

2024



archivos de
PATOLOGÍA

ISSN: 2660-7611

THE PATHOLOGY ARCHIVE

EDICION ESPECIAL
DERMATOPATOLOGIA



Universidad de Oviedo



pathoZoom®
SCAN & LIVE VIEW

<https://reunido.uniovi.es/index.php/AP>

EDITORIAL

MELANOMA PRESENTE Y FUTURO

EDITORIAL: MELANOMA PRESENT AND FUTURE

Pablo Cerezuela Fuentes Castillo Botero¹

¹ Oncólogo Médico del Servicio de Oncología de Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, España.

Autor para correspondencia: Dr. Pablo Cerezuela pcerezuela@seom.org

Recibido: 12 de Julio, 2023 **Aceptado:** 3 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20838>

Que el melanoma ha pasado de ser un tumor sin apenas opciones de tratamiento y con menor atractivo frente a entidades con múltiples posibilidades de manejo, lo demuestra el hecho de que revistas como la que tienes entre tus manos dediquen una atención especial a esta patología.

Las características en su capacidad de diseminación, con especial afectación ganglionar y preferencia por metastatizar en el sistema nervioso central, el desarrollo de procedimientos quirúrgicos más conservadores y la ausencia de resultados clínicos generaron actitudes duales de fracaso e interés ante una enfermedad desconcertante por su comportamiento y agresividad clínica.

El empeño de investigadores como Morton o Rosenberg (1,2) evidenciaban la gran importancia que tenía el sistema inmune en el desarrollo, diseminación y control del melanoma. Así, en la primera década del siglo

XXI se desarrolla el concepto de “punto de control inmune” o etapas reguladoras en el proceso entre la célula tumoral y el sistema inmune de cuyo resultado de activación o inactivación depende la supervivencia o muerte de las células tumorales. Los principales puntos de control inmune que actualmente se utilizan para intentar bloquear el crecimiento del melanoma son CTLA-4, PD-1 y LAG-3. Un poco antes, en 2002, se describe la presencia en aproximadamente la mitad de los melanomas cutáneos humanos de mutaciones activadoras de BRAF que confiere la activación constitutiva de la quinasa de MAPK (3), uno de los mecanismos de oncogénesis que da lugar a células de melanoma con capacidad de reproducirse y perpetuarse.

El desarrollo tanto de la terapia dirigida, orientada a inhibir la activación patológica de BRAF, como de la inmunoterapia, ha generado el gran cambio en el manejo del melanoma en el siglo XXI. Vemurafenib, un inhibidor de BRAF,



fue aprobado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico y mutación en BRAF a finales de 2011 tras los resultados del ensayo fase III que lo comparaba con dacarbacina. (4) En 2011 se publican también los resultados del ensayo fase III de ipilimumab frente a dacarbacina (5); ipilimumab bloquea la interacción entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T manteniendo a estos últimos activos.

La terapia dirigida ha evolucionado hasta el momento actual en el que disponemos de hasta 3 posibles combinaciones de fármacos inhibidores de BRAF y de MEK (vemurafenib con cobimetinib, dabrafenib con trametinib y encorafenib con binimetinib). Del mismo modo, la inmunoterapia ofrece ahora la posibilidad de uso de anti-CTLA4 (ipilimumab), con o sin anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) y anti-LAG-3 (relatlimab) con nivolumab o de anti-PD-1 en monoterapia. Los investigadores no se han resistido a ensayar el uso combinado de inmunoterapia y terapia dirigida con resultados, hasta ahora, de menor eficacia a la esperada. Actualmente, el tratamiento médico del melanoma llega a ofrecer resultados tan impresionantes como obtener, con un seguimiento mínimo de 6.5 años, una mediana de supervivencia global de 72.1 meses con la combinación de ipilimumab y nivolumab. (6)

Lejos de conformarnos con los resultados actuales, pero muy lejos también de los resultados que obteníamos hace unos 20 años

quienes persistíamos en el interés en este tumor, queda mucho camino por recorrer desde todos los ámbitos que intervienen en el manejo de esta enfermedad.

El desarrollo de nuevas técnicas que permitan un estudio histológico menos subjetivo, la uniformidad de los informes anatomopatológicos, o la determinación de nuevos y mejores factores pronósticos y predictivos son algunos de los retos a los que se enfrenta la Anatomía Patológica en los años venideros. La mejora de las técnicas diagnósticas, pasando por la dermatoscopia, la teledermatología, el estudio radiológico o el uso de la inteligencia artificial y, cómo no, el desarrollo de nuevos fármacos y combinaciones, nos enseñan un futuro apasionante en el que seguir esforzándonos y aprendiendo.

Del mismo modo, abre la posibilidad a las nuevas generaciones a implicarse en la génesis de conocimientos que permitan mejorar los resultados en los pacientes con melanoma. Será necesario perpetuar en el trabajo coordinado y multidisciplinar que desde la prevención, la coordinación de las entidades proveedoras de salud, el diagnóstico precoz, la adecuada orientación quirúrgica, terapéutica y de seguimiento, harán que una vez más al mirar hacia atrás como miramos nosotros ahora a las décadas previas, podamos tener la sensación de que hemos mejorado nuestra sociedad al mejorar a una parte de sus componentes.



COMO CITAR: Cerezuela Fuentes Castillo Botero, P. Melanoma: presente y futuro. *Archivos De Patología*, 4(1). <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20838>

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Morton DL, Eilber FR, Joseph WL et al. Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. *Ann Surg.* 1970;172:740–9.
- 2.- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313:1485–92.
- 3.- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–54.
- 4.- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen PA, Larkin J, Dummer R et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 30; 364 (26): 2507–16.
- 5.- Robert C, Thomas L BI et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;30;364(26):2517–26.
- 6.- Wolchock JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, et al. CheckMate 067 6.5 year outcomes in patients with advanced melanoma ASCO 2021 Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 9506-9506



GUÍA PRÁCTICA PARA INFORMAR UN MELANOMA CUTÁNEO. PRACTICAL GUIDE TO REPORT A SKIN MELANOMA

Ana Ortiz González¹, Alberto Sánchez Espinosa¹, David Pérez Parra¹, Claudia Alejandra Capozzi Cárdenas¹ y Sebastián Ortiz Reina¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

Autor para correspondencia: Ana Ortiz González. Email: anaortizg91@gmail.com

Recibido: 7 de Julio, 2023 **Aceptado:** 9 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20839>

1.- INTRODUCCIÓN:

El objetivo de esta guía es la unificación de criterios que faciliten la redacción e interpretación del informe anatomopatológico considerando que, para elaborar un protocolo histopatológico de melanoma, se debe tener en cuenta que su pronóstico y tratamiento dependen no sólo del tipo de lesión sino, también, de otros datos clínicos y parámetros morfológicos y moleculares que deben ser reseñados por el anatomopatólogo que informa la biopsia debiendo especificarse:

- Filiación, edad y sexo.
- Localización de la lesión: hay zonas asociadas a un peor pronóstico.
- Tipo de muestra: biopsia escisional, incisional o con sacabocados (punch), re-escisión, rebanado, otros.
- Tamaño clínico y/o macroscópico del tumor.
- Nódulos satélites macroscópicos: a distancia del tumor principal.
- Pigmentación macroscópica: si está presente, y si es difusa o focal.
- Aspectos histopatológicos con valor pronóstico.
- Estatus ganglionar (ganglio centinela y metástasis ganglionares).
- Diagnóstico molecular.



2.- ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS CON VALOR PRONÓSTICO:

2.1.- Tipo histológico: se debe informar el tipo histopatológico principal.

Existen cuatro tipos principales (figura 1):

- 2.1.1.- Melanoma de extensión superficial: en él distinguimos un componente intraepidérmico, que es el primero en aparecer y el único que se observa en la fase in situ, y un componente infiltrativo dérmico. En el componente intraepidérmico, los melanocitos tumorales se disponen como células aisladas que pueden mostrar migración transepidérmica o formar pequeños nidos de morfología variable y con tendencia a confluir. En el componente intradérmico, la lesión infiltra la dermis.
- 2.1.2.- Melanoma nodular: aparece sin fase de crecimiento radial preexistente. Suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoide intradérmico con adelgazamiento de la epidermis a la que, en ocasiones, ulcera.
- 2.1.3.- Léntigo maligno y melanoma léntigo maligno: se habla de léntigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis y presenta un patrón de crecimiento lentiginoso, y de melanoma léntigo maligno cuando además aparece invasión dérmica.
- 2.1.4.- Melanoma lentiginoso acral: igual que el anterior; presenta un crecimiento acral localizado en palmas, plantas y región subungueal.
- 2.1.5.- Formas menos frecuentes de melanoma:
 - Melanoma desmoplásico: es una variante poco frecuente en la que el componente infiltrante dérmico está compuesto por células fusiformes con variable cantidad de colágeno (desmoplasia).
 - Melanoma nevoide: grupo heterogéneo de melanomas que pueden simular nevus por su simetría y aparente maduración.
 - Melanoma dérmico: no se identifica afectación de la epidermis.
 - Melanoma de mucosas: puede localizarse en cualquier mucosa; como mucosa genital, oral, conjuntival o nasal, entre otras. Suele tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de extensión superficial.



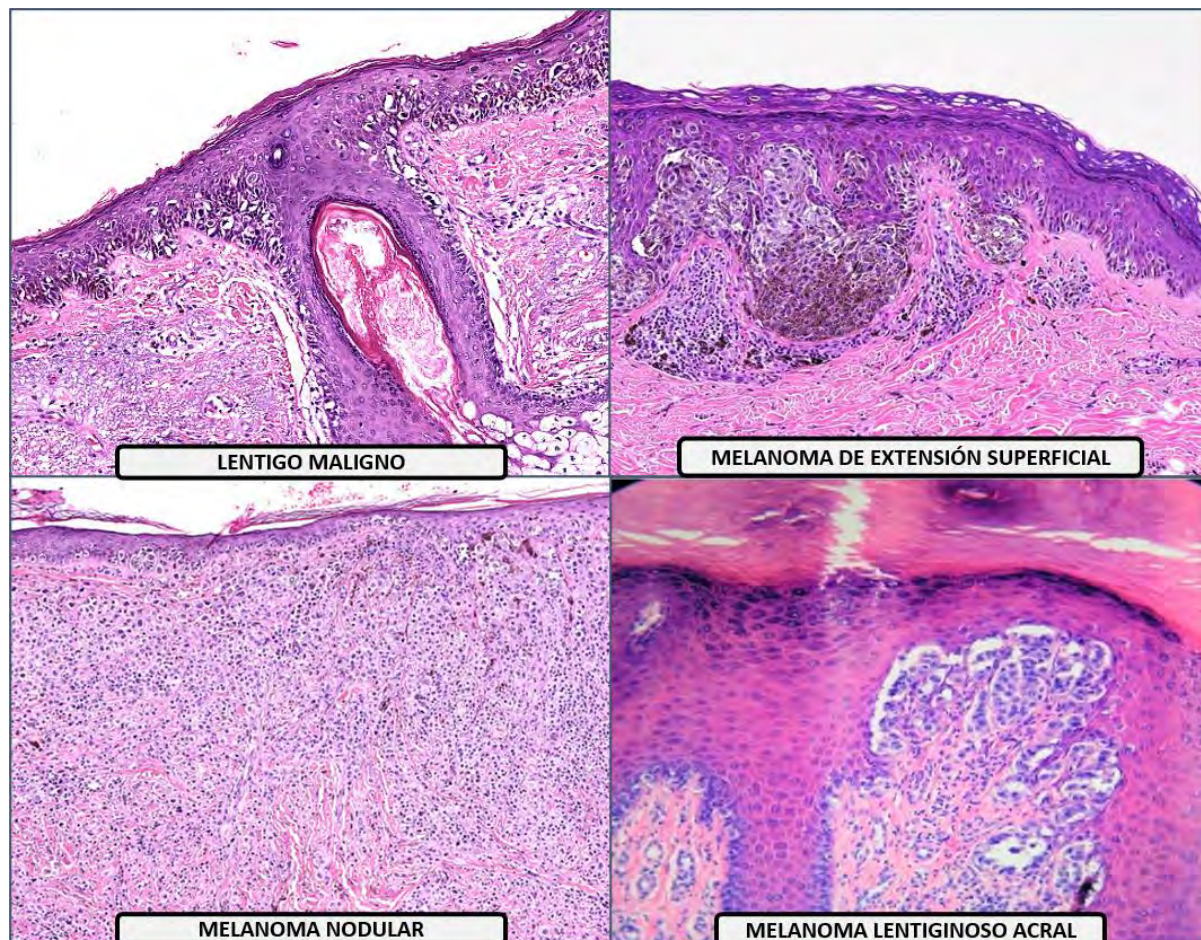


Figura 1.- Tipos histopatológicos principales de melanoma.

2.2.- Grosor tumoral / Índice de Breslow: el grosor del melanoma es el parámetro con factor pronóstico más importante pues define la categoría principal pT en la 8ª edición de la clasificación TNM. Fue definido por Alexander Breslow como la distancia en milímetros que existe desde la parte superior de la capa granulosa hasta la extensión más profunda de invasión por una o varias o células tumorales. Según la 8ª edición de AJCC el índice de Breslow debe redondearse a la décima del milímetro (figura 2). Puede ser muy útil el empleo de técnicas de inmunohistoquímica (Melan-A y HMB 45) para determinar los límites en profundidad.



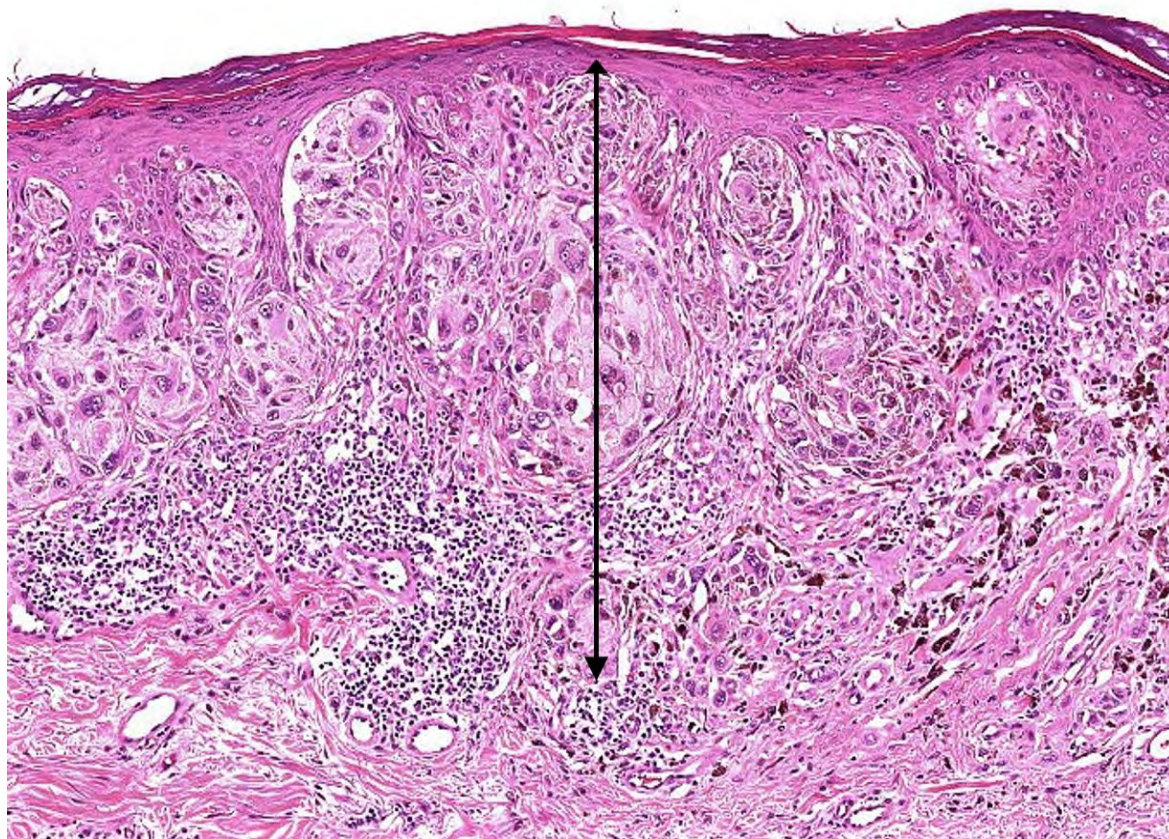


Figura 2.- Grosor tumoral / índice de Breslow. Mide la profundidad de la invasión tumoral, desde la parte más superficial de la capa granulosa hasta el punto más profundo de invasión.

Consideraciones especiales:

- En el caso de los melanomas polipoides, mediremos desde la capa granulosa hasta el nido tumoral intradérmico más profundo. En este tipo de lesiones, no suele haber correlación con el nivel de Clark, que se encontrará infraestimado, por lo que no se debe indicar.
- Los microsátélites no deben tenerse en cuenta para esta medición, ni la extensión perianexial; aunque, sí deben considerarse los siguientes supuestos de afectación folicular:
 - Melanoma que desde la epidermis se extiende a través del folículo y desde aquí hasta la dermis perifolicular. Se medirá el grosor desde la parte más interna de la vaina radicular



- externa, en perpendicular al eje mayor del folículo, hasta la célula tumoral dérmica más alejada.
- Melanoma folicular primario, que asienta en el folículo, desde donde se extiende a la dermis perifolicular, sin afectación epidérmica. Se procederá como en el caso anterior.
 - Melanoma infiltrante foliculotropo, que infiltra el folículo desde la dermis circundante. En este caso se medirá el Breslow de forma habitual.
- Si el tumor contacta con el límite quirúrgico profundo dificultará la determinación del grosor total por lo que en estos casos se medirá desde la parte superior de la granulosa hasta la parte profunda de tumor incluida y se indicará en el informe como: “Breslow de, al menos, ... mm”.
 - En caso de ulceración, el Breslow se mide desde la base de la úlcera hasta el nido más profundo de la dermis, salvo en casos en los que la ulceración sea más profunda que el tumor.
 - En las muestras cortadas tangencialmente se podrá medir el Breslow indicando que es un grosor tumoral medido tangencialmente.
 - El Breslow medido en melanomas acrales puede encontrarse sobreestimado debido a la acantosis epidérmica fisiológica de estos territorios.
 - En los melanomas intradérmicos, los que surgen en un nevus congénito sin conexión epidérmica, los melanomas sobre nevus azules, o en los que se ha producido una regresión completa del componente epidérmico y el situado en la dermis papilar superficial, se indicará que la medición no se corresponde con la del Breslow convencional.
 - En el caso de melanomas de arquitectura verrucosa, el Breslow puede verse modificado de forma importante si se mide en la punta o en la base de la papila por lo que se aconseja realizar la medida desde un territorio situado entre ambas zonas.

2.3.- Nivel de invasión de Clark (figura 3):

- Nivel I: lesión intraepitelial (melanoma in situ).
- Nivel II: infiltración parcial de dermis papilar por células aisladas o agrupadas en pequeños nidos, pero sin expandirla.
- Nivel III: las células tumorales llenan y expanden la dermis papilar, con extensión del tumor a la zona de interfase entre la dermis papilar y la reticular.
- Nivel IV: las células infiltran la dermis reticular.
- Nivel V: las células infiltran el tejido celular subcutáneo.

En los melanomas polipoides no se debe incluir el nivel de Clark pues no resulta válido por quedar invalidado por la arquitectura del melanoma.



