

Hamartoma fibroso de la infancia umbilical: reporte de un caso

Umbilical fibrous hamartoma of infancy: a case report

Paula Muñoz^{a,b}, Roberto Bustos^b, Jocelyn Manfredi^c

^aUnidad de Dermatología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^bDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^cServicio de Anatomía Patológica, Clínica Santa María, Santiago, Chile

Recibido el 7 de mayo de 2018; aceptado el 15 de julio de 2018

Resumen

Introducción: el hamartoma fibroso de la infancia (HFI) es un tumor benigno de partes blandas que se presenta generalmente en población infantil y que posee una morfología histológica característica. **Objetivo:** describir un caso de HFI congénito de características clínicas e histológicas atípicas. **Caso Clínico:** recién nacido de término, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos perinatales, es derivado a dermatología por placa eritematosa congénita en región umbilical. Estudio histológico evidenció proliferación fusocelular en dermis e hipodermis, de morfología bifásica, con un patrón arremolinado infiltrante y otro de bandas de células fusadas con hábitos fibroblásticos y miofibroblásticos, asociada en profundidad a un componente de tejido adiposo maduro. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad difusa a CD34 y focalmente para FXIIIa, con ausencia de inmunoreactividad a actina, desmina, MyoD1, S100, HMB45, Melan A y EMA. *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) para *platelet-derived growth factor beta* (PDGF beta) y para el gen ETV6 negativos, presentes en el dermatofibrosarcoma protuberans congénito y fibrosarcoma infantil, respectivamente. Estos antecedentes, sumado a los hallazgos histológicos previos, apoyaron el diagnóstico de HFI. Se realizó extirpación quirúrgica, sin signos de recidiva durante el seguimiento clínico. **Conclusión:** es importante considerar el HFI dentro del diagnóstico diferencial de tumores subcutáneos infantiles, principalmente en población menor de 2 años. Si bien su comportamiento es benigno, presenta similitud con múltiples lesiones benignas y malignas, lo que hace imperativo realizar un estudio histológico exhaustivo ante lesiones clínicas sospechosas.

Palabras clave:

Hamartoma fibroso de la infancia; congénito; umbilical; tumor de partes blandas

Abstract

Introduction: Fibrous hamartoma of infancy (FHI) is a benign, soft tissue tumor that usually occurs in children and has a characteristic histological morphology. **Objective:** To describe a case of congenital FHI with atypical histological and clinical characteristics. **Clinical case:** Full-term male newborn, with no perinatal morbid history was referred to dermatology due to a congenital erythematous plaque in the umbilical region. The histological study showed a fusocellular proliferation in

Keywords:

Fibrous hamartoma of infancy; congenital; umbilical; soft tissue tumour

dermis and hypodermis of biphasic distribution, with an infiltrative, swirling pattern and bundles of spindle fibroblast-like and myofibroblast-like cells, associated in depth with a mature adipose tissue component. The immunohistochemical study revealed diffuse positivity for CD34, and focal positivity for FXIIIa, without immunoreactivity for actin, desmin, MyoD1, S100, HMB45, Melan-A, or EMA. Fluorescent in situ hybridization (FISH) was negative for platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR-beta) and for ETV6 gene. PDGFR-beta and ETV6 gene are present in congenital dermatofibrosarcoma protuberans and infantile fibrosarcoma, respectively. This history, in addition to previous histological findings, supported the diagnosis of FHI. Surgical resection was performed, without signs of recurrence during clinical follow-up. **Conclusion:** It is important to consider the FHI within the differential diagnosis of subcutaneous tumors in children, especially in those under two years of age. Although its behavior is benign, it is similar to multiple benign and malignant lesions, which makes it imperative to perform a histological study in front of suspicious clinical lesions.

Introducción

Los tumores de partes blandas en población infantil son entidades diversas y, a menudo, de diagnóstico complejo. Debido a esto, realizar una evaluación clínica exhaustiva con un estudio histológico completo resulta esencial para diferenciar las distintas entidades y así establecer un tratamiento y pronóstico certero.

