



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"  
DIVISION DE DERMATOLOGIA

**"Comparación de la expresión de TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ -cateninas, Proteínas Smad 3, en el Dermatofibroma vs. Cicatrices Hipertróficas"**

**TESIS:**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**  
JULIETA CAROLINA CORRAL CHAVEZ

TUTORES PRINCIPALES:  
DRA. LORENA LAMMOGLIA ORDIALES

**CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



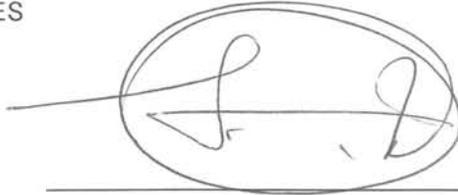
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

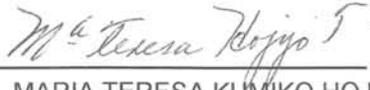
AUTORIZACIONES



DR. OCTAVIO SIERRA MARTÍNEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. MARIA ELISA VEGA MEMIJE  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION BIOMÉDICA Y TUBERCULOSIS  
INVESTIGACIÓN

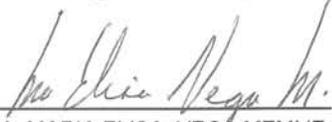


DRA. MARIA TERESA KUMIKO HOJYO TOOKA  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA



DRA. LORENA LAMMOGLIA ORDIALES  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Este trabajo de tesis con **No. 06-39-2016**, presentado por la alumna Julieta Carolina Corral Chávez se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dra. Lorena Lammoglia Ordiales, con fecha de 30 julio del 2016 para su impresión final.



DRA. MARIA ELISA VEGA MEMIJE  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION  
BIOMÉDICA Y TUTORA DE LA INVESTIGACIÓN



DRA. LORENA LAMMOGLIA ORDIALES  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el servicio de Dermatología bajo la dirección de la Dra. Lorena Lammoglia Ordiales con apoyo de la Dra. Mirza Romero Valdovinos y la Dra. María Elisa Vega Memije

## AGRADECIMIENTOS:

A Dios

Por ser la luz que día tras día ilumina mi camino.

A mi Familia

A los seres humanos que me brindaron la oportunidad de realizarme como ser humano, por el cariño, la dedicación, la paciencia y sobre todo por la fe que ponen en mí. A ellos que fueron mis primeros maestros en la vida. A esos seres que son mi gran ejemplo y que han dedicado su valioso tiempo en enseñarme a distinguir lo blanco de lo negro, lo dulce de lo amargo y lo bueno y lo malo de la vida. Con quienes siempre he contado en las buenas y en las malas, brindándome el apoyo y la confianza necesaria para ser mejor cada día, enseñándome los valores de una verdadera familia. Es tanto lo que les debo, que solo les puedo decir, gracias, los amo.

A mis amigos:

A todos aquellos que han fortalecido el significado de la palabra amistad, somos parte de una familia que formamos en el hospital y que han sido pilares en mi vida, gracias por esas sonrisas francas y espontáneas, las palabras de afecto, la lealtad interminable, el cariño incondicional, los regaños y enojos pasajeros, hemos compartido esta vida de la medicina y compartimos el final de una especialidad, algunos cambiaron un poco su camino, pero siempre hemos y seguiremos caminando juntos, gracias por todo, los quiero mucho.

# “Comparación de la expresión de TGF-β1, β-cateninas, Proteínas Smad 3, en el Dermatofibroma vs. Cicatrices Hipertróficas”

Lammoglia Ordiales. L. \* Corral Chávez J.\*\*

\*Médico adscrito al servicio de Dermatología. Hospital General Manuel Gea González.

\*\* Residente de segundo año. Servicio de dermatología. Hospital General Manuel Gea González.

**INTRODUCCION:** El dermatofibroma es una tumoración benigna considerada como un tumor fibróhistiocítico, sin embargo hasta la fecha, no está determinado si se trata un proceso neoplásico o reactivo fibrósante.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Estudio prolectivo, transversal, observacional, analítico y comparativo, que compara la expresión de TGF-β1, β-cateninas, y Proteínas Smad 3 en el dermatofibroma y las cicatrices hipertróficas, para determinar similitudes en el mantenimiento de ambas lesiones. Se utilizaron bloques embebidos en parafina con diagnóstico clínico e histopatológico de Dermatofibroma y cicatrices hipertroficadas, realizando tinciones por inmunohistoquímica para los antígenos TGF-β1, β-cateninas, y Proteínas Smad 3 activas o fosforiladas, se categorizó el porcentaje de expresión como (+) para 1% al 24% de células positivas, (++) 25% al 50%; (+++) del 51% al 75%, y (++++), del 76% al 100%. El tamaño de muestra fue calculado con la fórmula de dos proporciones dando 36 bloques por grupo. Todas las muestras fueron obtenidas del periodo de la base de datos del Hospital Gea González de Enero 1999 a Diciembre 2015.