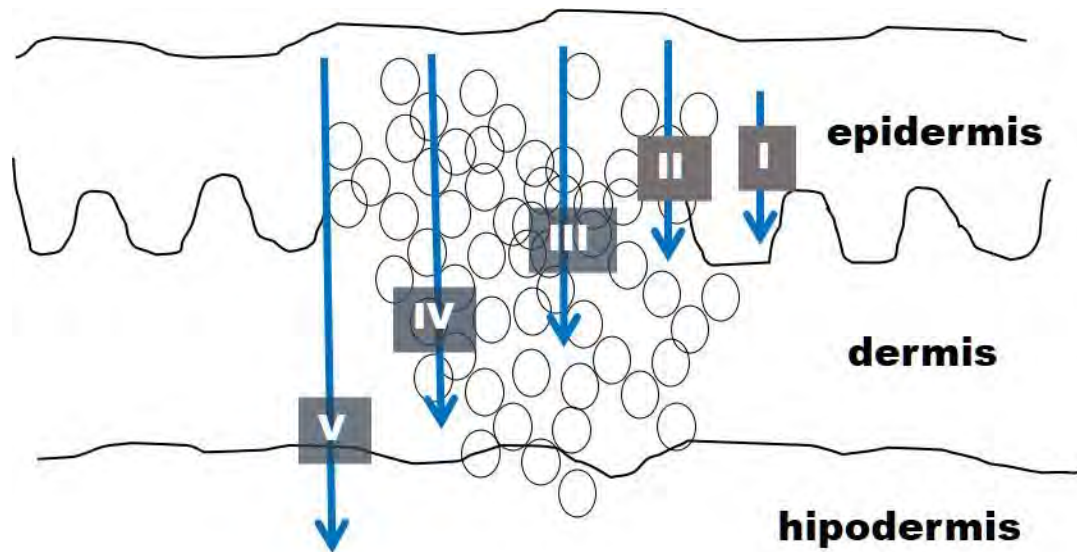


Figura 3.- Nivel de infiltración de Clark.

2.4.- Fase de crecimiento:

- Radial: las células tumorales se localizan sólo en la epidermis (melanoma in situ), o en la epidermis y dermis (melanoma microinvasor), y siempre que estas células aparezcan de forma aislada o formando pequeños nidos de menor tamaño que los localizados en la epidermis y no se observen mitosis (figura 4A).

- Vertical: factor pronóstico adverso; las células infiltran la dermis formando nidos de mayor tamaño de los que se encuentran en la epidermis y en los que pueden encontrarse mitosis (figura 4B).

2.5.- Ulceración: importante factor pronóstico, incluido en la clasificación pTNM. Consiste en la pérdida de la epidermis en todo su espesor (esto es, desde el estrato córneo a la membrana basal), en ausencia de trauma o proceso quirúrgico reciente. En la base de la úlcera se pueden encontrar depósitos de fibrina que engloba leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, y cambios reactivos en la epidermis adyacente tales como adelgazamiento, borramiento de la red de crestas o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante (figura 4C).

2.6.- Regresión: se produce cuando una respuesta inflamatoria sustituye de forma parcial o completa a las células tumorales. Se caracteriza por una respuesta linfohistiocitaria con fibrosis dérmica, melanófagos, telangiectasias, neoangiogénesis y adelgazamiento de la epidermis. Se considera un factor pronóstico



adverso en melanomas con Breslow bajo. En el informe se indicará si está ausente, o presente, especificando si afecta a más o menos del 75 % de la superficie del melanoma medida en horizontal (figura 4D).

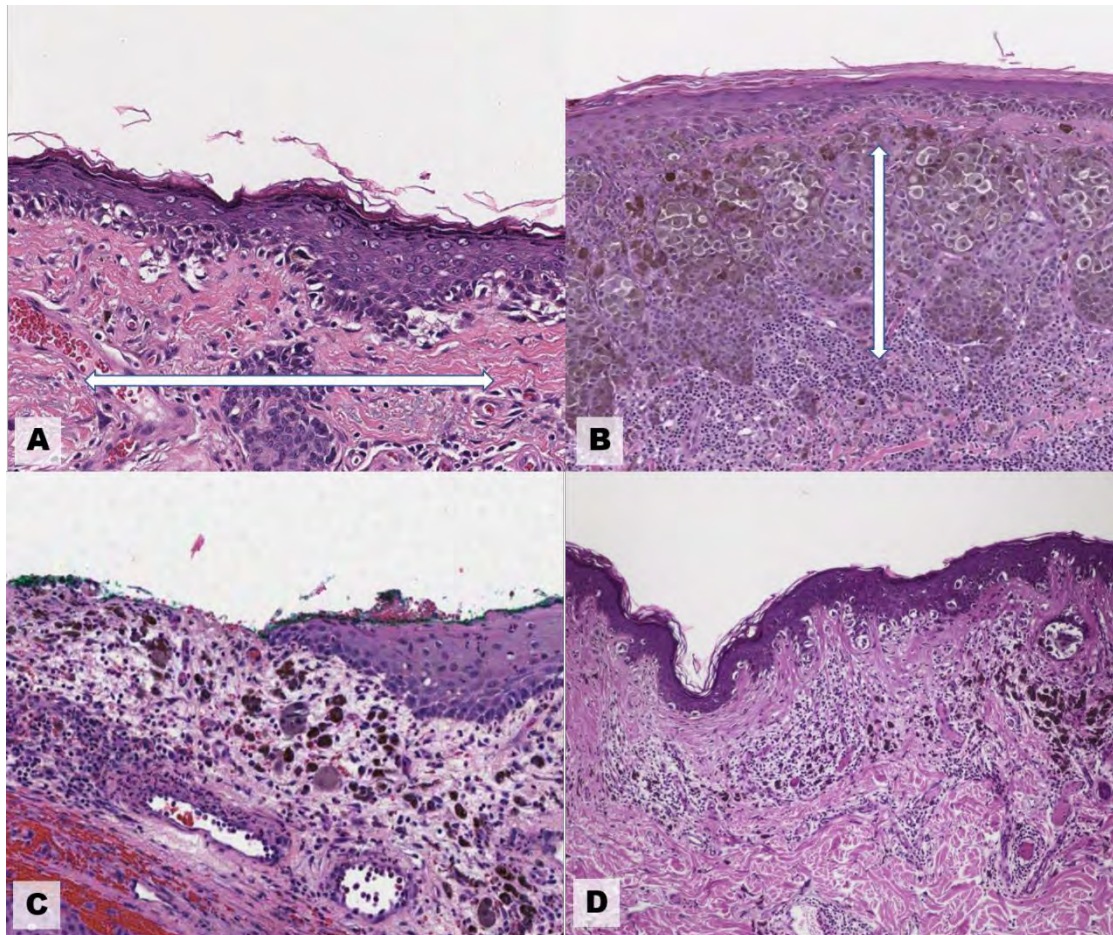


Figura 4.- Crecimiento radial (A). Crecimiento vertical (B). Ulceración (C). Regresión (D).

2.7.- Índice mitótico dérmico (número de mitosis por mm^2):

Aunque la tasa mitótica ya no se utiliza como criterio para pT1 en la 8th AJCC, sigue siendo un importante factor pronóstico y predictivo independiente, por lo que debe de ser evaluado e informado en todos los melanomas invasivos primarios (figura 5).



Debe expresarse como el número de mitosis por mm^2 encontradas en la dermis. Para ello se comenzará a contar en el lugar de mayor concentración de mitosis de la fase de crecimiento vertical “hot spot”.

Si el componente invasivo del tumor involucra un área $<1 \text{ mm}^2$, considerarla como si hubiéramos contado un mm^2 (por ejemplo, si todo el componente dérmico de un tumor ocupa 0.5 mm^2 y sólo se identifica una mitosis), la tasa mitótica debe registrarse como $1 / \text{mm}^2$.

Se contarán campos adyacentes no superpuestos.

El número resultante se expresará en números enteros.

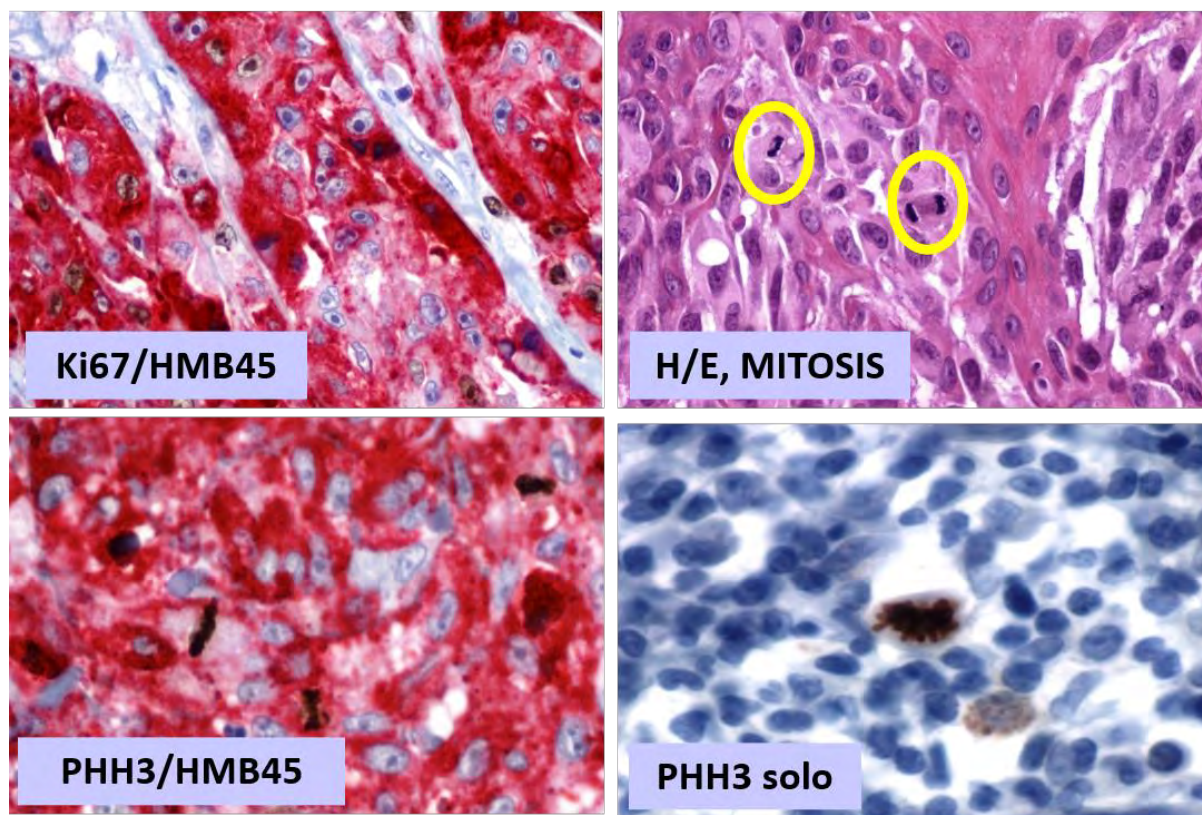


Figura 5.- Índice mitótico dérmico.

2.8.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): presencia de linfocitos rodeando la zona profunda de la fase de crecimiento vertical o dispuestos entre las células tumorales de todo el componente invasivo. Debe de evaluarse de manera semicuantitativa (figura 6):



- Ausente: no hay linfocitos o, si los hay, son muy escasos.
- Escaso o no intenso: los linfocitos infiltran focalmente el componente intradérmico o rodean de forma incompleta el frente de crecimiento tumoral.
- Intenso: los linfocitos infiltran de forma difusa el componente intradérmico o rodean de forma completa el frente de crecimiento tumoral.



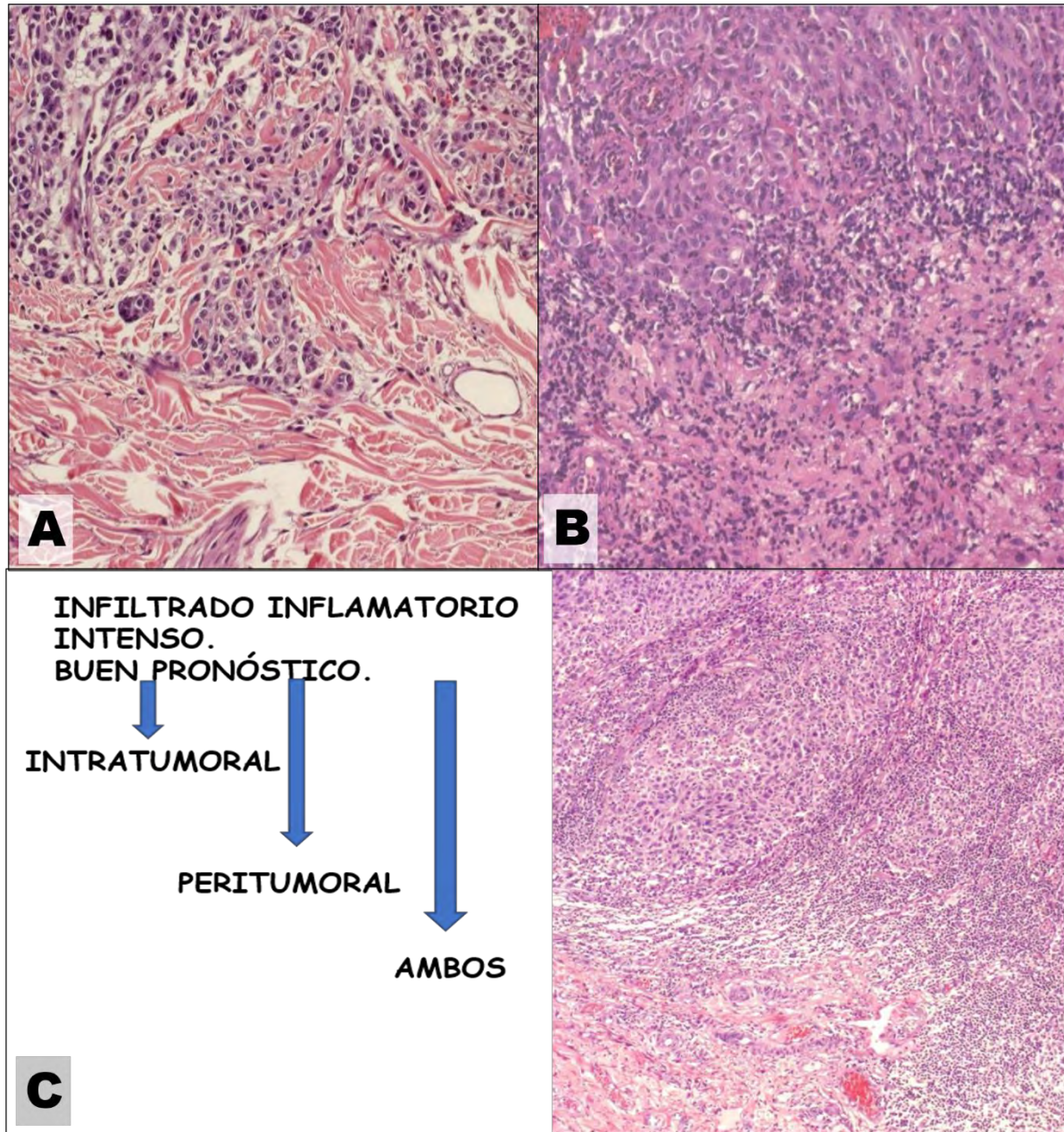


Figura 6.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): Ausente (A). Escaso (B). Intenso (C).



2.9.- Invasión linfo-vascular: presencia de grupos tumorales en el interior de las luces vasculares y/o linfáticas y adheridas al endotelio.

La invasión vascular incierta / angiotropismo, es un concepto de similar valor pronóstico adverso en la que las células tumorales se encuentran adyacentes al endotelio vascular sin penetrar en su luz.

2.10.- Infiltración perineural (neurotropismo): presencia de células del melanoma en el perineuro, endoneuro de los nervios, o ambos. Se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencias locales.

2.11.- Microsatelitosis o satelitosis microscópica: presencia discontinua de micrometástasis adyacentes o profundas al tumor primario, separadas de este por un tejido conjuntivo dérmico normal, e independientemente del tamaño de la metástasis y la distancia a la que se encuentre. Si lo que separa al nódulo del tumor primario es tejido fibroso-cicatricial o inflamatorio, no se puede considerar una microsatelitosis porque podría ser una zona de regresión tumoral. La presencia de microsatelitosis influye directamente en la clasificación pN de la pTNM de la 8ª Edición (figura 7).

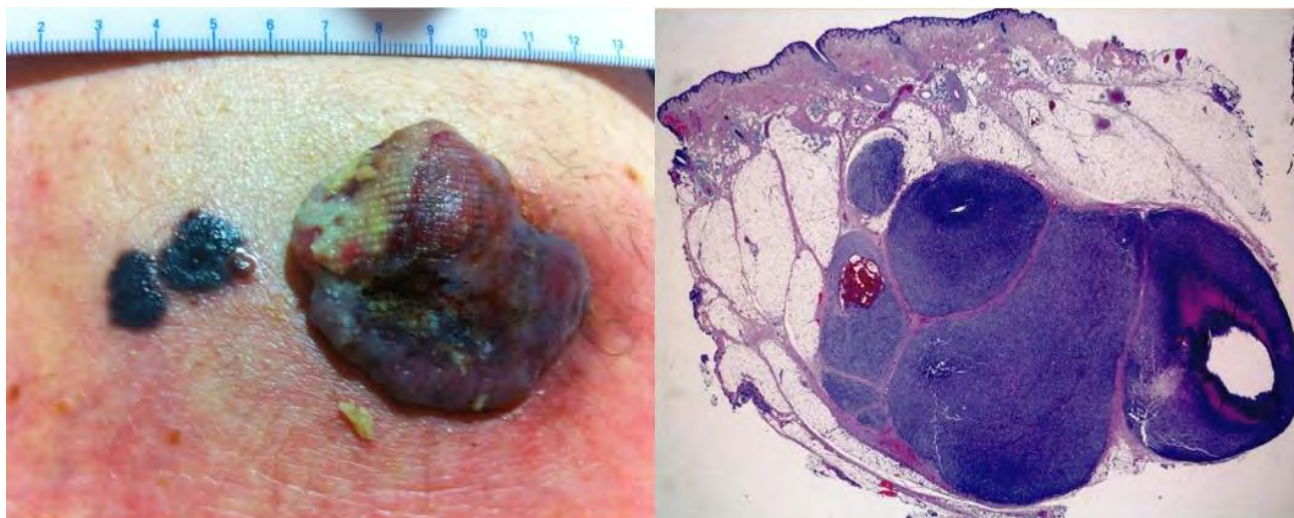


Figura 7.- Satelitosis.

2.12.- Márgenes de la lesión: se debe reseñar la distancia del tumor a los límites quirúrgicos laterales y profundo, de los componentes in situ e invasor, y por separado.

2.13.- Lesión melanocítica asociada: pueden ser de tipo displásico, común, o más raramente nevus melanocíticos congénitos o azules (figura 8).



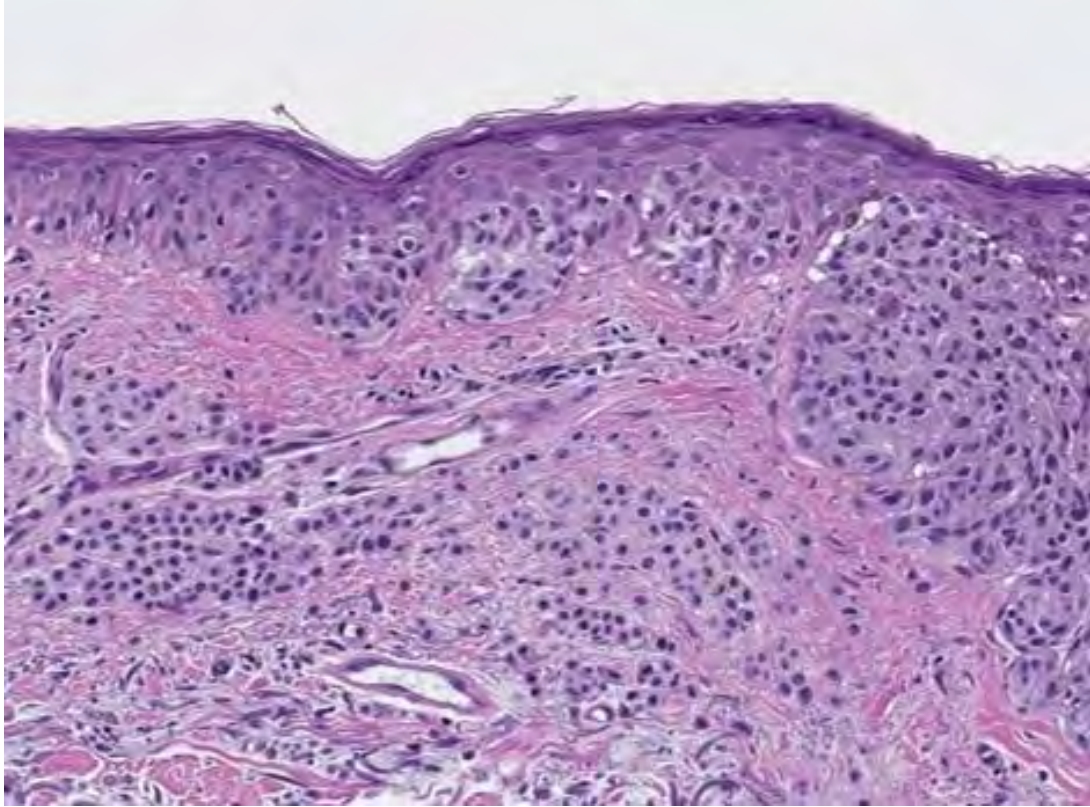


Figura 8.- Melanoma sobre nevus melanocítico intradérmico.

