

Dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado: descripción de un caso pediátrico

Pigmented Dermatofibrosarcoma Protuberans: description of a pediatric case

Nieto-Benito, LM^a, Berenguer-Fröhner, Beatriz^b, Parra-Blanco, Verónica^c, Campos-Domínguez, Minia^a

^aServicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bServicio de Cirugía Plástica Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 24 de junio de 2019; Aceptado: 26 de agosto de 2019

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El tumor de Bednar o dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado es un tumor muy infrecuente cuyo tratamiento de elección es la extirpación completa de la lesión con márgenes amplios de resección para reducir la tasa de recidiva y recurrencia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso pediátrico en el que, como estrategia terapéutica, se lleva a cabo una variante de cirugía micrográfica de Mohs con cobertura del defecto con un apósito de sustitución dérmica.

Resumen

El tumor de Bednar es un sarcoma de bajo grado, infrecuente, considerado como la variante pigmentada del dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). **Objetivo:** describir las características clínicas, histopatológicas, el tratamiento y la evolución de un caso pediátrico de esta infrecuente neoplasia. **Caso Clínico:** escolar de 9 años que consultó por una pápula indurada asintomática, de dos años de evolución en el dorso del cuarto dedo del pie izquierdo. La biopsia incisional de la lesión fue compatibles con un DFSP pigmentado. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad intensa para CD34 en toda la lesión, con factor XIIIa negativo. Se complementó el estudio de la pieza histológica con citogenética molecular FISH para el gen PDGFB (22q13.1) el cual reflejó un patrón anómalo en las células tumorales, no así en los melanocitos ni en la piel peritumoral. Se realizó cirugía micrográfica de Mohs diferida con cobertura mediante sustituto dérmico, sin recidiva ni recurrencia tumoral a los 5 años de seguimiento. **Conclusiones:** El DFSP pigmentado es un sarcoma de bajo grado, que muy infrecuentemente se presenta en pacientes pediátricos. Las variantes clásica y pigmentada deben ser sospechadas ante una lesión papulonodular única, de crecimiento lento y progresivo, con presencia de células fusiformes con patrón estoriforme en la biopsia y con estudio inmunohistoquímico positivo para CD34. Es una entidad con buen pronóstico, con escaso riesgo de recurrencia y metástasis, si se logra la realización de una extirpación completa.

Palabras clave:

Cirugía de Mohs;
Dermatofibrosarcoma;
Piel;
artificial;
Sarcoma;
Tumores cutáneos

Correspondencia:
Nieto-Benito, LM
lula.m.nieto@gmail.com

Abstract

Bednar tumor is a rare low-grade sarcoma considered the pigmented variant of dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). **Objective:** To describe the clinical and histopathological characteristics, treatment and evolution of this rare neoplasm. **Clinical Case:** A 9-year old female presented with a 2-year history of an indurated, asymptomatic papule on the back of her fourth left toe. The incisional biopsy was compatible with pigmented DFSP. The immunohistochemical study showed intense positivity for CD34 throughout the lesion, with negative factor XIIIa. We complemented the study with molecular cytogenetics (FISH) for PDGFB gene (22q13.1) which showed an abnormal pattern in tumor cells, but not in the melanocytes or the peritumoral skin. Delayed Mohs surgery and skin substitute dressing were performed without neoplastic recurrence at 5 years of follow up. **Conclusion:** Pigmented DFSP is a low-grade sarcoma that is very rare in pediatric patients. The classical and pigmented variants should be suspected in the presence of a single papulonodular lesion of slow and progressive growth, with presence of spindle cells with storiform pattern in the biopsy and positive immunohistochemical study for CD34. It is an entity with good prognosis, with little risk of recurrence and metastasis, if complete excision is achieved.