## **RESULTADOS:**

Se realizó un análisis estadístico basados en el programa IBM SPSS versión 24, realizando estadística descriptiva y análisis de variables independientes mediante pruebas no paramétricas como Kruskal-Wallis. Las muestras de inmunohistoquímica para β-catenina mostraron ausencia de expresión en los fibroblastos intralesionales en ambas lesiones, sin embargo las células epidérmicas suprayacentes expresaban intensidad de ++++ (2.9%), de +++ (5.7%), ++ (22.9%), + (48.6%) y sin expresión (20%) con predominio en la expresión citoplasmática en la capa basal y en menor intensidad de forma intercelular. No se encontró diferencia entre los subtipos histopatológicos. En cambio los casos de cicatriz hipertrofica la expresión tuvo una intensidad de ++++ / +++ (0%), ++ (5.6%), de + (25%) y sin expresión (69.4%), predominando en la porción intercelular a diferencia del dermatofibroma el cual fue principalmente citoplasmático mostrando una significancia estadística ( $P = <0.001$ ). En cuanto al TGF-β1 y las proteínas Smad 3 fosforiladas se expresaron de forma similar entre ambas lesiones, sin diferencia significativa. ( $p = 0.575$  y  $0.843$ ).

## **CONCLUSIONES:**

La expresión en el dermatofibroma de ambas vías de fibrosis, apoya la teoría que esta lesión pudiera tratarse de un proceso fibrotico reactivo, sostenido por la señalización de los queratinocitos suprayacentes, mediante de la vía de fibrosis WNT expresada por β-catenina que a su vez pueden ser activados posterior al daño epidérmico, y no un en los fibroblastos intralesionales.

**PALABRAS CLAVE:** Dermatofibroma, cicatriz hipertrófica.

# Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### “Comparación de la expresión de TGF- $\beta$ 1, $\beta$ -cateninas, Proteínas Smad 3, en el Dermatofibroma vs. Cicatrices Hipertróficas”

Lammoglia Ordiales. L. \* Corral Chávez J.\*\* Romero Valdovinos M.\*\*\*, Vega Memije Ma. E. \*\*\*\*  
Espinoza Hernandez\*\*\*\*\* Cuevas González J.\*\*\*\*\*

\*Médico adscrito al servicio de Dermatología. Hospital General Manuel Gea González.

\*\* Residente de segundo año. Servicio de dermatología. Hospital General Manuel Gea González.

\*\*\* Maestro en ciencias adjunto al departamento de biología molecular. Hospital General Manuel Gea González.

\*\*\*\* Subdirectora De Investigación Biomédica. Hospital General Manuel Gea González.

\*\*\*\*\* Medico residente del servicio de Dermatopatología Hospital General Manuel Gea González.

\*\*\*\*\* Medico del servicio de dermatopatología de la facultad de Odontología. Universidad Juárez del Estado de Durango

#### INTRODUCCION :

El dermatofibroma o histiocitoma fibroso es un tumor benigno compuesto por una proliferación de células fusiformes constituidas por una combinación variable de fibroblastos, colágeno, histiocitos y vasos sanguíneos, localizado en la dermis y en ocasiones extendiéndose al tejido celular subcutáneo. Se presenta con relativa frecuencia, correspondiendo aproximadamente al 3% de los tumores cutáneos benignos<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Se ha considerado como una hiperplasia reactiva con fibrosis local, más que una verdadera neoplasia, sin embargo esto permanece en duda.<sup>(1)</sup> Estas lesiones pueden derivar en sitios de trauma como picaduras de insecto, rupturas de folículos o quistes foliculares. Existen reportes de casos de dermatofibromas originados en el sitio de inoculación de vacunas (PPD), cicatrices de quemaduras y tatuajes.<sup>(5,6,7,8)</sup> En cuanto a su topografía ocurren en extremidades, hombros y nalgas, con mayor prevalencia en mujeres de mediana edad.<sup>(1,5)</sup> Puede variar en tamaño de milímetros hasta de 6 cm de diámetro.<sup>(1,5)</sup>