2.14.- Estadio Patológico pTNM: actualmente se emplea la 8ª Edición del sistema de clasificación patológico TNM (pTNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicado en el año 2017. En la 8ª edición el índice mitótico deja de influir en la clasificación T, siendo el espesor de Breslow y la ulceración los únicos parámetros que influyen en la clasificación de este.



Categoría T (tabla 1).

pTx	Tumor primario no puede determinarse	
pT0	No hay evidencia de tumor primario (primario desconocido o melanoma en regresión completa)	
pTis	Melanoma in situ	
pT1	Breslow \leq 1 mm	a. $<$ 0,8 mm sin ulceración
		b. $<$ 0,8 mm con ulceración
		0,8-1 mm con o sin ulceración
pT2	Breslow 1-2 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración
pT3	Breslow 2-4 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración
pT4	Breslow $>$ 4 mm	a. sin ulceración
		b. con ulceración



Categoría N (tabla 2).

Hace referencia a la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Si no se aporta información clínica, necesaria para la subcategorización de pN, se empleará la clasificación general pN1, pN2 o pN3.

pNx	Invasión ganglionar no puede determinarse	
pN0	No hay invasión ganglionar	
pN1*	1 ganglio invadido	pN1a: 1 ganglio invadido clínicamente oculto (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN1b: 1 ganglio invadido clínicamente detectado sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar	pN1c: Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) sin invasión tumoral ganglionar
pN2*	2-3 ganglios invadidos	pN2a: 2 o 3 ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN2b: 2 o 3 ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 1 ganglio	pN2c: 1 ganglio invadido clínicamente oculto o detectado con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
pN3*	4 o más ganglios invadidos	pN3a: 4 o más ganglios invadidos clínicamente ocultos (por ejemplo, detectado por ganglio centinela) sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
		pN3b: 4 o más ganglios invadidos, con al menos uno clínicamente detectado, sin metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)



	Metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis) con invasión de 2 o más ganglios	pN3c: 2 o más ganglios invadidos, clínicamente ocultos o detectados, con metástasis en tránsito (satelitosis / microsateletosis)
--	--	--

Categoría M (tabla 3).

pM1a	Metástasis a distancia en piel, tejido subcutáneo, partes blandas incluyendo músculo, o ganglios linfáticos no regionales
pM1b	Metástasis a distancia a pulmón con o sin afectación de las localizaciones pM1a
pM1c	Metástasis a distancia a vísceras no SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a o pM1b
pM1d	Metástasis a distancia a SNC con o sin afectación de localizaciones pM1a, pM1b o pM1c

3.- BIOPSIA SELECTIVA GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva de ganglio centinela B C , pretende estudiar los ganglios linfáticos regionales con más pro a i lidad de diseminaci n metastásica. e e stima que aproximadamente el de los melanomas presentan metástasis en su ganglio centinela. En el laboratorio de Anatomía Patológica se sigue un protocolo de estudio de la BSGC en melanoma, que presenta una fase preanalítica y una analítica muy complejas, cuyos pasos hay que seguir con atención para lograr un buen manejo y optimización del tejido a estudio y para lograr el éxito de la técnica. Este apartado se desarrolla de manera detallada en el artículo “*Manejo de la biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma en el laboratorio de anatomía patológica: preanalítica y analítica*”, publicado en esta misma revista Archivos de Patología 1, no. 3 (junio 20, 2020): 8–22).

A lo largo de los años se ha procurado unificar criterios sobre el manejo de la muestra para la realización de la BSGC en melanoma, encontrándose grandes dificultades para establecer un consenso. La guía de mayor peso publicada hasta la fecha es la que propone el documento de Consenso de la Organización Europea del tratamiento e Investigación del Cáncer (EORTC) de 2019, que expone un protocolo que incluye tanto la fase preanalítica como la analítica.



3.1.- Fase preanalítica

El ganglio centinela debe llegar al Servicio de Anatomía Patológica en fresco o en suero salino desde el quirófano. El patólogo o técnico responsable, realizará la medición del ganglio haciendo hincapié en el eje corto del ganglio cuyo resultado condicionará el posterior protocolo de corte al microtomo en el laboratorio al determinar las micras a las que se ha de profundizar en el bloque de tejido a la hora de realizar los cortes en 6 niveles de profundidad. Tras seccionar el ganglio en bivalva en fresco, se incluirá en un bloque para su procesamiento en el laboratorio. De rutina, se cortarán niveles que se teñirán con hematoxilina-eosina y con alguna técnica adicional que revele la presencia de nevomelanocitos en el ganglio linfático (HMB45, Melan A, SOX 10 o S100), dejando cortes sin teñir reservados por si es necesario realizar técnicas adicionales (figura 9).

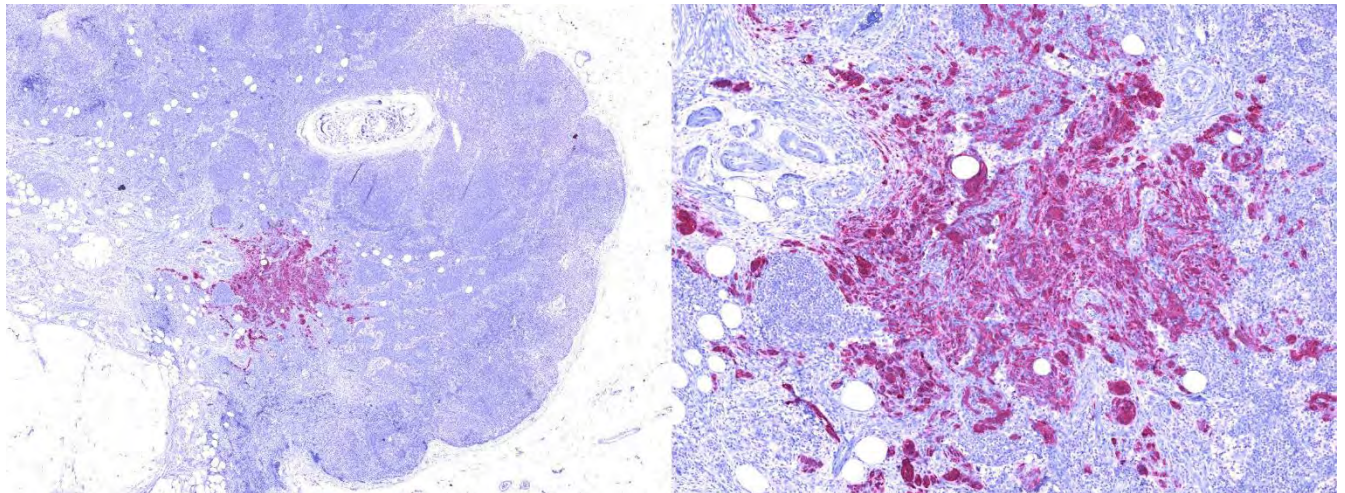


Figura 9.- Metástasis de melanoma en ganglio centinela, teñida con HMB45.

3.2.- Fase analítica

Una vez concluido todo el proceso, el patólogo estudiará los cortes de cada ganglio centinela en busca de focos de metástasis de melanoma. Al contrario que en otro tipo de neoplasias, en el melanoma la presencia de una única célula tumoral es suficiente para considerar el centinela como positivo para metástasis. No se utilizan los términos de macrometástasis, células tumorales aisladas o micrometástasis como en otras localizaciones. La metástasis de melanoma en el ganglio linfático puede tener una disposición en células sueltas o nidos, puede presentar un hábito fusocelular o epiteliode, y puede estar pigmentada o no. Se recomienda revisar la morfología del tumor primario pues la metástasis suele mostrar



un aspecto similar y puede servirnos de ayuda para diferenciarla de lesiones melánicas benignas, como nevus subcapsulares y/o melanófagos.

Según Dewar D.J. y otros, las metástasis en el ganglio centinela en melanoma pueden ser (figura 10):

- Metástasis subcapsular: depósito de células de melanoma debajo de la cápsula del ganglio que a poco aumento tiene bordes lisos y redondeados. Las metástasis paratrabeculares del ganglio se incluyen en esta categoría.
- Metástasis parenquimatosa: nidos de células de melanoma que ocupan una extensión <70% de la superficie del ganglio.
- Metástasis combinada: combina las dos anteriores. Es una metástasis originalmente subcapsular que continúa introduciéndose en el parénquima ganglionar. A poco aumento, el borde externo es liso y redondeado, y el interno que se dirige hacia el espesor del ganglio es irregular.
- Metástasis extensiva multifocal: múltiples nidos de células tumorales dentro del ganglio que ocupan una extensión >70% de la superficie del ganglio.
- Metástasis extensiva confluyente: todos los nidos confluyen en uno mayor que se dispone “en sá an a”.



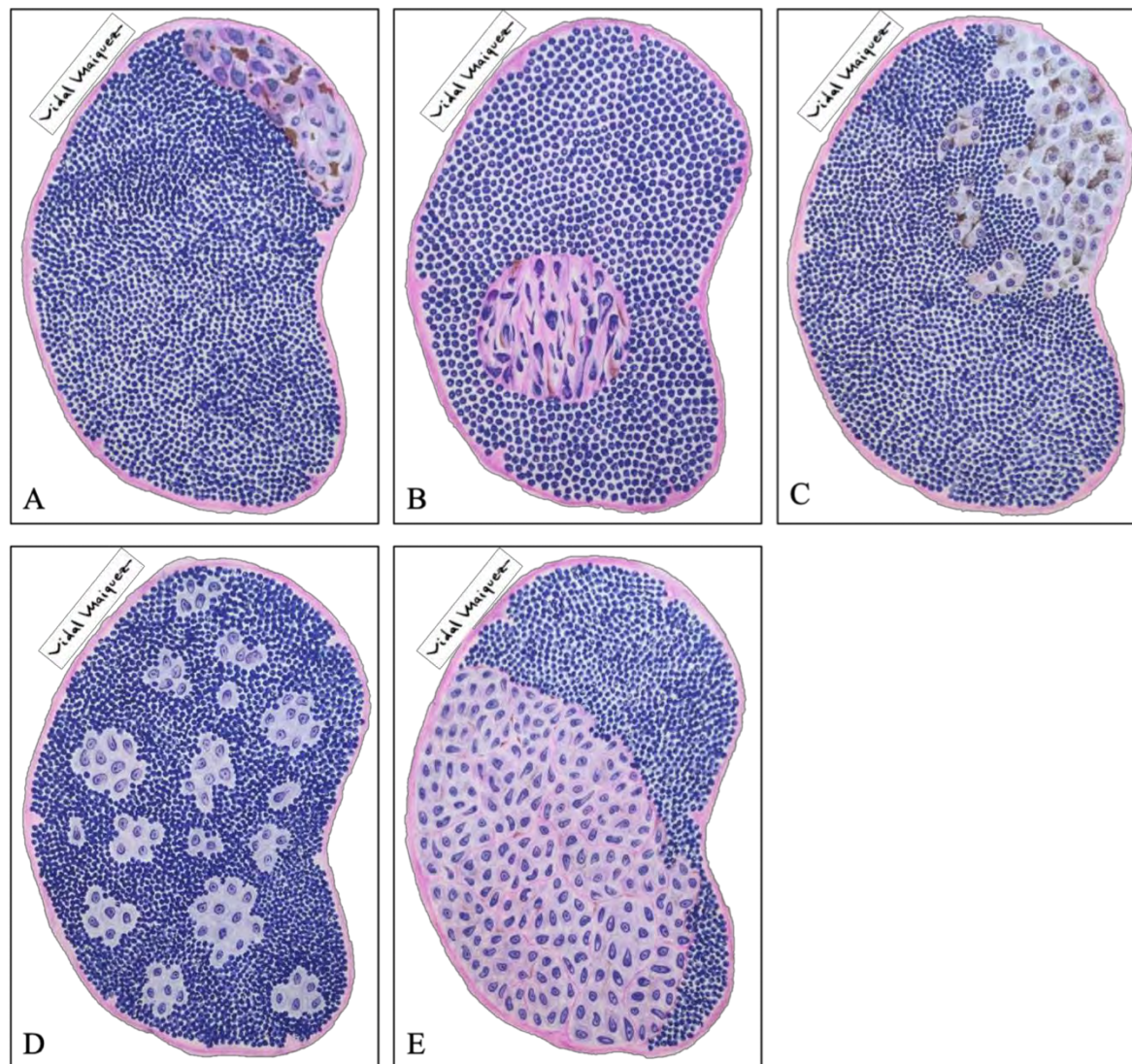


Figura 10.- Localización de las metástasis de la BSGC en melanoma: metástasis subcapsular (A); metástasis intraparenquimatosas (B); metástasis combinada (C); metástasis extensiva multifocal (D) y metástasis extensiva confluyente (E). Ilustraciones hechas a acuarela, cortesía de D. Antonio Vidal Máiquez.



Los hallazgos histopatológicos imprescindibles que deben reflejarse en el diagnóstico final en el estudio de la BSGC en melanoma son:

- La presencia de metástasis ganglionar regional.
- Localización intranodal de las metástasis.
- Número de focos metastásicos.
- Diámetro mayor del foco metastásico más grande (en milímetros).
- Extensión extracapsular.

Otro detalle importante que reseñar al examen microscópico, es que podemos encontrar una afectación del vaso linfático aferente sin afectación del ganglio centinela que debe informarse como ganglio centinela positivo para metástasis. También, es importante no confundir las metástasis ganglionares con nevus capsulares en el ganglio (presentes en el 10-20% de las BSGC en melanoma), pues las células névicas benignas no tendrán las alteraciones citológicas del melanoma primario, además son HMB45 negativas y tendrán una expresión de ki67 baja.

4.- DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las determinaciones de biología molecular aplicadas a las lesiones melánicas han ido en aumento en las últimas dos décadas. Pese a que la determinación del tipo histológico se basa en el examen de las características propias de la lesión, el avance de las técnicas de biología molecular, incluyendo el desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), han permitido una mejora tanto en el diagnóstico de lesiones como en terapias dirigidas específicas.

En la última clasificación de la WHO de 2018 para lesiones melánicas, se han identificado como relevantes numerosas mutaciones, algunas de las cuales únicamente están presentes en rutas específicas de carcinogénesis o “*pathway*”. La carga mutacional tumoral varía según el grado de exposición ultravioleta de las lesiones, siendo mayor en aquellas lesiones relacionadas con la exposición ultravioleta y menor en lesiones con escasa fotoexposición (como ocurre en los melanomas uveales).

Las principales rutas moleculares afectadas son las siguientes:

- Alteraciones en la activación de MAPK.
- Puntos de control del ciclo celular (G1/S).
- Alteraciones en la vía de p53.
- Alteraciones en proteínas moduladoras de la cromatina (comúnmente SWI/SNF).
- Otras menos frecuentes: alteraciones en el gen de la telomerasa (TERT).



Independientemente de las rutas afectas, el espectro de las alteraciones genómicas observadas consiste principalmente en deleciones genómicas, pérdidas o cambios de función, reordenamientos y activación de promotores. Esto conlleva que las técnicas moleculares clásicas, como la pirosecuenciación, no sean suficientes para la determinación de todas las alteraciones moleculares observadas en estas lesiones, precisándose técnicas más modernas como la NGS que permitan el diagnóstico de alteraciones más complejas como serían la pérdida de brazos y cromosomas enteros, amplificaciones y deleciones múltiples.

Bastian et al en 2003, determinaron que las aberraciones cromosómicas más frecuentes en melanomas eran: pérdidas del 6q, 8p, 9p, y 10q; y ganancias en 1q, 6p, 7, 8q, 17q, y 20q. Con este patrón de alteraciones, se desarrollaron sondas FISH combinadas para la determinación de: RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13), que permiten diferenciar entre lesiones melanocíticas malignas y benignas, con una sensibilidad mayor del 86 % y una especificidad mayor del 95%.

Si antes hemos manifestado que la exposición a rayos ultravioletas modifica la carga mutacional tumoral, las alteraciones moleculares principales también varían en función de la ruta molecular afecta. Concretamente, las mutaciones de BRAF pV600E son más frecuentes en lesiones con exposición ultravioleta baja, siendo el resto de las mutaciones de BRAF pV600 más frecuentes en lesiones con alta exposición ultravioleta. Los melanomas de mucosas muestran mayor afectación del gen KIT, y la afectación del gen GNAQ es más frecuente en melanomas uveales o derivados de nevus azules.

Como regla general, podríamos considerar las siguientes alteraciones en los siguientes supuestos:

- Melanomas asociados a bajos índices de radiación ultravioleta: alteraciones de BRAF, seguidas de NRAS.
- Melanomas asociados a altos índices de radiación ultravioleta: NRAS y BRAF distinta a V600E.
- Melanomas de mucosas: KIT, seguidas de NRAS, KRAS y, menos frecuentemente, BRAF.
- Melanomas acrales: alto porcentaje en mutaciones KIT y NF1 y en menor cuantía BRAF y NRAS.
- Melanomas uveales: GNAQ y GNA11.

Los protocolos del CAP (Colegio Americano de Patólogos, en inglés), accesibles gratuitamente por vía web en el siguiente enlace (www.cap.org) aconsejan la determinación de los siguientes biomarcadores para melanomas:

- **BRAF:** Mutaciones V600E (c.1799T>A), V600K (c.1798_1799GT>AA), V600R (c.1798_1799GT>AG y V600D (c.1799_1800TG>AT)



- **Vía RAS:** Mutaciones NRAS Q61R (c.182A>G), Q61K (c.181C>A), Q61L (c.182A>T), Q61H (c.183A>T), G12R (c.34G>C), G12S (c.34G>A), G12D (c.35G>A), G12V (c.35G>T), G13R (c.37G>C) y G13S (c.37G>A)
- **KIT:** Mutaciones KIT L576P (c.1727T>C), K642E (c.1924A>G), V559A (c.1676T>C) y W557R (c.1669T>A).

La aparición de nuevas dianas moleculares como PRAME que pueden determinarse mediante técnicas inmunohistoquímicas, está siendo muy útil en el diagnóstico de melanoma.

La determinación molecular en el seguimiento post-diagnóstico mediante el análisis del DNA circulante (ctDNA, en inglés) está adquiriendo cada vez un uso más habitual para valorar tanto la respuesta al tratamiento como la resistencia a fármacos inhibidores de BRAF o MEK.

En la práctica diaria habitual, donde no se disponga de un laboratorio de patología molecular, se recomienda la realización sobre la lesión principal o metastásica de estudios inmunohistoquímicos para la determinación de BRAFV600E en lesiones melánicas cutáneas de alta y baja exposición ultravioleta, y de CKIT en lesiones melánicas de mucosas, cuya positividad necesariamente ha de ser confirmada mediante técnicas moleculares en laboratorios de referencia y/o plataformas nacionales.