El HFI es un tumor fibroproliferativo benigno infrecuente, con una morfología trifásica característica¹. Fue descrito por primera vez por Reye en 1956 como tumor fibromatoso subcutáneo de la infancia², siendo renombrado por Enzinger en 1965 bajo la denominación actual³. La clasificación de tumores de partes blandas de la OMS lo define como un tumor de células fibroblásticas/miofibroblásticas poco circunscrito, con un patrón histológico característico¹.

Generalmente se presenta antes de los 2 años de edad como una lesión única y asintomática localizada en el tejido celular subcutáneo o dermis reticular, siendo difícil diferenciarlo del tejido sano adyacente^{4,5}. Debido a su similitud con diversas entidades, su diagnóstico debe ser confirmado con estudio histológico e inmunohistoquímico. Sin embargo, estos métodos pueden presentar limitaciones ya que en ocasiones sus hallazgos son inespecíficos.

Si bien hasta la fecha se han publicado cerca de 200 casos en la literatura internacional, son escasos los reportes en población latinoamericana. El objetivo de esta publicación es describir un caso de HFI congénito en un lactante, con características clínicas e histológicas atípicas, donde fue necesario realizar estudios moleculares adicionales para diferenciar de otras patologías cutáneas.

Caso clínico

Recién nacido de término 40 semanas, sexo masculino, embarazo controlado, parto eutócico, sin antece-

denes mórbidos perinatales. Derivado a dermatología por placa eritematosa levemente infiltrada en región peri e infraumbilical presente desde el nacimiento, con bordes bien definidos y descamación amarillenta superficial adherente en polo inferior, sin otros signos inflamatorios locales (Figura 1). Estudio ecográfico cutáneo reveló lesión dermoepidérmica hipocogénica homogénea, con extensión leve a tejido subcutáneo y escasos vasos sinuosos en su segmento más profundo.

Dado las características clínicas, se realizó biopsia incisional profunda que evidenció proliferación de células fusiformes delgadas en dermis e hipodermis,



Figura 1. Hamartoma fibroso de la infancia: placa eritematosa levemente infiltrada en región peri e infraumbilical.

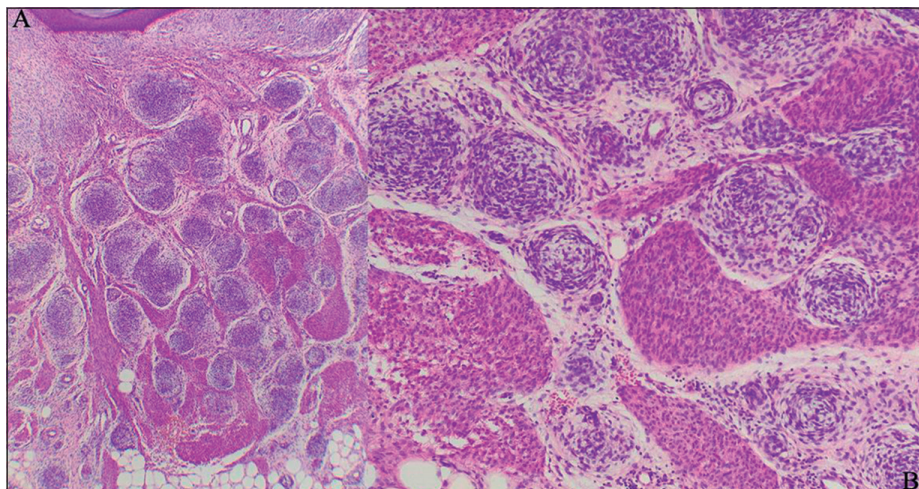


Figura 2. Microscopia óptica. **A**, con tinción hematoxilina-eosina 2x, se observa piel con epidermis madura, focalmente atrófica, asociada a lesión fusocelular dérmica, con estroma embrionario bifásico. En **B**, con tinción hematoxilina-eosina 20x, se observa lesión fusocelular con estroma embrionario formando estructuras arremolinadas y bandas de células fusadas. No se observa necrosis ni mitosis atípicas.