Existen múltiples variantes clínicas e histopatológicas, mismas que pueden estar presentes de forma conjunta en una sola lesión.<sup>(2,9,10)</sup>

Histológicamente se divide en varios tipos, con dos principales: la variante fibrosa compuesto principalmente por fibroblastos y la variante celular compuesta por histiocitos, aunque se componen de ambos tipos celulares, en cada caso predomina un tipo celular. La variante celular es la más común constituyendo aproximadamente del 5 al 12 % de todos los casos. Los fibroblastos pueden contener depósitos de lípidos intracitoplasmáticos (forma xantomatosa) o de hemosiderina (forma hemosiderotica).<sup>(2, 10)</sup> La mayoría de los fibroblastos en el dermatofibroma muestran una intensa tinción por inmunohistoquímica con el factor XIIIa

Yamamoto y cols. en 2009 mostraron una expresión difusa del TGF- $\beta$  en el dermatofibroma y sugieren que esta sobreexpresión puede ser inducida por señalización autocrina en el DF al TGF- $\beta$ . Este autor propuso que probablemente el dermatofibroma se trate de un modelo de fibrosis local.<sup>(5)</sup>

En la actualidad se han descrito diferentes vías en la traducción de señales para la formación de fibrosis; el TGF- $\beta$  y el Wnt/Wingless/Int (WNT), los cuales son considerados mediadores clave en fibrosis, interactúan ya sea de forma sinérgica o antagónica, y recientemente se han asociado las proteínas YAP y PDZ. Como es conocido la activación del TGF- $\beta$  induce al complejo de proteínas SMADs (complejo de proteínas intracelulares que amplifican señales extracelulares) y con esto regula la expresión de genes importantes para la función de los miofibroblastos. Las proteínas Smad 2/3 que una vez activadas o fosforiladas transmiten esta información promoviendo la formación de TGF- $\beta$  endógeno y regulando positivamente esta vía.<sup>(11,12)</sup>

Otra vía implicada en la fibrosis es el Wnt/Wingless/Int (WNT) en su forma activada estimula a los receptores Frizzled (Fz) limitando la degradación de  $\beta$  - catenina e inicia la transcripción de sus genes diana.<sup>(11)</sup> Sun y cols. analizaron la expresión de  $\beta$ - catenina encontrando una mayor expresión en cicatrices patológicas a diferencia de piel normal, donde su expresión fue débil y confinada a la epidermis, mientras que en las cicatrices existió una mayor expresión y localizándose tanto en epidermis como dermis papilar. <sup>(12)</sup> Se ha encontrado también pico de expresión de  $\beta$  - catenina fue a las 4 semanas, regresando a niveles basales a las 12 semanas, mientras que las cicatrices hipertróficas

mantienen niveles elevados hasta por más de 2 años. Concluyendo que esta elevación de  $\beta$ -catenina mantiene a las células mesenquimales en un estado proliferativo prolongado.<sup>(13)</sup> Se ha demostrado una mayor expresión en cicatrices de proteínas smad2 y 3 ( $p > 0.05$ ) con expresión de 70% en queloides, 63,3% en hipertróficas y 26.6 % en piel normal, así como TGF- $\beta$ 1 ( $p > 0.05$ ) con expresiones de 79.9%, 75.9% y 51.2% respectivamente y  $\beta$ -catenina ( $p < 0.01$ ) con expresiones de 58.9%, 52.1% y 28.4% a comparación de piel normal sin embargo esta diferencia no fue significativa entre los tipos de cicatrices. Concluyendo que ambas vías de fibrosis (TGF- $\beta$ /smad) y Wnt/ $\beta$ -catenina juegan un importante rol en la formación de cicatrices patológicas.<sup>(12)</sup>

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se revisó la base de datos del servicio de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en busca de los casos con diagnóstico certero de dermatofibroma y cicatrices hipertróficas en un periodo comprendido entre enero del 1999 a enero del 2016. Se revisaron 42 laminillas con diagnóstico histopatológico de dermatofibroma en hematoxilina eosina y se obtuvieron 35 laminillas de Cicatriz hipertrófica como control. Se hicieron cortes histológicos del bloque de parafina de 2 a 3  $\mu$ m. Las inmunomarcaciones comenzaron eliminando la parafina en 2 baños de Xilol, por 30 minutos cada uno, posteriormente se realizó la hidratación a partir de alcohol absoluto, a 96 grados, 50 grados y agua destilada. Para realizar el desenmascaramiento, se colocaron las muestras en un vaso de coplin de polipropileno de alta densidad, con solución citrato de sodio, Antigen retrieval citra plus 1X BioGenex® (HK080-9K). Se realizó baño maría durante 10 min, para posteriormente dejar enfriar las muestras a temperatura ambiente, se lavó la muestra con agua destilada con dos baños, se lava con PBS por 4 minutos, se colocaron 100  $\mu$ l el anticuerpo primario con una dilución 1:100 durante toda una noche para después lavar el anticuerpo con TBS. Posteriormente se colocó peroxidasa para revelar los anticuerpos, se esperó 1 min y se observó en el microscopio una vez teñidos tejidos se enjuagaron y posteriormente se contratiñeron con hematoxilina durante 5 minutos, posteriormente se deshidrataron las muestras y se fijaron con resina sintética cubiertas con el cubre-objeto.