En un futuro cada vez más próximo, la implantación de paneles específicos para melanomas mediante NGS permitirá realizar la determinación de múltiples genes, obteniendo gran cantidad de información en un mismo procedimiento, con un mayor beneficio para los pacientes.

5.- EJEMPLO DE INFORME HISTOPATOLÓGICO DE LOS FACTORES DE VALOR PRONÓSTICO DEL MELANOMA (tabla 4)

A. Melanoma primario

- Tipo histológico: melanoma de extensión superficial; melanoma nodular; lentigo maligno; melanoma lentigo maligno; melanoma lentiginoso acral; otros.
- Localización: ...
- Tipo de procedimiento: biopsia escisional; biopsia incisional; biopsia por afeitado; biopsia por sacabocados; no especificada.
- Tamaño macroscópico del tumor cm : ... mm.
- Infiltración: melanoma invasor; melanoma in situ.
- Fase de crecimiento: vertical; radial.
- Grosor del tumor primario Breslow : ... mm; grosor de, al menos, ... mm.
- Ulceración: sí; no.



- Nivel del Clark: ...
- Índice mitótico (mitosis/mm²): ...
- Linfocitos infiltrantes del tumor (TILs):
 - o Intensidad: ausente; denso; no denso.
 - o Localización: peritumoral; intratumoral; ambos.
- Neurotropismo: ausente; presente.
- Invasión linfovascular: ausente; presente.
- Angiotropismo: ausente; presente.
- Microsatelitosis: ausente; presente.
- Regresión: ausente; presente; afecta a <75% de la lesión; afecta a >75% de la lesión.
- Asociación a nevus: no; a nevus azul, congénito; adquirido; displásico; otros.
- Afectación de márgenes: no; sí.
 - o Margen lateral: ... mm.
 - o Margen profundo: ... mm.
- Estadio patológico (pTNM 8ª Edición): ...

B. Biopsia del ganglio centinela

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios linfáticos afectados: ...
- Diámetro de la metástasis de mayor tamaño (mm): ...
- Localización de la metástasis en el ganglio centinela (Clasificación de Dewar): subcapsular; parenquimatoso; combinado; multifocal; extensivo...
- Extensión extranodal: ausente; presente
- Número de depósitos metastásicos: 1; 2-5; 6-10; 11-20; >20.
- Presencia de conglomerado adenopático: ausente; presente.

C. Linfadenectomía

- Número de ganglios enviados o encontrados: ...
- Número de ganglios con depósitos metastásicos: ...
- Tasa de ganglios positivos / ganglios analizados: ...
- Conglomerado adenopático: ausente; presente.
- Estadio patológico (pTNM): ...



COMO CITAR: Ortiz González, A., Sánchez Espinosa, A., Pérez Parra, D., Capozzi Cárdenas, C. A., & Ortiz Reina, S. Guía práctica para informar un melanoma cutáneo. *Archivos De Patología*, 4(1). <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20839>

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bastian, B. C., Olshen, A. B., LeBoit, P. E., & Pinkel, D. (2003). Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *The American journal of pathology*, 163(5), 1765–1770. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63536-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63536-5).
2. College of American Pathologists-CAP Reference Resources and Publications. <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
3. Cook M. G, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van den Oord J, Blokx W, van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur. J. Cancer*. 2019; 114: 1-7.
4. Dewar, DJ, Newell, B, Green, MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22(16): 3345-3349.
5. Elder, D.E., D. Massi, R.A. Scolyer, y R. Willemze. WHO Classification of Skin Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 11. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization, 2018. <https://books.google.es/books?id=aVAltgEACAAJ>.
6. Gerami, P., Jewell, S. S., Pouryazdanparast, P., Wayne, J. D., Haghghat, Z., Busam, K. J., Rademaker, A., & Morrison, L. (2011). Copy number gains in 11q13 and 8q24 [corrected] are highly linked to prognosis in cutaneous malignant melanoma. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 13(3), 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.01.011>.
7. Keung, E. Z., & Gershenwald, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy*, 18(8), 775-784.
8. Lertsbarapa, T., Boone, S., LeBoit, P. E., & Bastian, B. C. (2009). Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *The American journal of surgical pathology*, 33(8), 1146–1156. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a1ef36>.
9. Ortiz González, Ana, Ana Isabel Coll Martínez, y Tamara Ibarra Selva. «Manejo De La Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela En Melanoma En El Laboratorio De anatomía patológica: Preanalítica Y analítica». *Archivos de Patología* 1, no. 3 (junio 2020): 8–22.
10. Rodríguez-Peralto et al., «Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el melanoma metastásico. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica».
11. Swetter, S. M., Thompson, J. A., Albertini, M. R., Barker, C. A., Baumgartner, J., Boland, G., ... & Engh, A. M. (2021). NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(4), 364-376.



12. Tejera-Vaquerizo, A., Fernández-Figueras, M. T., Santos-Briz, Á., Ríos-Martín, J. J., Monteagudo, C., Fernández-Flores, Á., ... & Rodríguez-Peralto, J. L. (2021). Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. *Revista Española de Patología*, 54(1), 29-40.
13. Yeh, I. et al. Targeted genomic profiling of acral melanoma. *J. Natl Cancer Inst.* 111, 1068–1077 (2019).





pathoZoom® Scan & liveView



Actualice su microscopio al mundo de la patología digital con **PathoZoom® Scan & LiveView** de Smart In Media. En segundos, puede escanear manualmente sus laminillas y almacenarlas en PathoZoom® SlideCloud. Desde allí, puede compartir las imágenes escaneadas mediante un enlace o código QR en menos de un minuto con sus compañeros. Además puede transmitir la vista de su Microscopio en tiempo real.

Si quiere más información envíenos un email a:
spain@smartinmedia.com (España)
latam@smartinmedia.com (América Latina)



smart in media
the pathologists' company

www.smartinmedia.com



SARCOMA FIBROBLÁSTICO MIXOINFLAMATORIO ESCAPULAR, UNA LOCALIZACIÓN ATÍPICA.

SCAPULAR MIXOINFLAMMATORY FIBROBLASTIC SARCOMA, AN ATYPICAL LOCATION.

Matías Martínez Pérez¹, Cristina Godoy Alba¹, Samuel Navarro Fos² y Francisco Martínez Díaz¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (España).

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia (España)

Autor para correspondencia: Dr. Matías Martínez (matigol@hotmail.com)

Recibido: 20 de Julio, 2023 **Aceptado:** 14 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20840>

RESUMEN

El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio es una neoplasia rara, típicamente localizada en la porción distal de las extremidades (manos y pies), que clínicamente se presenta como una masa indolora de crecimiento lento. Microscópicamente, la proporción variable de sus distintos componentes (fusocelular, inflamatorio, células gigantes bizarras multinucleadas y componente mixoide) hace que puedan plantearse diagnósticos diferenciales muy dispares, desde un proceso inflamatorio-infeccioso a uno linfoproliferativo o una neoplasia sarcomatosa. Presentamos el caso de una mujer de 53 años con un nódulo subcutáneo escapular y sus distintos diagnósticos diferenciales histológicos.

ABSTRACT

Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma is a rare neoplasm, typically located in the distal portion of the extremities (hands and feet), which clinically presents as a painless, slow-growing mass. Microscopically, the variable proportion of its different components (spindle cell, inflammatory, bizarre multinucleated giant cells and myxoid component) means that very different differential diagnoses can be considered, from an inflammatory-infectious process to a lymphoproliferative one or a sarcomatous neoplasm. We present the case of a 53-year-old woman with a scapular subcutaneous nodule and her different histological differential diagnoses.

Keywords: Sarcoma, myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, inflammatory myxoid tumor

Palabras clave: Sarcoma, sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, tumor mixoide inflamatorio.



INTRODUCCIÓN

El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio (SFMI) fue descrito por primera vez en 1998 de manera simultánea por tres grupos de patólogos: Montgomery et al. 1, con una serie de 51 casos de lesiones subcutáneas en extremidades (principalmente de localización acral), que compartían características morfológicas y a los que denominó “*Tumor mixohialino inflamatorio de extremidades distales con células virocito-like o Reed-Sternberg-like*”; Meis-Kindblom et al. 2, con una serie de 44 casos de localización y morfología semejante, denominándolos “Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio acral” y, por último, Michal 3, con otra serie menor de lesiones similares (5 casos), a los que denominó “*Tumor mixoide inflamatorio de partes blandas con células gigantes bizarras*”. Las lesiones descritas por todos ellos compartían tanto su localización (en extremidades, preferentemente acrales), como sus características macro y microscópicas, consistentes en lesiones subcutáneas nodulares o multinodulares, de tamaños comprendidos entre 1 y 8 cm, con patrón infiltrativo, que mostraban como característica histológica común un componente fusocelular atípico, zonas estromales hialinas y otras mixoides, densa celularidad inflamatoria, baja actividad mitótica y la presencia de células gigantes atípicas bi- o multinucleadas, similares a virocitos o remedando morfología *Reed-Sternberg like*, con un bajo índice mitótico.

Los distintos autores se plantearon en primer lugar un origen infeccioso; pero, no encontraron

ningún agente viral ni presencia de otros microorganismos por lo que dicha etiología fue descartada. Debido a la abundancia de linfocitos, eosinófilos y presencia de celularidad sternbergoide se descartó que se tratara de un proceso linfoproliferativo tipo linfoma Hodgkin (negatividad de las células tumorales para CD45, CD15 y CD30). La neoplasia expresaba positividad inmunohistoquímica para vimentina, CD68 variable según los casos, y negatividad para otros marcadores de estirpe mesenquimal (muscular, neural o adiposa).

Debido a su morfología, su inmunofenotipo y a su comportamiento tras la cirugía (escisión o amputación según los casos), con 6 recurrencias locales en el seguimiento de 27 de los pacientes y ninguna metástasis a distancia en la serie de Montgomery, 67% de recurrencias locales y 6% de metástasis a distancia, sin muertes asociadas en la serie de Meiss, y ausencia de recurrencias ni metástasis en el seguimiento a 7 años de la serie de Michal, fue considerada una neoplasia mesenquimal acral de bajo grado.

Posteriormente, se han descrito lesiones similares por distintos autores excepcionalmente en localizaciones distintas a la acral tales como cabeza (nasal 4, globo ocular 5,6, parótida 7) y cuello 8, por lo que se ha eliminado de su denominación el término “acral”, pasando a reconocerse actualmente por la OMS como Sarcoma Fibroblástico Mixoinflamatorio. 9



CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 53 años que acude a consulta de cirugía por la presencia de una masa subcutánea indolora de 2,5 cm aproximados y varios meses de evolución, localizada a nivel escapular izquierdo, próxima a hombro. Se realiza exéresis de la lesión y se remite para estudio anatomopatológico.

Macroscópicamente correspondía a una lesión nodular sólida, de 2,8 cm de dimensión máxima, localizada a nivel subcutáneo, de coloración pardo-amarillenta pálida, con áreas más blanquecinas y bordes mal definidos, que en algunas zonas alcanzaba el margen quirúrgico de resección [Imagen 1].

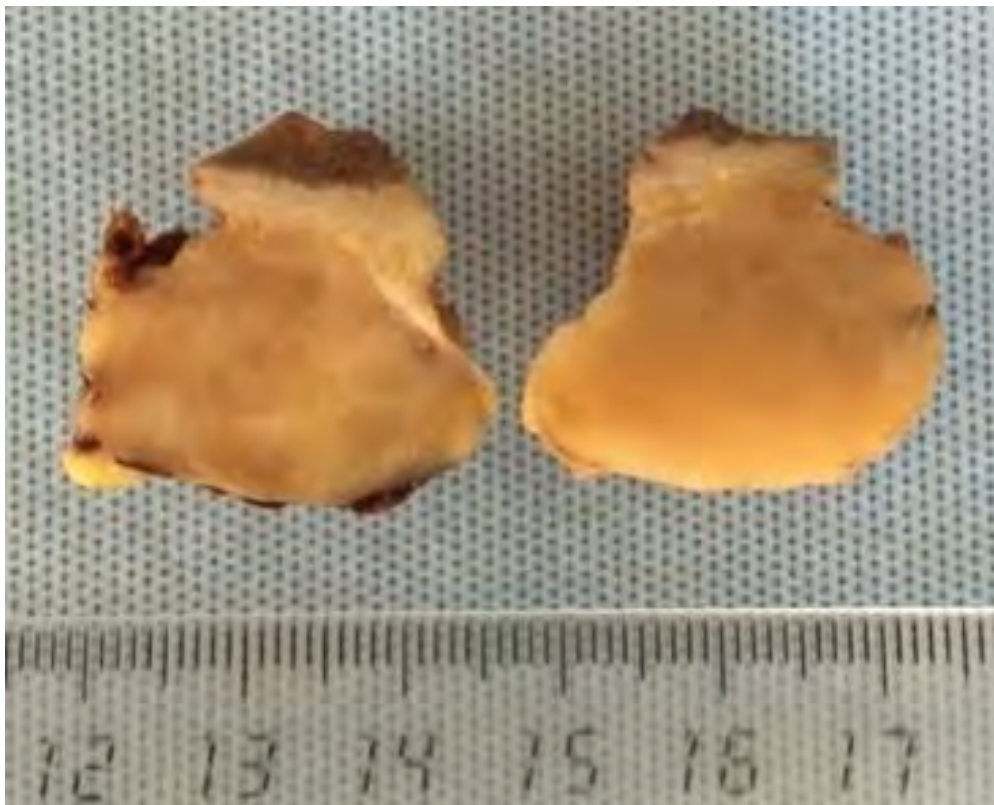


Imagen 1: Aspecto macroscópico de la lesión sólida nodular, mal delimitada, de coloración pardo-amarillenta pálida.



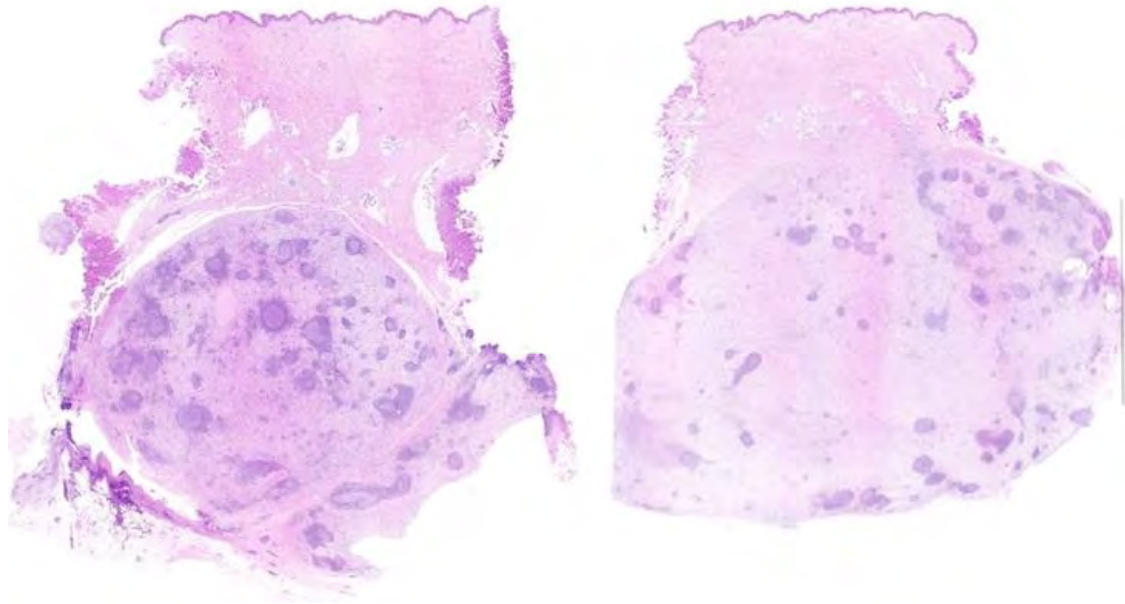


Imagen 2: Panorámica microscópica de 2 secciones de la lesión. Formación subcutánea sólida nodular, mal delimitada, con zonas de estroma laxo (derecha) y otras de estroma más denso con abundantes agregados linfoides centrofoliculares en su espesor (izquierda). (Tinción H&E).

La neoplasia estaba constituida por una celularidad fusiforme atípica, de citoplasma mal definido, con núcleos irregulares de tamaño variable y contorno irregular, algunos vesiculosos, con presencia de células grandes pleomórficas intercaladas, bi- y multinucleadas, con núcleos grandes bizarros y nucleolo prominente, algunas de ellas de aspecto Sternbergoide, con 7 mitosis por 10 CGA, algunas de ellas atípicas. Dichas células se encontraban en el seno de un estroma laxo, con degeneración vacuolar, zonas mixoides y

algunas bandas hialinas organizadas concéntricamente alrededor de vasos, destacando la presencia de una abundante celularidad inflamatoria mixta, con numerosos agregados linfoides centrofoliculares, así como de linfocitos dispersos, células plasmáticas, histiocitos, mastocitos y aislados eosinófilos [Imágenes 3, 4, 5 y 6]. No se observaron áreas de necrosis ni hemorragia, y sí algunos depósitos focales de hemosiderina y alguna fibra nerviosa atrapada en su espesor. No se observó invasión linfovascular.



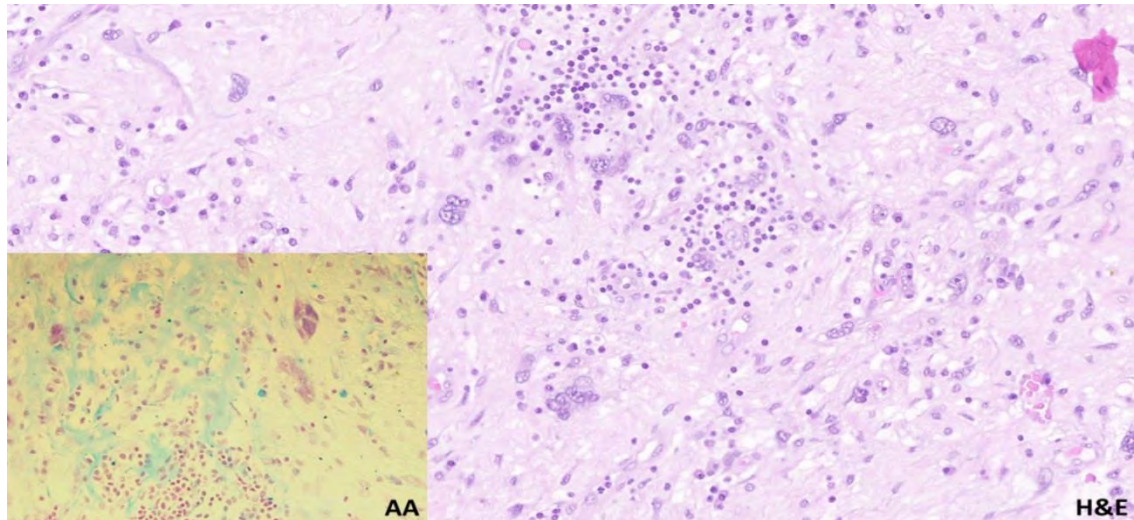


Imagen 3: Detalle de celularidad fusiforme atípica, con células grandes pleomórficas bi- y multinucleadas, infiltrado inflamatorio mixto, estroma laxo con degeneración vacuolar y áreas mixoides (demostradas con tinción azul alcian. Recuadro izquierdo). (Tinción H&E).

