

# Dermatofibrosarcoma protuberans: actualización inmunohistoquímica

## Dermatofibrosarcoma protuberans: an update of its immunohistochemistry

Olga Gabriela Pérez<sup>1</sup>, Horacio Solarz<sup>2</sup>, Hugo Amante<sup>1</sup>, Alberto Woscoff<sup>3</sup>

### Resumen

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia relativamente común, dérmica y subcutánea, con predilección por adultos jóvenes que frecuentemente se desarrolla en tronco o muslo, de histogénesis incierta. Citogenéticamente, se caracteriza por presentar la translocación recíproca t(17;22) (q22;q13) que condiciona la fusión del gen del colágeno tipo 1 alfa (COL1A1), en el cromosoma 17q, con el gen de la cadena beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFβ), en el cromosoma 22q. Presentamos un caso clínico con actualización inmunohistoquímica (Dermatol Argent 2008;14(3):220-224).

**Palabras clave:** dermatofibrosarcoma protuberans, fusión COL1A1-PDGFβ, inmunohistoquímica.

### Abstract

Dermatofibrosarcoma protuberans is a relatively common, dermal and subcutaneous neoplasm, which shows a predilection for young adults and frequently arises on trunk or thighs. Its histogenesis has been disputed for many years. Cytogenetically it is characterized by a reciprocal translocation t(17;22) (q22;q13), which conditions the fusion of the collagen type 1 alpha 1 gene (COL1A1) in chromosome 17q with the platelet-derived beta chain growth factor gene (PDGFβ) in chromosome 22q. We present a clinical case with immunohistochemistry update (Dermatol Argent 2008;14(3):220-224).

**Key words:** dermatofibrosarcoma protuberans, COL1A1-PDGFβ fusion, immunohistochemistry.

### Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es el más frecuente tumor fibrohistiocitario de malignidad intermedia y constituye el 1,8% de todos los sarcomas de partes blandas. Su incidencia ha sido estimada entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes y año.<sup>1</sup> Las metástasis son infrecuentes, se producen por vía linfática a los ganglios regionales o, lo más usual, por vía hemática a pulmón, cerebro, hueso y retroperitoneo.<sup>2</sup> Debido a que la neoplasia puede invadir lateral y profundamente las bandas de colágeno y los septos conectivos, la extensión de la invasión puede no ser clínicamente aparente. Esto explica los rangos de recurrencia del 11% al 53% cuando se emplea cirugía convencional con márgenes de 1 a 3 cm.<sup>3</sup> La cirugía micrográfica de Mohs, usando tinción con CD34 en las secciones congeladas, es el tratamiento de elección, con recidivas entre el 0 y el 6,6%<sup>3</sup> y mejor resultado estético.

Histológicamente consiste en una densa proliferación de células fusiformes con núcleo elongado dispuestas en haces arremolinados en un patrón denominado en rueda de carro, alrededor del tejido colágeno.<sup>4,5</sup> Las células neoplásicas invaden el tejido celular subcutáneo dejando islotes de adipocitos entre los fragmen-

Fecha de recepción: 13/8/07 | Fecha de aprobación: 13/9/07

1 Médico dermatólogo.

2 Médico anatomopatólogo.

3 Profesor Titular Consulto Dermatología, UBA.

Sanatorio "Güemes". Francisco Acuña de Figueroa 1240 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

### Correspondencia

Dra. Olga Gabriela Pérez: Mario Bravo 1049 1° 3 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 4963-1803 | e-mail: operez@intramed.net

**Cuadro 1.** Hallazgos inmunohistoquímicos más frecuentes en el DFSP y el dermatofibroma.

Inmunomarcador	DFSP	Dermatofibroma
CD34	+	-
Factor XIIIa	-	+
Tenascin	-	+
Stromelysin-3	-	+
HMG A1	-	+
HMG A2	-	+
p-STAT3	+	-
p-ERK	+	-
TGFβ RI	+ Patrón difuso y tenue	+ Patrón disperso
TGFβ RII	+ Patrón difuso y tenue	+ Patrón disperso

tos del tumor en el 30% de los casos o en bandas paralelas a la epidermis, 60% de los casos.