de morfología bifásica con un segmento dispuesto en un patrón arremolinado infiltrante y otro con bandas de células fusadas con hábitos fibroblástico y miofibroblástico, con ausencia de zona de Grenz (Figura 2 A y B). En profundidad, presentaba un componente de tejido adiposo maduro, sin signos de atipia (Figura 3). Epidermis madura, parcialmente atrófica. No se observaron necrosis ni mitosis atípicas. El estudio inmunohistoquímico de las células tumorales mostró positividad intensa y difusa a CD34 (Figura 4) y focal para FXIIIa, con ausencia de inmunoreactividad a actina, desmina, MyoD1, S100, HMB45, MelanA y EMA. Índice de proliferación con Ki67 moderado, con positividad en aproximadamente el 20% de las células. Se complementó estudio con FISH para PDGF beta y ETV6, los que resultaron negativos, excluyendo los diagnósticos diferenciales de dermatofibrosarcoma protuberans congénito y fibrosarcoma infantil, respectivamente. Estos antecedentes, sumados a los hallazgos histológicos, fueron compatibles con el diagnóstico de HFI.

Se realizó extirpación quirúrgica por equipo de cirugía pediátrica, con readecuación umbilical mediante colgajos de rotación laterales. El estudio histológico e inmunohistoquímico sostuvo los hallazgos descritos previamente, comprometiendo márgenes de resección quirúrgica. Evolucionó sin signos de recidiva a los 7 meses de seguimiento (Figura 5).

Discusión

Los HFI afectan con mayor frecuencia al sexo masculino^{4,5}, presentándose generalmente durante los 2 primeros años de vida, con una edad promedio que fluctúa entre los 15 y 18 meses^{4,5}. Si bien se han descrito lesiones congénitas como nuestro caso, estos representan entre el 4-23% del total según diversos reportes^{4,6}.

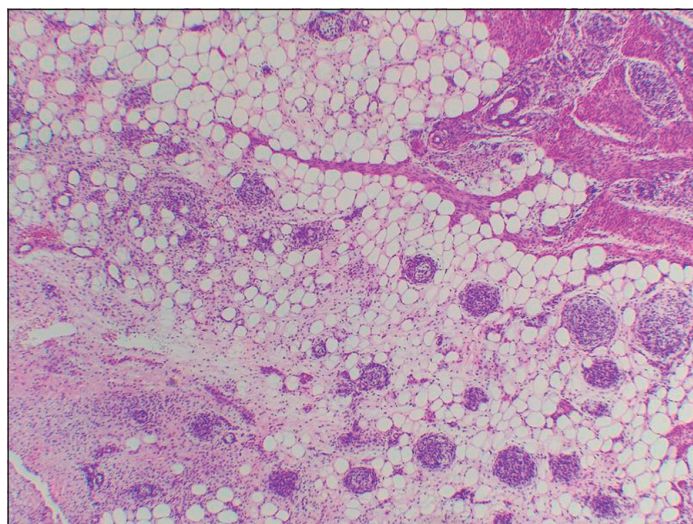


Figura 3. Microscopia óptica. Tinción hematoxilina-eosina 4x. Lesión fusocelular asociada a tejido adiposo maduro.

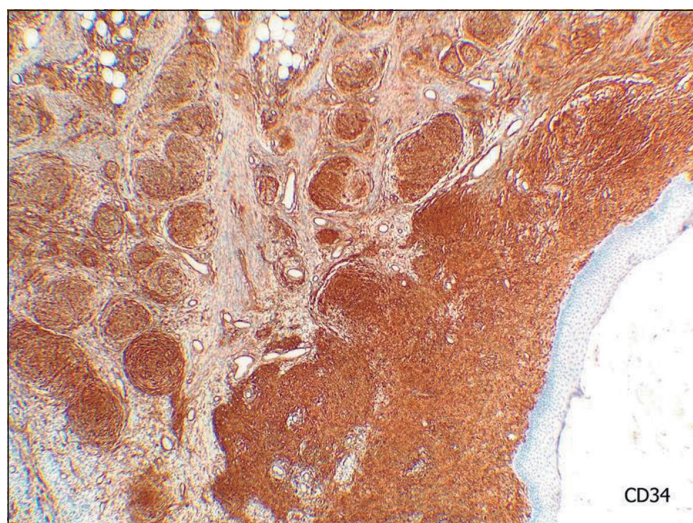


Figura 4. Microscopia óptica. Estudio inmunohistoquímico CD34. Se observa positividad en células fusadas, con patrón de membrana y citoplasma.