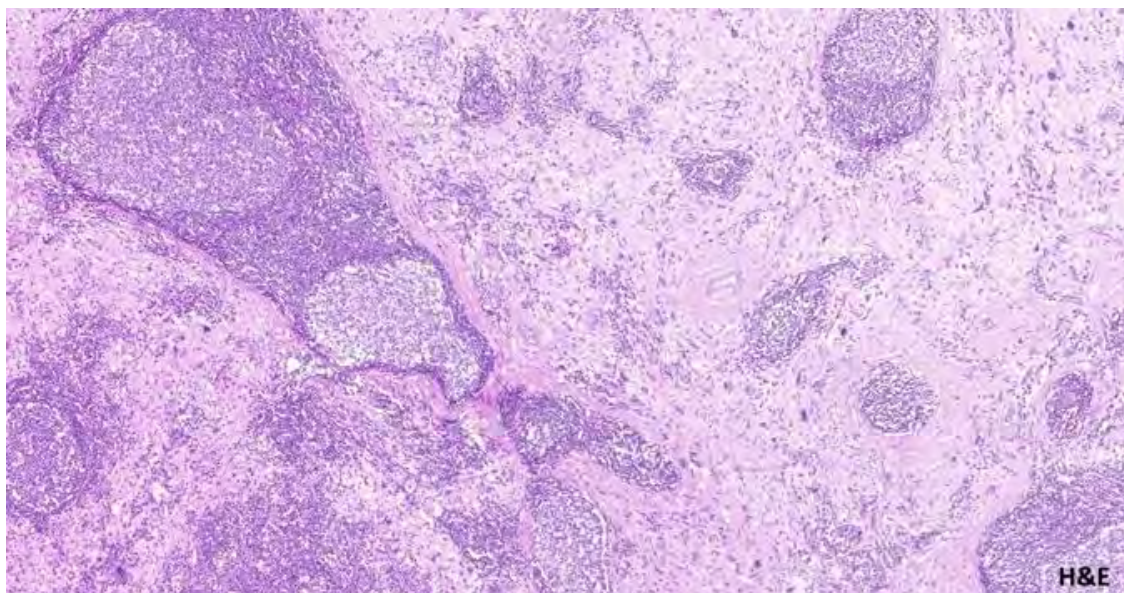


Imagen 4: Abundante población inflamatoria mixta, con formación de agregados linfoides centrofoliculares y hialinización estromal concéntrica alrededor de algunas estructuras vasculares. (Tinción H&E).



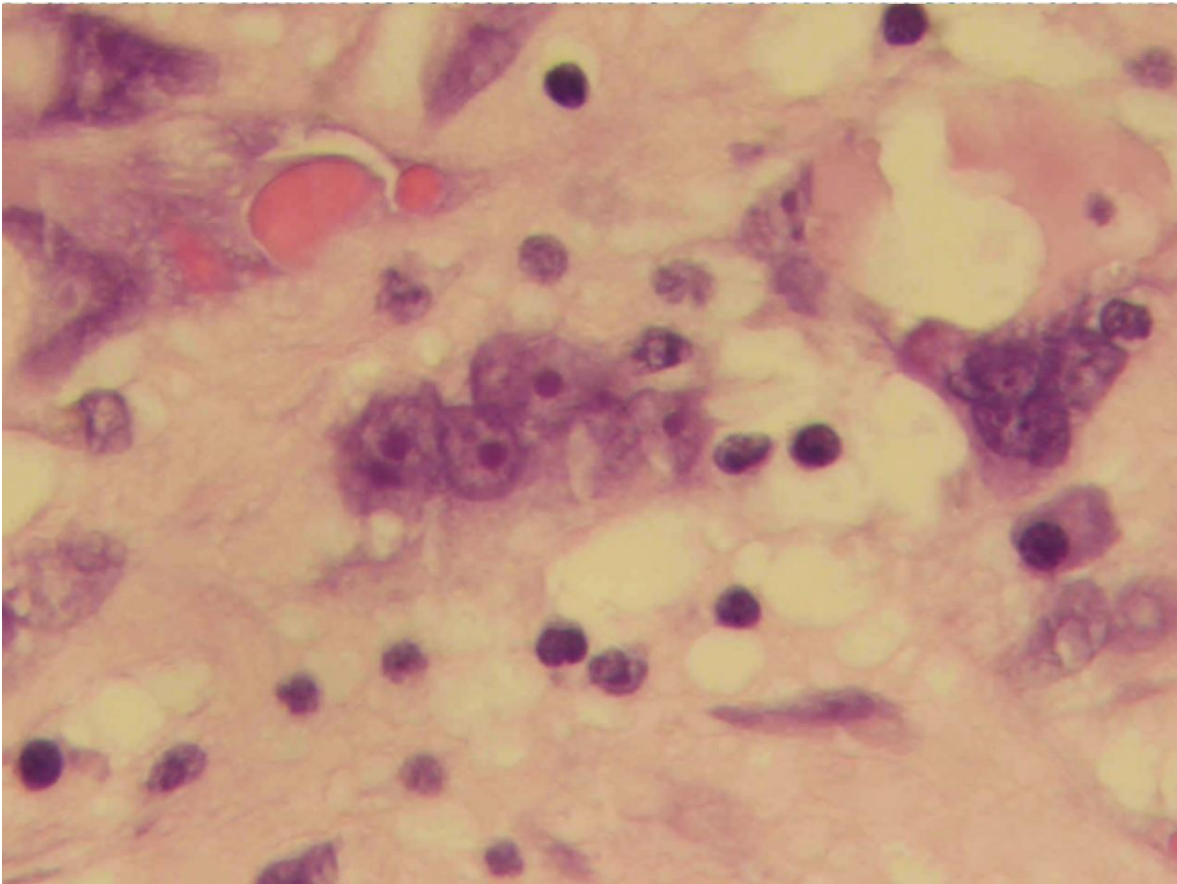


Imagen 5: Detalle de células grandes bizarras multinucleadas, con núcleos grandes irregulares y nucleolos prominentes, de aspecto sternbergóide (central) o virocítico (derecha). (H&E).



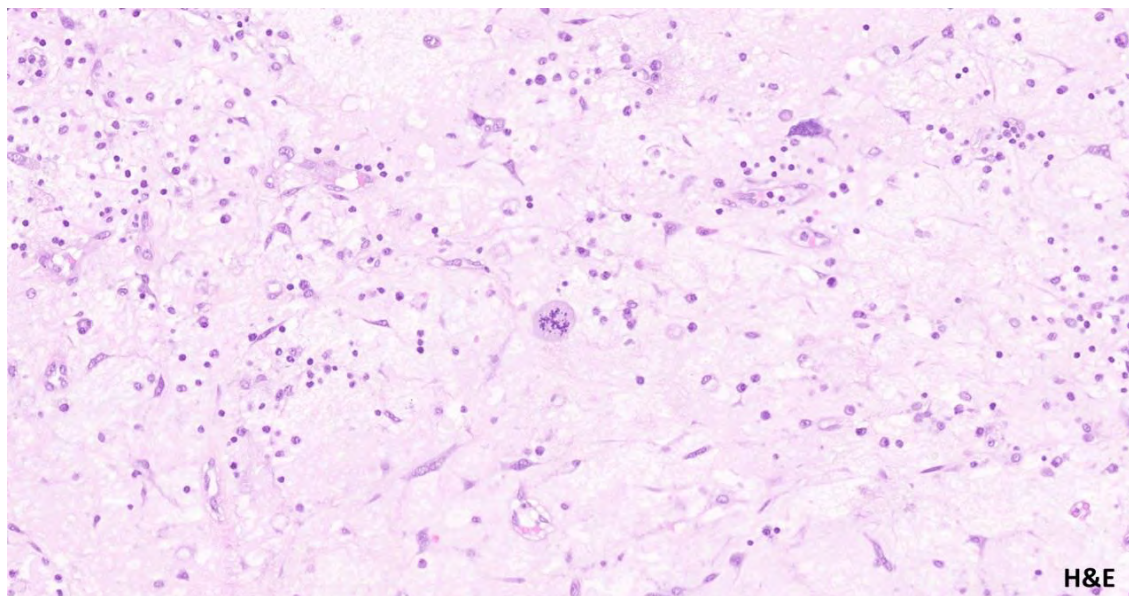


Imagen 6: Estroma laxo, células fusocelulares atípicas, algunas de morfología estrellada y aspecto neural, infiltrado inflamatorio mixto y presencia de mitosis atípica tripolar (centro).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la neoplasia expresaba positividad fuerte y difusa para Vimentina, CD10 y CD99, positividad focal para CD68 y CD31 (sin expresión en las células gigantes multinucleadas Sternberg-like). No se observó expresión de marcadores de diferenciación epitelial (CKAE1/AE3), tampoco de diferenciación melánica (Melan A, HMB45, S100), muscular (Actina 1A4, Actina HHF35, Desmina), neural (S100, Proteína Ácida Glial Fibrilar), vascular (CD34), liposarcomatosa (MDM2) o linfoide (CD45, CD30, CD56).

Ante dichos hallazgos microscópicos, aunque la localización anatómica en dorso-escapular sea inusual, se diagnostica la lesión como sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, con márgenes focalmente afectos.

La paciente fue reintervenida a los dos meses para ampliación de márgenes, en los cuales no se observó neoplasia residual.

Debido a su escasa frecuencia y a la localización anatómica excepcional de este caso, se remite bloque en parafina del tumor a centro de referencia externo, que confirma el diagnóstico inicial. Además, debido a que se han descrito algunos casos con alteraciones citogenéticas, se realiza estudio molecular NGS (panel Oncomine Childhood Cancer Research Assay), en el que no se encontraron variaciones. Actualmente, tras 17 meses desde su diagnóstico, la paciente no muestra evidencias de recidiva local ni enfermedad metastásica a distancia en las pruebas de imagen.



DISCUSIÓN

El SFMI es una neoplasia de bajo grado de malignidad, extremadamente rara, que puede presentarse a cualquier edad, sin distinción de sexos 1, mostrando mayor incidencia entre la cuarta y quinta décadas de vida. 10

Aunque la mayoría de los casos no plantea problemas diagnósticos debido a su frecuente localización acral y su histología característica, una localización atípica como la de este caso, o la variable proporción de sus distintos componentes, puede crear problemas en su diagnóstico diferencial.

Es aquí cuando la inmunohistoquímica puede ser de gran utilidad. Por un lado, la presencia de células con alteraciones nucleares que simulen una infección viral y la celularidad inflamatoria mixta, hacen necesario descartar que se trate de un proceso inflamatorio o infeccioso. Las tinciones de VHS, VEB, CMV y excluir la presencia de otros microorganismos, pueden ser de ayuda.

En los casos que planteen diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin (por la presencia de células grandes atípicas de aspecto “*Reed-Sternberg like*”, linfocitos y eosinófilos), la negatividad de las células tumorales para CD15, CD30 y CD45 facilitarán abandonar este diagnóstico. Existen casos en los que el componente mixoide puede hacer pensar en un liposarcoma mixoide (que expresaría MDM2), sarcoma fibromixoide de bajo grado o mixofibrosarcoma; otros, pueden simular un sarcoma epitelioides que por la ubicación acral y el componente epitelioides (la negatividad para citoqueratinas y la ausencia de necrosis) permiten descartarlo.

Lo mismo ocurriría con tumores de estirpe fibrohistiocitaria, muscular o neural (empleando los respectivos marcadores tales como CD68,

CD34, actina, desmina, S100, entre otros, según sea el caso, para su correcta filiación).

Aunque se considera una neoplasia de bajo grado de malignidad, existe una alta tasa de recurrencia, sobre todo en casos de escisión quirúrgica incompleta. Dichos márgenes quirúrgicos afectos son el único parámetro clínicopatológico de los analizados en el estudio de Laskin et al. 10 que ha demostrado correlación estadística con la probabilidad de recurrencia local (67% vs. 47%). Otros parámetros examinados, como el tamaño tumoral, tipo de estroma predominante, necrosis, hiper celularidad, vascularización sarcoma-like, elevada actividad mitótica o presencia de mitosis atípicas, no han demostrado ser predictores de la evolución de la enfermedad.

En cuanto a las metástasis a distancia, son poco frecuentes (<1%), suelen aparecer tras recurrencia local 9, principalmente a ganglios linfáticos 11, y excepcionalmente a hígado o pulmón 12,13, describiéndose algún caso muy extraordinario de muerte atribuida a la enfermedad. 13

Por último, destacar que, aunque no son relevantes para establecer el diagnóstico, distintos estudios citogenéticos han detectado casos de SFMI con diferentes anomalías moleculares, como la traslocación recíproca t(1; 10) (p22; q24) y pérdida de cromosomas 3 y 13, la formación de cromosomas en anillo procedentes de la amplificación del material del cromosoma 3, reordenamientos TGFBR3 y MGEA5, amplificación de VGLL3 en el cromosoma 3p12 y alteraciones de BRAF. 14,15,16,17,18

Algunas de dichas alteraciones se han observado también en el Tumor Hemosiderótico Fibrolipomatoso (HFLT) sugiriendo, algunos autores, una relación patogénica común o que se



trate de una misma lesión en distintos grados de evolución, y describiéndose, también, entidades híbridas entre ambos. 19,20,21,22,23 Sin embargo, esta teoría es controvertida actualmente pues los reordenamientos recurrentes detectados en el gen BRAF en el SFMI no se han detectado en el HTFLT, decantándose más por la teoría de que ambos son dos entidades distintas y que los casos descritos como híbridos serían en realidad una transformación sarcomatosa de HFLT. 2

COMO CITAR:

Martínez Pérez, M., Godoy Alba, C., Navarro Fos, S., & Martínez Díaz, F. Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio escapular, una localización atípica. *Archivos De Patología*, 4(1).
<https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20840>



BIBLIOGRAFÍA

1. Montgomery EA, Devaney KO, Giordano TJ, Weiss SW (1998) Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with virocyte or Reed-Sternberg-like cells: a distinctive lesion with features simulating inflammatory conditions, Hodgkin s disease, and various sarcomas. *Mod Pathol* 11:384–391.
2. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG (1998) Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a low-grade tumor of the hands and feet. *Am J Surg Pathol* 22:911–924.
3. Michal M. Inflammatory myxoid tumor of the soft parts with bizarre giant cells. *Pathol Res Pract* 1998; 194 (8): 529.
4. Numminen J, Bizaki A, Kujansivu J, Huovinen S, Rautiainen M. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma of the nose: first reported case at an unusual location (nasal dorsum), with a review of the literature. *Ear Nose Throat J.* (2016) 3:E32–5.
5. Auw-Haedrich C, Mentzel T, Reinhard T. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma of the iris. *Pathology.* (2017) 7:794–5.
6. Jain E, Kini L, Alaggio R, Ranganathan S. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma of eyeball in an infant: a rare presentation. *Int J Surg Pathol.* (2020) 3:306–9.
7. Wei C, Yang X, Guo P, Chen X, Li C, Chen J, et al. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma of the parotid gland: First case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9.
8. McFarlane R, Meyers AD, Golitz L. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma of the neck. *J Cutan Pathol.* 2005 May;32(5):375-8.
9. BlueBooksOnlineWho.int. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/64/244>.
10. Laskin WB, Fetsch JF, Miettinen M. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a clinicopathologic analysis of 104 cases, with emphasis on predictors of outcome. *Am J Surg Pathol.* 2014 Jan; 38(1):1-12.
11. Sakaki M, Hirokawa M, Wakatsuki S, Sano T, Endo K, Fujii Y et al (2003) Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch* 442:25–30.
12. Kurmar S, Lefkowitz RA, Neto AD (2017). Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: clinical, imaging, management and outcome in 29 patients.
13. Hassanein, A.M., Atkinson, S.P., Al-Quran, S.Z., Jain, S.M. and Reith, J.D. (2008), Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcomas: are they all low-grade neoplasms?. *Journal of Cutaneous Pathology*, 35: 186-191.



14. Lambert I, Debiec-Rychter M, Guelinckx P, Hagemeyer A, Sciot R (2001) Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with unique clonal chromosomal changes. *Virchows Arch* 438:509–512.
15. Ieremia E, Thway K. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: morphologic and genetic updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Oct;138(10):1406-11.
16. Mansoor A, Fidda N, Himoe E, Payne M, Lawce H, Magenis RE (2004) Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with complex supernumerary ring chromosomes composed of chromosome 3 segments. *Cancer Genet Cytogenet* 152:61–65.
17. Suster D, Michal M, Huang H, Ronen S, Springborn S, Debiec-Rychter M, Billings SD, Goldblum JR, Rubin BP, Michal M, Suster S, Mackinnon AC. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: an immunohistochemical and molecular genetic study of 73 cases. *Mod Pathol*. 2020 Dec;33(12):2520-2533.
18. Arbajian E, Hofvander J, Magnusson L, Mertens F. Deep sequencing of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020 May;59(5):309-317.
19. Boland JM, Folpe AL. Hemosiderotic Fibrolipomatous Tumor, Pleomorphic Hyalinizing Angiectatic Tumor, and Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: Related or Not? *Adv Anat Pathol*. 2017 Sep;24(5):268-277.
20. Elco CP, Mariño-Enríquez A, Abraham JA, Dal Cin P, Hornick JL. Hybrid myxoinflammatory fibroblastic sarcoma/hemosiderotic fibrolipomatous tumor: report of a case providing further evidence for a pathogenetic link. *Am J Surg Pathol*. 2010 Nov;34(11):1723-7.
21. Zreik RT, Carter JM, Sukov WR, Ahrens WA, Fritchie KJ, Montgomery EA, Weiss SW, Folpe AL. TGFBR3 and MGEA5 rearrangements are much more common in hybrid hemosiderotic fibrolipomatous tumor-myxoinflammatory fibroblastic sarcomas than in classical myxoinflammatory fibroblastic sarcomas: a morphological and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol*. 2016 Jul;53:14-24.
22. Liu H, Sukov WR, Ro JY. The t(1;10)(p22;q24) TGFBR3/MGEA5 translocation in pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor, myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, and hemosiderotic fibrolipomatous tumor. *Arch Pathol Lab Med*. (2019) 2:212–21.
23. Antonescu CR, Zhang L, Nielsen GP, Rosenberg AE, Dal Cin P, Fletcher CD. Consistent t(1;10) with rearrangements of TGFBR3 and MGEA5 in both myxoinflammatory fibroblastic sarcoma and hemosiderotic fibrolipomatous tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Oct;50(10):757-64.
24. Kao YC, Ranucci V, Zhang L, Sung YS, Athanasian EA, Swanson D, Dickson BC, Antonescu CR. Recurrent BRAF Gene Rearrangements in Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcomas, but Not Hemosiderotic Fibrolipomatous Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2017 Nov;41(11):1456-1465.



LEPRA, UNA GRAN DESCONOCIDA EN NUESTRO MEDIO. LEPROSY, A GREAT UNKNOWN IN OUR SURROUNDINGS

David Sánchez Gutiérrez¹, María Inmaculada de la Hera Matute², Ana Ortiz González¹, Estela Aguilar Navarro¹ y Claudia Alejandra Capozzi¹.

¹ Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

² Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Los Arcos del Mar Menor, Murcia (España).

Autor para correspondencia: David Sánchez Gutiérrez. Email: sanchezgutierrezdavid@gmail.com.

Recibido: 12 de Julio, 2023 **Aceptado:** 3 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20842>

RESUMEN

La lepra es un problema importante de salud mundial que, aunque es extremadamente rara en Europa, está sufriendo un incremento en su diagnóstico de hasta el 10% de los casos totales en el mundo y duplicados en España con 10 nuevos casos por año. Clínicamente produce lesiones hipopigmentadas o rojizas que típicamente presentan una pérdida de sensibilidad. Los hallazgos histopatológicos pueden ser variables y se han descrito las variantes lepromatosa, borderline y tuberculoide. No siempre la biopsia mostrará una imagen histopatológica definitiva o compatible por lo que la sospecha clínica diagnóstica es, en definitivas, la mejor herramienta. Para su confirmación se puede realizar la determinación de DNA de *Mycobacterium leprae* sobre material parafinado o muestras conservadas en alcohol.

ABSTRACT

Leprosy is an important global health problem that, although it is extremely rare in Europe, is suffering an increase in its diagnosis of up to 10% of the total cases in the world and doubled in Spain with 10 new cases per year. Clinically it produces hypopigmented or reddish lesions that typically present a loss of sensation. Histopathological findings can be variable and lepromatous, borderline, and tuberculoid variants have been described. The biopsy will not always show a definitive or compatible histopathological image, so diagnostic clinical suspicion is, ultimately, the best tool. For its confirmation, the determination of *Mycobacterium leprae* DNA can be carried out on paraffined material or samples preserved in alcohol.