Inmunohistoquímicamente se observa tinción positiva para vimentina (lo que hablaría de la naturaleza fibroblástica del tumor) y negatividad para S-100, HMB45, desmina y actina.

Varios estudios muestran que el DFSP es usualmente positivo para CD34 (80 a 100%) y negativo para Factor XIIIa (15 a 20%) mientras que en el dermatofibroma ocurre lo opuesto, negativo para CD34 (15 a 20%) y positivo para Factor XIIIa (80 a 100%).<sup>6,7</sup>

Presentamos un caso clínico y actualizaciones de su fisiopatogenia.

## Caso clínico

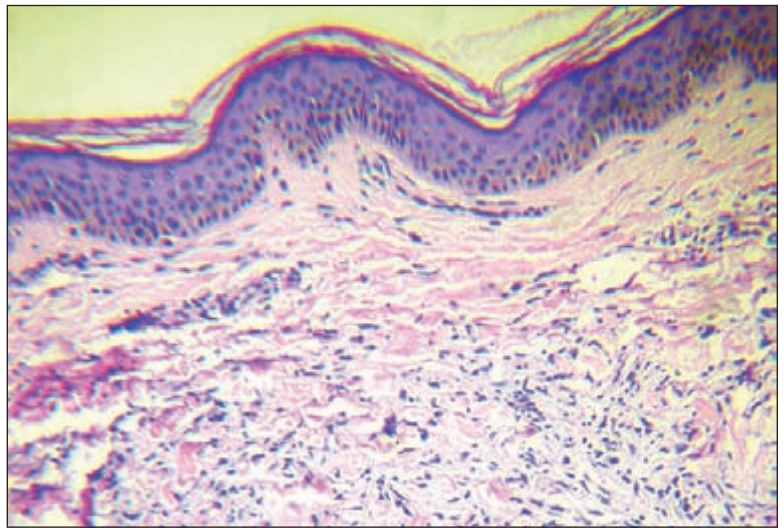
Mujer de 32 años que se presenta a la consulta con una lesión en región escapular derecha de varios años de evolución con prurito y dolor a la palpación (**Foto 1**). Al examen se observa una tumoración multinodular de aproximadamente 6 × 4 cm, superficie irregular rojo violácea, con áreas hiperpigmentadas cubiertas por telangiectasias, duroelástica a la palpación, adherida a planos superficiales.

Estudio histopatológico: epidermis sin alteraciones. En dermis y tejido celular subcutáneo, proliferación fusocelular a tipificar (**Fotos 2 y 3**). Se realiza inmunomarcación con S-100 y HMB45 que resultaron negativas, con fuerte positividad para vimentina y CD34 (**Foto 4**).

Con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans, se realiza interconsulta con cirugía plástica para exéresis de la neoplasia.