Para determinar el porcentaje de células positivas a TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ -cateninas, Proteínas Smad 3 fosforiladas (forma activa) se uso un objetivo de 40x en el microscopia y con una cámara digital 5x se tomo la fotografía de áreas representativas. Se reportó la intensidad de la tinción expresándola en cruces: "0" sin expresión, + expresión mínima 1 al 25%, ++ expresión moderada 26 al 50%, +++ expresión intensa 51 al 75%, y muy intensa ++++ del 76 al 100%, con ayuda del programa Image J.

Por tratarse de muestras independientes, y categóricas se realizara el análisis estadístico mediante la prueba Kruskal- Wallis.

## **RESULTADOS:**

Se incluyeron un total de 36 Dermatofibromas y 36 cicatrices hipertróficas. De los 36 dermatofibromas, se identificaron 31 dermatofibromas fibrocíticos, 3 Hemosideróticos, 2 celulares. La ubicación con mayor frecuencia fue miembros pélvicos, con una media de evolución de 38.35 meses para el dermatofibroma y 38.8 meses para la cicatriz hipertrófica. (Figura 1)

En las muestras de inmunohistoquímica para  $\beta$ -catenina se encontró ausencia de expresión en los fibroblastos que conforman la lesión en ambas lesiones, sin embargo las células epidérmicas sobre la lesión expresaban intensidad de ++++ (2.9%), de +++ (5.7%), ++ (22.9%), de + (48.6%) y sin expresión (20%) con predominio en la expresión citoplasmática en la capa basal y en menor intensidad de forma intercelular. No se encontró diferencia de expresión entre los subtipos histopatológicos. En los casos de cicatriz hipertrofica observamos una expresión con intensidad de ++++ / +++ (0%), ++ (5.6%), de + (25%) y sin expresión (69.4%), predominando en la porción intercelular a diferencia del dermatofibroma el cual fue principalmente citoplasmático. (Figura. 2)

$\beta$ --catenina fue expresada principalmente alrededor de las membranas de los queratinocitos en las cicatrices hipertróficas a comparación dermatofibroma, sin embargo la expresión citoplasmática en los queratinocitos basales fue mayor en el dermatofibroma. (Figura 3) Se realizaron análisis estadísticos basados en el programa IBM SPSS versión 24, realizando estadística descriptiva así como análisis de variables independientes

mediante pruebas no paramétricas como Kruskal-Wallis, mostrando una significancia estadística para la expresión de  $\beta$ -cateninas en los queratinocitos suprayacentes del dermatofibroma a comparación de las cicatrices hipertróficas ( $P = <0.001$ ) (Figura 4).

En el caso de TGF- $\beta$ 1 se expresó de predominio intralesional y con menor intensidad sin variaciones importantes entre ambas lesiones. En el dermatofibroma con intensidad ++ (30.8%), entre + (61.5%), y sin expresión (7.7%) y en la cicatriz hipertrófica con intensidad ++ (25%), entre + (58.3%), y sin expresión (16.7%) Ambas lesiones tuvieron similitud en el patrón de expresión, sin diferencia significativa ( $p=0.575$ ). (Figura 5 y 6).

Las proteínas Smad 3 fosforiladas se expresaron con una expresión de intensidad similar entre ambas lesiones, sin diferencia estadísticamente significativa. ( $p= 0.843$ ) (Figura 7).

