

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

FIBROXANTOMA ATÍPICO Y FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO. ANÁLISIS
CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE
DERMATOPATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NYMROD PALOMINO GONZÁLEZ

ASESORA DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ



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.

Dr. J. Francisco González Martínez

Director de enseñanza

Hospital General de México O.D.

Dra. Patricia Mercadillo Pérez

Directora de Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización

en Dermatopatología

Jefa del Servicio de Dermatopatología

Hospital General de México O.D.

Agradecimientos:

A MI MAESTRA DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

Por todas sus enseñanzas, por la forma en que me impulsa a querer ser mejor en mi profesión y por inculcarme el amor a la dermatopatología.

DR. LUIS MIGUEL MORENO:

Por su tiempo y paciencia

A MIS COMPAÑEROS:

Por su apoyo y comprensión.

A MIS PADRES:

Por creer en mí.

A MI ESPOSO:

Por su paciencia, por su apoyo incondicional y por acompañarme en cada etapa de mi especialización.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

Introducción	2
Fibroxiantoma atípico	3
Historia	3
Histogénesis	3
Características clínicas	4
Histopatología	4
Variantes histopatológicas	5
Tratamiento	6
Fibrohistiocitoma maligno	7
Historia	7
Histogénesis	10
Características clínicas	10
Histopatología	11
Tratamiento	13

CAPÍTULO 2. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Justificación	17
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
Material y métodos	20
Variables	21
Criterios	23
Fuentes y métodos de recolección	24
Organización de la investigación	25
Anexo	26

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Características generales	28
Histopatología	35

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión	43
Conclusiones	48

CAPÍTULO 5. IMÁGENES

Figuras	51
---------	----

BIBLIOGRAFÍA	57
---------------------	-----------

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

Capítulo 1.

MARCO TEÓRICO

Introducción

El Fibroxantoma atípico es una neoplasia de células fusiformes, poco común, que afecta principalmente pacientes caucásicos que han presentado un daño solar muy severo en la piel de la cabeza y cuello o que previamente han sido irradiados de una forma terapéutica. Usualmente se observa en pacientes ancianos y se manifiesta como una pápula o nódulo solitario, eritematovioláceo, potencialmente ulcerado, de rápido crecimiento.

El Fibrohistiocitoma maligno (actualmente reconocido como Sarcoma pleomorfo indiferenciado) es uno de los sarcomas más comúnmente diagnosticados en la adultez tardía, principalmente en el sexo masculino. Típicamente se observa como un nódulo asintomático en los tejidos blandos de las extremidades y el retroperitoneo, con una evolución más prolongada.

Se considera que el Fibroxantoma atípico y el Fibrohistiocitoma maligno representan entidades dentro de un mismo espectro de neoplasias malignas fibrohistiocíticas. La evidencia que apoya esta teoría incluye la similitud histológica e incluso inmunohistoquímica entre las dos.

En algunos casos se ha considerado que el Fibroxantoma atípico representa la contraparte superficial del llamado Fibrohistiocitoma maligno sin embargo la primera se asocia a un buen pronóstico en vista de su pequeño tamaño y la facilidad para su extracción completa, no así el Fibrohistiocitoma maligno, el cual se considera una lesión de alto grado con una gran frecuencia de recidivas locales y de metástasis.

FIBROXANTOMA ATÍPICO

HISTORIA

El término “Fibroxiantoma atípico” fue acuñado por Helwing en la época de los 60’s. Originalmente se consideró que representaba una condición reactiva en lugar de una lesión neoplásica pero dicha premisa ha sido desacreditada desde entonces. Una a dos décadas después de su descripción original aparecieron reportes de Fibroxiantoma metastatizante en la literatura. En muchos de aquellos estudios, la mayoría de los cuales aparecieron antes del uso general de la inmunohistoquímica, el diagnóstico estaba hecho en el análisis morfológico únicamente. Más adelante algunos de estos casos mostraron invasión vascular, necrosis e infiltración al tejido celular subcutáneo o al músculo esquelético; dichas características no fueron originalmente reportadas por Helwing. Es probable que la mayoría de estos tumores pudieran ahora ser reclasificados como otras lesiones teniendo un linaje específico de diferenciación, con el beneficio de estudios coadyuvantes y aplicación de criterios diagnósticos más restrictivos¹.

HISTOGÉNESIS

La histogénesis del Fibroxiantoma atípico es controversial. Su inmunofenotipo sugiere una combinación de constituyentes fibrohistiocíticos (CD 68 positiva, actina negativa) y miofibroblásticos (CD 68 negativo, actina positivo). Los estudios estructurales han demostrado células con características de fibroblastos, miofibroblastos, células mesenquimales primitivas y elementos transicionales. Todavía no está claro si el Fibroxiantoma atípico es una forma desdiferenciada de otro tumor, una lesión que crece de novo de una célula mesenquimal progenitora capaz de una diferenciación multidireccional o una familia de entidades neoplásicas fibroblásticas, miofibroblásticas y fibrohistiocíticas cercanamente relacionadas. A causa de que por definición no muestra ninguna evidencia de diferenciación epitelial, melanocítica o miogénica verdadera, el Fibroxiantoma atípico ha sido categorizado como una variante cutánea superficial del también llamado Fibrohistiocitoma maligno que se describirá más adelante^{1,2}.

La distribución anatómica, edad media del paciente, asociación con otras neoplasias cutáneas y la evidencia ubicua del daño solar en la piel alrededor del Fibroxantoma sugiere un rol patogénico de la radiación ultravioleta en el desarrollo de este tumor ³.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El Fibroxantoma atípico ocurre principalmente en piel expuesta al sol pero potencialmente puede aparecer en cualquier localización. Usualmente se observa en pacientes ancianos pero algunos casos han sido reportados infrecuentemente en adultos jóvenes, incluyendo en pacientes con Xeroderma Pigmentoso. La mayoría de los reportes sobre el Fibroxantoma atípico no han documentado una preponderancia por sexo sin embargo algunos estudios han sugerido su mayor frecuencia en hombres. Clínicamente toma la forma de una lesión nodular de rápido crecimiento y potencialmente ulcerable que mide menos de 1 cm de diámetro. El diagnóstico diferencial clínico es amplio pero el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide son las alternativas más frecuentemente sospechadas^{3,4}.

HISTOPATOLOGÍA

Se localiza en la dermis, como un tumor relativamente bien circunscrito, no encapsulado, densamente celular, usualmente con pleomorfismo celular fácilmente identificable. El tumor frecuentemente se expande en la dermis pero si muestra extensión al tejido celular subcutáneo, se prefiere categorizar al tumor como Fibrohistiocitoma maligno. Está constituido por células principalmente fusiformes, aunque también se encuentran células estrelladas, irregulares, ovoides, multinucleadas y vacuolización citoplasmática xantomatosa. En prácticamente todas las instancias se encuentran mitosis, frecuentemente anormales. Las fibras de colágena se distinguen entre y alrededor de las células neoplásicas y no se identifica necrosis e invasión vascular y linfática en los casos habituales. Puede haber asociado un infiltrado inflamatorio linfocitario crónico y agudo, particularmente en los tumores cutáneos. Se observa marcada elastosis solar asociada con telangiectasias. La epidermis suprayacente es usualmente delgada^{3,5}.

VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS

Las variantes histológicas reportadas del Fibroxantoma atípico son poco comunes y comparten características clínicas similares y atributos arquitecturales como localización dérmica y formación de un collarete epidérmico en la periferia:

a) Fibroxantoma atípico de células claras: compuesto predominante o completamente de células con citoplasma claro y algunas de ellas contienen numerosas vacuolas citoplásmicas de tamaños variables, con pleomorfismo nuclear y células gigantes multinucleadas bizarras dispersas.

b) Fibroxantoma atípico de bajo grado /no pleomórfico dominado por células fusiformes arregladas en fascículos, mitóticamente activas pero monomorfas, con ausencia de pleomorfismo celular característico.

c) Fibroxantoma atípico de células granulares: raros casos muestran prominente granularidad citoplasmática como los tumores de células granulares. Se piensa que esta alteración intracelular representa un fenómeno degenerativo que conduce a la acumulación de formas lisosomales complejas.

d) Fibroxantoma atípico con células gigantes osteoclasticas: compuesto por células gigantes tipo osteoclasto uniformemente dispersos en una proliferación celular pleomórfica con la apariencia típica de fibroxantoma. Es probable que estas células no sean neoplásicas y representen un componente histiocítico reactivo.

e) Fibroxantoma atípico queloidal: compuesto de células pleomórficas atrapadas dentro de bandas de colágena queloidal hialinizado que forman estructuras en forma de anillo que rodean estructuras vasculares.

f) Fibroxantoma atípico mixoide: está compuesto de una mezcla de células fusiformes pleomórficas y atípicas en un estroma prominentemente mixoide.

Como ya se mencionó, el Fibroxantoma atípico puede mostrar una amplia variedad de apariencias microscópicas. Un ejemplo de tumor que puede ser fácilmente confundido con Melanoma maligno es el Fibroxantoma atípico pigmentado. Esta semejanza es secundaria a la habilidad de las células neoplásicas a ingerir y degradar los eritrocitos que siguen a una hemorragia intratumoral y acumular hemosiderina en su citoplasma. El diagnóstico es confirmado mediante la realización de inmunohistoquímica y tinciones con hierro^{1,4}.

TRATAMIENTO

El tratamiento del Fibroxantoma atípico es quirúrgico con un muy buen pronóstico si se elimina la lesión en su totalidad. No está claro el papel de la cirugía de Mohs en estos casos, debido a la escasez de las series, las cuales a su vez proporcionan resultados muy diversos⁵.

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO

HISTORIA

El origen del término Fibrohistiocitoma maligno se remonta a los años de 1960 cuando Margaret R. Murray de la Universidad de Columbia, observó que las células de los sarcomas blandos cultivados estaban caracterizados por un patrón estoriforme (rueda de carro) con células gigantes tumorales y pleomórficas que parecían presentar movimiento como ameba así como fagocitosis. Estas características los hacían semejantes a los histiocitos. A un mayor crecimiento, estas células fueron capaces de elongarse y asumir un patrón de aspecto fibroblástico. Basado en estas observaciones, Murray en conjunto con Arthur Purdy Stout postuló que los tumores de tejidos blandos pleomórficos surgían de histiocitos capaces de “transformación fibroblástica”, el llamado “fibroblasto facultativo”. El término “Fibrohistiocitoma maligno” pareció apropiado y entró a la literatura. Las siguientes dos décadas confirmaron y expandieron esta entidad diagnóstica. Desde ese entonces las neoplasias designadas como Fibrohistiocitoma maligno continuaron exhibiendo un rango más amplio en términos de aspectos histológicos durante este tiempo y fueron subdividido en 5 tipos ^{3,6}:

a) Estoriforme-pleomórfico: históricamente es el subtipo que ha comprendido la mayoría de los casos sumando arriba de un 70% de los casos. Está típicamente compuesto de una mezcla de células fusiformes con células redondeadas y poligonales dispuestas en un patrón estoriforme con un número variable de células bizarras, células gigantes multinucleadas así como una marcada celularidad, pleomorfismo nuclear y abundantes mitosis atípicas.

b) Mixoide: representaba el siguiente subtipo histológico más común con el 10-20 % de los casos. Microscópicamente el tumor mostraba una matriz mixoide prominente.

c) Inflamatorio: era la variante más rara. El tumor característicamente mostraba un intenso infiltrado inflamatorio que estaba constituido predominantemente por neutrófilos, linfocitos e histiocitos espumosos.

d) De Células Gigantes: contaba aproximadamente para un 10-15% de los casos. El tumor estaba definido por la presencia de células gigantes multinucleadas. Estas células gigantes semejan osteoclastos pero tienen características nucleares de alto grado y no están en asociación con matriz osteoide.

e) Angiomatoide: el tumor ocurre predominantemente en niños y adultos jóvenes. Este tumor es de un aspecto microscópicamente benigno con células eosinófilas, redondas o fusiformes con leve pleomorfismo, arreglados en hojas y espirales ^{6,7}.

Debido a la naturaleza inclusiva del diagnóstico el Fibrohistiocitoma maligno llegó a ser el tipo de sarcoma blando más comúnmente diagnosticado en adultos hasta los años 1990. Probablemente fue el creciente número de casos que fueron clasificados como Fibrohistiocitoma maligno durante la mitad de los años 1980 que originó gran preocupación entre los patólogos. Algunos pensaron inclusive que el término estaba sobrediagnosticado y que se había convertido nada más que en un diagnóstico de exclusión. Otros patólogos sintieron que el Fibrohistiocitoma maligno no era un diagnóstico que debía estar sub o sobre diagnosticado sino más bien un patrón histopatológico o morfológico que debía ser común a muchos sarcomas⁶.

Se revisaron un gran número de tumores previamente categorizados como Fibrohistiocitomas malignos usando las técnicas más modernas disponibles de inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Sólo un 13 % fueron rediagnosticados como Fibrohistiocitomas malignos. Una revisión similar en el año 2002 por un grupo diferente arrojó sólo un 27% de concordancia. Esta falta de consistencia ha llevado a la mayoría de los patólogos a respaldar la declaración general de que la clasificación exacta del sarcoma requiere un muestreo exhaustivo del tumor y el uso apropiado de la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica.

Así de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{3, 6, 7}, la mayoría de lo que previamente era considerado un Fibrohistiocitoma maligno ha sido renovado:

- a) El Fibrohistiocitoma maligno mixoide ya no es un subtipo histológico. La OMS usa el término mixofibrosarcoma para el Fibrohistiocitoma mixoide. Como el mixofibrosarcoma muestra diferenciación miogénica (inmunoreactividad para músculo liso y actina de músculo liso) se ha removido de la categoría fibrohistiocítica y se ha colocado en la categoría miofibroblástica.
- b) El Fibrohistiocitoma maligno angiomatoide se ha renombrado histiocitoma fibroso angiomatoide debido a que es un tumor indolente que rara vez metastatiza. El linaje preciso ha sido cuestionado ya que este tumor manifiesta antígeno de membrana epitelial y desmina y es ahora reclasificado bajo la categoría de tumores de diferenciación incierta.
- c) El Fibrohistiocitoma maligno de células gigantes ya no representa una entidad específica y es posible identificar una línea de diferenciación en la mayoría de los casos. Muchos casos inicialmente diagnosticados bajo esta categoría han sido subsecuentemente reclasificados como osteosarcoma rico en células gigantes, leiomiomasarcoma con reacción a células gigantes osteoclastica o carcinoma anaplásico rico en células gigantes. En los casos en los cuales ninguna evidencia de diferenciación es encontrada se puede hacer el diagnóstico de Fibrohistiocitoma de células gigantes bajo la nueva terminología de Sarcoma pleomórfico indiferenciado con células gigantes.
- d) El Fibrohistiocitoma maligno inflamatorio, similar a las otras variantes, ha sido cuestionado sobre si es una entidad distinta. Muchos casos que fueron inicialmente diagnosticados bajo este término se encuentran reclasificados como liposarcomas desdiferenciados con prominente infiltrado inflamatorio. De tal manera este diagnóstico se puede realizar sólo si todos los marcadores de linaje mesenquimal son negativos. En la clasificación de la OMS en el 2002, esta entidad ha sido renombrada como Sarcoma pleomórfico con prominente inflamación.

e) Fibrohistiocitoma maligno pleomórfico es un diagnóstico de exclusión cuando no se ha identificado ninguna línea de diferenciación. En tales casos, como una alternativa, ha sido advocated el nombre de sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado por la OMS en la clasificación de tumores de tejidos blandos del año 2002. El tumor aún está clasificado bajo la categoría de tumor fibrohistiocítico.

Por lo tanto a partir del 2002, el término de “Sarcoma pleomórfico indiferenciado” ha reemplazado la vieja terminología de Fibrohistiocitoma maligno^{3,6,7,8}.