**Foto 1.** Lesión multinodular rojo violácea con sectores parduscos.

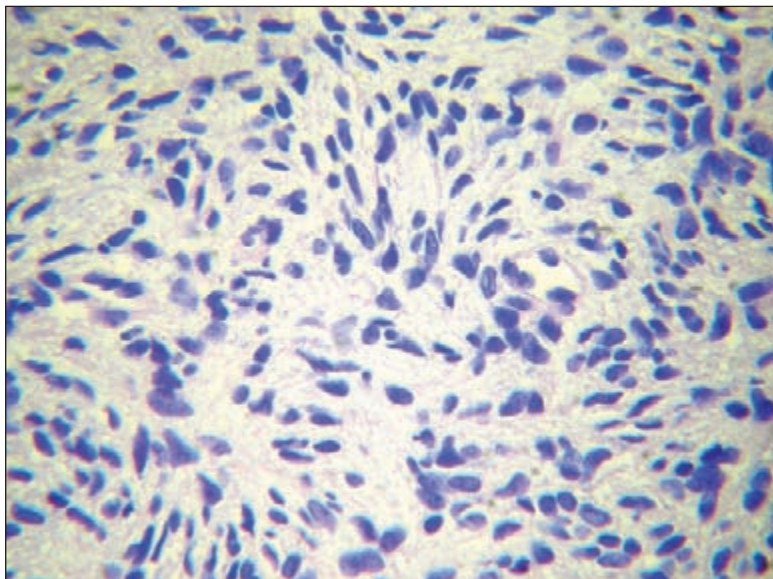


**Foto 2.** Proliferación fusocelular en dermis reticular con sectores acelulares de colágeno. La dermis papilar está respetada (H-E, ×10).

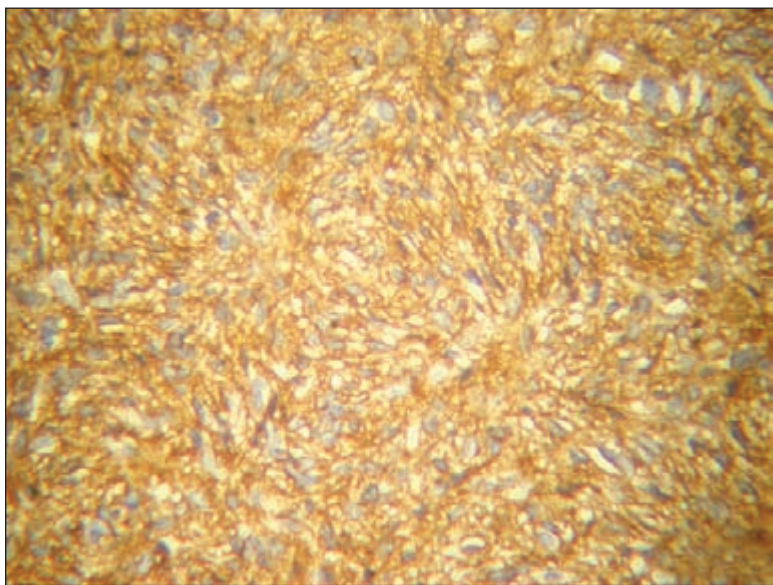
## Comentario

Si bien la diferenciación con el dermatofibroma no es dificultosa, la variante celular o profunda de dermatofibroma, caracterizada por cortos fascículos de células fibroblásticas que se intersecan y extienden hacia el tejido celular subcutáneo, puede ofrecer dificultades diagnósticas.

Para tales casos han sido explorados marcadores alternativos (**Cuadro 1**)



**Foto 3.** Las células muestran monomorfismo con núcleo elongado, ligeramente pleomórfico (H-E,  $\times 10$ ).



**Foto 4.** Fuerte positividad para CD34 ( $\times 20$ ).

por inmunohistoquímica y análisis molecular, para distinguir dermatofibromas profundos de DFSP: tenascin<sup>8</sup> es positiva intratumoral en ambos, diferenciándose en dermatofibromas por su presencia en la unión dermoepidérmica; stromelysin 3<sup>9</sup> y CD44, donde se destaca la sensibilidad y especificidad del 100% de stromelysin 3 en el diagnóstico de dermatofibromas.

Otros marcadores son las proteínas de alta movilidad HMG (*high mobility group proteins*), proteínas nucleares no histonas comprometidas en la modulación de la conformación del ADN. Se incluyen a miembros de la familia HMGA: HMGA1 y HMGA2. La expresión disregulada de los genes HMGA1 y HMGA2 ha sido hallada en varios tumores

mesenquimáticos benignos y malignos, tanto por análisis molecular como por inmunohistoquímica.<sup>10</sup> La familia de proteínas HMGA (HMGA1 y HMGA2) se expresan en altos niveles en dermatofibromas incluyendo los profundos, no así en DFSP.<sup>11</sup>