Keywords: leprosy, diagnosis, neuropathy, histopathological findings, DNA determination.

Palabras clave: lepra, diagnóstico, neuropatía, hallazgos histopatológicos, determinación de ADN.



INTRODUCCIÓN

La lepra es un problema importante de salud mundial. Contrario al folclore popular, la lepra no es altamente contagiosa y dispone de un tratamiento muy eficaz.^{1,2} El diagnóstico y el tratamiento temprano son necesarios para minimizar la probabilidad de discapacidad en los ojos, manos y pies debido a la neuropatía pues a menudo no son reversibles y pueden requerir atención de por vida.

Aunque se puede leer en libros de texto que la lepra es extremadamente rara en Europa³, la OMS declara en el año 2022 un incremento en su diagnóstico de hasta el 10% de los casos totales en el mundo, y se duplican en España con 10 nuevos casos por año.

El diagnóstico de la lepra se basa en la presencia de al menos uno de los tres signos cardinales⁴:

- pérdida definitiva de sensibilidad en una piel pálida (hipopigmentada) o rojiza parcheada,
- nervio periférico engrosado o agrandado con pérdida de sensibilidad y/o debilidad de los músculos inervados por este,
- presencia de bacilos acidorresistentes en un frotis o en biopsia cutánea. Las técnicas de PCR de exudado nasal o de borde periférico a la lesión cutánea suponen una mayor precisión diagnóstica, sobre todo en casos complejos como la lepra temprana o paucibacilar.

Hay trabajos que muestran una sensibilidad de hasta el 97% cuando los tres signos son positivos.

Cuando se cuantifican las lesiones anestésicas hipopigmentadas en pacientes multibacilares, el 30% de los casos puede ser subdiagnosticado en comparación con los pacientes paucibacilares en los cuales hasta el 90% de los casos son diagnosticados al observar las mismas.^{5,6}

Actualmente, resulta de gran ayuda la determinación de DNA en biopsias cutáneas mediante PCR, aunque se debe tener presente que⁷:

- el rendimiento de los protocolos y metodologías de PCR en cuanto a la detección de *Mycobacterium leprae* se ha llevado a cabo solamente comparando varias dianas genéticas, reproduciendo varios protocolos estandarizados en grupos pequeños de pacientes,
- no se dispone de protocolos estandarizados para unificar resultados, ni en el tipo de muestra y extracción de ácidos nucleicos, ni en la metodología y dianas para PCR, que permitan su comparación y reproducibilidad entre países, excepto para el análisis de resistencias,
- las muestras en formalina o parafinadas son poco adecuadas y pueden bajar considerablemente la sensibilidad de la PCR, siendo preferible el estudio sobre muestras conservadas en alcohol, no parafinadas.



CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 54 años, agricultor de Marruecos, con antecedentes patológicos de:

– Carcinoma folicular de tiroides en 2018, en tratamiento sustitutivo.

– Clínica larvada, de aproximadamente 10 años de evolución, de:

Polineuropatía crónica sensitivo motora moderada-severa en guante y calcetín de causa incierta, que causa quemaduras térmicas y erosiones ante mínimos traumatismos, con dos episodios de amputaciones quirúrgicas por osteomielitis (figura 1).



Figura 1.- Mano en garra con dos amputaciones de dedos.



Poliartritis seronegativa, con afectación importante de falanges distales de manos que causa resorción ósea y dos episodios de amputación y lesiones ungueales crónicas.

Lesiones cutáneas hipopigmentadas tipo mancha/placa hipoestésicas, distribuidas en occipital, tórax, espalda lumbar y manos y pies, persistentes, pero de curso fluctuante (figura 2).



Figura 2.- Lesiones cutáneas hipopigmentadas tipo mancha/placa hipoestésicas.



Se realiza estudio histopatológico de una lesión cutánea, que muestra piel con ortoqueratosis, atrofia de la epidermis, ausencia de la red de crestas y presencia en la dermis papilar de una respuesta inflamatoria crónica granulomatosa, con presencia de granulomas no necrotizantes de pequeño tamaño, constituidos por histiocitos

epitelioides y células gigantes multinucleadas, que se acompañan en menor cuantía de linfocitos.

Los granulomas se disponen alrededor de los anejos y en especial alrededor de nervios periféricos y músculos piloerectores, a los que destruyen (Figura 3).

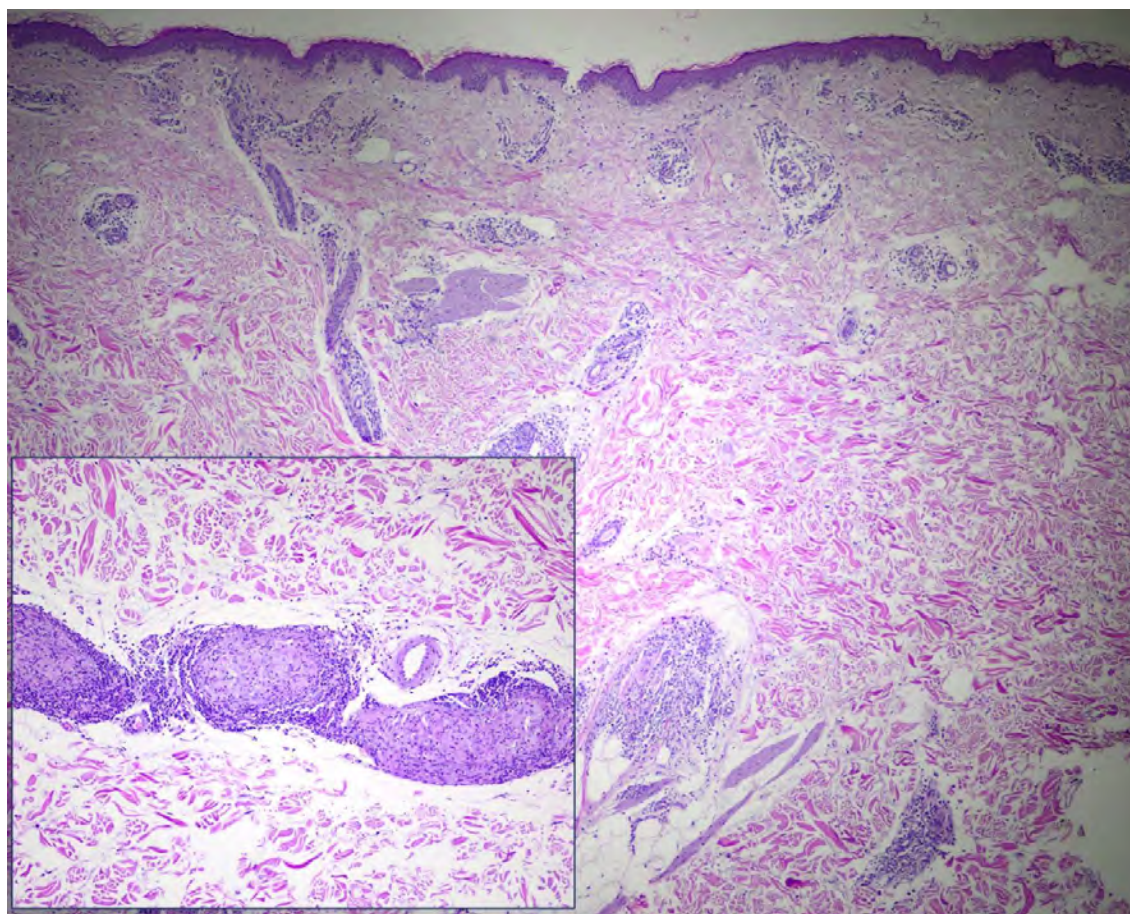


Figura 3.- Panorámica de la lesión con hematoxilina-eosina. Insert: granulomas perineurales.



Con técnicas inmunohistoquímicas utilizando proteína S100, se observan nervios periféricos, parcialmente destruidos (Figura 4).

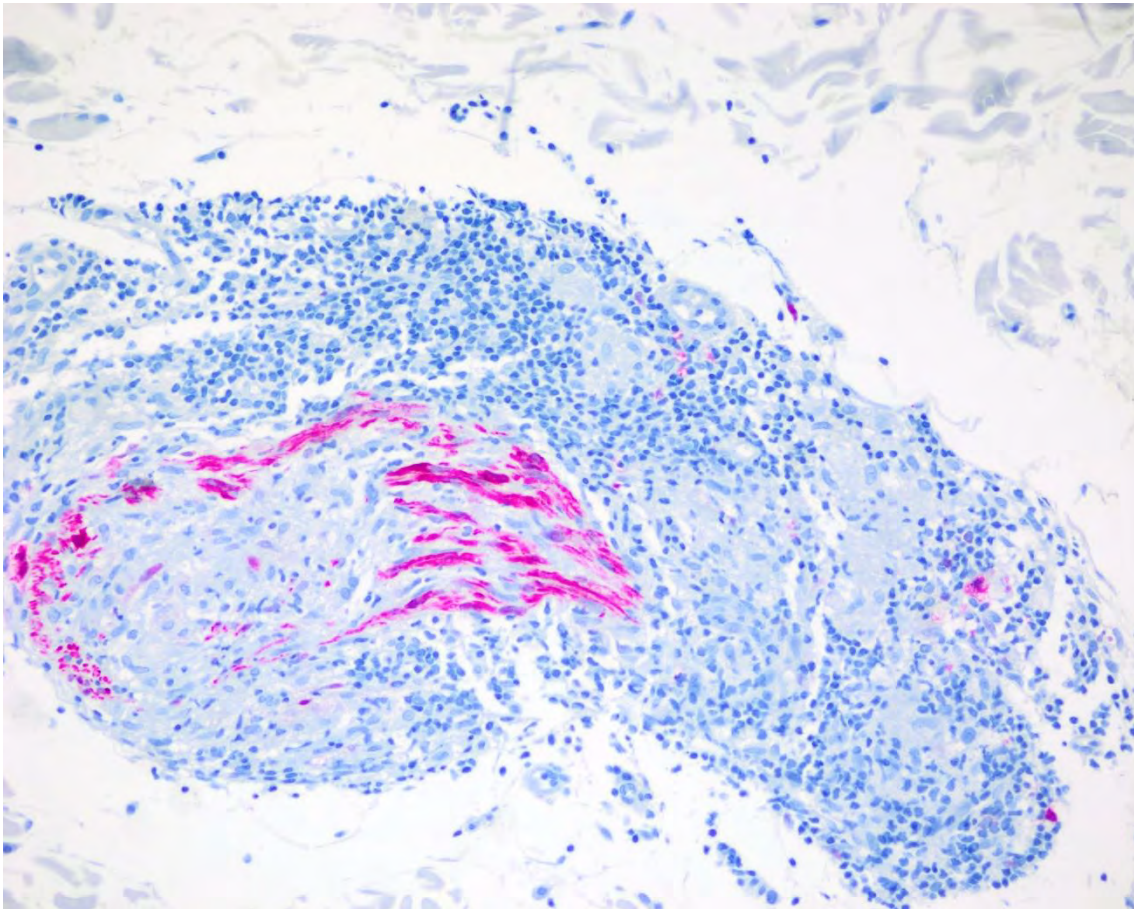


Figura 4.- Granulomas perineurales con técnica inmunohistoquímica utilizando como anticuerpo proteína S100 que evidencia los nervios periféricos.



Con técnica de FITE (técnica que tiñe bacilos ácido alcohol resistentes, que consiste en una modificación de la tinción de Ziehl-Neelsen, de utilidad en la identificación de *Mycobacterium*

leprae), se observan bacilos ácido alcohol resistentes, en los nervios periféricos y músculos piloerectores. (Figura 5).

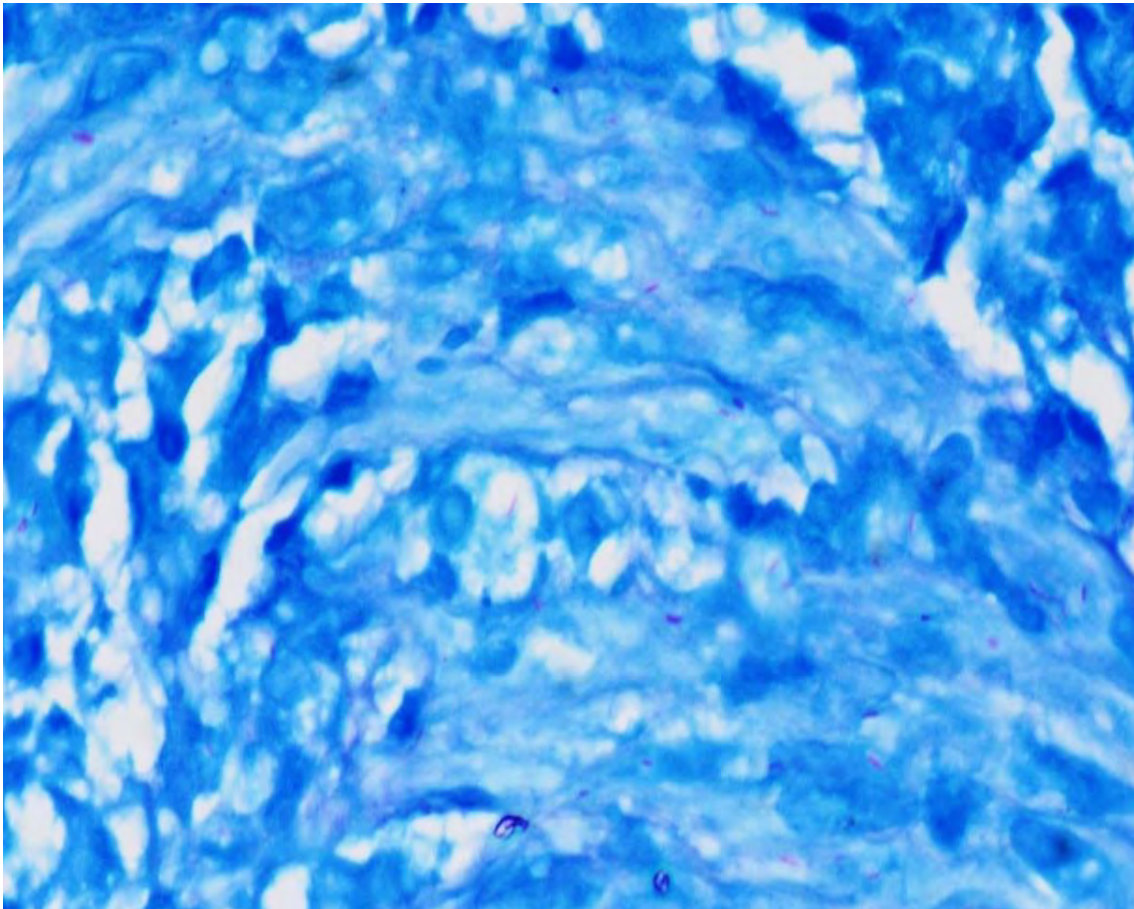


Figura 5.- Presencia de bacilos ácido alcohol resistente con técnica de FITE.



El diagnóstico histopatológico de dermatitis granulomatosa perianexial no necrotizante, con morfología de lepra tuberculoide, se confirma con la detección de dos réplicas de ADN de *M. leprae* mediante PCR a tiempo real, que se realiza en la Fundación Fontilles (Alicante).

El paciente inicia tratamiento con triple terapia de la OMS (dapsona, rifampicina y clofazimina), encontrándose estable en este momento, y por ahora, sin haber sufrido ninguna leproreacción.

CONCLUSIONES

La lepra muestra una incidencia baja, pero no erradicada, que se manifiesta característicamente como máculas hipoestésicas.

No siempre la biopsia mostrará una imagen histopatológica definitiva o compatible, por lo que la sospecha clínica diagnóstica es en definitiva la mejor herramienta.

La histopatología de la lepra es variable, habiéndose descrito formas histopatológicas frecuentes como: lepra tuberculoide con histiocitos epitelioides que rodean pequeños nervios cutáneos; lepra lepromatosa con macrófagos dispuestos en masas mal delimitadas en la dermis; o lepra borderline con fibrosis perineural de patrón lamelar, entre otros.

Hay que tener presente que tanto la baciloscopia, como la PCR de cepillado nasal de la lesión y de muestras en formalina o parafinadas, pueden ser negativas aun en pacientes con lepra.

La lepra es una gran desconocida entre los patólogos españoles por lo poco habitual de su presentación; es por ello, que debemos apoyarnos en la sospecha clínica y conocer los

aspectos histopatológicos de la lesión para entender estos hallazgos.

COMO CITAR:

Sánchez Gutiérrez, D., de la Hera Matute, M. I., Ortiz González, A., Aguilar Navarro, E., & Alejandra Capozzi, C. Lepra, una gran desconocida en nuestro medio. *Archivos De Patología*, 4(1).

<https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20842>



REFERENCIAS

- 1.- An update on the diagnosis and treatment of leprosy. Moschella SL. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):417.
- 2.- The continuing challenges of leprosy. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. Clin Microbiol Rev. 2006;19(2):338.
- 3.- Singh P, Tufariello J, Wattam AR, Gillis TP, Jacobs WR. Genomic insights into the biology and evolution of leprosy bacilli. In Scollard DM, Gillis TP (Eds). International Textbook of Leprosy.
- 4.- Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. World Health Organization (WHO)
- 5.- Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. K. Eichelmann, S.E. González González, J.C. Salas-Alanis, J. Ocampo-Candiani. Actas dermo-Sifiliográficas. Academia de España de dermatología y venerología.
- 6.- S.L. Moschella. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. J Am Acad Dermatol, 51 (2004), pp. 417-426
- 7.- Manual de Leprología. Fundación Fontilles.



HISTIOCITOSIS CEFÁLICA BENIGNA. A PROPÓSITO DE UN CASO. BENIGN CEPHALIC HISTIOCYTOSIS: A CASE REPORT

Alejandro Castillo Botero¹, Fernando Alarcón Soldevilla¹, Celia Campoy Carreño¹, Lucía García Almazán¹, Marina Torrent García¹ y Ana Ortiz González²

1 Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

2 Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

Autor para correspondencia: Alejandro Castillo Botero. Email: acastillobotero@gmail.com

Recibido: 10 de Julio, 2023 **Aceptado:** 5 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20843>

RESUMEN

La histiocitosis cefálica benigna es una enfermedad rara perteneciente a las histiocitosis cutáneas y mucocutáneas. El reconocimiento de esta patología es importante para poder informar a la familia del carácter benigno y la naturaleza auto resolutive. Aunque no requiere tratamiento, es importante realizar seguimiento para evaluar la evolución de las lesiones cutáneas. Se presenta el caso de un paciente varón de 2 años con pápulas amarillo-anaranjadas, asintomáticas, en el rostro, sin sintomatología acompañante. Se realizó una biopsia con análisis histopatológico e inmunohistoquímico. Tras correlación clínico-patológica, se establece el diagnóstico de histiocitosis cefálica benigna. Durante el seguimiento se observó la estabilidad y el carácter involutivo de las lesiones.

ABSTRACT

Benign cephalic histiocytosis is a rare disease belonging to the cutaneous and mucocutaneous histiocytosis. It is important to recognize this disease to inform the family about its benign prognosis and self-resolving nature. Although no treatment is required, regular follow-up is important to evaluate the progression of the cutaneous lesions. We present the case of a 2-year-old male patient with asymptomatic yellow-orange papules on the face without any accompanying symptoms. A biopsy with histopathological and immunohistochemical analysis was performed, and upon clinical-pathological correlation, the diagnosis of Benign cephalic histiocytosis was established. During the follow-up, stability and involution of the lesions were observed.

Keywords: Benign cephalic histiocytosis, histiocytosis, cutaneous and mucocutaneous histiocytosis, non-Langerhans cell histiocytosis, Langerhans cells.

Palabras clave: histiocitosis cefálica benigna, histiocitosis, histiocitosis cutáneas y mucocutáneas, células de Langerhans.