HISTOGÉNESIS

El origen del Fibrohistiocitoma maligno ha sido cuestionado. La mayor parte de la evidencia sugiere que es un sarcoma de origen fibroblástico o mesenquimal primitivo, que manifiesta diferenciación fibroblástica e histiocítica. Un verdadero origen histiocítico ya no es aceptado, sin embargo hasta que el origen definitivo de las células tumorales se haya conseguido, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2002 ha mantenido el tumor bajo la categoría fibrohistiocítica^{7,8}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El Fibrohistiocitoma maligno es un tumor que se presenta en adultos mayores y la mayor parte de los casos afectan a personas de 50 a 70 años. Los tumores de niños parecidos histológicamente a los que se observan en adultos son poco frecuentes y este diagnóstico se debe establecer con cuidado por debajo de los 20 años de edad. Dos tercios de los Fibrohistiocitomas malignos aparecen en varones y la raza blanca se afecta con mayor frecuencia que la asiática o la negra. El tumor usualmente afecta las extremidades sobre todo el muslo, seguido de la extremidad superior, retroperitoneo, tronco, cabeza y cuello. Una excepción notable es la forma inflamatoria de Fibrohistiocitoma maligno, que se localiza sobre todo a nivel retroperitoneal y es rara en la extremidad. Cuando el tumor se encuentra en la extremidad aparece como una masa indolora que aumenta de tamaño, de meses de evolución, pero que puede tener una evolución mucho más prolongada según la velocidad de crecimiento³. Estos tumores habitualmente alcanzan un gran tamaño con

zonas de hemorragia y necrosis. Los tumores profundos usualmente están circunscritos mientras que los más superficiales pueden llegar a los septos del tejido conectivo y frecuentemente requieren una excisión más amplia que lo que la palpación puede sugerir. Este tumor raramente debuta con metástasis sin una lesión evidente primaria a nivel clínico, aunque un pequeño porcentaje de casos ya presenta una enfermedad primaria y metastásica de forma sincrónica^{3,9,10}.

HISTOPATOLOGÍA

El Fibrohistiocitoma maligno está caracterizado histopatológicamente por un pleomorfismo citológico prominente, células gigantes multinucleadas bizarras, a menudo un patrón estoriforme y un infiltrado inflamatorio mononuclear con macrófagos espumosos.

- 1) El Fibrohistiocitoma maligno de tipo estoriforme pleomorfo presenta un patrón morfológico muy variable y frecuentes transiciones de zonas estoriforme a otras pleomorfas, aunque en general se destaca la presencia de áreas pleomorfas dispuestas al azar. Las zonas estoriformes están constituidas por células fusiformes rechonchas dispuestas en fascículos cortos según un patrón en rueda de carro o estoriforme alrededor de vasos en forma de hendidura. Las células fusiformes son bien diferenciadas y se parecen a fibroblastos. Aunque algunos tumores se parecen al Dermatofibrosarcoma protuberans, se distinguen por un patrón estoriforme menos definido y la presencia en ocasiones de células histiocitarias, numerosas mitosis típicas y atípicas y elementos secundarios como células xantomizadas e inflamatorias crónicas^{3,10}. Aunque este patrón de Fibrohistiocitoma maligno se reconoce con facilidad, es raro que ocupe todo un tumor. La mayor parte de estas lesiones muestran una combinación de áreas estoriforme y pleomorfas, con predominio de las segundas. Es menos frecuente encontrar un patrón de crecimiento fascicular que recuerde a los fibrosarcomas, salvo por la presencia de células gigantes dispersas. A diferencia de las zonas estoriformes, las pleomorfas contienen células fibroblásticas más grandes y células histiocitarias más redondeadas que se disponen al azar sin una orientación especial en relación con los vasos. El pleomorfismo y las mitosis suelen ser muy llamativas. Un rasgo típico de estas

zonas es la presencia de un gran número de células gigantes con múltiples núcleos hiperromáticos irregulares¹¹. El estroma y los elementos secundarios son muy distintos en las zonas estoriformes y pleomorfas. En general en el estroma se reconocen delicadas fibrillas de colágeno que rodean a las células individuales, aunque en ocasiones se produce un extenso depósito de colágeno con amplia separación de las células. Otro fenómeno frecuente es la degeneración mixoide focal que corresponde a agregados de mucopolisacáridos ácidos sensibles a hialuronidasa. Es raro que el estroma contenga osteoide o condroide metaplásicos, sin embargo cuando la presencia de hueso o cartílago es extensa y/o adopta un aspecto inmaduro, se debería clasificar el tumor como osteosarcoma o condrosarcoma. La mayor parte de los tumores contienen un número modesto de linfocitos o células plasmáticas, pero en una quinta parte de ellos son muy abundantes e incluyen numerosos neutrófilos^{3,11}.

- 2) Fibrohistiocitoma maligno tipo células gigantes (Sarcoma pleomorfo indiferenciado con células gigantes): también llamado Tumor maligno de células gigantes de los tejidos blandos, es un tumor multinodular constituido por una mezcla de células fusiformes, redondeadas y células gigantes tipo osteoclasto. Las bandas fibrosas densas que contienen vasos rodean a los nódulos de tumor y es frecuente encontrar en ellas hemorragia secundaria y necrosis. La cantidad relativa de estos tres tipos celulares es variable. La mayor parte de los tumores contienen los tres tipos celulares dispuestos al azar, con cierta tendencia de los fibroblastos a agregarse en la periferia del nódulo. Las células muestran pleomorfismo y mitosis y a menudo contienen material ingerido como lípidos o hemosiderina. La característica de este tumor es la célula gigante. Aunque se pueden parecer a los osteoclastos normales, no se suelen asociar con osteoide. La hemorragia es frecuente en estas lesiones y en ocasiones forma grandes espacios hemorrágicos quísticos. Aparece osteoide o hueso maduro focal en la mitad de los casos que se suele localizar en la periferia del nódulo tumoral y parece producido por las células neoplásicas^{3,6}.
- 3) Fibrohistiocitoma maligno tipo inflamatorio (Sarcoma pleomorfo indiferenciado con prominente inflamación): es raro y afecta de forma casi exclusiva al retroperitoneo. Se caracteriza por un infiltrado llamativo xantomatoso y

neutrófilico, el primero de los cuales es responsable del color amarillo que muestran estas lesiones casi siempre. Histológicamente este tumor está formado por células xantomizadas de aspecto benigno y maligno, de las que las últimas suelen asumir tamaños gigantes con núcleos pleomorfos. Es típico que las células neoplásicas fagociten neutrófilos, un rasgo que puede ayudar a distinguir estas lesiones de los linfomas anaplásicos en los que las células inflamatorias no son internalizadas por las células linfoides neoplásicas. El componente inflamatorio suele ser prominente y corresponde a una mezcla de células inflamatorias agudas y crónicas, destacando estas últimas. Se observan frecuentes transiciones con áreas fusiformes, de patrón fascicular e incluso estoriforme. Estas zonas recuerdan al Fibrohistiocitoma maligno más típico y son de gran ayuda para establecer el diagnóstico^{3,11}.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario es la resección quirúrgica. La cirugía conservadora de la extremidad más la radioterapia demostró igual supervivencia a 5 años comparada con la amputación de la extremidad, sin embargo la recurrencia total fue más alta en la primera. La resección en bloque con 2 cm de margen es la base del tratamiento. La quimioterapia es utilizada cuando ocurren metástasis¹¹.

FIBROXIANTOMA ATÍPICO Y FIBROHISTIOCIATOMA MALIGNO

Mientras que la apariencia histológica de las dos entidades es relativamente similar, el comportamiento es diferente en ambas entidades. A pesar de que el Fibroxantoma atípico ocurre en 6-10% de los casos, el pronóstico es favorable, las metástasis son raras. Los factores que incrementan el riesgo de metástasis son invasión vascular, recurrencia, profundidad del tumor, presencia de necrosis tumoral y pacientes inmunocomprometidos. La invasión vascular es la característica histológica más útil asociada con la posibilidad de metástasis. En cambio el Fibrohistiocitoma maligno tiene una mayor tasa de recurrencia y una mayor tasa de metástasis que el Fibroxantoma atípico, con 30% y 30-40% respectivamente. La mayoría de las metástasis ocurren dentro de los primeros 2 años posteriores al diagnóstico, más frecuentemente en el pulmón, seguido de hueso e hígado^{12,13}.

Se han realizado estudios moleculares en estas dos entidades con la finalidad de encontrar si la presencia de mutaciones en los genes ras (H-ras, K-ras y N-ras) ayudaría a distinguirlas. A pesar del número pequeño de casos, en un estudio se encontraron mutaciones en H-ras y K-ras en algunos de los casos de Fibrohistiocitoma maligno, en contraste con el Fibroxantoma atípico donde las mutaciones no se detectaron. Otro estudio demostró la presencia de mutaciones p53 inducidas por radiación ultravioleta que ocurrieron en sitios de dipiridimina en el Fibroxantoma atípico, sugiriendo el rol central de la radiación ultravioleta en la patogénesis del Fibroxantoma atípico a diferencia del Fibrohistiocitoma maligno^{12,14}.

El uso de la inmunohistoquímica en el caso del Fibrohistiocitoma maligno ha sido tradicionalmente complementaria, sirviendo más para descartar otros tumores pleomorfos. El diagnóstico de Fibrohistiocitoma maligno sigue siendo un muestreo excelente con valoración de numerosos cortes teñidos con hematoxilina y eosina. El Fibroxantoma atípico debe distinguirse de las formas superficiales del Fibrohistiocitoma maligno. Ambos tumores se consideran como diagnósticos de exclusión. Recientemente un número de investigadores han buscado marcadores específicos que puedan ayudar a determinar si el

Fibroxiantoma atípico y el Fibrohistiocitoma maligno son lesiones análogas, pero los resultados han sido variables. El Fibroxiantoma atípico es inmunorreactivo contra alfa 1 antitripsina, CD 68 y vimentina, los cuales no son específicos. La inmunohistoquímica que es más específica en diferenciarlo de otros tumores incluye S-100, HMB-45, CD 34, queratina y desmina. Más recientemente nuevos marcadores han ayudado con tinciones más específicas del Fibroxiantoma atípico como CD 74, el cual fue positivo en 90% de los Fibrohistiocitomas malignos y en las formas agresivas de Fibroxiantoma atípico. Procolágeno-1 y CD 10 también han sido fuertemente expresados y pueden usarse como marcadores positivos en Fibroxiantoma atípico. Más recientemente se ha sugerido al marcador CD 99 para distinguir el Fibroxiantoma atípico del Fibrohistiocitoma maligno, estando presente en 73% de los casos del Fibroxiantoma. El CD 117 en otro estudio mostró positividad en 15 de 16 casos (94%) de Fibroxiantoma atípico por lo cual se ha propuesto como posible marcador en esta entidad, sin embargo son necesarios más estudios que ayuden a encontrar posibles marcadores inmunohistoquímicos específicos para cada una de estas entidades ^{13, 14}.

CAPÍTULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Capítulo 2.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN

El Fibroxantoma atípico es un tumor raro que se presentan en piel expuesta al sol, en pacientes ancianos. Clínicamente se manifiesta como una pápula o nódulo solitario, potencialmente ulcerable, de rápido crecimiento.

El Fibrohistiocitoma maligno es uno de los sarcomas más comúnmente diagnosticados en la adultez tardía, principalmente en el sexo masculino. Típicamente se observa en los tejidos blandos de las extremidades y el retroperitoneo como un nódulo asintomático.

Se considera que el Fibroxantoma atípico y el Fibrohistiocitoma maligno representan entidades dentro de un mismo espectro de neoplasias malignas fibrohistiocíticas. La evidencia que apoya esta teoría incluye la similitud histológica e inmunohistoquímica entre las dos.

Es necesario el conocimiento entre los dermatólogos y dermatopatólogos de estas entidades para el diagnóstico oportuno, el cual constituye un reto y en la mayoría de las ocasiones recae en un excelente conocimiento del aspecto morfológico de ambas entidades y en la ausencia de marcadores melanocíticos, epiteliales y desmina para diferenciarlos de otros tumores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.- ¿Cuáles son las características clínicas del Fibroxantoma atípico en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.?
- 2.- ¿Cuáles son las características clínicas del Fibrohistiocitoma maligno en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.?
- 3.- ¿Cuáles son las características histopatológicas del Fibroxantoma atípico en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.?
- 4.- ¿Cuáles son las características histopatológicas del Fibrohistiocitoma maligno en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.?

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer cuáles son las características clínico- patológicas del Fibroxantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D.

ESPECÍFICOS

- 1.-Conocer cuáles son las características clínicas del Fibroxantoma atípico en el de servicio de Dermatopatología.
- 2.- Conocer cuáles son las características histopatológicas del Fibroxantoma atípico en el servicio de Dermatopatología.
- 3.- Conocer cuáles son las características clínicas del Fibrohistiocitoma maligno en el servicio de Dermatopatología.
- 4.-Conocer cuáles son las características histopatológicas del Fibrohistiocitoma maligno en el servicio de Dermatopatología.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

B) UNIVERSO DE TRABAJO

- Archivos de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.
- Archivos de laminillas del Servicio de Dermatopatología correspondientes a las muestras recibidas dentro del periodo de 1975 a 2010.

C) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

a) Variables independientes

- Edad: es el periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento. Variable cuantitativa. Se expresa en días, semanas, meses y años. Para fines de este estudio se tomarán los años cumplidos al momento del estudio. Se registrará como escala de intervalo.
- Sexo: Clasificación de una persona en hombre o mujer en base a las características anatómicas y cromosómicas. Variable nominal. Para fines de este estudio se clasificarán como masculino o femenino.
- Topografía: se refiere al sitio anatómico donde se encuentran las lesiones. Variable nominal. Para fines de este estudio se dividirá en cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores.
- Morfología: Se refiere a las características clínicas que presenta la lesión. Se considerarán las siguientes: neoformación de aspecto nodular, en placa.
- Tamaño de la lesión: se refiere a la dimensión de una lesión. Para fines de este estudio se considerará el tamaño en centímetros y se clasificará como menor a 2 cm o mayor o igual a 2 cm.
- Número de lesiones: entidad abstracta que representa una cantidad. Variable numérica.

- Tiempo de evolución: es el periodo de tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión o percepción de ella y el día de la revisión clínica y toma de biopsia. Se considerará en meses.

b) Variables dependientes:

- Ulceración epidérmica histológica: se define como la pérdida de la continuidad de la epidermis. Se considera su presencia o ausencia
- Necrosis epidérmica histológica: se define como el aspecto homogéneo y eosinofílico de los queratinocitos que se manifiesta por alteraciones morfológicas del núcleo, que se vuelve hipercromático o fragmentado o bien puede persistir en forma de silueta nuclear. Para efectos del presente estudio se considerará su presencia o ausencia.
- Extensión de la proliferación: nivel histológico de la piel hasta el cual se extiende una lesión. Para este estudio se considerará dermis superficial, dermis profunda, tejido celular subcutáneo y músculo.
- Patrón estoriforme: aspecto de los fibroblastos y el colágeno cuando se irradian desde un punto o eje central condensado a modo de espiral, adoptando un aspecto de rueda de carro.
- Invasión vascular: presencia de células neoplásicas en vasos sanguíneos. Para efectos de este estudio se considera su presencia o ausencia.
- Células fusiformes: células con núcleo grande y vesiculoso, de aspecto en huso.
- Células de aspecto epiteliode: células poligonales, núcleo redondo u oval, con citoplasma amplio y eosinofílico que semejan células escamosas.
- Células monstruo: célula pleomórfica con núcleo grande, hipercromático y citoplasma claro, eosinofílico, amplio, con pérdida de la relación núcleo citoplasma.
- Mitosis atípica: presencia de múltiples husos de distribución anárquica, en ocasiones con forma tripolares o tetrapolares.
- Atipia nuclear leve (+): leve corresponde a 3 o menos mitosis (número de mitosis por campo de gran aumento 40x)
- Atipia nuclear moderada (++) : corresponde con 4-15 mitosis por campo

- Atipia nuclear severa (+++): corresponde con más de 15 mitosis por campo
- Pleomorfismo celular: acusada variación en el tamaño y forma de la célula. Para efectos de este estudio se valorará su presencia o ausencia.
- Hiperromatismo: tinción más oscura de los núcleos celulares. Para efecto de este estudio se valorará su ausencia o su presencia.
- Células gigantes multinucleadas bizarras: células con varios núcleos los cuales se observan hiperromáticos y pleomorfos. Para efecto de este estudio se valorará su ausencia o su presencia.
- Células xantomizadas: macrófagos cargados de gotitas lipídicas. Muestran un citoplasma reticulado o espumoso y habitualmente un solo núcleo.