Formas atípicas menos frecuentes de DFSP son la variante atrófica<sup>12</sup> con un solo caso publicado hasta la fecha con infiltración eosinofílica<sup>13</sup> y la pigmentada o tumor de Bednar, que se caracteriza por la presencia de células dendríticas conteniendo melanina.<sup>14</sup> En el tumor de Bednar las células ahusadas son vimentina positiva y no reaccionan con anticuerpos frente a S-100, HMB45 o NSE. Las células dendríticas que contienen melanina son positivas para vimentina y negativas para HMB45, con inmunotinción dual para los anticuerpos S-100 y NSE. Cualquiera sea la variante, la evolución y controles clínicos no varían.

En un estudio<sup>15</sup> se encontró sobreexpresión del transductor de señales y activador de la transcripción 3 fosforilado (p-STAT3) y de la quinasa reguladora de señales extracelulares fosforilada (p-ERK) en DFSP. STAT-3 es un factor de transcripción latente que se activa por la fosforilación de tirosinas. Al estar fosforilado (p-STAT-3), modula la proliferación celular, apoptosis, diferenciación y puede directa o indirectamente aumentar la regulación de la expresión de genes que se requieren para la proliferación descontrolada y la supervivencia de células tumorales, como genes que codifican a inhibidores de apoptosis (Bcl-xL) y reguladores del ciclo celular (ciclina D1/D2). La vía Ras/MEK/ERK es una vía central para la transducción de señales que transmite para múltiples receptores de superficie celular requeridos para la transcripción de factores en el núcleo. ERK es el principal sustrato fisiológico de MEK. Muchos estudios han revelado que la regulación aberrante de la cascada Ras/MEK/ERK está comprometida en la progresión a la malignidad. En este estudio inmunohistoquímico,<sup>15</sup> 10/14 y 11/14 especímenes de DFSP fueron positivos para p-STAT-3 y p-ERK respectivamente, sugiriendo que la activación de STAT-3 y ERK en el DFSP podría involucrar al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y a su receptor a través de la activación de tirosininas intrínsecas.<sup>16</sup>

En relación con el factor de crecimiento transformante beta y receptores tipo I y tipo II (TGF $\beta$ -RI y TGF $\beta$ -RII), se encontró que la mutación o regulación hacia abajo de los mencionados recep-

tores induce el crecimiento de células indiferenciadas y lleva al desarrollo de tumores malignos.<sup>17</sup> En el DFSP se forma una proteína quimérica producto de la fusión del colágeno tipo I con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Dicha proteína quimérica disregula la expresión del PDGF, que lleva a la continua activación de la vía de señalización del PDGF e influye sobre los niveles de expresión del TGFβ-RI y TGFβ-RII. En un estudio por análisis inmunohistoquímico e hibridación *in situ*<sup>18</sup> hallaron aumento de los niveles de TGFβ-RI y TGFβ-RII en dermatofibroma y en la fibrosis dérmica que lo rodea con un patrón disperso debido a la abundante matriz extracelular; en el DFSP encontró expresión de los niveles de los TGFβ-RI y TGFβ-RII disminuida en comparación con dermatofibromas con un patrón tenue y difuso debido a la abundante celularidad, pero un incremento de dichos niveles en comparación con la piel normal. La expresión disminuida de estos receptores podría reflejar el aspecto maligno del DFSP. Los patrones de expresión de TGFβ-RI y TGFβ-RII podrían ser útiles para distinguir DFSP de dermatofibromas.

