAMIENTO	Cirugía convencional	Cirugía convencional	Cirugía convencional	Cirugía convencional	Cirugía convencional
SEGUIMIENTO POST TTO (MESES)	36	24	14	8	—
RECURRENCIA	No	No	No	No	2 cirugía por ampliación de márgenes

del receptor PDGF- β (PDGF-R β) tirosinquinasa con estimulación autócrina en fibroblastos y la consiguiente proliferación celular.⁹

Esta alteración citogenética que puede ser detectada por hibridación in situ, representa una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del DFSP con otros tumores de similar histología.

Por último el antecedente de traumatismos, cicatrices quirúrgicas, quemaduras, sitios de vacunación y tatuajes se han propuesto como posibles factores desencadenantes.

Existen dos formas de presentación clínica: el DFSP protuberante (DFSPp) y el DFSP no protuberante (DFSPnp) con sus variantes clínicas morfeiforme, atrofodérmica y angiomatoide.^{9,10}

Puede localizarse en cualquier región corporal, pero lo hace con mayor frecuencia en tronco (50%), extremidades proximales (35%), cabeza y cuello (15%).^{4,6} En su evolución natural el DFSP aparece como un tumor con aspecto de placa firme, color piel, eritematosa, eritematoviolácea o eritematoparduzca de crecimiento lento e indolente, que luego de varios años de evolución adquiere su aspecto típico con superficie abollonada (protuberante) pudiendo alcanzar gran tamaño e incluso desarrollar lesiones satélites. En los casos avanzados puede hacerse doloroso e incluso ulcerarse.¹¹

Entre los factores de riesgo para presentar metástasis se mencionan: tumores recurrentes, de larga evolución, de gran tamaño, pacientes mayores de 50 años y la variante fibrosarcomatosa.^{11,12} Las metástasis

se producen por vía hematógena y comprometen generalmente los pulmones y en menor frecuencia los ganglios regionales y otras vísceras.

En el estudio histopatológico se observa una infiltración difusa de la dermis y el tejido celular subcutáneo, que invade los septos de tejido conectivo, anexos y se interdigita entre los lóbulos de grasa subcutánea dando una imagen similar a un “panal de abejas.” La porción central esta compuesta por una población de fibroblastos fusiformes con escaso citoplasma y núcleo elongado dispuestos en patrón verticilado o “en rueda de carro.”⁹

La inmunohistoquímica es necesaria para confirmar el diagnóstico de DFSP. En la mayoría de los casos (50-90%) expresa el antígeno CD34. Otros marcadores positivos son vimentina, p-STAT3, p-ERK, nestina, TGF β RI y RII (patrón difuso y tenue). Por el contrario, presenta negatividad para marcadores como el factor XIIIa, S-100, HMB45, estromelina-3, apolipoproteína D, CD 163, tenascin, HMGA1 y HMGA2.^{13,14}

Se han descrito variantes clínicopatológicas que deben tenerse en cuenta para evitar errores diagnósticos con otros tumores: a) tumor de Bednar o DFSP pigmentado, b) atrófica, c) cambios fibrosarcomatosos, d) mixoide, e) esclerosante, y f) fibroblastoma de células gigantes.¹⁵ La variante fibrosarcomatosa representa 10-15% de los DFSP y tiene un elevado potencial de transformación a fibrosarcoma y en menor porcentaje a fibrohistiocitoma maligno.¹⁶

Recientemente, se ha publicado el primer estudio dermatoscópico del DFSP donde se han propuesto seis criterios, de los cuales deben estar presentes al

menos cuatro: delicada red pigmentada (87%), vasos (80%), áreas marrón claras sin estructura (73%), estrías blanquecinas brillantes (67%), fondo rosado (67%) y áreas hipopigmentadas (60%).¹⁷

En cuanto a la terapéutica, se prefiere la técnica micrográfica de Mohs porque permite el ahorro de tejido sano peritumoral en localizaciones como cara, parte distal de extremidades, genitales, y presenta menor tasa de recurrencias (1.1%). Incluso puede realizarse inmunomarcación con CD34 de las piezas congeladas para disminuir al máximo la posibilidad de recurrencias.¹⁴ La cirugía convencional con márgenes amplios (2-5 cm según tamaño tumoral) se puede realizar en lesiones localizadas en tronco,¹⁸ aunque se observa una tasa de recurrencias del 18%.

Independientemente de la técnica quirúrgica utilizada, se recomienda el seguimiento del paciente cada 3-6 meses los primeros tres años y luego en forma anual de por vida, debido a la alta tasa de recurrencias que presenta este tumor.