Keywords:

Dermatofibrosarcoma;
Mohs surgery;
Skin Neoplasm;
Skin;
Artificial;
Sarcoma

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia de tejido conectivo de crecimiento lento y agresividad local, lo que le confiere una tendencia importante a la recurrencia pero rara vez metastática¹. Es un tumor considerado de bajo grado que constituye menos del 2% de todos los sarcomas², presentándose de forma más frecuente entre la segunda y la quinta década de la vida. Las series de casos de DFSP en la edad pediátrica reflejan la baja prevalencia de esta entidad en la infancia: 13 pacientes en una serie en Madrid en 11 años de estudio³; 17 casos, en 10 años de seguimiento en un centro canadiense⁴ y una tercera publicación estadounidense que incluye 452 casos diagnosticados en un periodo de 37 años⁵. En estudios con mayor número de paciente, se ha reportado una incidencia de 0,8 a 5 casos por millón de habitante/año en la infancia⁶, una incidencia aún menor que en adultos.

El DFSP pigmentado se presenta inicialmente como una pápula de color piel, marrón o violácea, que evoluciona hacia una placa o tumor, de crecimiento lento, indolente que progresivamente da lugar a una masa multinodular que protruye^{1,2}. Se puede presentar en cualquier localización, aunque lo más frecuente es en tronco, en concreto en región dorsal y en hombros. Es un tumor inicialmente dérmico, que, con el tiempo, va infiltrando en profundidad, afectando tejido celular subcutáneo, fascia, músculo e incluso hueso.

La primera descripción del DFSP pigmentado fue publicada por Bednar en 1957 como “neurofibroma pigmentado estoriforme”⁷. Esta variante constituye entre el 1 y el 5% de los casos de DFSP^{8,9} y comparte las características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas y pronósticas de la variante clásica⁹. Su etiología no está aun claramente establecida. Se postula la posibili-

dad de que el tumor de Bednar se origine a partir de la colonización de un DFSP por melanocitos^{8,9}.

El retraso diagnóstico de esta patología es frecuente, especialmente en la edad pediátrica, por lo que se requiere un alto grado de sospecha para su diagnóstico. El tratamiento de elección es la extirpación completa de la lesión, mediante cirugía de Mohs o cirugía convencional con márgenes amplios, lo que permite una disminución de la tasa de recurrencia y recidiva.

La experiencia en DFSP pediátrico es escasa y se basa en casos clínicos aislados publicados¹⁰. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, histopatológicas, el tratamiento y la evolución de un caso pediátrico de esta infrecuente neoplasia.

Caso Clínico

Escolar de sexo femenino, de 9 años de edad, sin antecedentes médico-quirúrgicos relevantes, fue derivada a nuestro centro por la presencia de una pápula indurada, asintomática, de dos años de evolución, localizada en el dorso del cuarto dedo del pie izquierdo. En el centro de la lesión se observaba una zona violácea-parduzca rodeada por un borde eritematoso. La lesión completa alcanzaba 8 mm de diámetro mayor (figura 1).

Se realizó una ecografía de partes blandas, la cual resultó inespecífica por lo que realizó una biopsia incisional diagnóstica. Histológicamente, se observó una proliferación centrada en la dermis, con extensión al tejido celular subcutáneo, donde los lobulillos del panículo se encontraban afectados por la infiltración tumoral. La epidermis se encontraba conservada. La tumoración estaba conformada por células pequeñas, de núcleos fusiformes y citoplasma escaso, organiza-

dos en fascículos con un patrón estoriforme, en el que las células alargadas se disponían con una morfología arremolinada entre los haces de colágeno.

El estudio inmunohistoquímico mostró una positividad intensa para CD34 en toda la lesión, con factor XIIIa negativo (figura 2). En el espesor de la proliferación, se observaban escasas figuras de mitosis y células alargadas y dendritiformes sin atipia, con positividad aislada para S-100, HMB-45 y Melan-A.

Se complementó el estudio de la pieza histológica con citogenética molecular FISH para el gen PDGFB (22q13.1) el cual reflejó un patrón anómalo en las células tumorales, no así en los melanocitos ni en la piel peritumoral.

Con el diagnóstico de DFSP pigmentado, se procedió a realizar estudio de estadificación con analítica de sangre, de orina, radiografía de tórax, tomografía computarizada torácica, ecografía abdominopélvica, resonancia magnética de la extremidad inferior y pie izquierdos. Ningún estudio mostró hallazgos relevantes, descartando la metástasis a distancia.