CRITERIOS

DE INCLUSIÓN

1.- Reportes y laminillas con diagnóstico histopatológico de Fibroxantoma atípico o compatible con Fibroxantoma atípico que se corroboraron nuevamente mediante el estudio histopatológico

2.- Reportes y laminillas con diagnóstico histopatológico de Fibrohistiocitoma maligno o compatible con Fibrohistiocitoma maligno que se corroboraron nuevamente mediante el estudio histopatológico

DE NO INCLUSIÓN

1.-Diagnósticos histopatológicos con reporte definitivo de datos que sugieran un Fibroxantoma atípico o que no permitan eliminarlo que no se corroboraron por histopatología

2.-Diagnóstico histopatológico con reporte definitivo de datos que sugieran un Fibrohistiocitoma maligno o que no permitan eliminarlo que no se corroboraron por histopatología

DE EXCLUSIÓN

Datos clínicos y laminillas de pacientes con diagnóstico clínico de Fibroxantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno que no se corroboraron por histopatología

FUENTES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN

Se realizó una búsqueda dirigida en los archivos del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, de los casos que correspondieran con los diagnósticos de Fibroxantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno durante el periodo comprendido entre enero de 1975 a diciembre del 2010

De cada caso se utilizó el anexo, se recopilaron datos clínicos como edad, sexo, presentación clínica. En cada caso con diagnóstico histopatológico de Fibroxantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno se realizó revisión de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina con el fin de describir los hallazgos a nivel de la profundidad de la invasión del tumor en la dermis y las características morfológicas de las células que los constituyen.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud, no se vieron implicados aspectos éticos ya que se trata de un estudio retrospectivo, además de que se trabajó con material de biopsia ya procesado.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

RECURSOS HUMANOS

Investigadores para la recolección de datos de los expedientes y laminillas correspondientes.

MATERIALES

Archivos de reportes de casos y laminillas del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D.

Formatos de Anexo, computadora y Programa Excel

Microscopio Axiophot Carl Zeiss, serie 23575

Cámara digital Canon PowerShot G5. Megapíxeles 5.0

ANEXO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Expediente: _____
Fecha: _____ Número de biopsia: _____

II. DATOS CLÍNICOS

TOPOGRAFÍA

Cabeza (piel cabelluda _____, cara _____) Tronco
Extremidades Superiores Extremidades inferiores

MORFOLOGÍA

Nódulo _____ Neoformación en placa _____
Presencia de ulceración si _____ no _____ no especificado _____
NÚMERO DE LESIONES: _____ TAMAÑO < 2 cm _____ >2 cm _____
TIEMPO DE EVOLUCIÓN: _____
DIAGNÓSTICO CLÍNICO: _____

III. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Ulceración en epidermis: sí _____ no _____ no valorable _____
Necrosis de la epidermis: sí _____ no _____ no valorable _____
Extensión de la proliferación:
Dermis superficial _____ Dermis profunda _____ Tejido celular subcutáneo _____
Elastosis solar: sí _____ no _____ no valorable _____
Presencia de patrón estoriforme: sí _____ no _____
Invasión vascular: si _____ no _____
Presencia de zonas mixoides si _____ no _____
Características citológicas:
Células fusiformes _____ Células epitelioides _____
Células monstruo _____
Mitosis atípica: leve (+) _____ moderada(++) _____ severa(+++) _____
Pleomorfismo _____
Hiperchromatismo _____
Presencia de células gigantes multinucleadas bizarras: sí: _____ no: _____
Presencia de células xantomizadas: sí _____ no: _____
Infiltrado inflamatorio rodea la proliferación _____
Diagnóstico histopatológico _____

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

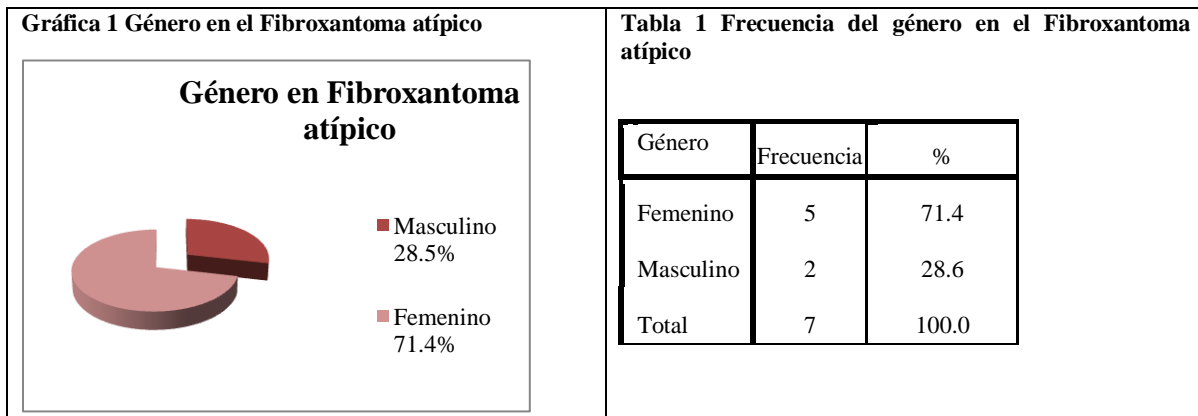
Capítulo 3

RESULTADOS

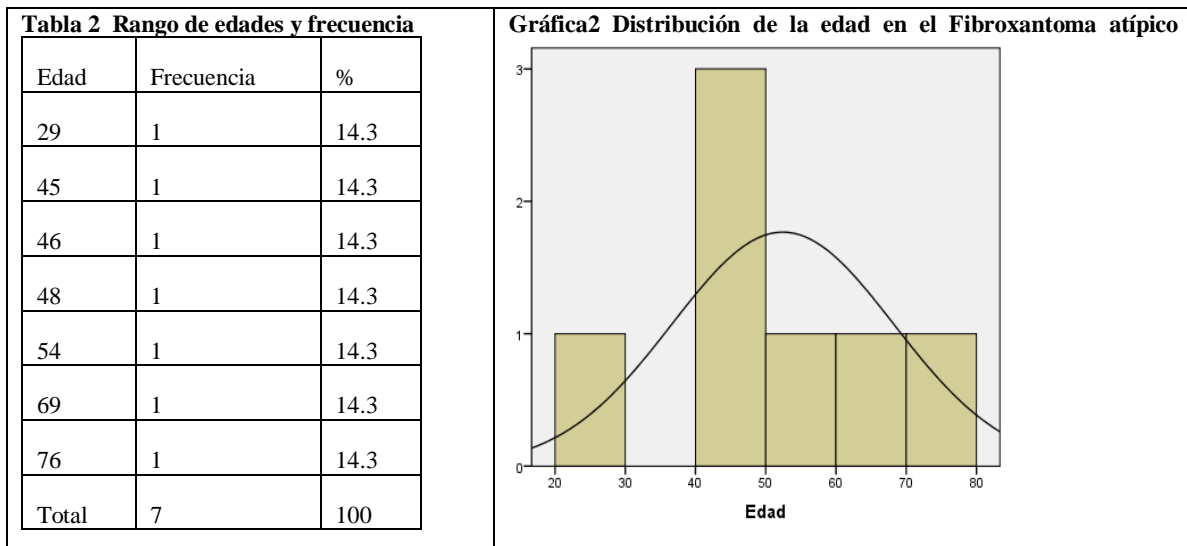
CARACTERÍSTICAS GENERALES

Durante el periodo de 35 años en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D. se recibieron un total de 51810 biopsias, de las cuales 7 correspondieron a biopsias con diagnóstico histopatológico compatible con Fibroxantoma atípico y 10 biopsias con el diagnóstico histopatológico compatible de Fibrohistiocitoma maligno.

De las 7 biopsias con diagnóstico histopatológico de Fibroxantoma atípico, 5 (71.4%) correspondieron con el género femenino y 2 (28.5%) con el género masculino (Gráfica 1, tabla 1)



El rango de edad de presentación fue de 29 a 76 años, con una edad promedio de 52 años de edad. Tabla y gráfica 2.



De las 10 biopsias con diagnóstico histopatológico de Fibrohistiocitoma maligno, 6 (60%) correspondieron con el género femenino y 4 (40%) con el género masculino. Tabla y gráfica 3.

Gráfica 3 Género en el Fibrohistiocitoma maligno

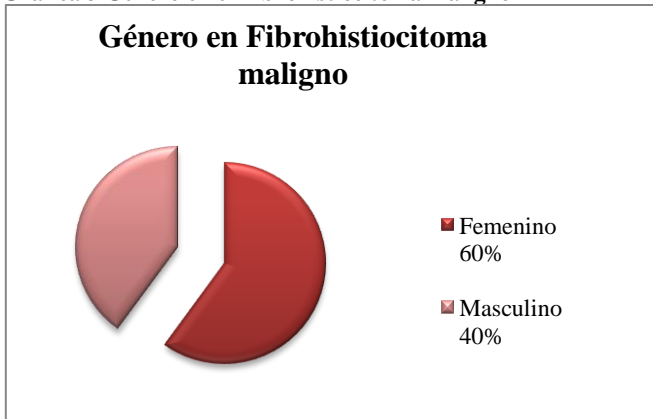


Tabla 3 Frecuencia del género en el Fibrohistiocitoma maligno

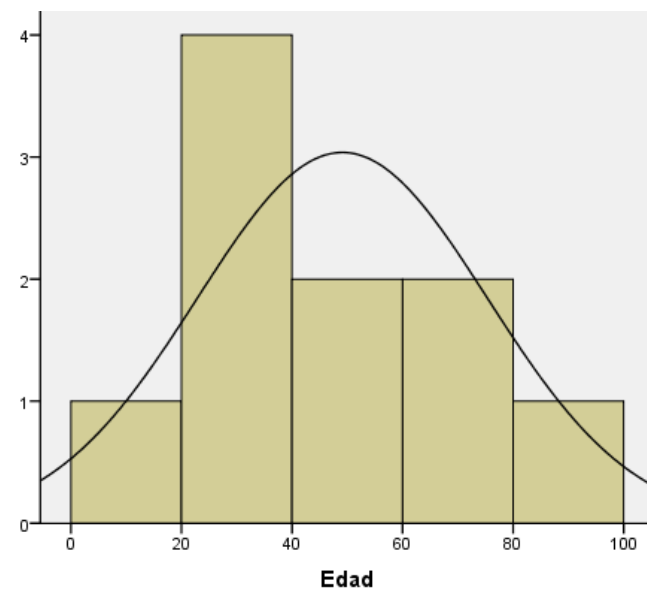
Género	Frecuencia	%
Femenino	6	60.0
Masculino	4	40.0
Total	10	100.0

El rango de presentación fue de 16 a 94 años, con una edad media de 47 años. Tabla y gráfica 4.

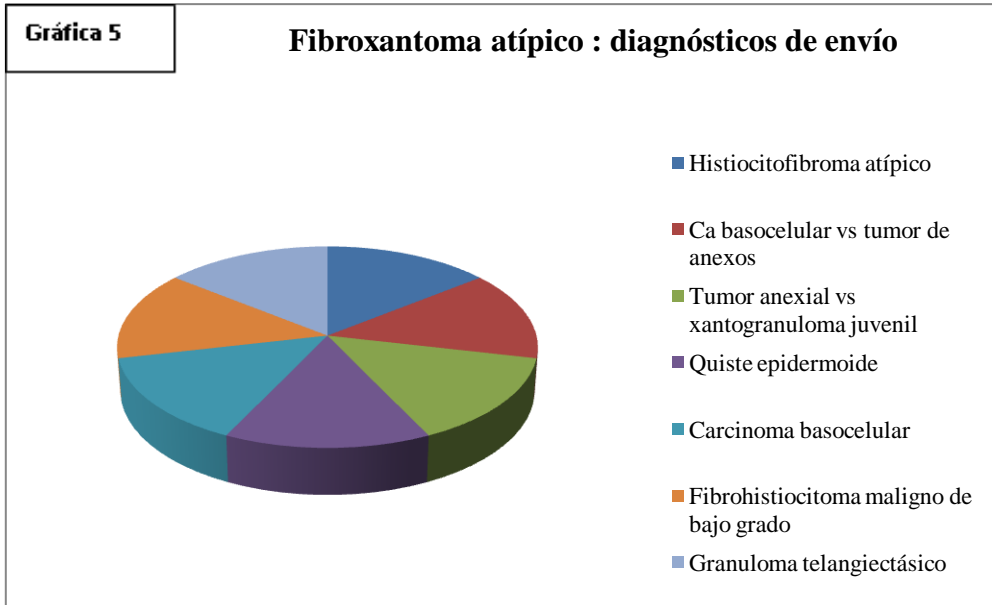
Tabla 4 Rango de edades y frecuencia

Edad	Frecuencia	%
16	1	10.0
22	1	10.0
32	1	10.0
36	1	10.0
39	1	10.0
42	1	10.0
53	1	10.0
78	1	10.0
79	1	10.0
94	1	10.0
Total	10	100.0

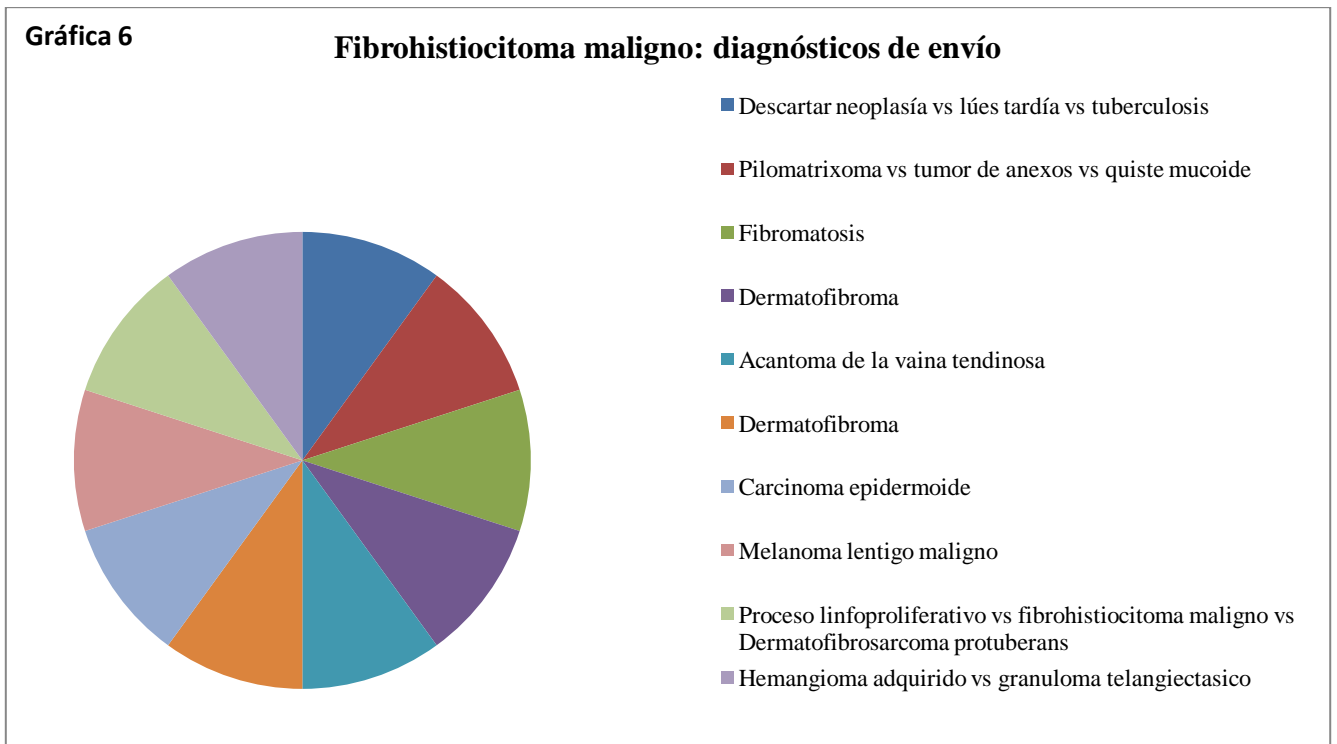
Gráfica 4 Distribución de la edad en el Fibrohistiocitoma maligno