Lo más característico del DFSP son los rasgos citogenéticos como la translocación recíproca t(17;22) (q22;qq13) o lo más frecuente, cromosomas supernumerarios en anillo derivados de la t(17;22).<sup>19</sup> Esta translocación es exclusiva del DFSP y del fibroblastoma de células gigantes (variedad infantil de DFSP). Dicha translocación ocasiona la fusión del gen del colágeno tipo 1 alfa (COL1A1) en el cromosoma 17q con el gen de la cadena β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFβ) en el cromosoma 22q. El PDGFβ es el equivalente celular al oncogén *v-sis* que causa sarcoma en los monos.<sup>20</sup>

La región de rotura en la t(17;22) compromete siempre al exón 2 del PDGFβ del cromosoma 22, el cual se fusiona con alguno de los 51 exones del gen COL1A1 localizado en el cromosoma 17. La localización de los puntos de rotura dentro del COL1A1 varía enormemente pero siempre se limita a la región que codifica el dominio α-helicoidal, como los exones (7,8,10,11,18,21-26,29,33,34,36,37-40,43,45-47).<sup>21-23</sup> Esta heterogeneidad determina la laboriosidad de sus técnicas de detección y la realización de PCR múltiples que abarcan a todos los exones del gen COL1A1.<sup>24</sup>

La consecuencia de la translocación t(17;22) es la generación de una proteína quimérica que es procesada a nivel extracelular para convertirse en PDGFβ maduro y funcional, el cual activa a su receptor. Esto ocurriría en el fibroblasto, la célula que, por estimulación autocrina y paracrina, sería, según se sospecha, la que originaría el tumor.

El mesilato de imatinib, un inhibidor de la familia de las tiroquinasas, en cultivos de tejidos con DFSP interfiere con el PDGFβ1 y disminuye su índice de proliferación, por lo que se lo propone como un tratamiento alternativo para los casos no quirúrgicos.<sup>25,26</sup>

## Conclusiones

El DFSP es una neoplasia de malignidad intermedia cuyo diagnóstico clínico e histológico no es difícil en muchos casos. A veces, puede ser mal diagnosticado como dermatofibrosarcoma, neurofibroma o histiocitoma fibroso maligno, causa de recurrencia del tumor. Por ello, la detección de los transcriptos de fusión COL1A1-PDGFβ, que aún no han sido hallados en otros tumores, es una herramienta útil para los diagnósticos diferenciales.

Las técnicas inmunohistoquímicas mencionadas no se realizan de rutina en nuestro país, algunas de ellas son muy costosas y de reciente aplicación.

El diagnóstico de DFSP se fundamenta en la correlación clínico-histológica, donde la positividad del marcador CD34 continúa siendo categórica en los casos típicos.

## Referencias

1. Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:355-374.
2. Bendix-Hansen K, Myhre-Jensen O, Kaae S. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinico-pathological study of nineteen cases and review of world literature. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983;17:247-252.
3. Ratner D, Thomas CO, Sondak VK, Hamilton TA, Nelson BR, et al. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:600-613.
4. Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 115 cases. *Cancer* 1962;15:717-725.
5. Cabanillas M, Labandeira J, Toribio J. Casos para el diagnóstico. Tumor en espalda. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:623-625.
6. Abenoza P, Lillemoet. CD34 and Factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1993;15:429-434.
7. His ED, Nickloff BJ. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: an immunohistochemical study reveals distinctive antigenic profiles. *J Dermatol Sci* 1996;11:1-9.
8. Kahn HJ, Fekete E, From L. Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and Factor XIIIa. *Hum Pathol* 2001;32:50-56.
9. Cribier B, Noacco G, Peltre B, et al. Stromelysin 3 expression: a useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:408-413.
10. Tallini G, Dal Cin P, Rhoden KJ, et al. Expression of HMGA2 and HMGA1 in ordinary lipoma and atypical lipomatous tumors: immunohistochemical reactivity correlates with karyotypic alterations. *Am J Pathol* 1997;151:37-43.
11. Li N, McNiff J, Hui P, Manfioletti G, Tallini G. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: potential diagnostic applications, and comparison with histologic findings, CD34, and factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 2004;26:267-272.
12. Young CR, Albertini MJ. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: case report, review, and proposed molecular mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2003;148:1051-1055.