La radioterapia adyuvante se debe considerar ante tumores grandes o recurrentes o en aquellos casos donde los márgenes quirúrgicos amplios provocarían una morbilidad significativa.^{15,19}

Para el tratamiento del DFSP irresecable y metastásico, en 2006 se aprobó el uso de mesilato de imatinib.²⁰ Inhibidor selectivo de la tirosinquinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF β). Además se ha demostrado que reduce el tamaño del tumor mejorando las condiciones para la resección quirúrgica, como terapia neoadyuvante.^{20,21} La dosis recomendada para el tratamiento es de 800 mg/día

(400mg cada 12 horas) vía oral. Se debe solicitar hemograma completo semanal durante el primer mes, cada dos semanas el segundo mes y luego cada 2 o 3 meses, por riesgo de anemia, neutropenia, trombocitopenia y hepatotoxicidad.⁹

En un estudio de 12 pacientes con DFSP irresecable (n=10) y metastásico (n=2) tratados con mesilato de imatinib durante un período de 62-698 días, se observó mejoría clínica solo en aquellos pacientes que presentaban [t (17;22)] . Ante estos hallazgos, se recomienda la caracterización molecular de los tumores para identificar a los pacientes susceptibles de beneficiarse con este tratamiento.²²

CONCLUSIONES

Si bien la mayoría de los casos presentados coinciden con las características epidemiológicas y clínicas del DFSP descritas en la literatura, aportamos a la casuística dos pacientes con formas menos frecuentes como los DFSP no protuberantes y la variedad atrófica. Nuestra experiencia confirma que la CMM es la técnica de elección para el dermatofibrosarcoma protuberans. El interés de la presentación radica en comunicar 11 pacientes con una patología poco frecuente, de lenta progresión y falta de claves clínicas tempranas, que requiere alta sospecha para evitar el diagnóstico tardío y así disminuir la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor RW. Sarcomatous tumors resembling in some respects keloids. Arch Dermatol. 1890;8:384-387.
2. Darier J., Ferrand M. Dermatofibromas progressifs et recidivants ou fibrosarcomas de la peau. Ann Dermat Syphil. 1924;5:545-562.

3. McPeak CJ., Cruz T., Nicastri AD. Dermatofibrosarcoma protuberante: an analysis of 86 cases- five with metastasis. *Ann Surg.* 1967;166:803-16.
4. Pack GT., Tabah EF. Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases. *AMA Arch Surg.* 1951;62:391-411.
5. Marini M., Saponaro A., Magariños G., de Baldrich A., et ál. Congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol.* 2001;40:448-50.
6. Criscione V., Weinstock M. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:968-73.
7. Llombart B., Serra-Guillén C., Monteagudo C., López Guerrero JA., et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30:13-28.
8. Pedeutour F., Simon MP., Minoletti F., Barcelo G., et ál. Translocation, t(17;22)(q22;q13), in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor-associated chromosome rearrangement. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;72:171-4.
9. Marini M., Parra LS, Cordero A, de Baldrich MA, et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans, en: Mario Marini; Jose G Casas; Alberto Saponaro. Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas, Alfaomega Grupo Editor Argentino S.A., Buenos Aires, 2012, 17-39.
10. Martin L., Piette F, Blanc P., Mortier L., et ál. Clinical variants of preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol.* 2005;153:932-6.
11. Castellanos Posse ML., Nocito MJ., Luna P., Cañadas N., et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol.* 2009; 59:59-62.
12. Badeau AM., Granick M., Deleyiannis F. Considerations for tissue expansion in the management of massive dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Eplasty* 2013;13:528-533.
13. Sanmartín O., Llombart B., López-Guerrero JA., Serra C., et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2007, 98:77-87.
14. Pérez OG., Solarz H., Amante H., Woscoff A. Dermatofibrosarcoma protuberans: actualización inmunohistoquímica. *Dermatol Argent.* 2008;14: 220-224.
15. Llombart B., Sanmartín O., López-Guerrero JA., Monteagudo C., et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology* 2009;54:860-72.
16. Abbott JJ., Oliveira AM., Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:436-43.
17. Bernard J., Poulalhon N., Argenziano G., Debarbieux S., et ál. Derrmoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 15 cases. *Br J Dermatol.* 2013;169:85-90.
18. Bogucki B., Neuhaus I., Hurst EA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2012;38:537-51.
19. Castle KO., Guadagnolo BA., Tsai CJ., Feig BW., et ál. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:585-90.
20. Johnson-Jahangir H., Sherman W., Ratner D. Using imatinib as neoadjuvant therapy in dermatofibrosarcoma protuberans: potential pluses and minuses. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:881-5.
21. Jeon IK., Kim JH., Kim SE., Kim SC., et ál. Successful treatment of unresectable dermatofibrosarcoma protuberans on finger with imatinib mesylate and Mohs microsurgery. *J Dermatol.* 2013;40:288-9.
22. Heinrich MC., Joensuu H., Demetri GD., Corless CL., et ál. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res.* 2008;14: 2717-25.