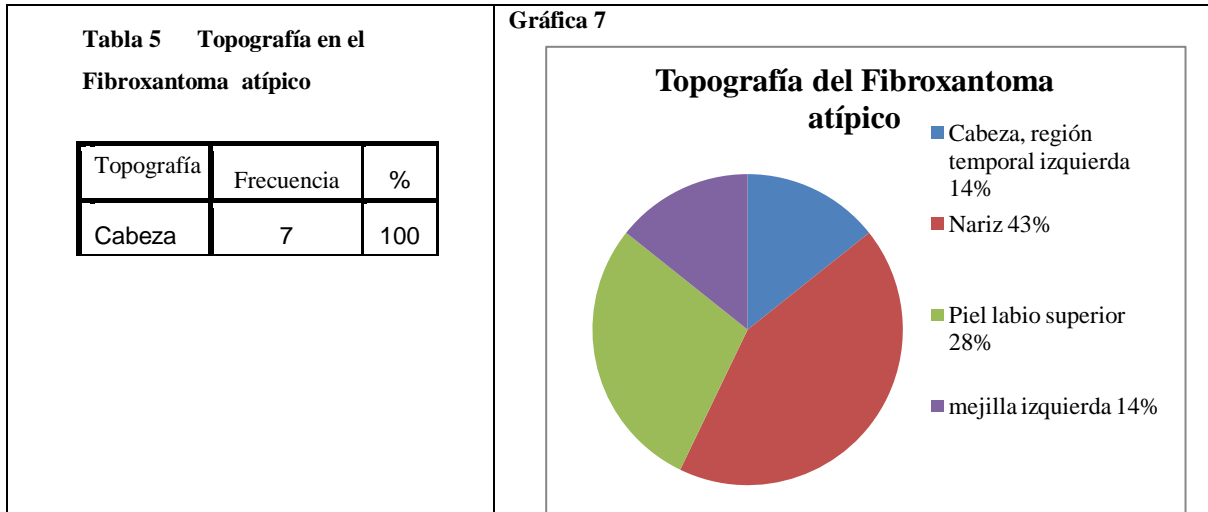
En el caso del Fibroxiantoma atípico, en ningún reporte el diagnóstico de envío correspondió con el diagnóstico histopatológico. Gráfica 5.



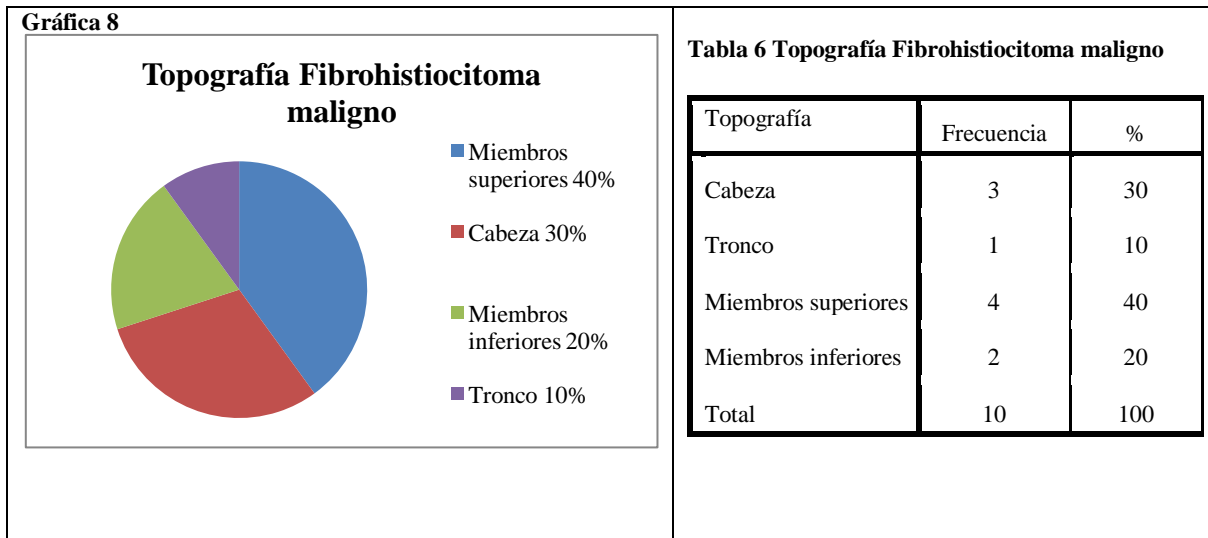
De los 10 diagnósticos de envío, sólo uno presentó diagnóstico presuntivo de Fibrohistiocitoma maligno. Ver gráfica 6.



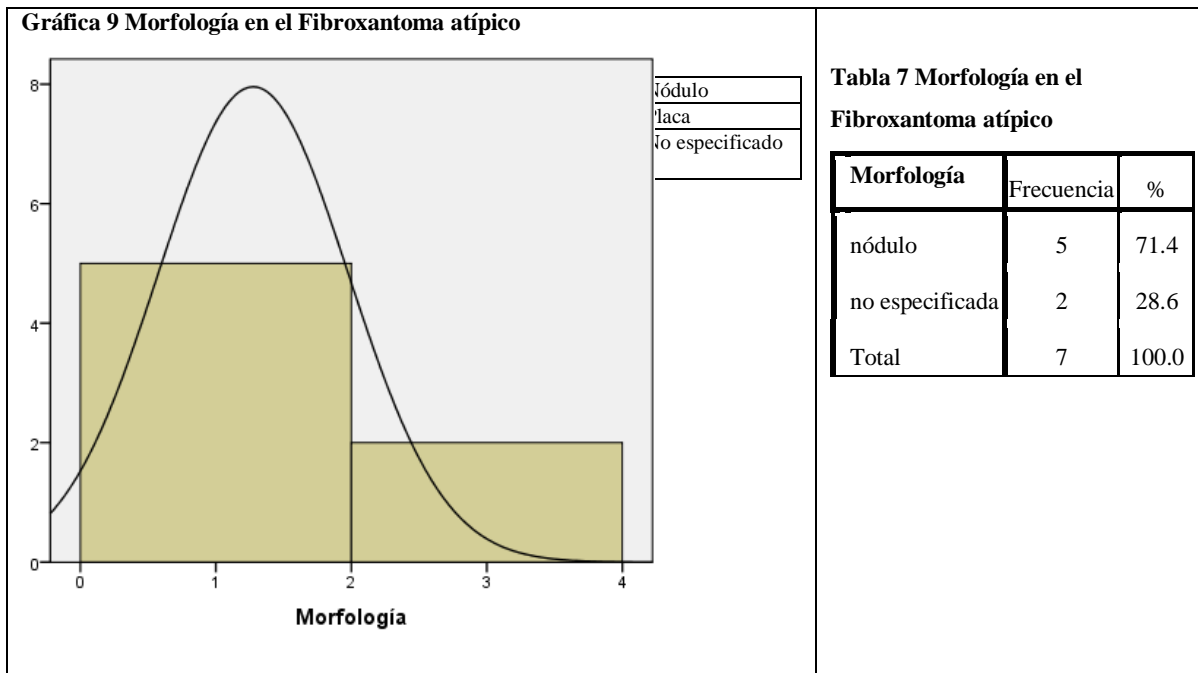
La topografía más frecuente en el 100% de los casos de Fibroxantoma atípico fue la cabeza como se muestra en la tabla 5, gráfica 7.



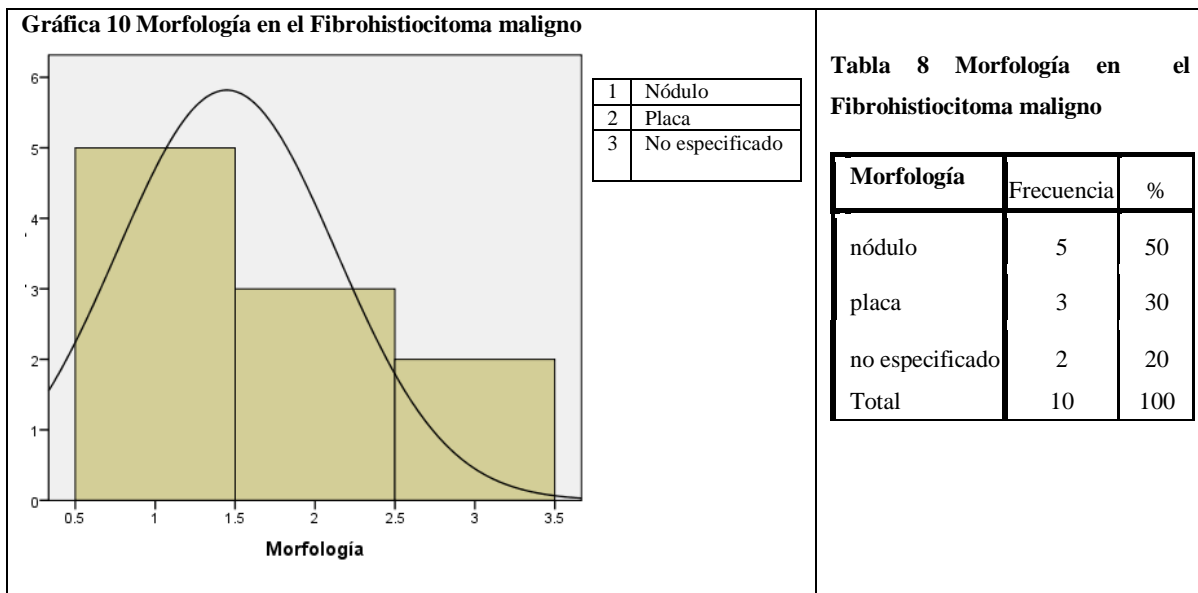
En el Fibrohistiocitoma maligno la topografía predominó en las extremidades superiores 40% (4) seguido de la cabeza 30% (3), miembros inferiores 20% (2) y finalmente el tronco 10% (1) como se ilustra en la gráfica 8, tabla 6.



En el Fibroxiantoma atípico la morfología mencionada fue la neofonnación de aspecto nodular en el 71.4 % de los casos y en el resto no fue especificada. Gráfica 9, tabla 7.



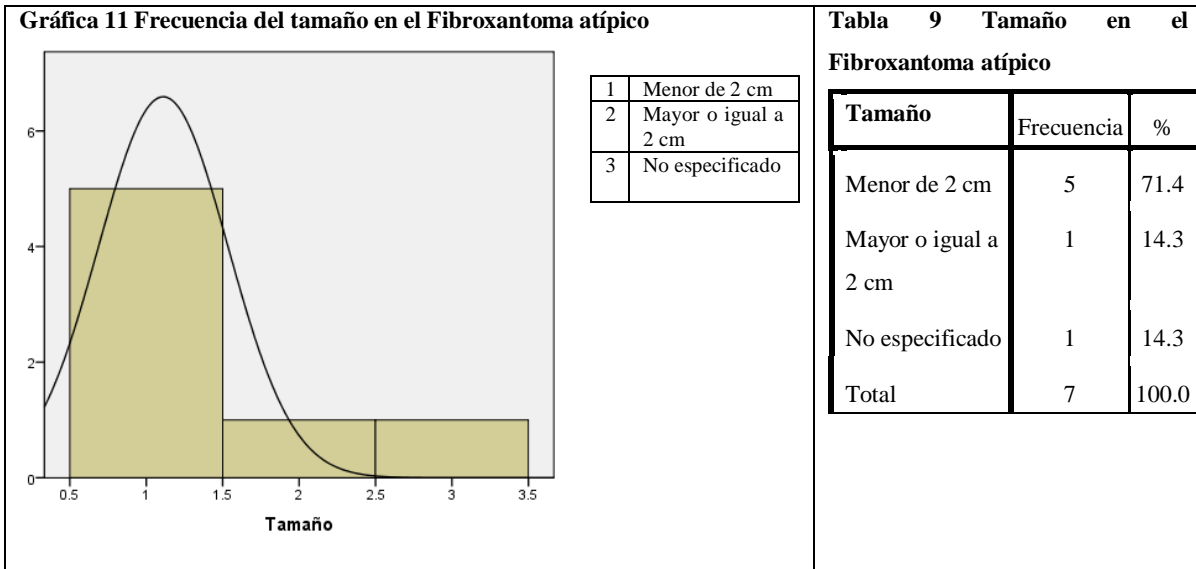
En el Fibrohistiocitoma maligno el 50 % de los casos describieron una neofonnación nodular, 30% neofonnación en placa y en el 20% no fue referida como se ilustra en la gráfica 10, tabla 8.



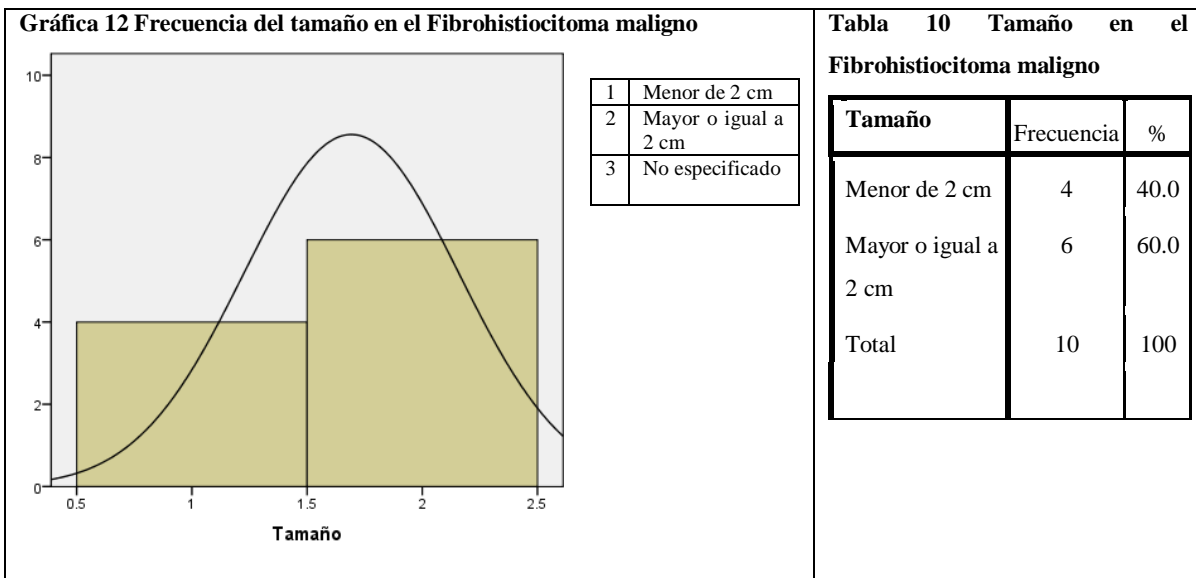
Fibroxiantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno. Análisis clínico e histopatológico.