## DISCUSIÓN

Se compararon los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina en muestras embebidas en parafina con diagnóstico de dermatofibroma y los comparamos con las cicatrices hipertróficas, como modelo de proceso fibrotico atípico. En nuestro estudio  $\beta$ -catenina fue expresada en la membrana celular de los queratinocitos suprabasales e intracitoplasmática en los queratinocitos basales en el dermatofibroma con una intensidad de expresión mayor a comparación de la cicatriz hipertrófica donde mostro una expresión de intensidad menor y principalmente en las porciones intercelulares. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina en el epitelio entre ambas lesiones ( $P < 0.0001$ ). Cheon y cols en el 2005 describe la expresión de  $\beta$ -catenina en las células intralesionales de las cicatrices hipertróficas mas no en el epitelio, mientras que esta expresión mostro reducción en relación al tiempo de evolución, hasta llegar al niveles basales a las 12 semanas.<sup>(12,14)</sup> A diferencia de lo descrito, nuestra observación es que el dermatofibroma mantiene esta expresión en el epitelio sin relación con el tiempo de evolución de la lesión, mas no en las células que conforman la lesión..<sup>(12,14,15)</sup> Existen reportes de expresión similar al dermatofibroma en lesiones benignas como las queratosis seborreicas, a comparación de la piel normal donde solo se detecta de forma débil en la membrana de los queratinocitos pero no del lado

dérmico, esta expresión disminuye conforme aumenta la malignidad de las lesiones. Mientras en las cicatrices hipertroficas TGF- $\beta$ 1 es expresado excesivamente junto con las proteínas Smad 3. Esto sugiere que la expresión discreta de  $\beta$ -catenina en piel normal es asociada a la diferenciación y adhesión de los queratinocitos normales<sup>(16,17,20)</sup>

Este estudio coincide con los resultado previamente documentados por Fukumaru y cols. demostrando que la  $\beta$ -catenina se expresa fuertemente en las células basales de la epidermis de lesiones con un fuerte potencial de diferenciación.<sup>(17)</sup> A su vez se ha descrito que  $\beta$ -catenina es un mediador crucial para el comportamiento de los fibroblastos en las heridas así como el tamaño en la curación de estas.<sup>(18)</sup> En cuanto las diferencias entre las vías del TGF-  $\beta$ 1/ Proteínas Smad no hubo diferencia significativa entre ambas lesiones, mostrando una expression similar. Existen un numero de vías importantes en las que pueden interactuar la señalización del TGF-  $\beta$ 1/ Proteínas Smad y la via WNT/  $\beta$ -catenina sea como antagonismo o sinergismo.<sup>(19)</sup>

Nuestra hipótesis al respecto a que el dermatofibroma muestra un comportamiento biológico similar a las cicatrices hipertróficas, comparado con la expresión similar de las vías TGF-  $\beta$ 1/ Proteínas Smad y la via WNT/  $\beta$ -catenina se descarta, sin embargo la vía de WNT/  $\beta$ -catenina se expresa con mayor intensidad en el epitelio sugiriendo que esta via puede estar involucrada en el mantenimiento de las lesiones, mediante la señalización epidérmica, la cual puede ser estimulada mediante el trauma local, explicando las posibles teorías en cuanto a su origen.<sup>(5,6,7,8)</sup>

Estos hallazgos no habían sido previamente descritos. Estudios recientes mencionan que la activación de la  $\beta$ -catenina inhibe la migración de los queratinocitos a traves de la herida, este efecto inhibitorio mantiene un balance en la curación de heridas y es requerida por TGF-  $\beta$ 1 para la inducción en la proliferación de fibroblastos.<sup>(18)</sup>

## **CONCLUSIONES**

La expresión en el dermatofibroma de estas vías apoya la teoría que esta lesión pudiera tratarse de un proceso fibrotico reactivo, concluyendo que ambas vías de fibrosis (TGF-  $\beta$ /smad) y Wnt/ $\beta$ -catenina juegan un importante rol en su formación, y quw puede estar sostenido por la señalización de los queratinocitos suprayacentes, mediante de la vía WNT

expresada por  $\beta$ -catenina que a su vez pueden ser activados posterior al daño epidérmico, y no en los fibroblastos intralesionales como lo hacen las cicatrices.