INTRODUCCIÓN

La histiocitosis cefálica benigna (HCB) es una entidad que pertenece a la familia de las histiocitosis de células no de Langerhans (HCNL), según la división clásica, o al grupo C (Histiocitosis cutáneas y mucocutáneas) según la nueva clasificación de la *Histiocyte Society*. (1,2) Generalmente, se presenta clínicamente como pápulas asintomáticas pequeñas, de color amarillo-rojizo, amarillo-marrónáceo o amarillo-anaranjado (3,4,5), con distribución principalmente en cabeza y cuello de recién nacidos y niños pequeños. (1,6) Histológicamente se caracteriza por presentar infiltrado histiocitario bien delimitado en la dermis reticular superficial y media. Su evolución es hacia la autocuración al ser una erupción que

involuciona espontáneamente en la mayoría de los casos por lo que no precisa tratamiento. Es una patología poco frecuente en la población no caucásica. (7)

CASO CLÍNICO

Varón de 2 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. Es valorado en nuestro servicio por presentar múltiples pápulas asintomáticas de color amarillo-anaranjado, algunas aplanadas (especialmente en los tercios faciales superior e inferior), que se iniciaron en regiones infraorbitarias, aumentando en número en los últimos 6 meses hasta abarcar ambas mejillas, regiones preauriculares y frente, sin compromiso de nariz y mentón (Figura 1).



Figura 1. Pápulas asintomáticas pequeñas, de color amarillo-anaranjado, distribuidas por la cara, respetando la nariz y mentón. Imágenes del paciente al momento del diagnóstico.



Tampoco se evidenció compromiso de otras localizaciones ni de mucosas. Tanto el desarrollo físico como el psicológico, normales. Se procedió a tomar una biopsia incisional de una lesión de localización subpalpebral derecha, con la sospecha de histiocitosis de células no de Langerhans, histiocitosis cefálica benigna, xantogranuloma juvenil o mastocitosis.

El estudio histopatológico mostró la dermis ocupada por células de hábito histiocitoide,

dispuestas de forma difusa sin patrón arquitectural definido, con escasa vacuolización, sin atipias, entre las que se identificaron aisladas células multinucleadas. El inmunofenotipo de estas células se correspondió con el de células dendríticas dérmicas que expresan CD68, lisozima y factor XIIIa, y son negativas para S100, CD1a y Langerina (Figura 2). Tras correlación con la clínica se estableció el diagnóstico de histiocitosis cefálica benigna.

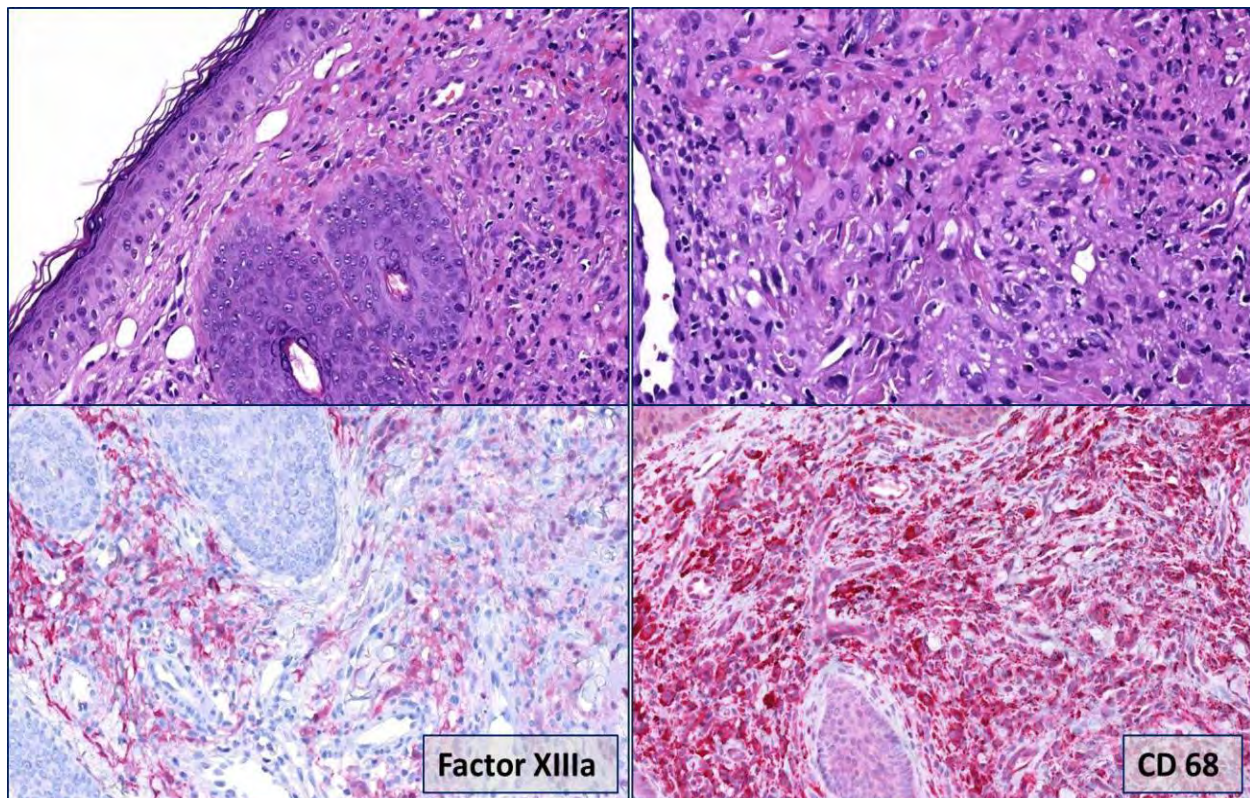


Figura 2. Proliferación difusa de histiocitos, que expresan CD 68 y Factor XIIIa, con presencia de aisladas células multinucleadas.



En la revisión de las lesiones transcurridos 2.5 meses, se observó la persistencia de la mayoría de estas, sin aparición de nuevas, pero con una

aparición más aplanada y despigmentada que en el momento del diagnóstico (Figura 3).



Figura 3. Aspecto clínico de la revisión a los 2.5 meses.



DISCUSIÓN

La histiocitosis cefálica benigna es una enfermedad poco frecuente e infradiagnosticada (5), con poco más de 70 casos en la literatura (3), que fue descrita por primera vez por Gianotti et al en 1971. (8) Su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, el estudio histopatológico y el inmunofenotipo. Prevalce en varones (3), con una edad media al diagnóstico de 7 meses. El 50% de los casos se manifiesta antes de los 6 meses de edad (1,3), pudiendo aparecer hasta los 3 años. Suelen localizarse en la mitad superior del cuerpo, siendo la cara su principal lugar de afectación, aunque existen casos localizados en tronco, miembros superiores y glúteos. (1,6)

Dentro del diagnóstico diferencial clínico, es importante considerar algunas de las histiocitosis cutáneas:

- El xantogranuloma juvenil: se caracteriza por la presencia de pápulo-nódulos que se diseminan ampliamente, pudiendo asociarse a afectación orgánica. Presenta inmunofenotipo S100-, CD1a- y CD68+.

- Histiocitoma eruptivo generalizado: se manifiesta con brotes recurrentes de cientos de pápulas en el tronco y la parte proximal de las extremidades. Puede afectar mucosas y es más común en adultos.

-Urticaria pigmentosa: clínicamente se caracteriza por presentar signo de Darier positivo. Histológicamente podemos observar la proliferación de mastocitos en la dermis. (3,9)

- Verrugas planas: clínicamente se identifican como pápulas poligonales de tamaño variable, discretamente elevadas, de superficie lisa y de color de la piel, aunque pueden tornarse ligeramente amarillentas, presentando en ocasiones un trayecto lineal (por ejemplo, sobre un arañazo, debido al fenómeno de Köebner); se distinguen histológicamente por identificarse un

halo perinuclear entre los queratinocitos epidérmicos superficiales. (1,4)

El paciente que presentamos cumple con los cuatro criterios diagnósticos descritos por Gianotti et al (8):

- 1.- inicio de la enfermedad dentro de los primeros 3 años de vida,
- 2.- localización de lesiones cutáneas en cara sin compromiso de manos, pies, mucosas ni órganos internos,
- 3.- carácter involutivo espontáneo
- 4.- estudio anatomopatológico que muestra infiltración monomórfica de histiocitos que no expresan S100, CD1a ni Lagerina, aunque sí CD68+, lisozima y Factor XIIIa.

Existen dos casos publicados de HCB S100+. (10)

Al tratarse de una enfermedad de curso indolente, adoptar una conducta expectante sería una buena opción, vigilando en consulta su evolución lenta y satisfactoria hacia la curación.

COMO CITAR:

Castillo Botero, A., Alarcón Soldevilla, F., Campoy Carreño, C., García Almazán, L., Torrent García, M., & Ortiz González, A. Histiocitosis cefálica benigna. a propósito de un caso. *Archivos De Patología*, 4(1).
<https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20843>



BIBLIOGRAFÍA

1. Fraitag S, Emile JF. Cutaneous histiocytoses in children. *Histopathology* [Internet]. 2021 Dec 27;80(1):196–215. Available from: <https://doi.org/10.1111/his.14569>
2. Emile JF, Abba O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* [Internet]. 2016 Jun 2;127(22):2672–81. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
3. De Avó HS, Yarak S, Enokihara MMSES, Michalany NS, Ogawa MM. Benign cephalic histiocytosis: a case report of unusual presentation with initial appearance of extrafacial lesions. *International Journal of Dermatology* [Internet]. 2020 Jul 24;59(9):1132–3. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.15058>
4. Bertino L, Pluchino F, Papaianni V, Borgia F, Lentini M, Vaccaro M. Benign cephalic histiocytosis with extra-facial manifestations. *Journal of Paediatrics and Child Health* [Internet]. 2022 Aug 11;58(12):2293–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/jpc.16153>
5. Ekinci AP, Buyukbabani N, Baykal C. Novel Clinical Observations on Benign Cephalic Histiocytosis in a Large Series. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2017 May 3;34(4):392–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/pde.13153>
6. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Benign Cephalic Histiocytosis: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2013 Apr 3;31(5):547–50. Available from: <https://doi.org/10.1111/pde.12135>
7. Monir RL, Motaparathi K, Schoch JJ. Red-brown papules in a 13-month-old. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2023 Jan 1;40(1):201–3. Available from: <https://doi.org/10.1111/pde.15137>
8. Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singuli_ere histiocytose infantile _a cellules avec particules vermiformes intracytoplasmiques. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1971; 78: 232–233.
9. Jaworsky C, Bauer K. Benign cephalic histiocytosis (infantile papular self-healing histiocytosis of the head). *Dermatology Advisor* [Internet]. 2019 Mar 13; Available from: [https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/benign-cephalic-histiocytosis-infantile-papular-self-healing-histiocytosis-of-the-head/#:~:text=Benign%20cephalic%20histiocytosis%20\(BCH\)%20is,mucosal%2C%20acral%20or%20visceral%20involvement](https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/benign-cephalic-histiocytosis-infantile-papular-self-healing-histiocytosis-of-the-head/#:~:text=Benign%20cephalic%20histiocytosis%20(BCH)%20is,mucosal%2C%20acral%20or%20visceral%20involvement).
10. Mitsui Y, Ogawa K, Mashiba K, Fukumoto T, Asada H. Case of S100-positive benign cephalic histiocytosis involving monocyte/macrophage lineage marker expression. *Journal of Dermatology* [Internet]. 2018 May 15; Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14475>.



GALERÍA DE IMÁGENES
LESIONES CUTÁNEAS VULVARES
VULVAR SKIN LESIONS

Dra. Alejandra Isaac Montero¹ y Dra. Claudia Alejandra Capozzi Cárdenas¹

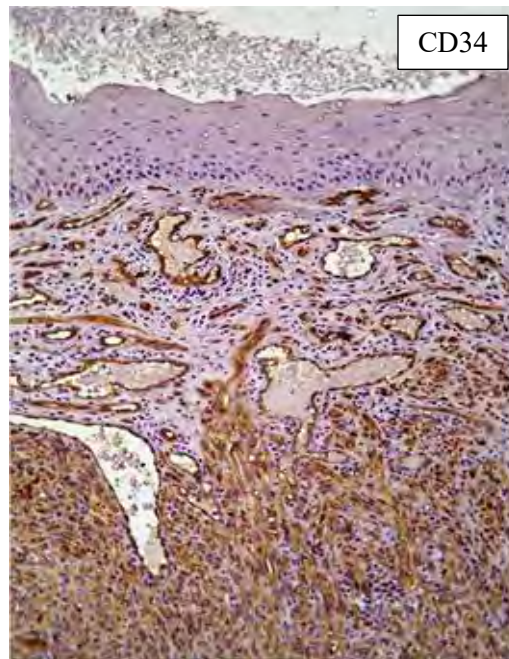
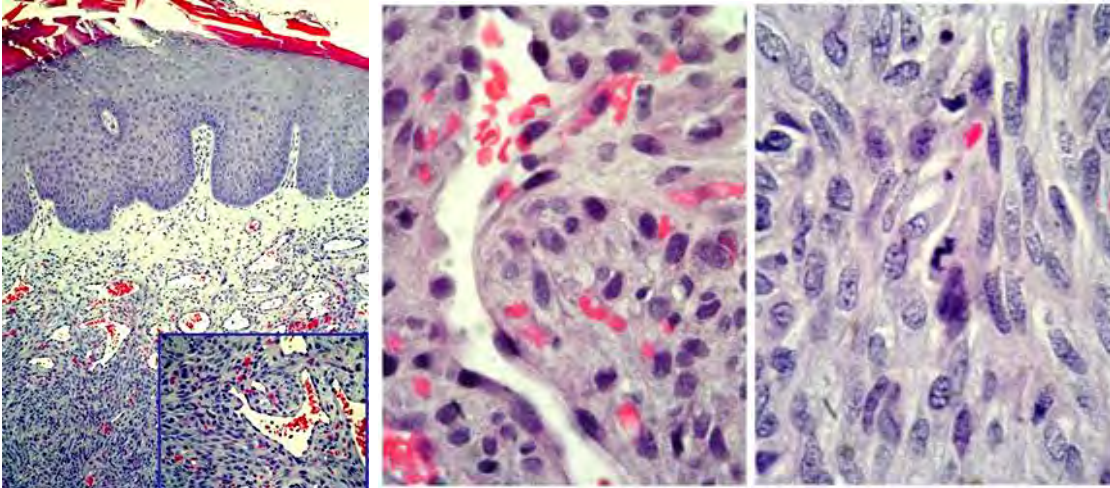
¹ Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Región de Murcia (España).

Recibido: 17 de Julio, 2023 **Aceptado:** 22 de Diciembre, 2023 **Publicado:** 19 de Enero, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20844>

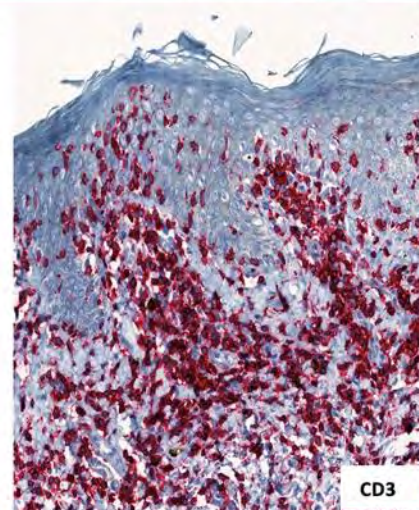
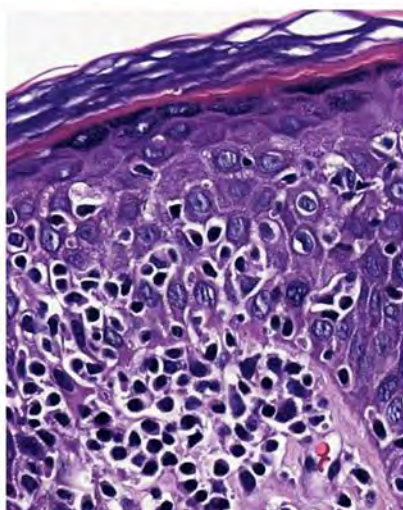
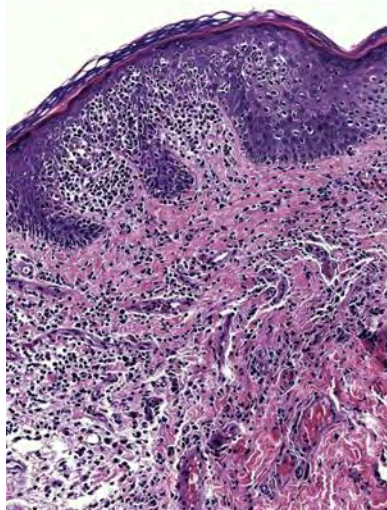
- 1. PACIENTE DE 48 AÑOS CON SIDA ESTADIO C3, MAL CONTROLADA CON AFECTACIÓN DE MUCOSA VULVAR Y ORAL POR SARCOMA DE KAPOSI (HHV8+).**
48 year old patient with poorly controlled stage C3 AIDS with vulvar and oral mucosa infection by kaposi sarcoma (HHV8+).





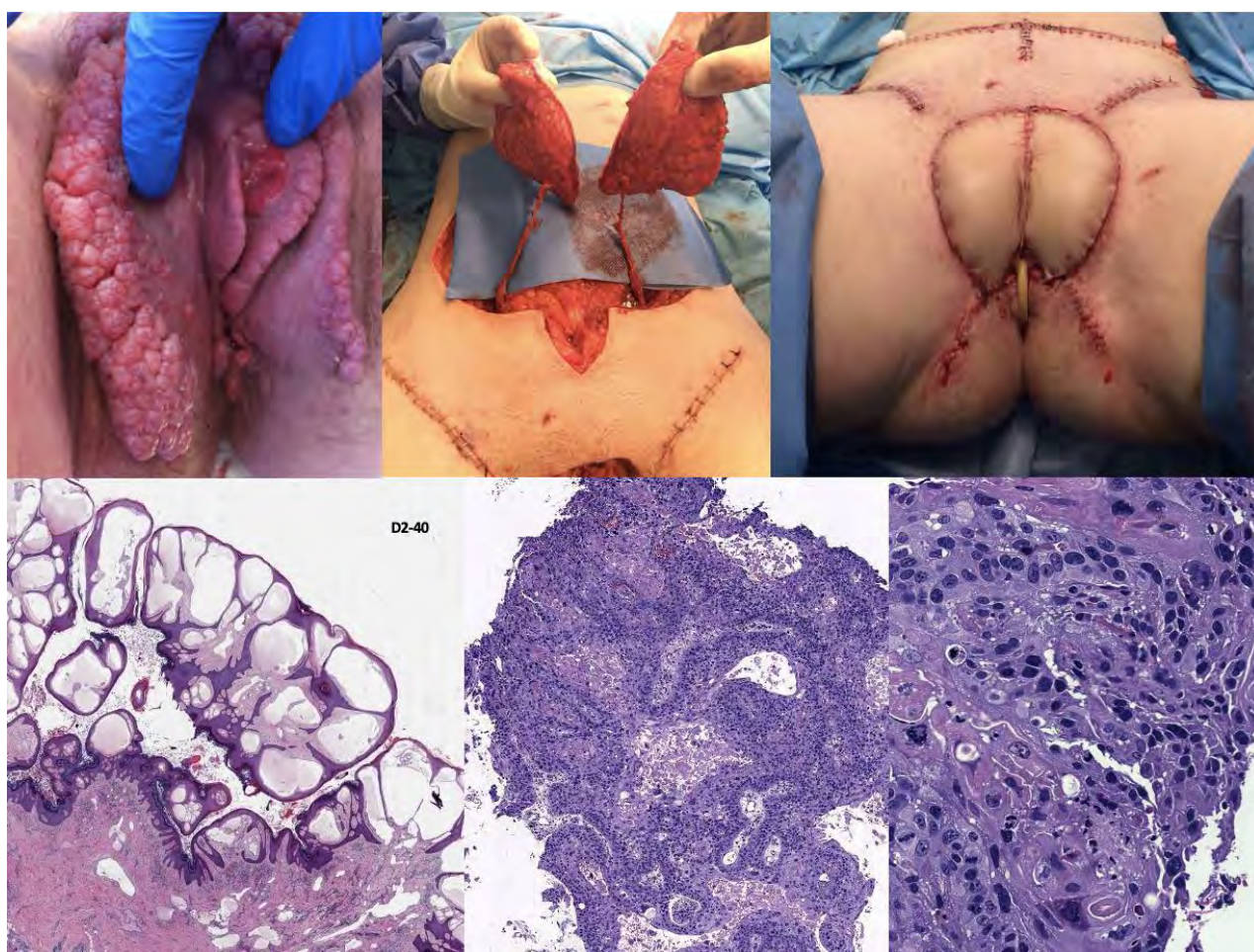
2. PACIENTE DE 50 AÑOS CON LESIÓN ERITEMATOSA Y ULCERADA A NIVEL VULVAR Y LESIÓN ECCEMATOSA EN MUSLO, AMBAS REFRACTARIAS AL TRATAMIENTO, QUE SE CORRESPONDEN CON EL DIAGNÓSTICO DE MICOSIS FUNGOIDES.