Los 7 casos del Fibroxiantoma atípico presentaron una lesión. De los 10 casos del Fibrohistiocitoma maligno, sólo un paciente fue referido con dos lesiones, aunque sólo se tomó biopsia de una de ellas.

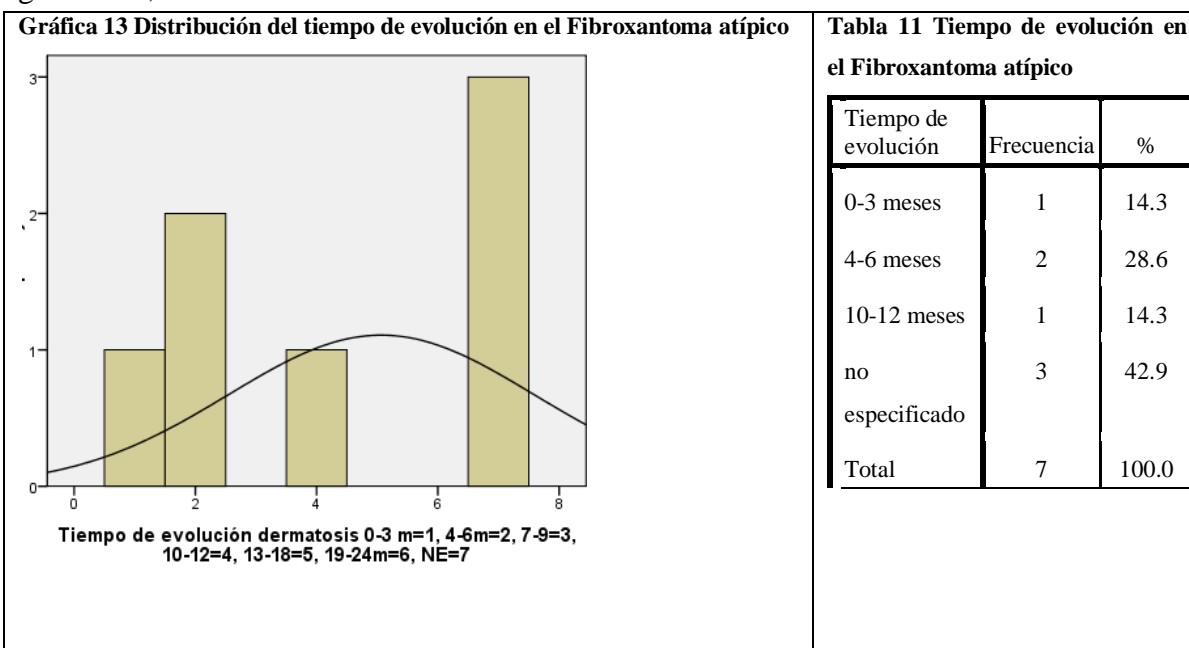
El tamaño de la lesión en el Fibroxiantoma atípico fue menor de 2 centímetros en 5 casos (71%), mayor a dos centímetros en 1 caso (14%) y no especificado en 1 caso (14%). Ver gráfica 11, tabla 9.



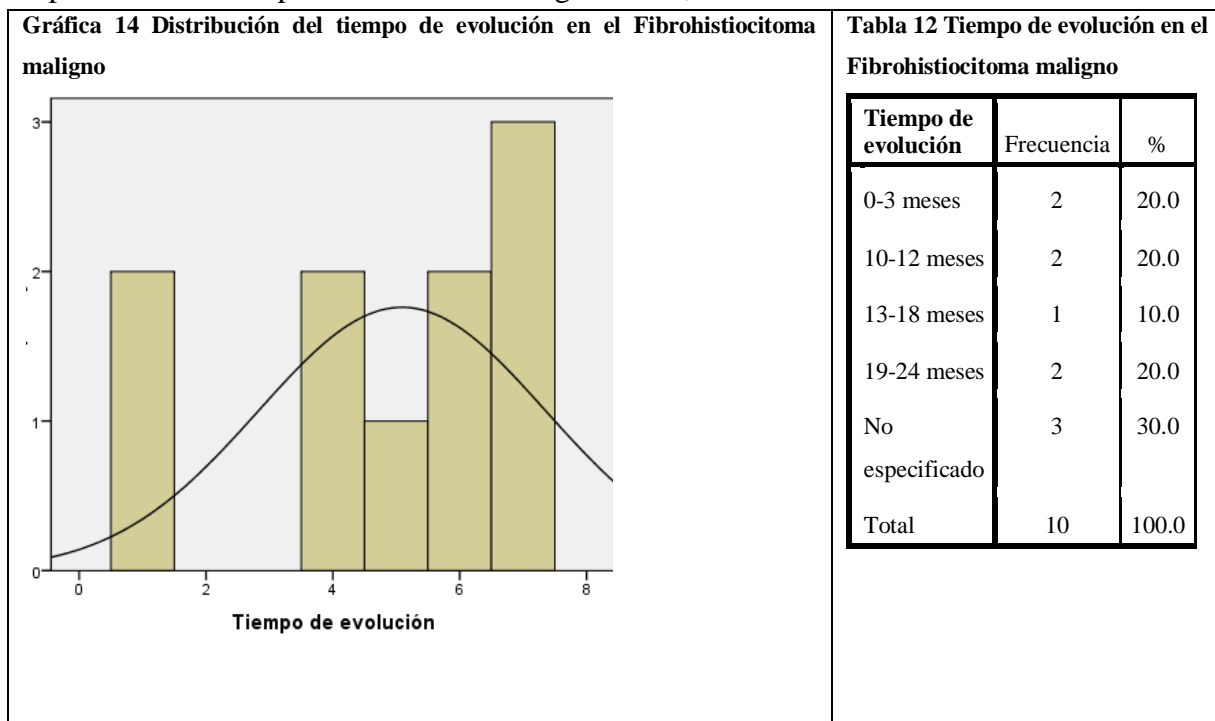
En el Fibrohistiocitoma maligno, el 40% de los casos presentaron lesiones menores a 2 cm y el 60% lesiones mayores o iguales a 2 cm como se observa en la gráfica 12 y tabla 10.



Respecto al tiempo de evolución, en el Fibroxiantoma atípico la evolución fue menor o igual de 12 meses en 4 casos y en el resto de los casos (3, 42.9%) no fue especificada. Ver gráfica 13, tabla 11.



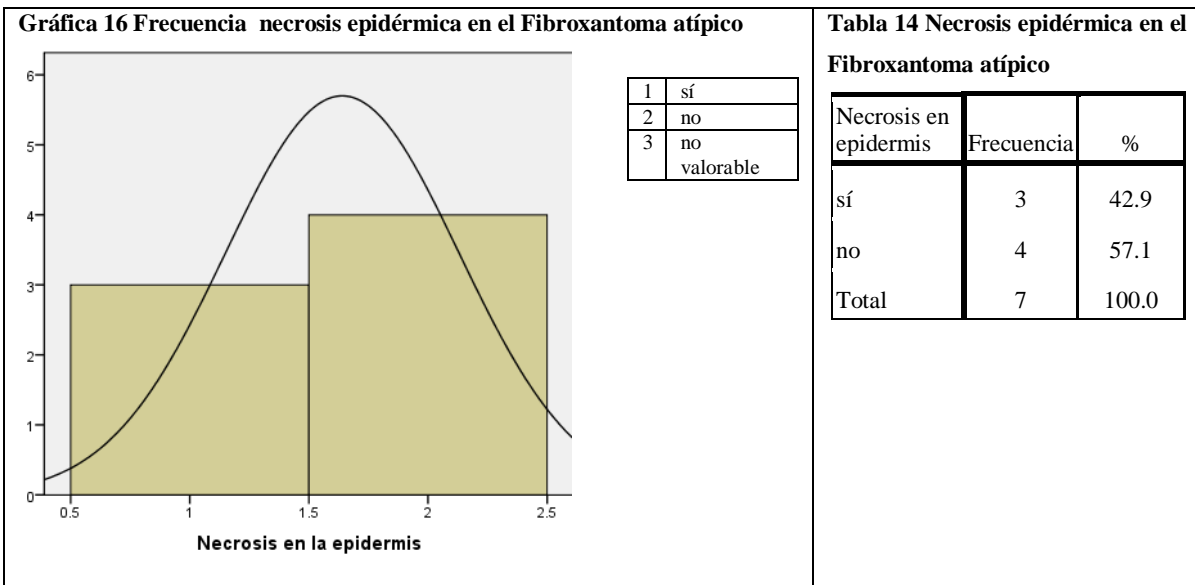
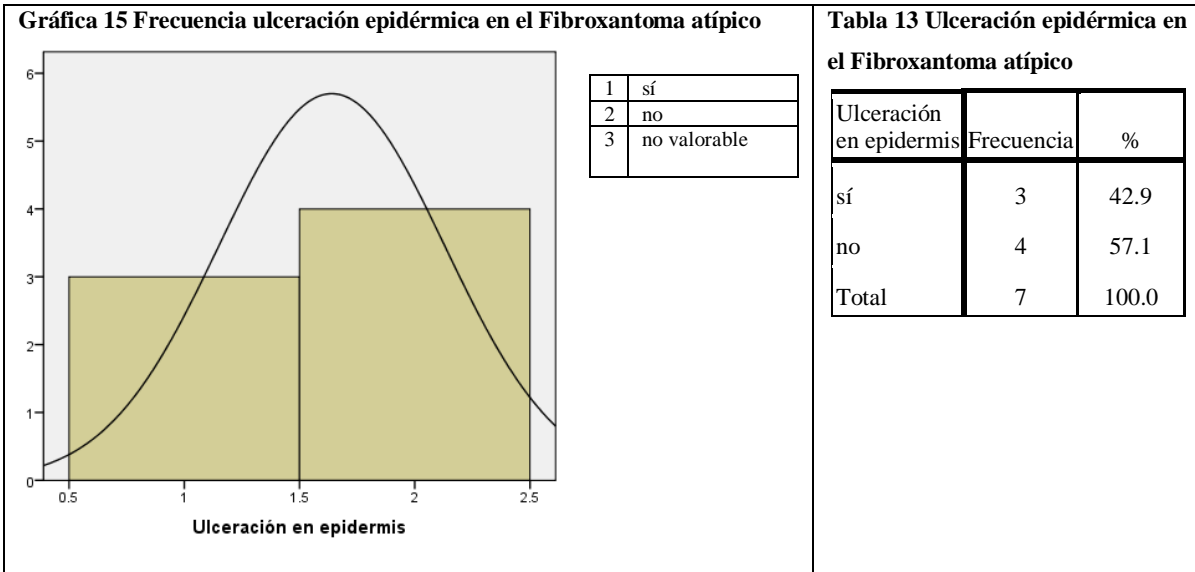
En el Fibrohistiocitoma maligno, el tiempo mínimo referido fue de 2 meses y el máximo de 24 meses. Dos pacientes presentaron una evolución menor a 3 meses, 2 pacientes una evolución de 10 a 12 meses, 1 paciente entre 13 y 18 meses y en tres casos no fue especificado el tiempo de evolución. Ver gráfica 14, tabla 12.



HISTOPATOLOGÍA

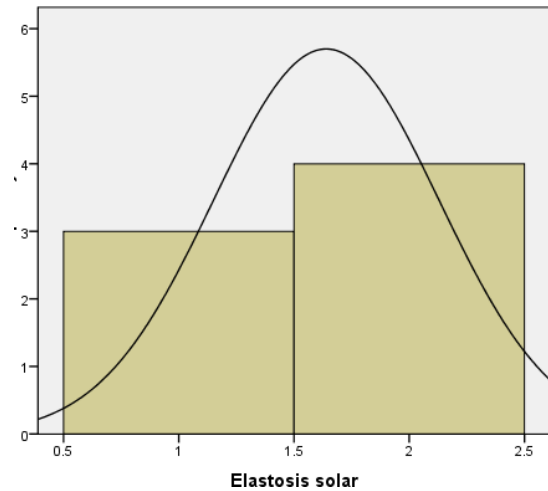
Hallazgos en el Fibroxantoma atípico

La ulceración y la necrosis en la epidermis estuvieron presentes en 3 de las lesiones estudiadas. Ver gráficas 15 y 16, tabla 13 y 14.



La elastosis solar estuvo presente en 3 especímenes (42.9%) de los 7 estudiados como se observa en la gráfica 17 y tabla 15.

Gráfica 17 Frecuencia de la elastosis solar Fibroxiantoma atípico



1	sí
2	no
3	no valorable

Tabla 15 Elastosis solar en el Fibroxiantoma atípico

Elastosis solar	Frecuencia	%
sí	3	42.9
no	4	57.1
Total	7	100.0

La extensión de la proliferación en los distintos niveles de la dermis fue observada en 4 casos (57.1%) fue hasta la dermis profunda, 1 en el tejido celular subcutáneo (14.3%) y 2 en el músculo (28.6%).

Gráfica 18 Extensión de la proliferación en el Fibroxiantoma atípico

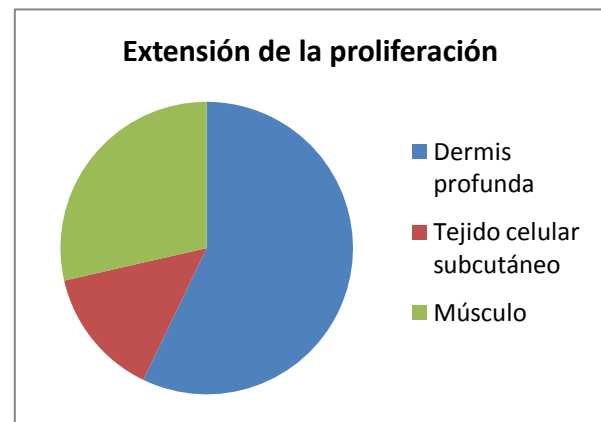


Tabla 16 Extensión de la proliferación en el Fibroxiantoma atípico

Extensión de la proliferación	Frecuencia	Porcentaje
dermis profunda	4	57.1
tejido celular subcutáneo	1	14.3
músculo	2	28.6
Total	7	100.0

Se observó un patrón estoriforme en el 71.4 % de los casos. Las células fusiformes predominaron en un 85.7% con igual porcentaje de células monstruo. No hubo evidencia de invasión vascular en ninguno de los casos estudiados y sólo un caso mostró áreas con aspecto mixoide. Las células epitelioides fueron observadas en un 42.9% de los casos. En todos los especímenes se identificó pleomorfismo e hiper cromatismo, con atipia nuclear de

Fibroxiantoma atípico y Fibrohistiocitoma maligno. Análisis clínico e histopatológico.

++ a +++ (moderada a severa) en el 85.7 y 14.3% de los casos respectivamente. Las células gigantes estuvieron presentes en el 100% de los casos y células xantomizadas en 5 de 7 biopsias (71.4%). Ver tablas 17-24.