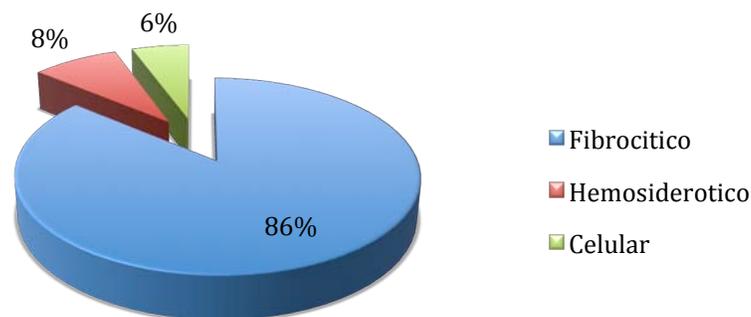
Nuestros hallazgos son de importancia para orientar los estudios sobre el probable origen y vía de mantenimiento de esta lesión, ya que poco se sabe sobre la etiología del dermatofibroma.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. et al. Possible involvement of interleukin-1 in the pathogenesis of dermatofibroma. *Acta Derm Venereol* 1998;78:99-102.
2. Camello Amaral, Andrade P, Tellechea O, Pereira da Silva J, Gaspar J. Fibrous histiocytomas: histopathologic review of 95 cases. *An Bras Dermatol*. 2010;85:211-215.
3. Weedon D. Skin Pathology. Tumores y lesiones pseudotumorales de los tejidos fibrosos y afines. 1.<sup>a</sup> Ed. Londres: Churchill-Livingstone; 2002. p. 759-86.
4. Pierzchalski J, Moreno M, Guglielmino C, Vereá M, Strada V. Dermatofibroma gigante infrecuente en región pretibial. *Arch. Argent. Dermatol*. 2013;63:234-236.
5. Yamamoto T. Dermatofibroma: a possible model of local fibrosis with epithelial/mesenchymal cell interaction. *JEADV* 2009;23:371-375.
6. Nomura E, Yamamoto T, Fibrous histiocytoma developing at the site of tuberculin skin test, *J Dermatol Case Rep* 2014;4:130-131
7. Simental-Lara F, Meza-Mata E, Dermatofibromas eruptivos múltiples sobre cicatriz. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:223-227.
8. Bittencourt M, Miranda M, Parijós A, Mesquita L, Fonseca D, Dermatofibroma in a black tattoo: report of a case. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2013;88:614-616.
9. Zaccaria E, Rebora A, Rongioletti F, Multiple eruptive dermatofibromas and immunosuppression: report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47:723-727
10. Chen T, Kuo T, Chan H. Dermatofibroma is a clonal proliferative disease. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 36-39.
11. Piersma B, Bank R, Boersema M. Signaling in fibrosis: TGF- $\beta$ , WNT, and YAP/TAZ converge. *Front. Med*. 2015; 2(59):1-15.
12. Sun Q, Guo S, Wang C, Sun X, Wang D, Xu N, y cols. Pathogenesis of pathological scar formation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (6): 7631-7639.
13. Cheon S, Poon R, Yu C, Khoury M, Shenker J, Alman B, Prolonged bold italic beta-catenin stabilization and tcf-dependent transcriptional activation in hyperplastic cutaneous wounds. *Laboratory Investigation* 2005;85:416-425

14. Cheon S, Poon R, Yu C, Khoury M, Shenker J, Alman B, Prolonged bold italic beta-catenin stabilization and tcf-dependent transcriptional activation in hyperplastic cutaneous wounds. *Laboratory Investigation* 2005;85:416–425
15. Lui J, Wang Y, Pan Q, Su Y, Zhang Z, Han J, Zhu X, Tang C, Hu D. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway forms a negative feedback loop during TGF- $\beta$ 1 induced human normal skin fibroblast-to-myofibroblast transition. *J Dermatol Sci.* 2012;65(1):38-49.
16. Yamazaki F, Aragane Y, Kawada A, Tezuka T. Immunohistochemical detection for nuclear  $\beta$ -catenin in sporadic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001; 145: 771–777.
17. Fukumaru K, Yoshii N, Kanzaki T, Kanekura T, Immunohistochemical comparison of  $\beta$ -catenin expression by human normal epidermis and epidermal tumors. *J of dermatology* 2007; 34: 746-753
18. Cheon S, Wei Q, Gurung A, Youn A, Bright R, Poon R y cols Beta-catenin regulates wound size and mediates the effect of TGF-beta in cutaneous healing. *The FASEB Journal* 2006,20: 692 - 701
19. Behrens, J, Cross-regulation of the Wnt signalling path- way: a role of MAP kinases. *J. Cell Sci.* . 2000,113, 911–919
20. Sun. Q, Guo S, Wang C, Sun X, Wang D, Xu Nan, Cross-talk between TGF- $\beta$ /Smad pathway and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in pathological scar formation *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7631-7639