Se procedió a la extirpación completa de la lesión con una variante de cirugía micrográfica de Mohs (incisión a 90°) y cobertura inicial con apósito Integra®, que permitió la formación de un tejido de granulación, para la realización de un injerto parcial en un segundo tiempo, con mínimo defecto estético (figura 3).

Desde entonces, la paciente ha realizado segui-

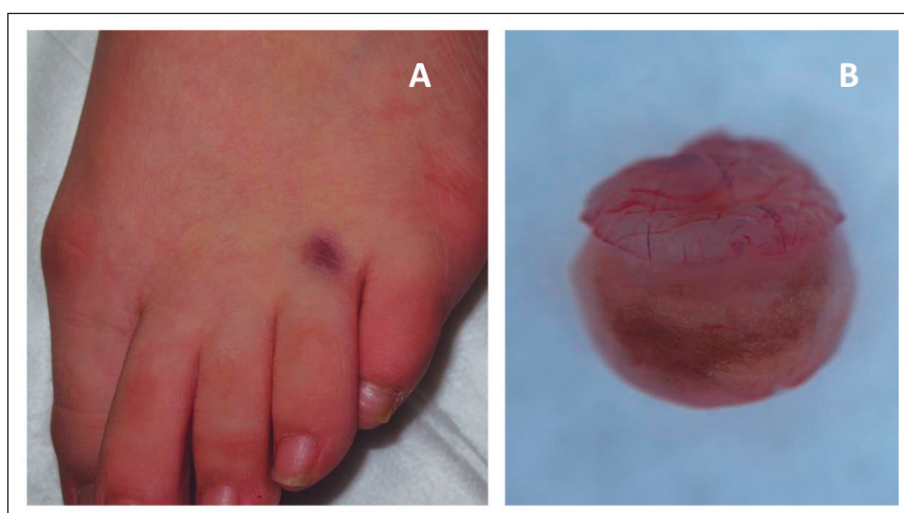


Figura 1. A) Imagen clínica: pápula violácea en cara dorsal de cuarto dedo de pie izquierdo. **B)** Imagen de dermatoscopia ex vivo tras biopsia incisional: se observa la presencia de pigmento en dermis y tejido celular subcutáneo, diferente del observable en una lesión melanocítica (en la que no se observaría la pigmentación marronácea en capas epidermis o azul-gris en dermis).