13. Hirashima N, Misago N, Shinogi T, et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans with diffuse eosinophilic infiltrate. *J Dermatol* 2006;33:486-488.
14. Kagoura M, Toyoda M, Nagahori H, Makino T, et al. An ultrastructural and immunohistochemical study of pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). *Eur J Dermatol* 1999;9:366-369.
15. Lin N, Urabe K, Moroi Y, Uchi H, et al. Overexpression of phosphorylated-STAT3 and phosphorylated-ERK protein in dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Dermatol* 2006;16:262-265.
16. Hironobu I, Kunihiro T. Mitogenic activity of dermatofibrosarcoma protuberans is mediated via an extracellular signal related kinase dependent pathway. *J Invest Dermatol* 2002;119:954-960.
17. Nakashima R, Song H, Enomoto T, et al. Genetic alterations in transforming growth factor receptor complex in sporadic endometrial carcinoma. *Gene Expr* 1999;8:341-352.
18. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Tamaki K. The expression levels and the differential expression of transforming growth factor- beta receptors in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2006;154:919-925.
19. Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F, et al. Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosome 17 and 22 sequences. *Cancer Res* 1995;55:2400-2403.
20. Waterfield MD, Scrase GT, Whittle N, et al. Platelet-derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28 of simian sarcoma virus. *Nature* 1983;304:45-49.
21. Saeki H, Ohmatsu H, Hoashi T, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with COL1A1 (exon 18)- PDGFB (exon 2) fusion transcript. *Br J Dermatol* 2003;148:1028-1031.
22. Saeki H, Tamada Y, Watanabe D, et al. Analysis of gene mutations in four cases of dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:441-444.
23. Saeki H, Tsunemi Y, Ohtsuki M, et al. Gene mutation analysis in five cases of dermatofibrosarcoma protuberans using formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Acta Derm Venereol* 2005;85:221-224.
24. Linn S, West R, Pollack J, et al. Gene expression patterns and gene copy number dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Pathol* 2003;163:2383-2395.
25. Savoia P, Ortoncelli M, Quaglino P, Bernengo MG. Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study. *Dermatol Surg* 2006;32:1097-1102.
26. Rubin BP, Schuetz SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet-growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002;20:3586-3591.



### Alta frecuencia de vitiligo y enfermedades autoinmunes asociadas en una población rumana

Se han publicado los resultados de un estudio en una comunidad rumana, que sugieren que un gen recesivo puede jugar un papel fundamental en determinar susceptibilidad al vitiligo, pero que hay factores no genéticos que determinan la aparición de la afección. Esta comunidad es única en tanto que presenta una alta frecuencia de vitiligo y afecciones autoinmunes asociadas, entre 6 y 23 veces más alta que otras comunidades. Los análisis estadísticos de esta población indican que la ocurrencia de vitiligo está mayormente ligada a la genética, posiblemente un único gen, pero su edad de aparición está determinada por factores no genéticos.

La frecuencia de vitiligo en la comunidad es de 2,9%, esto es, 19,3 veces más alta que en la población de pueblos circundantes, 5,7 veces mayor que la población blanca de Calcuta, 7,5 veces mayor que en la isla de Bornholm (Dinamarca) y 22,5 veces mayor que entre los chinos Han (provincia de Shaanxi), únicas poblaciones sobre las que ha sido publicada la prevalencia de vitiligo. Por otro lado, la edad de comienzo es significativamente mayor, dando así apoyo a la idea de que su inicio obedecería a otros factores no genéticos.

*Birlea SA, et al.*

*Arch Dermatol* 2008;144:310-316.

**ACC**



### Aspectos clínicos, inmunológicos e histopatológicos de una rara reacción tipo II en pacientes con lepra lepromatosa

Se comunican 3 casos de una reacción leprosa inusual caracterizada por lesiones ampollares y erosivas superficiales, con fiebre alta, edema y malestar general. El estudio de las lesiones cutáneas mostró un infiltrado rico en linfocitos T gamadelta positivos, que tendrían un papel importante en esta inusual reacción leprosa.

*Esquenazi D.*

*Clin Exp Dermatol* 2008;33:294-297.

**Lilian Moyano de Fossati**