Tabla 17			Tabla 18		
Patrón estoriforme	Frecuencia	Porcentaje	Células fusiformes	Frecuencia	Porcentaje
sí	5	71.4	sí	6	85.7
no	2	28.6	no	1	14.3
Total	7	100.0	Total	7	100.0

Tabla 19			Tabla 20		
Invasión vascular	Frecuencia	Porcentaje	Áreas mixoides	Frecuencia	%
no	7	100.0	sí	1	14.3
			no	6	85.7
			Total	7	100.0

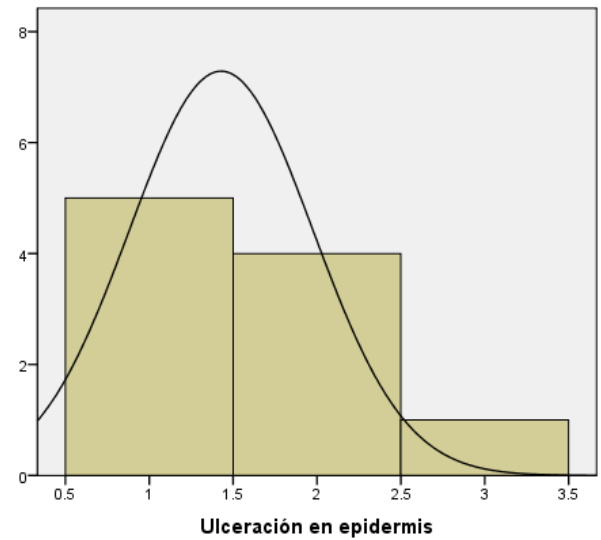
Tabla 21			Tabla 22		
Células epitelioides	Frecuencia	%	Células monstruo	Frecuencia	%
sí	3	42.9	sí	6	85.7
no	4	57.1	no	1	14.3
Total	7	100.0	Total	7	100.0

Tabla 23			Tabla 24		
Atipia nuclear	Frecuencia	%	Células gigantes	Frecuencia	%
++	6	85.7	sí	7	100.0
+++	1	14.3			
Total	7	100.0	Células xantomizadas	Frecuencia	%
			sí	5	71.4
			no	2	28.6
			Total	7	100.0

Hallazgos en el Fibrohistiocitoma maligno

La ulceración y la necrosis en la epidermis estuvieron presentes en 5 de las 10 lesiones estudiadas. Ver gráficas 19 y 20, tabla 25 y 26.

Gráfica 19 Frecuencia de la ulceración epidérmica en el Fibrohistiocitoma maligno

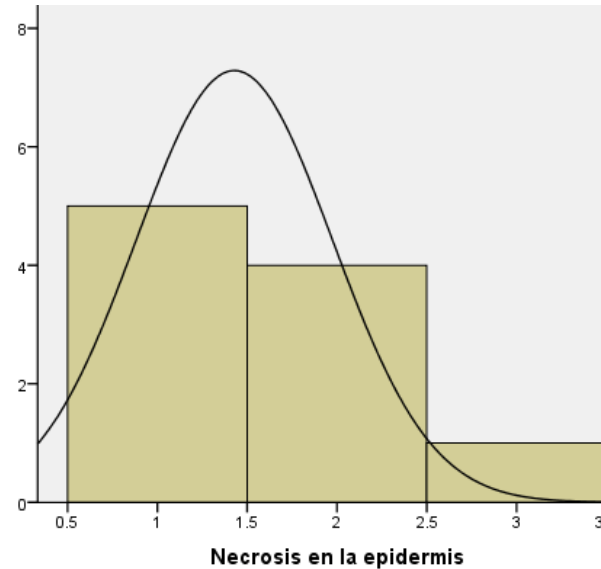


1	sí
2	no
3	no valorable

Tabla 25 Ulceración epidérmica en el Fibrohistiocitoma maligno

Ulceración en epidermis	Frecuencia	%
sí	5	50.0
no	4	40.0
no valorable	1	10.0
Total	10	100.0

Gráfica 20 Frecuencia de la necrosis epidérmica en el Fibrohistiocitoma maligno



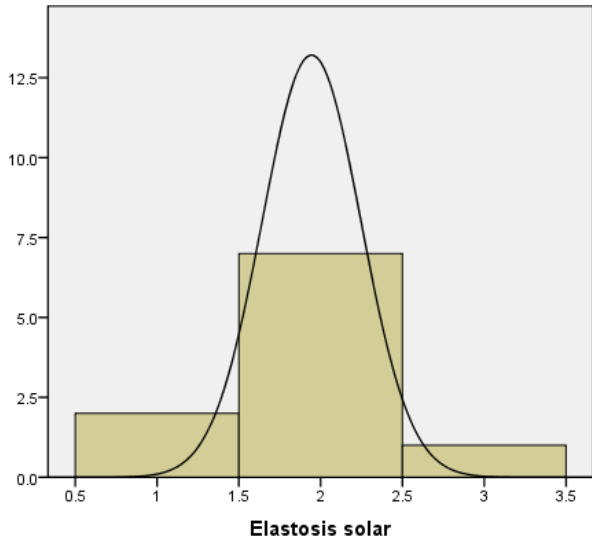
1	sí
2	no
3	no valorable

Tabla 26 Necrosis epidérmica en el Fibrohistiocitoma maligno

Necrosis en epidermis	Frecuencia	%
sí	5	50.0
no	4	40.0
no valorable	1	10.0
Total	10	100.0

La elastosis solar estuvo presente en 2 especímenes (20%) de los 10 estudiados como se observa en la gráfica 21 y tabla 27.

Gráfica 21 Frecuencia elastosis solar Fibrohistiocitoma maligno



1	sí
2	no
3	no valorable

Tabla 27 Elastosis solar Fibrohistiocitoma maligno

Elastosis solar	Frecuencia	%
sí	2	20
No	7	70
No valorable	1	10
Total	10	100.0

La extensión de la proliferación en los distintos niveles de la dermis fue observada en 5 casos (50%) hasta la dermis profunda y en el resto hasta el tejido celular subcutáneo.

Gráfica 22

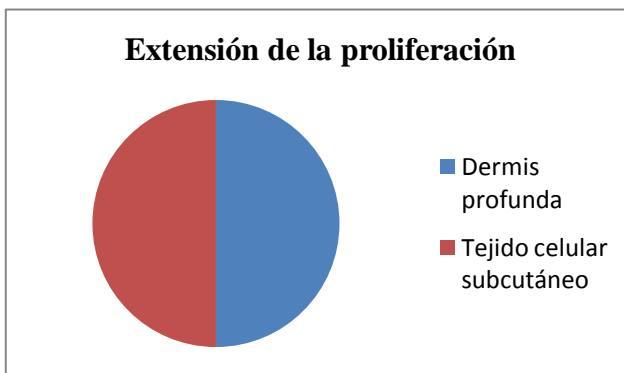


Tabla 28

Extensión de la proliferación	Frecuencia	%
Dermis profunda	5	50.0
TCS	5	50.0
Total	10	100.0

Se observó un patrón estoriforme en el 100% de los casos, con presencia en todos ellos de células fusiformes (100%). Las células de aspecto epiteliode y células monstruo estuvieron presentes en un 80%. En un caso se observó invasión vascular y tres casos mostraron áreas con aspecto mixoide. Todos los casos presentaron pleomorfismo e hiperchromatismo, con atipia nuclear de ++ a +++ (moderada a severa) en el 40 y 60% de los casos respectivamente. Las células gigantes estuvieron presentes en el 100% de los casos y no se observaron células xantomizadas en los especímenes de Fibrohistiocitoma maligno. Ver tablas 29-36.

Tabla 29			Tabla 30		
Patrón estoriforme	Frecuencia	Porcentaje	Células fusiformes	Frecuencia	Porcentaje
Sí	10	100	sí	10	100
No	0	0	no	0	0
Total	10	100.0	Total	10	100.0

Tabla 31			Tabla 32		
Invasión vascular	Frecuencia	Porcentaje	Áreas mixoides	Frecuencia	%
Sí	1	10.0	sí	3	30
No	9	90.0	no	7	70
Total	10	100.0	Total	10	100.0

Tabla 33			Tabla 34		
Células epitelioides	Frecuencia	%	Células monstruo	Frecuencia	%
Sí	8	80	sí	8	80
No	2	20	no	2	20
Total	10	100.0	Total	10	100.0

Tabla 35			Tabla 36		
Atipia nuclear	Frecuencia	%	Células gigantes	Frecuencia	%
++	4	40	sí	10	100.0
+++	6	60	Células xantomizadas	Frecuencia	%
Total	10	100.0	sí	0	0.0
			no	10	100
			Total	10	100.0

Tabla 37. Hallazgos en el Fibrohistiocitoma maligno

Número de biopsia	Presencia zonas mixoides	Presencia de infiltrado crónico adyacente	Presencia de patrón estoriforme	Clasificación
D-882-80	Sí	Sí	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-1179-91	No	No	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-1224-96	No	No	Sí	Estoriforme-Pleomorfo
D-1376-04	No	No	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-116-07	No	Sí	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-240-07	Sí	No	Sí	Estoriforme-Pleomorfo
D-675-07	No	Sí	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-752-09	Sí	Sí	Sí	Estoriforme-Pleomorfo
D-210-10	Sí	Sí	Sí	Estoriforme-pleomorfo
D-1092-10	No	Sí	Sí	Estoriforme-pleomorfo

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Capítulo 4

DISCUSIÓN

El Fibroxantoma atípico es un tumor cutáneo raro, de histogénesis incierta. No contamos con estudios nacionales sobre su prevalencia e incidencia. En nuestro hospital, en el servicio de Dermatopatología, encontramos 7 casos con diagnóstico histopatológico compatible con Fibroxantoma atípico en un periodo de 35 años, 5 de los cuales se diagnosticaron en los últimos 10 años. Cabe señalar que en nuestra área sólo se procesan las biopsias de pacientes que han sido previamente valorados por el servicio de Dermatología.

Los datos generales en nuestro estudio mostraron un predominio en el género femenino (71.4%) a diferencia de lo reportado en la literatura donde se reporta una mayor frecuencia en hombres^{1,3}. Respecto a la edad de presentación observamos una tendencia por personas entre la quinta y la octava décadas de la vida, con una edad promedio de 51 años. La persona más joven fue una mujer de 29 años con una lesión en pirámide nasal. La topografía en el 100% de los casos fue la cabeza. A diferencia de los reportes en la literatura, entre ellos un estudio realizado por Gómez y cols¹⁵, donde se incluyeron 10 casos de Fibroxantoma atípico diagnosticados en un periodo de 5 años en la Fundación Hospital Alarcon, Madrid España, la edad al diagnóstico osciló entre 25 y 89 años con una media de 70 años, donde la topografía en 9 casos fue la cabeza y cuello, lo cual como en nuestro estudio muestra un predominio en áreas fotoexpuestas. El paciente más joven presentó una edad menor que el de nuestra paciente, sin embargo la localización de la lesión en dicho estudio fue en tronco. Otro reporte de Fibroxantoma atípico en paciente joven realizado por Gil y cols¹⁶, fue descrito en un paciente de 35 años de edad. La lesión estaba localizada en piel cabelluda y el paciente presentaba como antecedente de importancia transplante de cabello 8 años previos al inicio de su lesión por alopecia androgenética.

Encontramos en el 100% de los casos lesiones únicas y ese describieron morfológicamente como lesiones de aspecto nodular y menores a 2 cm en el 71.4%. Lo anterior coincide con la literatura donde se reportan lesiones únicas y excepcionalmente

como lesiones múltiples¹⁷. El aspecto clínico reportado en la literatura es muy variado aunque generalmente son reportados como neoformaciones de aspecto nodular con un tamaño usualmente menor a 2 cm^{15, 16, 17}.

El tiempo de evolución fue menor a 12 meses en 4 pacientes (57%) y en el resto no fue especificado. Esto último difiere de algunos reportes donde se ha mencionado una evolución desde 10 hasta 74 meses¹⁵.

El diagnóstico de envío fue muy variado, sugiriendo desde lesiones benignas como quiste epidermoide, granuloma telangiectásico, xantogranuloma juvenil hasta tumores anexiales, y carcinoma basocelular, siendo éste último junto con el carcinoma epidermoide y las queratosis actínicas los diagnósticos clínicos principalmente reportados en la literatura, por la topografía y la edad de presentación^{15, 17, 18, 19}.

Todos nuestros pacientes fueron diagnosticados como Fibroxiantomas atípicos en base a los hallazgos morfológicos. En 3 casos encontramos datos de ulceración, necrosis epidérmica y elastosis solar (42.9%).

Los tumores se encontraban en general bien circunscritos, no encapsulados, con alta celularidad y centrados en dermis superficial y profunda en 4 biopsias (57% de los casos) y en 2 casos llegaron hasta tejido celular subcutáneo, casi en contacto con el músculo, sin invadirlo. En el 100% de los casos encontramos pleomorfismo e hiperromatismo, con atipia nuclear de ++ en 6 biopsias y +++ en 1 biopsia.

La célula predominante fue la fusiforme, de núcleo grande y vesiculoso en un 85.7% de los casos, con células xantomizadas en un 71.4% seguida de célula de aspecto epitelioide en 42.9% de los casos. Encontramos células gigantes multinucleadas bizarras en el 100% de los casos y células monstruo en 6 de las 7 biopsias estudiadas.

El patrón estoriforme estuvo presente en un 71.4% de los casos y encontramos una biopsia con presencia de áreas mixoides. No hubo evidencia de invasión vascular en los cortes histológicos estudiados.

Comparado con los reportes en la literatura, en una revisión de 171 casos, publicada por Beer y cols²⁰, en los hallazgos histopatológicos reportaron elastosis solar en el 99% de los casos, lo cual difiere en nuestro estudio. El tamaño promedio de la neoplasia fue de 10mm (rango de 4-35mm) y sólo el 5% presentó un diámetro mayor a 2cm. La invasión al tejido celular subcutáneo estuvo presente en 26% de los casos generalmente focal y de

extensión limitada y en 3 casos se reportó invasión a la fascia y tejido muscular esquelético. La ulceración estuvo presente en el 45% de los casos y sólo un 3.5% mostró un área pequeña de necrosis. Citológicamente en dicho estudio predominaron las células fusiformes en un 80% con células de aspecto epiteliode en sólo 7 casos. Otra constante fue la presencia de células anaplásicas bizarras (monstruo) y la presencia de células gigantes multinucleadas. Se registró un caso con patrón mixoide que representó el 0.6% del total.

Respecto al Fibrohistiocitoma maligno, descrito como el sarcoma de partes blandas más frecuentemente diagnosticado en los adultos, tampoco contamos con estadísticas nacionales sobre su prevalencia e incidencia.

En nuestro hospital, en el servicio de Dermatopatología, encontramos 10 casos con diagnóstico histopatológico compatible con Fibrohistiocitoma maligno en un periodo de 35 años. No se incluyeron dos biopsias, una reportada con datos que no podían eliminar un Fibrohistiocitoma maligno que al revisarse nuevamente se clasificó como Dermatofibroma atípico y otro caso donde los hallazgos histopatológicos sugerían un Fibrohistiocitoma maligno sin embargo la biopsia era muy superficial.

A diferencia de lo reportado en la literatura ³, los datos generales en nuestro estudio mostraron un predominio por el género femenino (60%). La edad osciló entre los 16 y 94 años con una media de 49 años. 9 de nuestros pacientes (90%) presentaron una lesión y un paciente presentó dos ulceraciones, aunque para efectos del estudio histopatológico sólo fue enviada la biopsia de una úlcera. Las topografías más frecuentemente involucradas fueron las extremidades en un 60%, seguido de la cabeza (30%) y el tronco (10%). El tamaño de la lesión fue mayor o igual a 2cm en el 60% de los casos. En un estudio realizado por Chin y cols ²¹, se estudiaron 76 pacientes con diagnóstico de Fibrohistiocitoma maligno de los cuales la proporción hombre y mujer fue muy similar (51% masculino, 40 % femenino) con el 50% de los pacientes menores de 52 años de edad, y un tamaño de la lesión menor de 5 cm en el 61% de los casos, mayor de 10 cm en 26% y de 5 a 10 cm en 13% de los casos. La topografía mencionada fueron las extremidades inferiores, a diferencia de nuestro estudio, en un 40%, seguida de las extremidades superiores en un 16%, cabeza y cuello (14%), pelvis en 8% y otras localizaciones en 8%.