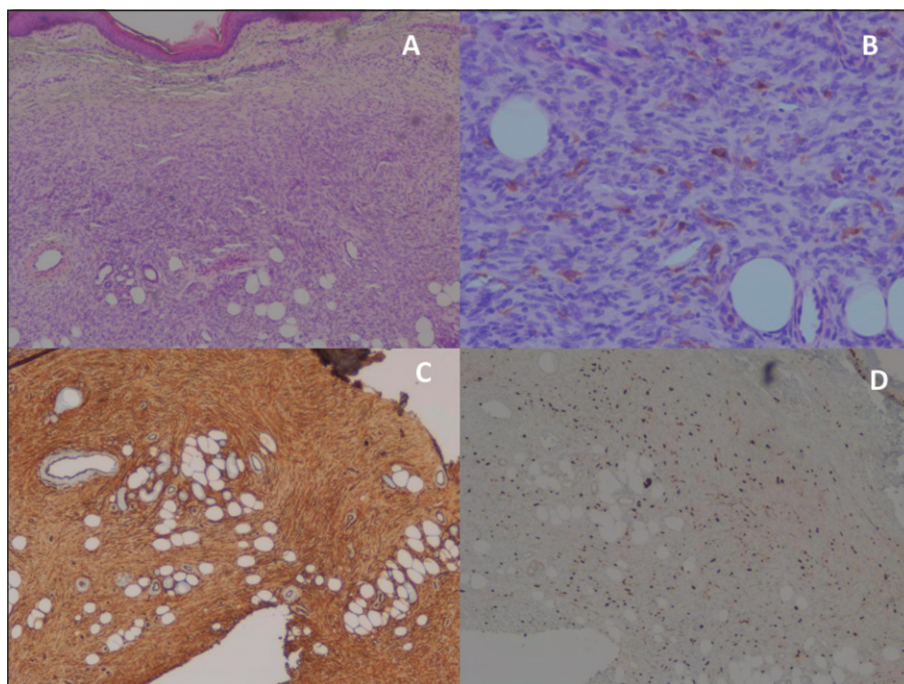


Figura 2. Histopatología: A) Proliferación celular en dermis que respeta la epidermis (x10, hematoxilina-eosina). **B)** A mayor aumento: células pequeñas monomorfas, de núcleos fusiformes y citoplasma escaso organizados en fascículos con patrón estoriforme, acompañados de melanocitos alargados y dendríticos no atípicos, pigmentados. Inmunohistoquímica. **C)** Marcador CD34: intensa positividad. **D)** Marcador S-100: positividad aislada en melanocitos, negatividad para el resto de la lesión.

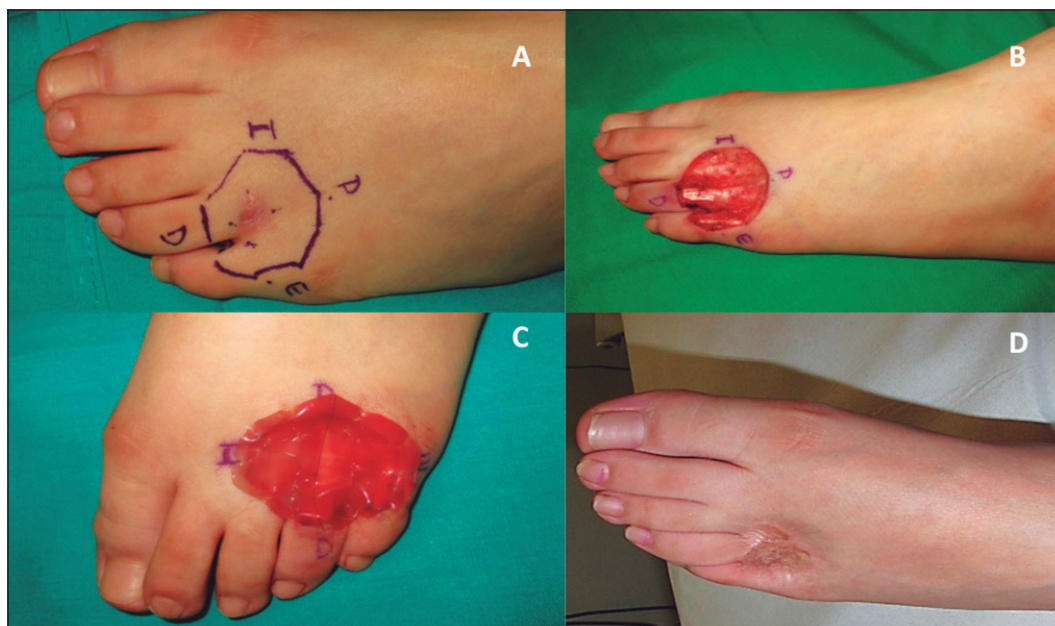


Figura 3. A) Planificación de cirugía micrográfica de Mohs, con incisión a 90°. B) Defecto primario tras extirpación. C) Cobertura del defecto con apósito Integra®. D) Resultado tras dos años de la cirugía.

miento multidisciplinario por los servicios de oncohematología infantil, cirugía plástica infantil y dermatología pediátrica de nuestro centro. Se han realizado controles clínicos y radiológicos periódicos, basados en las recomendaciones de las guías clínicas internacionales^{11,12}: durante el primer año, trimestral; durante el segundo y tercer año, cada 4 meses; semestral hasta el quinto año y se recomienda hasta diez años después del diagnóstico, seguimiento anual. En nuestro caso, se ha completado seguimiento durante 5 años, sin recurrencia ni aparición de enfermedad a distancia tras la extirpación completa de la lesión.

Discusión

La presentación clínica del DFSP en la infancia es similar a la del adulto; suelen ser lesiones asintomáticas, con un tamaño medio de 1-5 cm al diagnóstico¹³ que se caracterizan por tener un crecimiento progresivo paulatino, como el caso presentado.