**ANEXOS:**

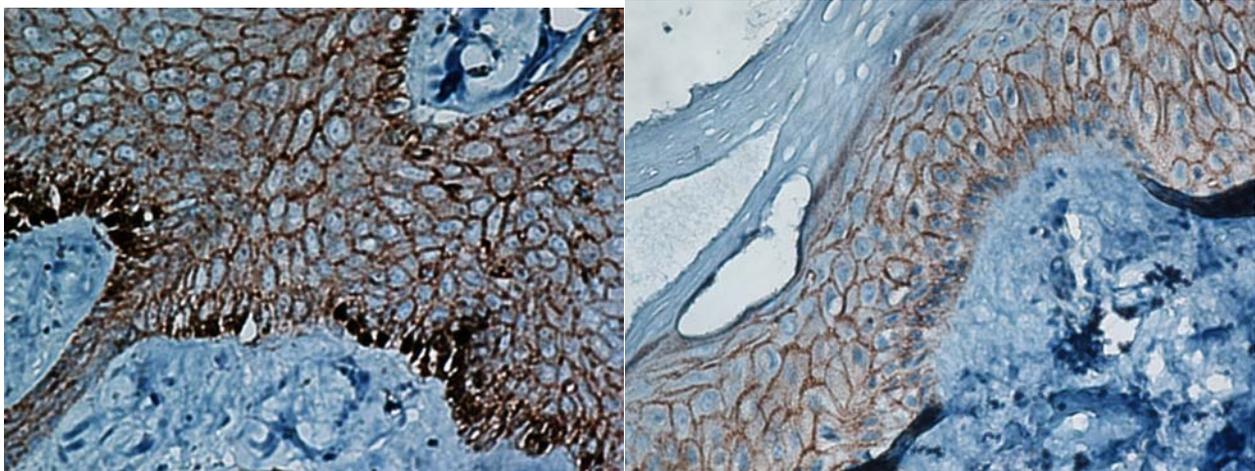


**Figura 1.** Distribución de las muestras histológicas de piel según el diagnóstico.

## Expresión Beta Catenina

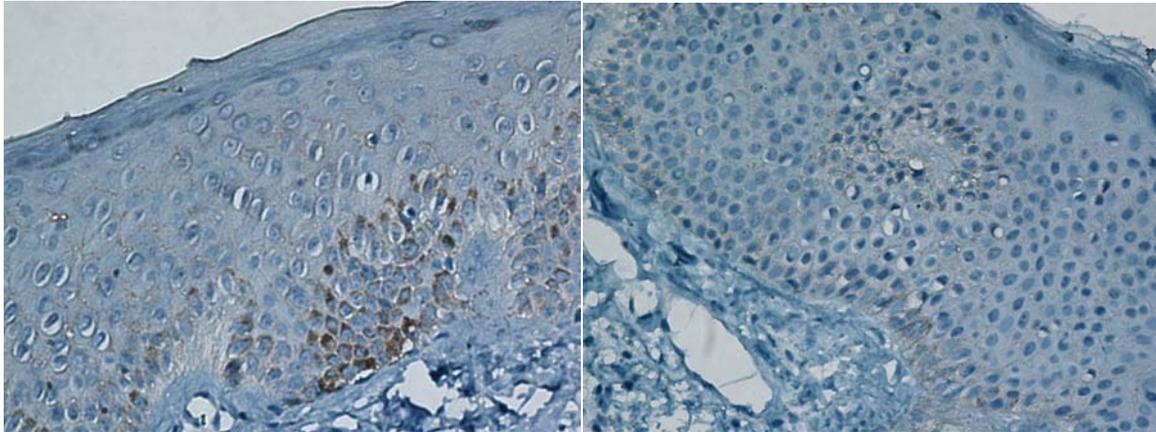
		Sin expresion	1 al 25%	26 al 50%	51 al 75%	76% al 100%	Total
Diagn ostico	Dermatofibroma						
	Recuento	7	17	8	2	1	35
	% dentro de Diagnostico	20.0%	48.6%	22.9%	5.7%	2.9%	100.0%
	% dentro de Expresion	21.9%	65.4%	80.0%	100.0%	100.0%	49.3%
	% del total	9.9%	23.9%	11.3%	2.8%	1.4%	49.3%
Cicatriz Hipertrofica	Recuento	25	9	2	0	0	36
	% dentro de Diagnostico	69.4%	25.0%	5.6%	0.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Expresion	78.1%	34.6%	20.0%	0.0%	0.0%	50.7%
	% del total	35.2%	12.7%	2.8%	0.0%	0.0%	50.7%
Total	Recuento	32	26	10	2	1	71
	% dentro de Diagnostico	45.1%	36.6%	14.1%	2.8%	1.4%	100.0%
	% dentro de Expresion	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	45.1%	36.6%	14.1%	2.8%	1.4%	100.0%