Figura 5. Hamartoma fibroso de la infancia: cicatriz peri e infraumbilical (7 meses post cirugía).

No muestra historia familiar ni se relaciona con otras neoplasias o alteraciones congénitas⁵.

Actualmente existe controversias en cuanto al origen de esta entidad. Recientemente se han identificado anomalías citogenéticas que involucran distintos cromosomas⁷⁻⁹, lo que respalda la teoría de que el HFI es un proceso neoplásico en lugar de hamartomatoso.

Clásicamente se presenta como un nódulo firme único, móvil, de pequeño tamaño, mal limitado, asintomático, de color piel, sin cambios epidérmicos asociados. Se localiza principalmente en axilas, dorso y extremidades superiores^{4,5}. Si bien la mayoría comparte las características enunciadas, se han descrito lesiones múltiples⁶ y cambios en piel adyacente, como alteración de pigmentación¹⁰, hiperplasia de glándulas ecrinas¹¹ e hipertrichosis¹². Resulta interesante en nuestro caso los cambios epidérmicos observados, así como la localización anatómica. Generalmente el HFI aumenta de tamaño hasta los 5 años para luego enlentecer su crecimiento, pero sin detenerse ni presentar regresión¹³. Por otro lado, existen reportes con crecimientos acelerados durante la infancia¹³. Sin embargo, es importante destacar que en la mayoría de las series publicadas un porcentaje menor de pacientes han completado el seguimiento clínico.

Histológicamente el tumor puede ser subcutáneo o estar adherido a la dermis. Se caracteriza por un

componente trifásico variable de tejidos fibroblástico-miofibroblástico maduro, mesenquimático inmaduro y adiposo maduro, frecuentemente asociado a infiltrado inflamatorio crónico⁵. Estos componentes varían en proporción, pero mantienen una morfología general uniforme. No presenta mitosis ni necrosis. Es importante destacar la existencia de áreas de colágeno denso, fisuras y pseudoangiomatosis en un porcentaje importante de HFI, típicamente positivas para CD34, lo que puede simular otros tumores de partes blandas y hacer necesario el uso de exámenes complementarios^{4,5}.

La inmunohistoquímica permite la identificación de antígenos en un determinado tejido mediante el uso de anticuerpos específicos, los que posteriormente son visibles al microscopio gracias a reacciones químicas. El HFI presenta características inmunohistoquímicas inespecíficas, siendo similar a otros tumores fibroblásticos-miofibroblásticos¹⁴. Dicho componente muestra positividad a vimentina y actina del músculo liso, pudiendo mostrar reactividad focal para CD68, desmina y Factor XIIIa⁶. El tejido adiposo maduro puede mostrar positividad a la proteína S100⁵, mientras que el tejido mesenquimático primitivo es difícilmente reactivo para vimentina, mostrando tinción ocasional focal a actina y desmina⁵. A su vez está descrita la presencia de focos pseudoangiomatosos típicamente reactivos a CD34, pero que resultan negativos para marcadores endoteliales más específicos como CD31 y podoplanina⁵. Por otro lado, la presencia de CD34 se correlaciona con tumores bien vascularizados¹⁵, mientras que Ki-67 muestra una reactividad variable en el componente mesénquima inmaduro y pseudoangiomatoso⁵.

La técnica FISH corresponde a un estudio citogenético que permite la evaluación de los cromosomas mediante la emisión de fluorescencia. En nuestro caso, dada la similitud histológica con el dermatofibrosarcoma protuberans congénito, se solicitó FISH para PDGF beta, lo que permitió reforzar el diagnóstico de HFI, al igual que lo realizado en la literatura⁵. Además, se complementó estudio con FISH para ETV6 presente en el fibrosarcoma infantil, el cual también resultó negativo.