50 year old patient with erythematous and ulcerated lesion at the vulvar region and eczematous lesion on the thigh, both refractory to treatment, which correspond to the diagnosis of fungoid mycosis.



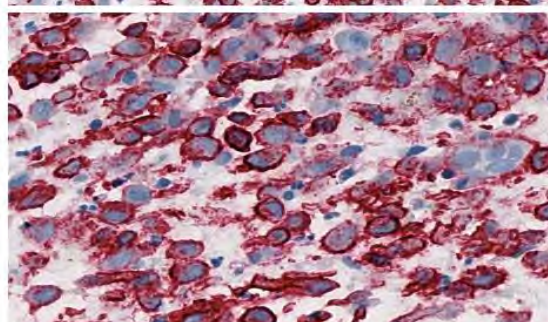
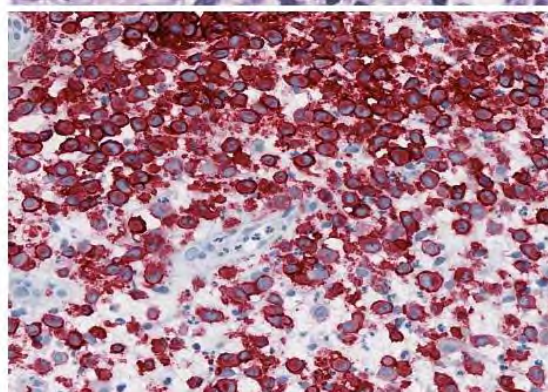
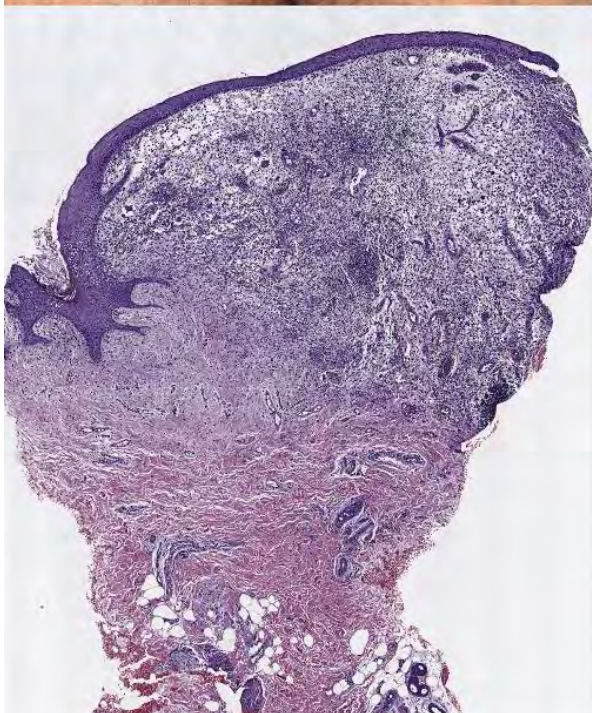
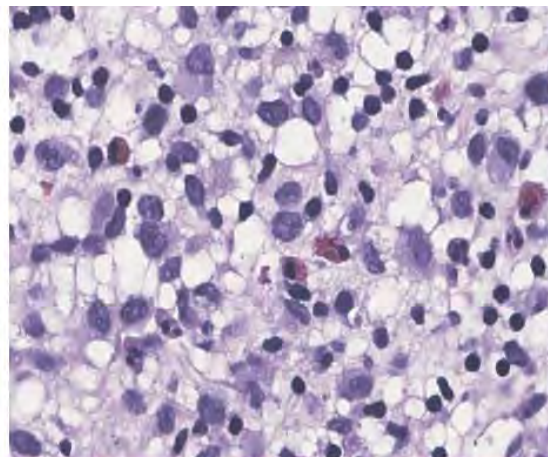
3-PACIENTE DE 47 AÑOS CON AP: LINFEDEMA CRÓNICO EN MIEMBROS INFERIORES, PRUEBAS TREPONÉMICAS + Y REAGÍNICAS NEGATIVAS, CONSUMO COCAÍNA Y ENOLISMO MODERADO CON UN CARCINOMA QUERATINIZANTE DE CÉLULAS ESCAMOSAS SOBRE CONDILOMATOSIS FLORIDA ASOCIADA A LINFANGIOMA CIRCUNSCRITO CON RECONSTRUCCIÓN VULVOPERINEAL.

47 year old patient with chronic lymphedema in lower limbs, treponemic test + and reagin tests negative, cocaine consumption and moderate enolism with a keratinizing squamous cell carcinoma on condylomatosis associated with circumscribed lymphangioma with reconstruction vulvoperineal.



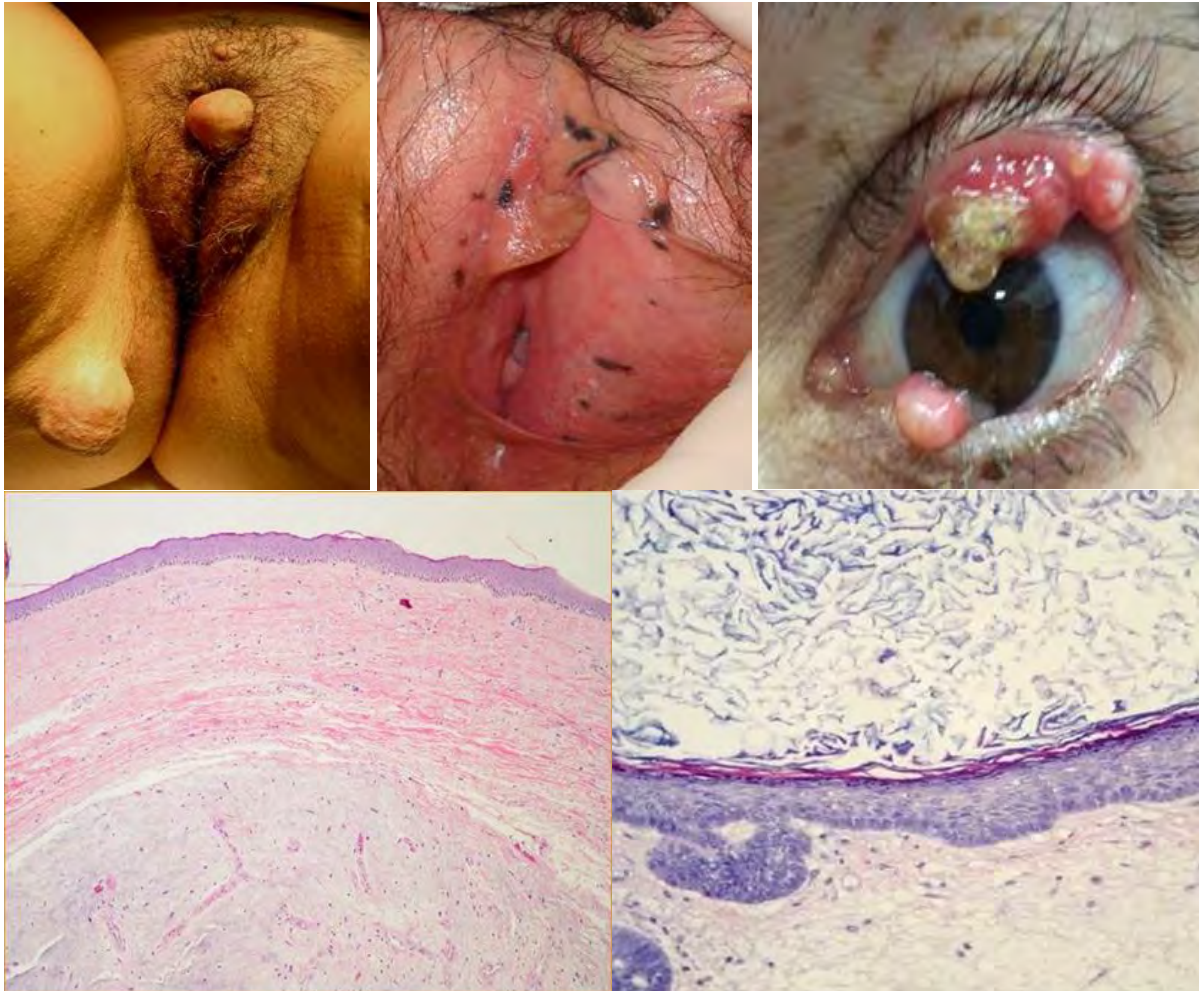
4-LESIONES PRURIGINOSAS Y DOLOROSAS DE 6 MESES DE EVOLUCIÓN, LOCALIZADAS EN INGLES Y VULVA, QUE CORRESPONDEN A UNA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (CD1+ Y LANGERINA +).

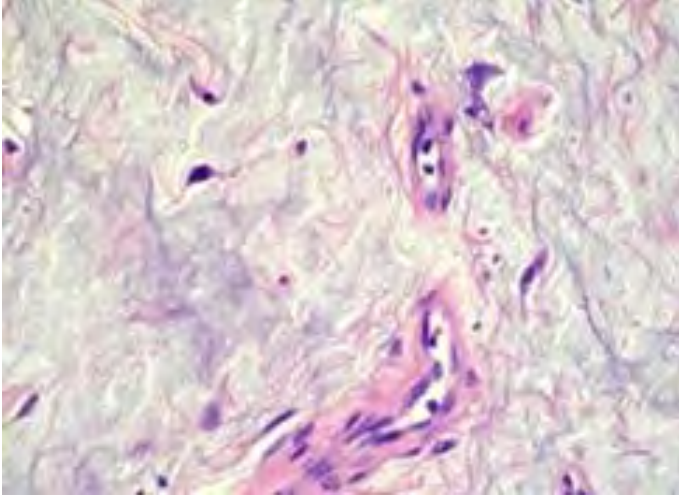
Pruriginous and painful lesions of 6 months of evolution, located in the groin and vulva, which correspond to a histiocytosis of Langerhans cells (CD1+ and langerin +).



5-MUJER DE 37 AÑOS CON SÍNDROME DE CARNEY QUE PRESENTA MÚLTIPLES MIXOMAS CUTÁNEOS Y CARDÍACO, QUISTES EPIDERMOIDES, TRASTORNO BIPOLAR Y FAMILIARES CON LÉNTIGOS/EFÉLIDES.

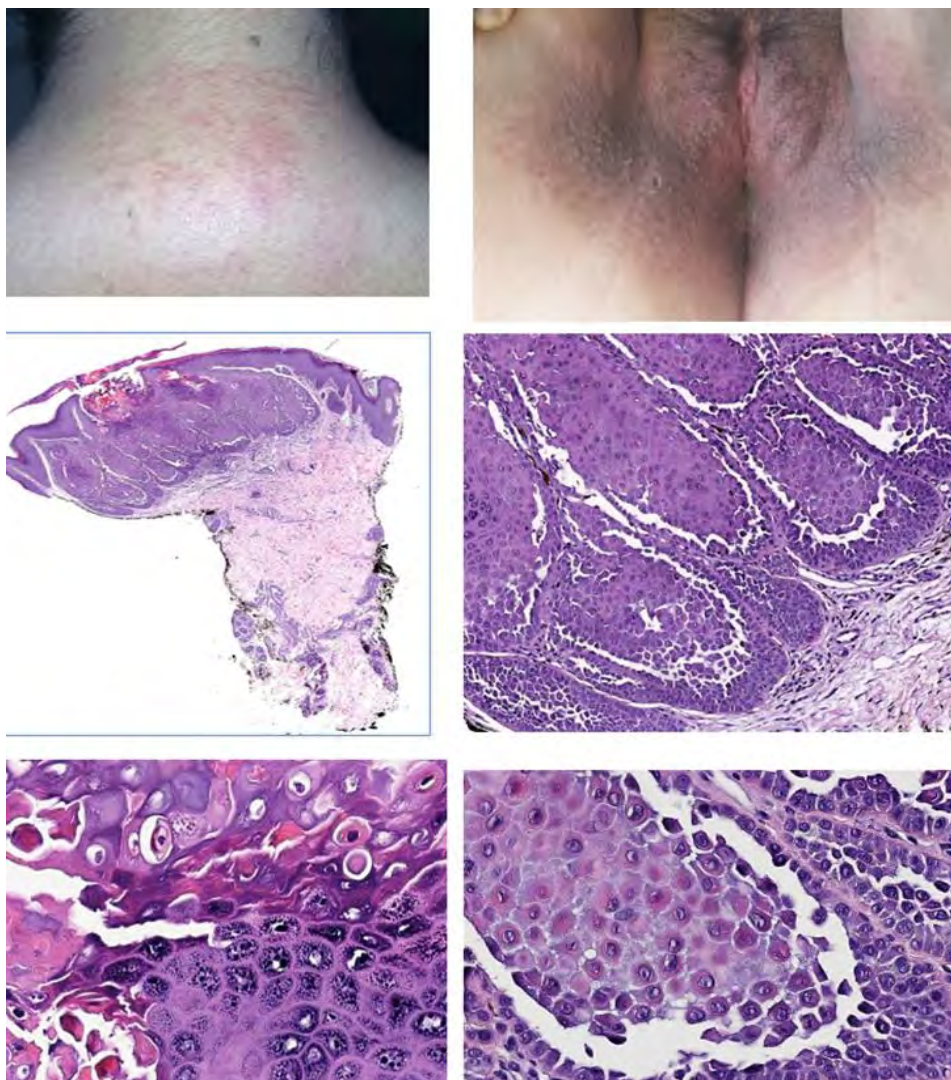
37-year-old woman with carney syndrome presenting multiple skin and cardiac mixomas, epidermoid cysts, bipolar disorder and relatives with lentigos/efelids.





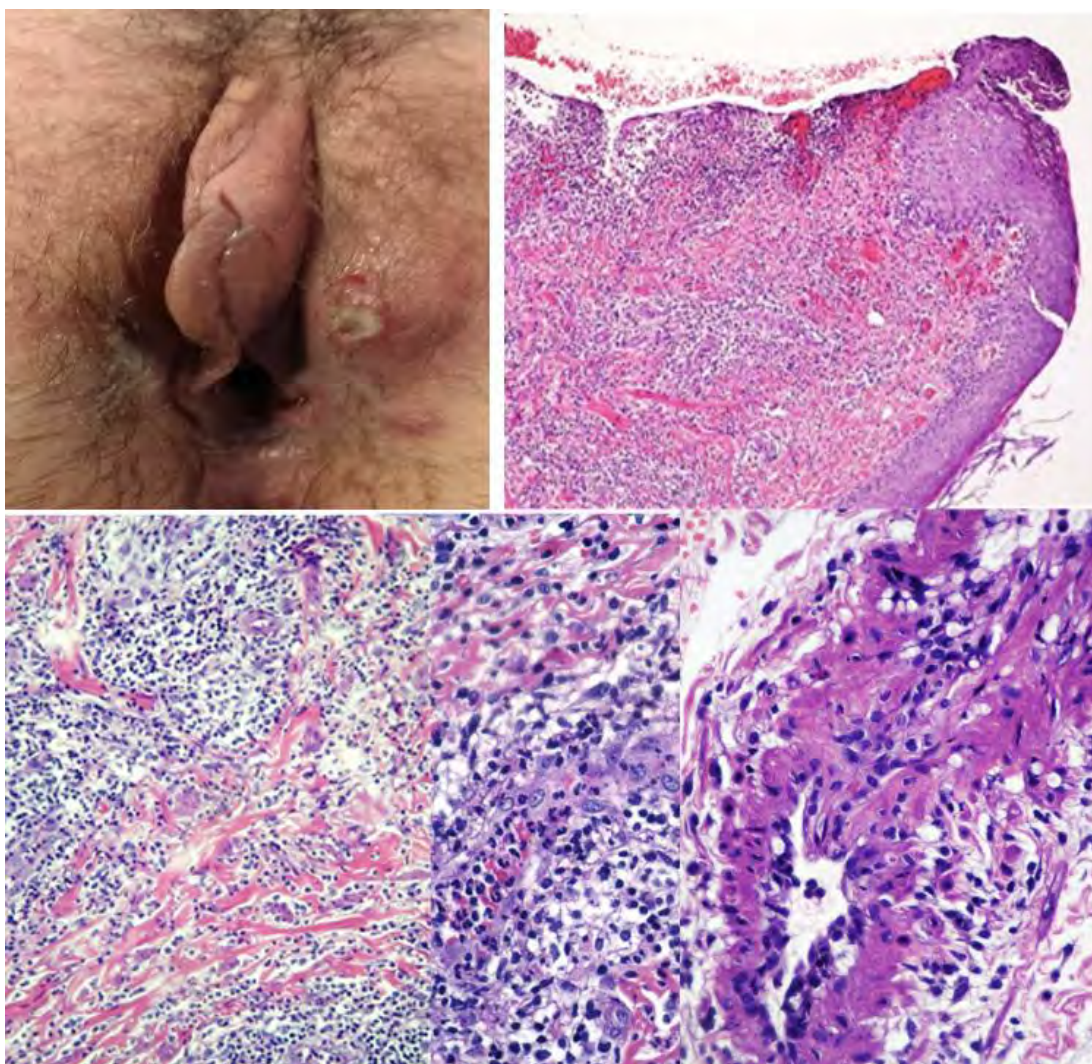
6-MUJER DE 24 AÑOS, CON ANTECEDENTES DE CONDILOMATOSIS VULVAR (HPV66) Y HERPES GENITAL (HSV1,) ASOCIADA A ENFERMEDAD DE DARIER, QUE PRESENTA LESIONES VESICULADAS, BRILLANTES Y DESCAMATIVAS EN CUELLO Y UNA PLACA DE ASPECTO EMPEDRADO, SIMÉTRICA Y DE COLOR MARRÓN A NIVEL VULVAR.

A 24-year-old woman, with a history of vulvar condylomatosis (HPV 66) and genital herpes (HSV1) associated with Darier's disease, presents with vesiculated, shiny and scaly lesions on the neck and a cobblestone-looking, symmetrical, brown plaque at the same vulvar level.



7- MUJER DE 23 AÑOS, CON ANTECEDENTES DE FARINGITIS ASOCIADOS A ÚLCERAS ORALES Y VULVARES, QUE PRESENTA NUEVO EPISODIO DE ÚLCERAS VULVARES DOLOROSAS CON DIAGNÓSTICO DE VASCULITIS LINFOCITARIA COMPATIBLE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET.

A 23-year-old woman, with a history of pharyngitis associated with oral and vulvar ulcers, presented with a new episode of painful vulvar ulcers with a diagnosis of lymphocytic vasculitis compatible with Behçet's Disease.



COMO CITAR:

Isaac Montero, A., & Capozzi Cárdenas, C. A. Lesiones cutáneas vulvares. *Archivos De Patología*, 4(1). <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20844>