Existe una variante de DFSP congénito, una entidad aún más infrecuente, que suele pasar desapercibida y ser diagnosticada meses o años tras el nacimiento. En la forma congénita, se han descrito tres patrones clínicos de presentación¹⁴: en forma de placa infiltrada; en forma de placa esclerótica (morfea-like); y en forma de placa atrófica (anetodermia-like); todas ellas, si se dejan evolucionar, pueden ir creciendo progresivamente hasta dar lugar a la presentación clínica habitual¹⁵.

El diagnóstico diferencial clínico del DFSP en la infancia debe incluir: tumores y malformaciones vasculares, queloides, cicatrices, higromas quísticos, mio-

fibromas infantiles, pilomatricoma y de forma clínico-histológica, dermatofibroma, nevus azul celular, fibrosarcoma, rhabdomioma y melanoma maligno^{16,17}. Por tanto, toda tumoración o lesión nodular, de crecimiento progresivo y evolución prolongada, que no se resuelva de forma espontánea, debe ser biopsiada para descartar malignidad.

En el estudio histopatológico, macroscópicamente, el DFSP se presenta como una masa única, bien delimitada y localizada en la dermis. Microscópicamente, su apariencia es la de un fibrosarcoma bien diferenciado, con una proliferación de células pequeñas, fusiformes, con escaso pleomorfismo y baja actividad mitótica¹⁸. El estroma presenta cantidades variables de colágeno y capilares. Las células tumorales se agrupan en pequeños fascículos irregulares, que adquieren un patrón estoriforme, similar al observado en el dermatofibrosarcoma clásico, pero con la presencia de melanocitos dispersos entre las células fusiformes como dato característico de la variante pigmentada¹⁸, tal y como se aprecia en el estudio histopatológico del caso presentado. El componente tumoral principal presenta una densidad mayor en su parte central, desde donde emite proyecciones que infiltran al tejido celular subcutáneo, dando lugar al patrón denominado “en panal de abejas”.

CD34 es el marcador inmunohistoquímico de mayor utilidad para la distinción del DFSP de otros tumores fibrohistiocitarios¹⁹. El DFSP pigmentado muestra una positividad intensa en todas las células tumorales fusiformes para CD34 (XIIIa negativas) y con positividad aislada para S-100 y HMB-45 en el componente melanocítico de la forma pigmentada.

Variantes de dermatofibroma (DF), como la celular o la profunda, pueden ser diferenciadas del DFSP mediante esta técnica, dado que estas últimas marcan negativo para CD34 y positivo para fXIIIa^{19,20}. Schwannomas y neurofibromas marcan de forma muy intensa S-100; leiomiomas y leiomiomas presentan positividad a múltiples marcadores de músculo liso (actina, desmina y vimentina) y la presencia de positividad en toda la lesión para S-100, HBM-45 y Melan-A son sugestivas de melanoma. Todas estas entidades anteriores son CD34 negativo.

Los estudios de citogenética muestran la presencia de una traslocación entre los cromosomas 17 y 22 hasta en el 95% de los DFSP, incluyendo su variante pigmentada²⁰, tal y como refleja nuestro caso. Esta traslocación se traduce en la producción de la proteína de fusión COL1A1-PDGFB (colágeno tipo 1 alfa y receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) generando la activación constitutiva de este receptor y el crecimiento descontrolado de células de tejido conectivo, originando la neoplasia. En los casos publicados de DFSP con el gen de fusión COL1A1-PDGFB, la localización del punto de corte del gen PDGFB es constante en el exón 2, sin embargo, la del gen COL1A1 es muy variable. Hasta la fecha, el DFSP es el único tumor en el cual se ha demostrado esta traslocación somática específica^{20,21}.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica completa, lo cual está dificultado por el crecimiento asimétrico e infiltrativo del tumor. La cirugía de Mohs es la técnica de elección^{22,23}; en caso de tener que recurrir a cirugía convencional, se deben asegurar márgenes amplios (2 a 4 cm). En nuestro caso, se realizó una variante de la cirugía micrográfica con incisión a 90°, (dado que por definición en esta técnica se practica a 45°), con la intención de asegurar márgenes en todos los planos cutáneos (epidermis, dermis e hipodermis). Así mismo, el defecto se cubrió en un primer tiempo con un sustitutivo dérmico que permitió la realización de un injerto de piel parcial en segundo tiempo que mejoró el resultado estético final y que, probablemente, disminuyó las posibles complicaciones del injerto si se hubiese realizado en el mismo tiempo quirúrgico que la extirpación.