Se ha informado recientemente el uso de la resonancia nuclear magnética como elemento diagnóstico complementario, mostrando una estructura organizada de característica grasa con bandas intercaladas heterogéneas de tejidos blandos¹⁶.

El diagnóstico diferencial depende del componente tisular dominante, lo que incluye tumores benignos como lipomas, neurofibromas, dermatofibromas, linfadenopatías y malformaciones vasculares, además de tumores malignos como linfomas o sarcomas.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, aunque en ocasiones no es factible debido a las implicancias cosméticas y/o funcionales. Se ha reportado una tasa de recurrencia de aproximadamente el

15% secundarias a resecciones incompletas⁶. Si bien no remite espontáneamente, no hay descritos casos de malignización⁴.

Conclusiones

Como clínicos es importante considerar el HFI dentro del diagnóstico diferencial clínico e histológico de tumores subcutáneos infantiles, sobre todo en población menor de 2 años y aquellos localizados en axila, dorso y extremidades superiores.

Si bien su comportamiento es benigno, su ubicación, tamaño y similitud con lesiones malignas genera ansiedad en el grupo familiar, lo que hace necesario mantener un buen vínculo terapéutico, siempre destacando la necesidad de estudios histológicos, inmunohistoquímicos y de biología molecular para diferenciarlo de otras entidades.

Aunque el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, debemos considerar las implicancias funcionales y/o cosméticas involucradas, lo que puede hacer necesario un abordaje terapéutico en conjunto con

cirujanos, pediatras y dermatopatólogos, como fue en nuestro caso.

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 pacientes 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

- Coffin CM. Fibrous hamartoma of infancy. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC; 2013: 54–55.
- Reye RD. A consideration of certain subdermal fibromatous tumours of infancy. *J Pathol Bacteriol* 1956; 72:149e54.
- Enzinger FM. Fibrous hamartoma of infancy. *Cancer* 1965; 18:241-8.
- Al-Ibraheemi A, Martinez A, Weiss SW, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, Tran H, Parham DM, Sukov WR, Fritchie KJ, Folpe AL. Fibrous hamartoma of infancy: a clinicopathologic study of 145 cases, including 2 with sarcomatous features. *Mod Pathol* 2017; 30:474-485.
- Saab ST, McClain CM, Coffin CM. Fibrous hamartoma of infancy: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38:394-401.
- Dickey GE, Sotelo-Avila C. Fibrous hamartoma of infancy: current review. *Pediatr Dev Pathol*. 1999; 2:236–243.
- Lakshminarayanan R, Konia T, Welborn J. Fibrous hamartoma of infancy: a case report with associated cytogenetic findings. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129:520–522.
- Rougemont AL, Fetni R, Murthy S, et al. A complex translocation (6;12;8) (q25;q24.3;q13) in a fibrous hamartoma of infancy. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006; 171:115–118.
- Tassano E, Nozza P, Tavella E, et al. Cytogenetic characterization of a fibrous hamartoma of infancy with complex translocations. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010; 201:66–69.
- Sotelo-Avila C, Bale PM. Subdermal fibrous hamartoma of infancy: pathology of 40 cases and differential diagnosis. *Pediatr Pathol*. 1994; 14:39-52.
- Grynspan D, Meir K, Senger C, et al. Cutaneous changes in fibrous hamartoma of infancy. *J Cutan Pathol* 2007; 34:39-43.
- Yoon TY, Kim JW. Fibrous hamartoma of infancy manifesting as multiple nodules with hypertrichosis. *J Dermatol* 2006; 33:427-9.
- Efem SEE, Ekpo MD. Clinicopathological features of untreated fibrous hamartoma of infancy. *J Clin Pathol*. 1993; 46:522–524.
- Coffin CM, Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Dev Pathol*. 2012; 15:127–180.
- Yu G, Wang Y, Wang G, Zhang D, Sun Y. Fibrous hamartoma of infancy: a clinical pathological analysis of seventeen cases. *Int J of Clin Exp Pathol*. 2015; 8(3):3374-3377.
- Stensby JD, Conces MR, Nacey NC. Benign fibrous hamartoma of infancy: a case of MR imaging paralleling histologic findings. *Skeletal Radiol* 2014;43: 1639-1643.