**Figura 2.** Expresión de  $\beta$ -cateninas en el dermatofibroma a comparación de las cicatrices hipertóricas.



	Beta Catenina Intensidad de expresión			
	0	+	++	+++
Cel. Basales	0	2	22	8
Queratinocitos suprabasales	11	7	13	4
Cel. Granulares	31	3	0	0

**Figura 3.** Expresión de  $\beta$ -cateninas en el dermatofibroma.



	Beta Catenina Intensidad de expresión			
	0	+	++	+++
Cel. Basales	12	14	8	0
Queratinocitos suprabasales	20	9	5	0
Cel. Granulares	33	1	0	0

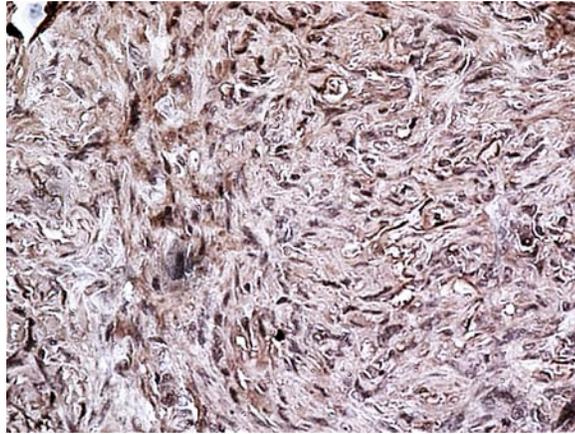
### Rangos. (Prueba de Kruskal-Wallis)

	Diagnostico	N	Rango promedio
Betacatenina	Dermatofibroma	35	45.91
	Cicatriz Hipertrofica	36	26.36
	Total	71	

### Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>

Betacatenina	
Chi-cuadrado	18.591
gl	1
Sig. asintótica	.000

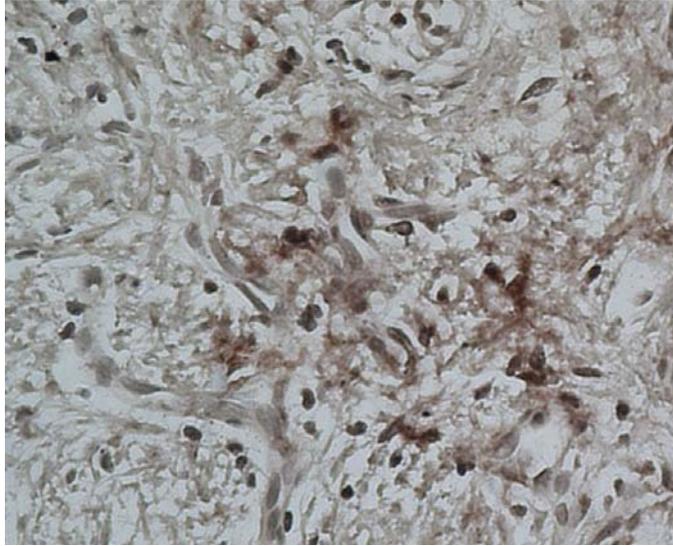
**Figura 4.** Expresión de  $\beta$ -cateninas en la cicatriz hipertrofica.



**Figura 5.** Expresión de **TGF-β1** en el dermatofibroma.

		sin expresión	1 al 25%	26 al 50%	Total	
Dx	Dermatofibroma	Recuento	1	8	4	13
		% dentro de DxT	7.7%	61.5%	30.8%	100.0%
		% dentro de TGFB1	33.3%	53.3%	57.1%	52.0%
		% del total	4.0%	32.0%	16.0%	52.0%
Cicatriz Hipertrofica	Cicatriz Hipertrofica	Recuento	2	7	3	12
		% dentro de DxT	16.7%	58.3%	25.0%	100.0%
		% dentro de TGFB1	66.7%	46.7%	42.9%	48.0%
		% del total	8.0%	28.0%	12.0%	48.0%
Total	Total	Recuento	3	15	7	25
		% dentro de DxT	12.0%	60.0%	28.0%	100.0%
		% dentro de TGFB1	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	12.0%	60.0%	28.0%	100.0%

**Figura 6.** Expresión de **TGF- β1** en el dermatofibroma a comparación de las cicatrices hipertróficas.



**Figura 7.** Expresión de **Proteínas Smad 3 fosforiladas** en el dermatofibroma