La resección incompleta se asocia con una alta tasa de recurrencia, reportada hasta en el 20-50% en adultos, y con enfermedad metastásica, reportada en el 4-5% de los pacientes adultos⁸. El riesgo de recidiva es

mayor cuanto mayor es el número de intervenciones y mayor es el tiempo de demora en conseguir extirpar toda la carga tumoral. Para una mayor caracterización del pronóstico y evolución del DFSP en la infancia son necesarios estudios a largo plazo, no realizados hasta el momento probablemente por la escasa incidencia de este tumor.

Conclusiones

El DFSP pigmentado es una variante de DFSP, un sarcoma de bajo grado muy poco prevalente, que muy infrecuentemente puede presentarse en pacientes pediátricos, como el caso presentado. Las variantes clásica y pigmentada deben ser sospechadas ante una lesión papulonodular única, de crecimiento lento y progresivo, con presencia de células fusiformes con patrón estoriforme en la biopsia y con estudio inmunohistoquímico positivo para CD34. El tratamiento es quirúrgico, siendo la cirugía de Mohs la técnica de elección. Es una entidad con buen pronóstico, con escaso riesgo de recurrencia y metástasis, si se logra la realización de una extirpación completa.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Añón-Requena MJ, Pico-Valimaña M, Muñoz-Arias G. Tumor de Bednar (dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado). *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:618-20.
- Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Ann Diagn Pathol*. 2016;25:64-71.
- Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Campos M, Feito M, Gamo Reyes, Rodríguez-Peralto J. Pediatric Dermatofibrosarcoma Protuberans in Madrid, Spain: multi-institutional Outcomes. *Pediatr Dermatol* 2014;31:676-82.
- Posso-De los Ríos C, Lara-Corrales I, Ho N. Dermatofibrosarcoma Protuberans in pediatric patients: a report of 17 patients. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:180-5.
- Rubio GA, Alvarado A, Gerth DJ, Tashiro J, Thaller SR. Incidence and Outcomes of Dermatofibrosarcoma Protuberans in the US Pediatric Population. *J Craniofac Surg*. 2017;28:182-4.
- Monier D, Vidal C, Martin L. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1237-42.
- Bednar, B. Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer* 1957;10:368-76.
- Zeitouni N, Cavanaugh K, DuPont J. Dermatofibrosarcoma Protuberans: an update and Review. *Curr Derm Rep*. 2015;4:195-204.
- Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Incidence and Survival of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans in the United States. *Dermatol Surg*. 2016;42:S24-31.
- Tsai YJ, Lin PY, Chew KY, Chiang YC. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67:1222-9.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Dermatofibrosarcoma Protuberans (Version 1.2016).
- Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, et al. S1 guidelines for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;22.
- Kaburagi Y, Hatta N, Kawara S, Takehara K. Pigmented Dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar Tumor) Occurring in a Japanese Infant. *Dermatology* 1998;197:48-51.
- Han HH, Lim SY, Park YM, Rhie JW. Congenital Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Case Report and Literature Review. *Ann Dermatol*. 2015;27:597-600.
- Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): A pathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:630-9.
- McAllister J, Recht B, Hoffman T, Uma S. CD34+ pigmented fibrous proliferations: The morphologic overlap between pigmented dermatofibromas and Bednar tumors. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:484-7.
- Mentzel T. Fibrohistiocytic tumors of the skin: a heterogeneous group of superficially located mesenchymal neoplasms. *Pathologie*. 2015;36:79-88.
- Shah KK, McHugh JB, Folpe AL, Patel RM. Dermatofibrosarcoma protuberans of distal extremities and acral sites: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:413-9.
- Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:573-4.
- Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology*. 2009;54:860-72.
- Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:762-77.
- Barysch MJ, Weibel L, Neuhaus K, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood treated with slow Mohs micrographic surgery. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:468-8.
- Wiesmueller F, Agaimy A, Perrakis A, Arkudas A, Horch RE, Grützmann R et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical management of a challenging mesenchymal tumor. *World J Surg Oncol*. 2019;17:90.