En nuestro estudio los diagnósticos clínicos fueron muy variados que incluían procesos infecciosos como tuberculosis, o bien tumores de anexos, quistes, hemangiomas o dermatofibromas hasta carcinoma epidermoide, melanoma maligno y procesos linfoproliferativos. El tiempo de evolución referido mínimo fue de dos meses pero en general el 80% de los pacientes refirieron lesiones con una evolución mayor a 12 meses.

Histopatológicamente encontramos ulceración y necrosis epidérmica en el 50% de los casos. La proliferación se encontró de una forma difusa en toda la dermis profunda y tejido celular subcutáneo. Cabe hacer mención que en la mayoría de los cortes analizados las biopsias cuya profundidad era mayor de 1 cm (que correspondieron a 4 biopsia) fueron las más apropiadas para valorar tejido celular subcutáneo, músculo y fascia y en el resto (6) sólo se pudo valorar toda la dermis hasta donde cortaba la biopsia. En un caso se identificó invasión vascular y en tres especímenes encontramos áreas de aspecto mixoide que sólo involucraron un pequeño porcentaje de la muestra y no el 50% de la lesión, lo cual era esencial para poder reclasificarla como Mixofibrosarcoma de alto grado, según la última clasificación de la OMS ⁶. Todas las células presentaron pleomorfismo importante, con hiper cromatismo así como numerosas mitosis, la mayoría de ellas atípicas. La presencia de células fusiformes y células gigantes multinucleadas predominó en el 100 % de los casos y con menor frecuencia la presencia de células de aspecto epiteliode entremezcladas en un 80%. No observamos células xantomizadas en ningún caso de Fibrohistiocitoma maligno. El patrón estoriforme estuvo presente en el 100% de los casos lo cual coincide con la literatura al considerarlo como el patrón morfológico más frecuente ^{6,11,22,23,24}.

Comparando los hallazgos encontrados en nuestro estudio que concuerdan con lo referido en la literatura, la topografía predominante en el Fibroxantoma atípico fue la cabeza (área fotoexpuesta) y en el Fibrohistiocitoma maligno las extremidades. Ambas entidades coincidieron en un patrón histopatológico de predominio estoriforme con células de aspecto fusiforme y marcado pleomorfismo. La extensión de la proliferación en la mayoría de los casos en el Fibroxantoma atípico se limitaba a dermis profunda, con tendencia a desplazar anexos y en el Fibrohistiocitoma maligno tanto la dermis profunda como el tejido celular subcutáneo estaban ocupados por la proliferación con características invasivas.

Por sus características morfológicas ambas entidades primeramente deber ser diferenciadas de otras entidades como Carcinoma epidermoide de células escamosas, melanoma y leiomioma entre otros. El siguiente panel de marcadores ha sido sugerido en diversos estudios: citoqueratinas (Alto Peso Molecular, C5/C6), Proteína S100, marcadores melanocíticos (HMB 45, Melan A), actina de músculo liso, desmina y marcadores endoteliales (CD 31, CD 34)^{25, 26}. Y para distinguirlas entre sí en los últimos años se han tratado de buscar marcadores, entre ellos el CD74, el cual se ha propuesto como posible marcador en los casos de Fibrohistiocitoma maligno¹⁴ y el CD 99 y CD 117 en los casos de Fibroxantoma atípico^{14,27}.

CONCLUSIONES

1.- El Fibroxantoma atípico y el Fibrohistiocitoma maligno son tumores poco frecuentes de los cuales no se conoce exactamente su histogénesis.

2.-Clínicamente ambos tumores no presentan una morfología característica y en la mayoría de los casos nunca se piensa en ellos como posibilidad diagnóstica.

3.- En el aspecto histológico

a) en el caso del Fibroxantoma atípico encontramos células principalmente fusiformes en un 85.7%, de aspecto epitelioides en un 42.9% y xantomizadas en un 71.4%.

b) en el Fibrohistiocitoma maligno se encontraron células fusiformes y células gigantes multinucleadas bizarras en 100% de las lesiones, con un patrón estoriforme en el 100% de los casos.

c) el grado de invasión hacia el estroma llegó sólo hasta la dermis profunda en más de la mitad de los casos del Fibroxantoma atípico (57.1%) sin embargo se reportaron 2 casos que llegaron a músculo (28.6%).

d) el grado de invasión hacia el estroma en el Fibrohistiocitoma maligno se extendió hacia dermis profunda y tejido celular subcutáneo en igual proporción (50% de los casos).

4.- Ya que el grado de invasión del tumor es un hallazgo histopatológico clave para muchos autores quienes se inclinan a considerar un Fibrohistiocitoma maligno cuando el tumor llega a fascia y músculo, o muestra necrosis e invasión vascular, es imperativo que las biopsias en este caso sean profundas y en huso con la finalidad de encontrar todas las características histopatológicas posibles.

5.- Es imprescindible una correlación clínico- patológica debido a que los hallazgos clínicos sugieren topografías y edades de presentación particulares en cada caso, siendo el Fibroxantoma atípico un tumor que se encuentra principalmente en áreas fotoexpuestas y en pacientes ancianos.

6.- Mientras que la apariencia histológica de las dos entidades es relativamente similar, el comportamiento es diferente en ambas entidades de ahí la importancia en diferenciarlas.

7.- Las técnicas de inmunohistoquímica son necesarias para excluir otras neoplasias cutáneas de células fusiformes entre ellas el carcinoma epidermoide fusocelular y el melanoma maligno.

8.- Se necesitan nuevos estudios en búsqueda de marcadores inmunohistoquímicos que ayuden a diferenciar estas dos entidades, entre ellos la realización de CD 117 y CD 99 positivos principalmente en el Fibroxantoma atípico y CD 74 en el Fibrohistiocitoma maligno.

IMÁGENES

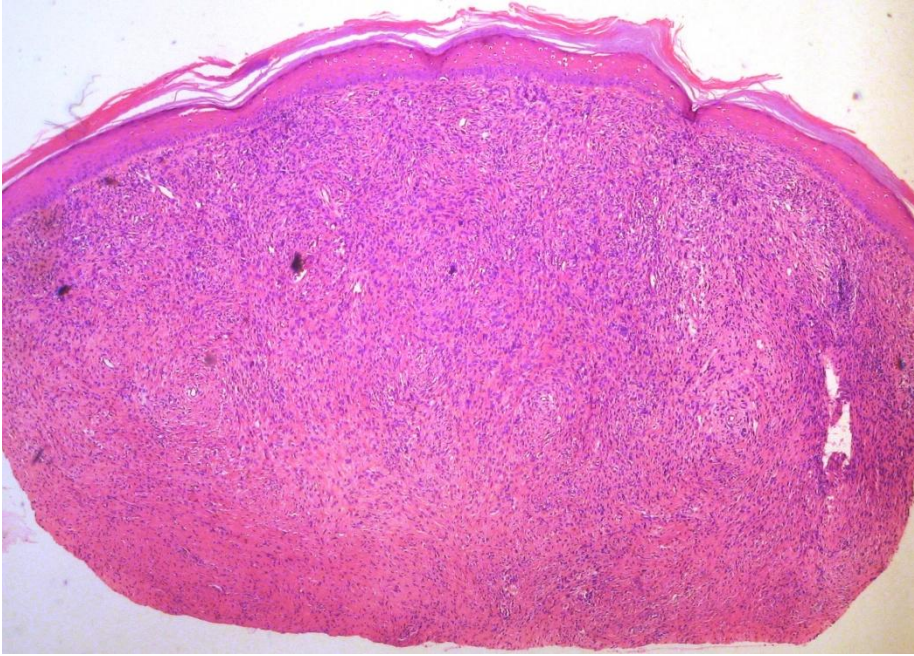


Figura 1: Fibroxantoma atípico. Lesión nodular.

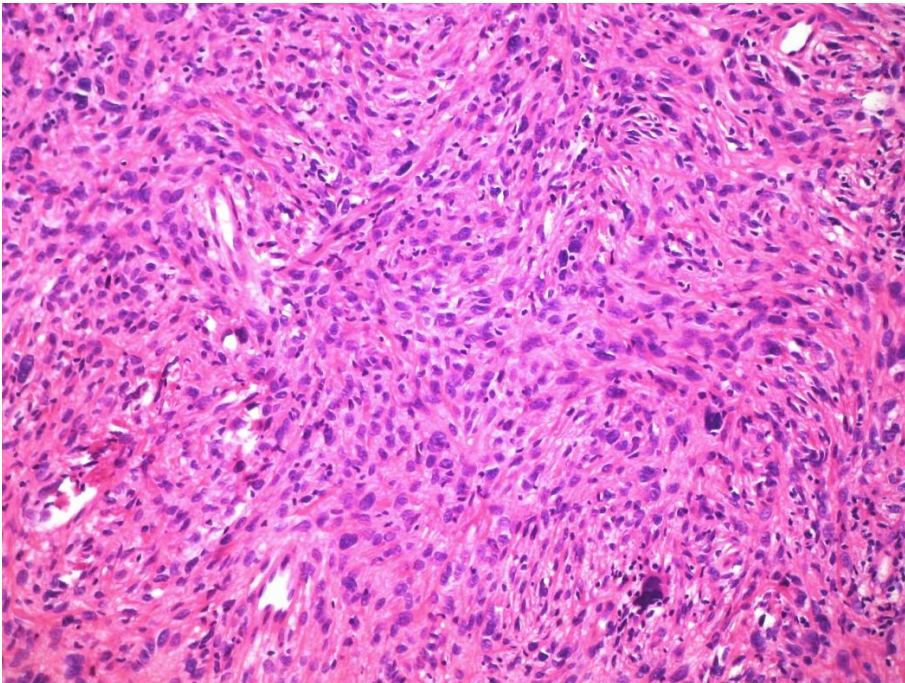


Figura 2: Fibroxantoma atípico. Patrón estoriforme, células pleomórficas y células gigantes multinucleadas.

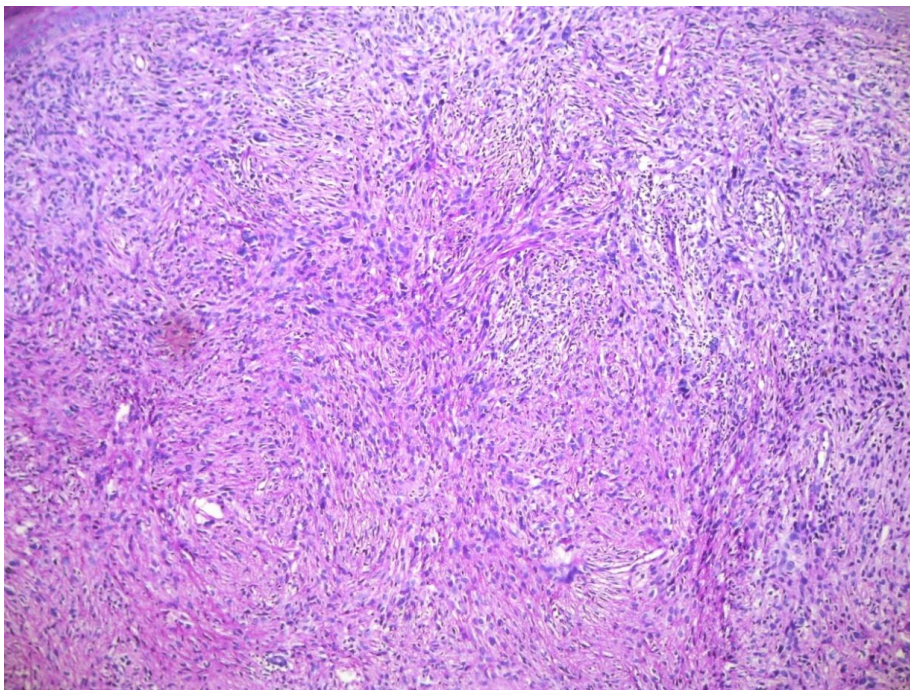


Figura 3. PAS. Fibroxantoma atípico. Patrón estoriforme que se entremezcla con áreas pleomórficas

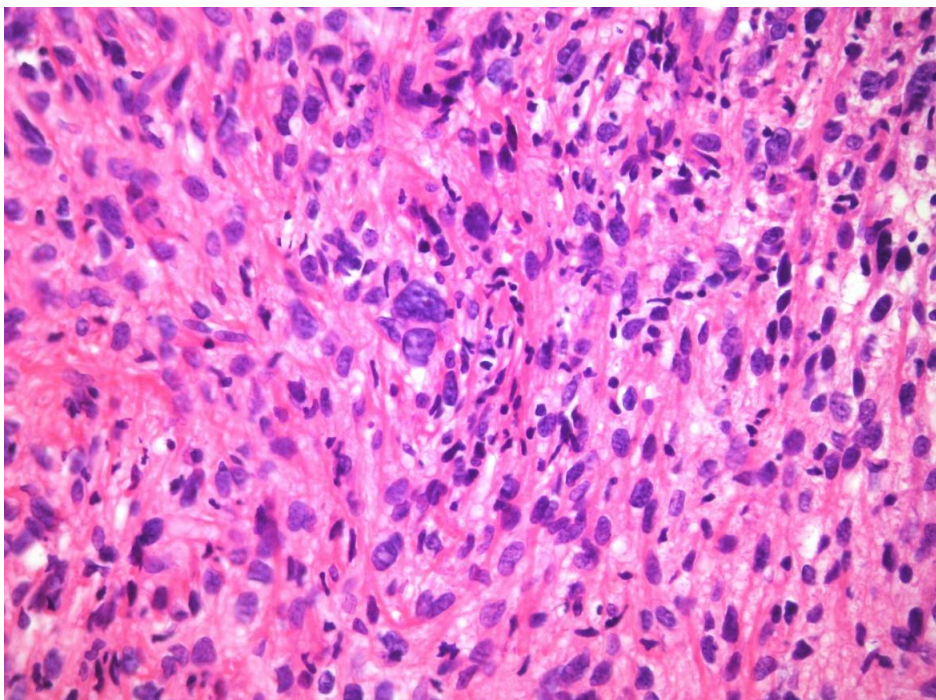


Figura 4. Pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo, presencia de células gigantes multinucleadas y células monstruo.

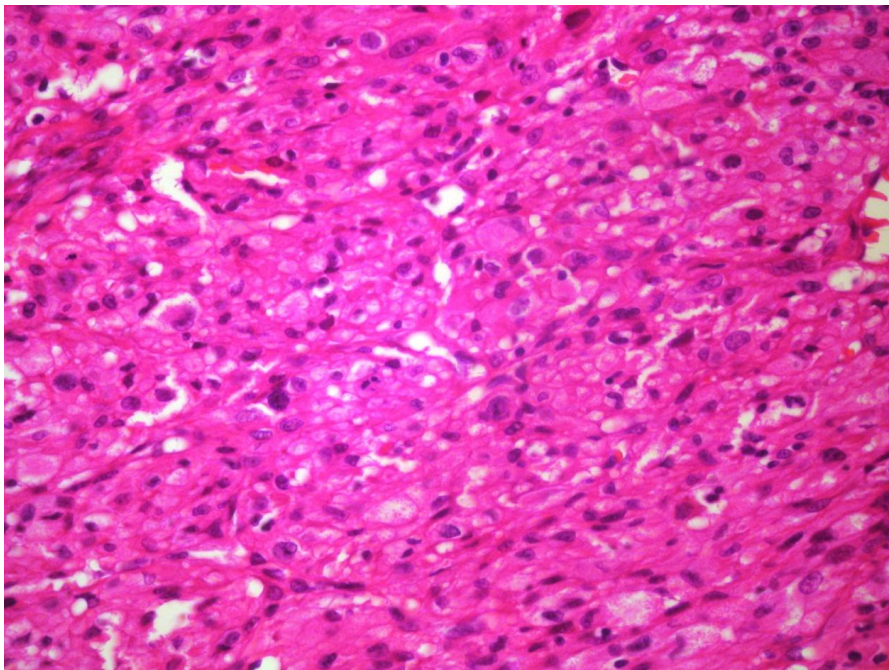


Figura 5. Fibroxantoma atípico. Células xantomizadas.

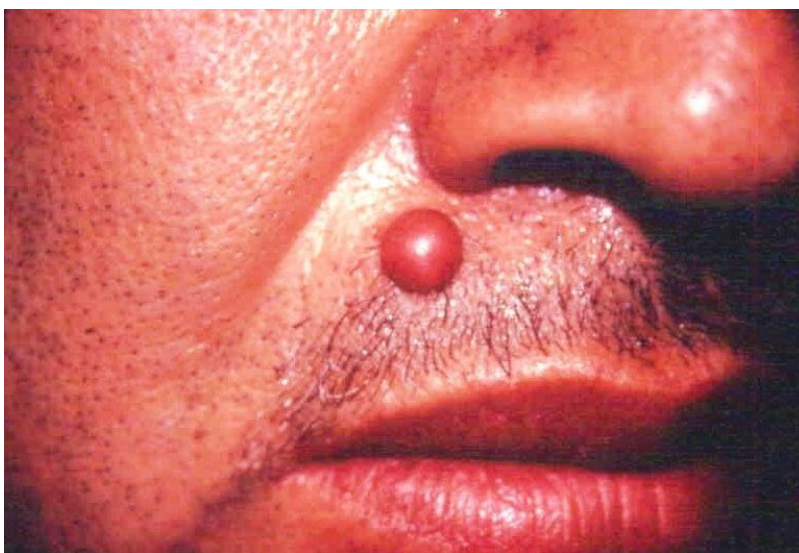


Figura 6: Foto clínica paciente con Fibroxantoma atípico, lesión aspecto nodular en piel cutánea de labio.

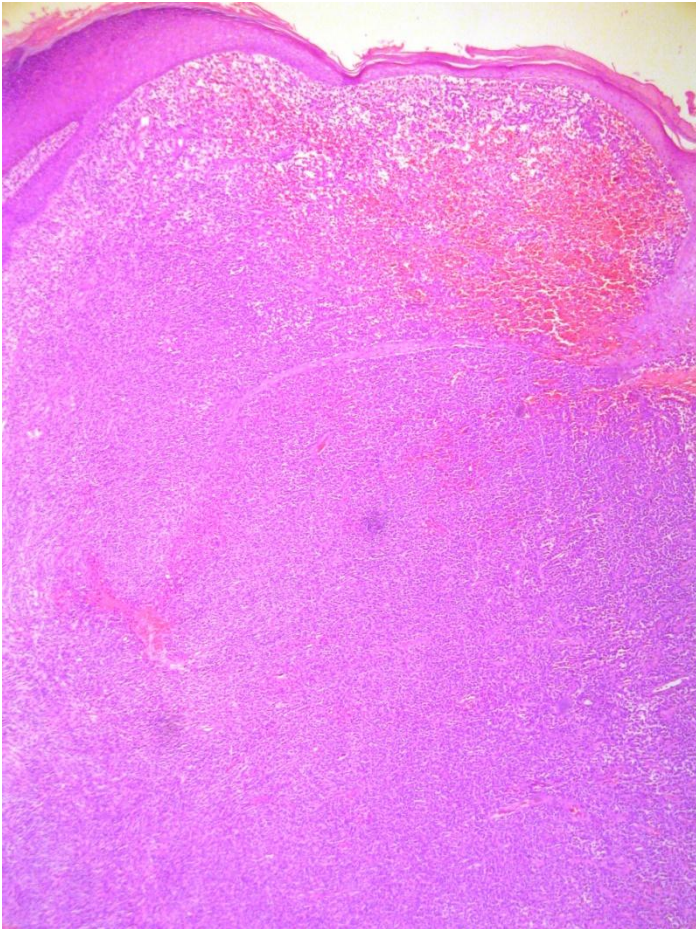


Figura 7. Fibrohistiocitoma maligno. Epidermis adelgazada. Dermis con áreas de necrosis, hemorragia y gran celularidad.

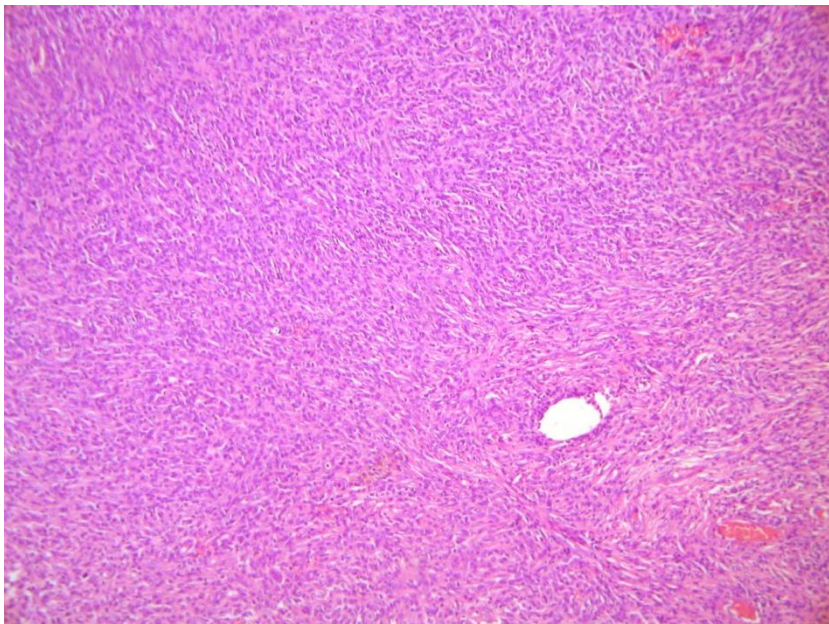


Figura 8: Fibrohistiocitoma maligno. Patrón estoriforme.

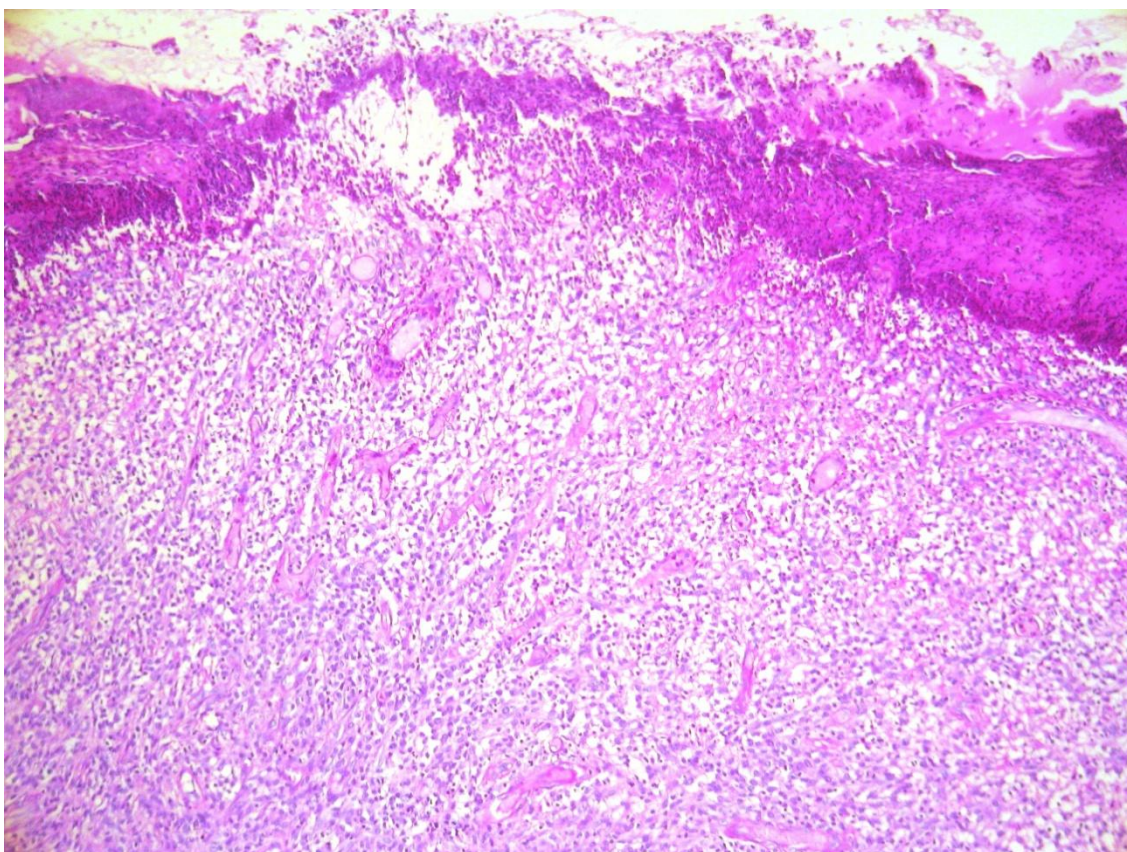


Figura 9 Fibrohistiocitoma maligno. Áreas de ulceración y necrosis.

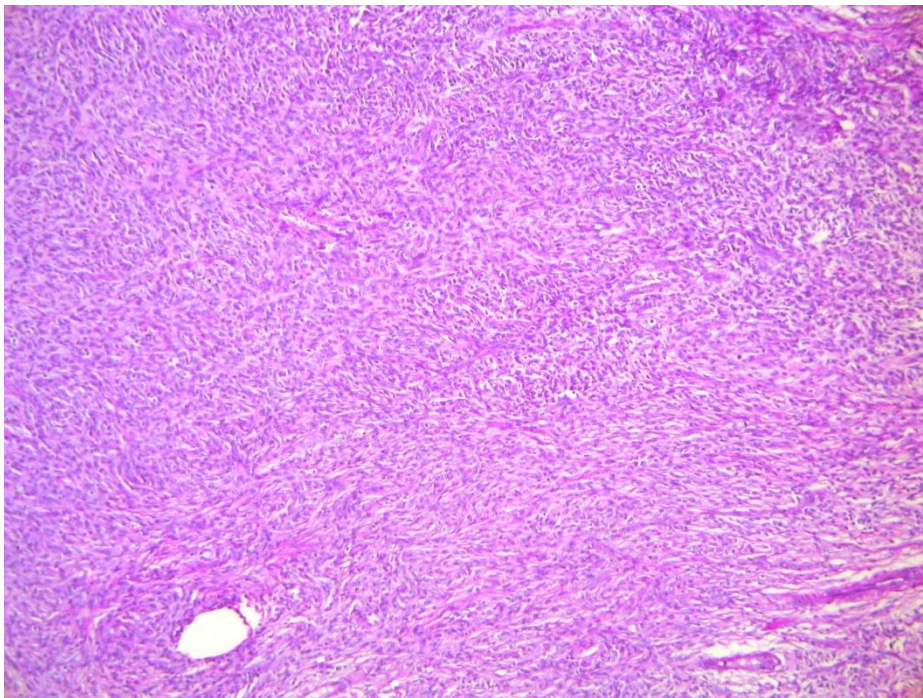


Figura 10: Fibrohistiocitoma maligno. Células de aspecto fusiforme.



Figura 11: Fibrohistiocitoma maligno. Lesión de aspecto nodular con centro queratósico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scolyer RA, Murall R, mc Carthy S, Thompson JF. Atypical fibroxanthoma: differential diagnosis from other sarcomatoid skin lesions. *Diagnostic Histopathology* 2010;16 (9): 401-408
2. Hartel PH, Jackson J, Ducatman BS, Zhang P. CD99 immunoreactivity in atypical fibroxanthoma and pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: a useful diagnostic marker. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl. 2): 24–28
3. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant Fibrohistiocytic tumors. In: *Soft Tissue Tumors*, 3rd edn. St Louis: Mosby, 2001;535-569
4. Díaz C, Weyers W, Borghi S. Pigmented Atypical Fibroxanthoma. A Tumor That May Be Easily Mistaken for Malignant Melanoma. *The American Journal of Dermatopathology* 2003; 25(1): 1–5
5. Ang GC, Roenigk RK, Otley CC, Phillips PK. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at Mayo Clinic: What have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg* 2009; 35:765-772
6. Matushansky I, Sharytonowicz E, Mills J, Siddiqi S, et al. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century. *Expert Rev anticancer Ther* 2009; 9(8): 1135-1144
7. Al-Agha O, Igbokwe A. Malignant Fibrous Histiocytoma. Between the Past and the Present. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1030-1035
8. Erlandson R, Antonescu C. The Rise and Fall of Malignant Fibrous Histiocytoma. *Ultrastructural Pathology* 2004; 28:283-289
9. Seper L, Schwab R, Kiattavorncharoen S, Büchter A, Bánkfalvi A, Joos U, Piffkoo J et al. Malignant fibrous histiocytoma of the face: report of a case. *Head & Face Medicine* 2007;3(36):1-5
10. Ly H, Selva D, James C, Huilgol S. Superficial malignant fibrous histiocytoma presenting as a recurrent atypical fibroxanthoma. *Australasian Journal of Dermatology* 2004;45:106-109
11. Wu JM, Montgomery E. Classification and Pathology. *Surg Clin A Am* 2008; 88: 483-520

12. H-,K-,and N-ra Gene Mutation in Atypical fibroxanthoma and Malignant Fibrous Histiocytoma. *Human Pathology* 2001,32(11):1225-1231
13. Andrade R, Gumport, Popkin G, Rees T. In: *Cancer of the Skin: Biology-Diagnosis-Management*. Editorial Saunders. 1976; 1039-1040
14. Marcet, S. Atypical fibroxanthoma/malignant fibrous histiocytoma. *Dermatologic Therapy* 2008; 21:424-427
15. Gómez de la Fuente E, Sols M, Pinedo F. Álvarez F et al. Fibroxanthoma atípico. Estudio clínico patológico de 10 casos. *Actas Dermosifiliog* 2005;96(3):153-8
16. Gil E, Sabo E, Kerner H, Metanes I, Shai H. Atypical fibroxanthoma of the scalp following hair transplantation in a 35 year old males. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2010; 63:e725-e728
17. Nadjem MA, Graham JH. Case for diagnosis: multiple atypical fibroxanthoma. *Mil Med*. 1986;151: 666-9. 17
18. Rice CD, Gross DJ, Dinehart SM, Brown HH. Atypical fibroxanthoma of the eyelid and cheek. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:922-3.
19. Chilukuri S, Alam M, Goldberg H. Two atypical fibroxanthoma of the ear. *Dermatol Surg*. 2003;29:408-10
20. Beer T, Drury P, Heenan P. Atypical Fibroxanthoma: A Histological and immunohistochemical review of 171 cases. *Am J dermatopathol* 2010; 32: 533-540
21. Hsu HC, Huang EY, Wang Ch-J. Treatment results and prognostic factors in patients with Malignant Fibrous Histiocytoma. *Acta oncológica* 2004; 43 (6):530-535
22. Lazar AJF, Fletcher CDM. Distinctive dermal clear cell mesenchymal neoplasm: clinicopathologic analysis of five cases. *Am J Dermatopathol*. 2004;26:273-9.
23. Brown MD. Recognition and management of unusual cutaneous tumors. *Dermatol Clin*. 2000;18:543-52.
24. Jensen KJ, Peterson S. Multiple recurrent Atypical Fibroxanthomas/Superficial Malignant Fibrous Histiocytomas of the forehead excised with Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*. 2006; 32:588-591.
25. Iwasaki H, Nabeshima K. Nishio J, Jimi Sh et al. Pathology of soft tissue tumors: Daily diagnosis, molecular cytogenetics and experimental approach. *Pathology of*

soft tissue tumors: Daily diagnosis, molecular cytogenetics and experimental approach. *Pathology International* 2009; 59:501-521

26. Folpe AL, Cooper K. Best practices in diagnostic immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1517-1524

27. Mathew R, Schlauder SM, calder Kb, Morgan MB. CD117immunoreactivity in atypical Fibroxanthoma