

Original

Leiomiomas cutáneos: estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de cinco casos

M. Rodríguez-Justo, C. Santonja, J. Jiménez-Reyes*, J.M. Rodríguez-Barbero y J.A. Aramburu-González

*Servicios de Anatomía Patológica y *Dermatología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.*

SUMMARY

Objectives: Superficial leiomyosarcomas (i.e., those involving the skin or the subcutis) are uncommon neoplasms with a biological behavior that differs according to their location in the dermis or the subcutaneous tissue. These tumors have recently been divided histologically into two patterns: nodular and diffuse. Materials and methods: Reported herein are five examples of primary cutaneous leiomyosarcomas seen in our Department from 1991-1998. We also provide a review of the literature and focus on the differential diagnosis and the salient immunohistochemical data. Results: Four patients were males and one female (aged 34-85, mean 56.6 years). In four instances the tumors were solitary; one patient had multiple lesions. The extremities (lower in three cases and upper in one) and the trunk were the sites of origin. From a histopathologic standpoint, two tumors involved only the dermis and three showed an additional superficial subcutaneous extension. The observed growth pattern was nodular in three cases, diffuse in one, and mixed in one case. Immunohistologically, all cases expressed at least one of the following muscular markers: desmin, smooth muscle actin (SMA) and muscle specific actin (HHF-35). SMA was expressed in five cases (100%). Keratins and S-100 protein were negative, but occasional entrapped S-100 positive dendritic cells were found in two tumors. On follow-up, three patients were alive and with no evidence of recurrence or metastasis. Of the two deceased patients, only one died due to leiomyosarcoma four years after the initial diagnosis. Conclusions: We conclude that in the diagnosis of cutaneous leiomyosarcoma it is advisable to use a complete panel of antibodies (SMA, HHF-35, desmin, S-100 protein and keratins), given the diverse expression of these markers. Close follow-up is indicated in all cases. Rev Esp Patol 2000; 33(2): 121-130.

Key words: Leiomyosarcoma - Skin - Soft tissue sarcoma - Immunohistochemistry - Histopathology - Clinical findings - Skin neoplasms - Cutaneous leiomyosarcomas - Differential diagnosis

RESUMEN

Objetivos: Los leiomiomas superficiales (de la piel y tejido subcutáneo) son neoplasias poco frecuentes, de distinto comportamiento biológico según se localicen en la dermis o hipodermis. Recientemente se ha propuesto su subclasificación en dos patrones histológicos: nodular y difuso. Material y métodos: Presentamos cinco casos de leiomiomas cutáneos primarios diagnosticados en nuestro Departamento entre 1991 y 1998 y revisamos la literatura, centrándonos en los hallazgos inmunohistoquímicos y en el diagnóstico diferencial. Resultados: Cuatro pacientes eran varones y uno, mujer; sus edades oscilaban entre los 34 y 85 años (media 56,6). En cuatro casos las lesiones eran solitarias, y un paciente presentó lesiones múltiples; se localizaron en las extremidades (tres en las superiores y uno en las inferiores) y en el tronco. Desde el punto de vista histológico dos tumoraciones se localizaban exclusivamente en la dermis y tres afectaban además al tejido celular subcutáneo. Se identificó un patrón de crecimiento nodular en tres

casos, difuso en uno y mixto en otro. La inmunohistoquímica mostró en todos los casos positividad para al menos uno de los tres marcadores de diferenciación muscular utilizados (desmina, SMA y HHF35), siendo la actina de músculo liso (SMA) positiva en el 100% de los casos. Las queratinas y la proteína S100 fueron negativas en todos los casos, encontrándose células dendríticas S100 positivas atrapadas por el crecimiento tumoral en dos casos. En cuanto a la evolución, actualmente tres pacientes se encuentran libres de enfermedad, sin datos de recidiva o metástasis. Dos fallecieron, pero sólo uno de ellos a consecuencia de la evolución de un leiomioma cuatro años después del diagnóstico inicial. Conclusiones: Consideramos que es necesario utilizar un panel de anticuerpos amplio en el diagnóstico de estos tumores (SMA, HHF35, desmina, proteína S100 y citoqueratinas) dada la distinta expresión de estos anticuerpos en los leiomiomas. Además, en todos los casos está indicado realizar un estrecho seguimiento clínico. **Rev Esp Patol 2000; 33(2): 121-130.**

Palabras clave: Leiomioma - Piel - Sarcomas de partes blandas - Inmunohistoquímica - Histopatología - Clínica - Tumores cutáneos - Leiomiomas cutáneos - Diagnóstico diferencial

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas superficiales son neoplasias poco frecuentes, existiendo poco más de 200 casos publicados en lengua inglesa (1-3) y un total de nueve en castellano (4-7). Comprenden lesiones de localización dérmica o subcutánea, de muy diferente comportamiento biológico. Un tercer grupo de tumores, aún más infrecuentes, lo constituyen los leiomiomas secundarios o metastásicos (8-10). Los leiomiomas dérmicos primarios tienden a recurrir localmente con moderada frecuencia (entre un 30% y 50%), hecho que ocurre mucho más a menudo en el caso de los subcutáneos, alcanzando hasta el 70% de los pacientes. Solamente se han descrito tres casos de metástasis a distancia en tumores de localización dérmica (1, 9), existiendo numerosos ejemplos de metástasis en los subcutáneos (1, 9, 11-13).

En 1997, Kaddu y cols. (14) clasificaron los leiomiomas cutáneos en nodulares y difusos según su patrón histológico. Bajo esta última denominación se agrupan tumoraciones poco celulares, con escasa atipia y bordes mal delimitados.

Presentamos cinco pacientes con leiomiomas primitivos de piel recogidos en nuestro departamento de 1991 a 1998. Analizamos sus características clínicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas y evolución clínica, y revisamos la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los cinco casos presentados fueron estudiados en el Servicio de Anatomía Patológica entre los años 1991 y 1998.

En todos ellos se revisó la historia clínica, recogiendo los siguientes datos: edad, sexo, localización, impresión clínica inicial y evolución del paciente hasta diciembre de 1999. El tejido tumoral se fijó en solución de formaldehído al 10%, incluyéndose en parafina. Se realizaron cortes de 4-5 μ que se tiñeron con hematoxilina-eosina.

En todos los casos se valoraron los siguientes parámetros histopatológicos: patrón de crecimiento nodular o difuso; localización predominante o exclusiva en dermis, tejido subcutáneo o ambos; índice mitótico (por 10 campos de gran aumento [CGA], 10 \times 40); presencia o ausencia de necrosis; cambios epidérmicos; presencia o no de células gigantes; presencia o ausencia de infiltrado inflamatorio acompañante, y presencia o ausencia de áreas mixoides. En todos los casos se realizó un panel de marcadores inmunohistoquímicos con el método avidina-biotina-peroxidasa (ABC), que incluyó: marcador de proliferación Ki-67 (dilución 1:40, Imico), actina específica de músculo (HHF35; monoclonal, 1:50, Dako), actina de músculo liso (SMA; monoclonal, 5:700, Dako), vimentina (monoclonal, 5:35, Dako), desmina (monoclonal, prediluido, Dako), queratina CAM5.2 (monoclonal, 1:20, Dako), cóctel de queratinas EA1-EA3 (monoclonal, prediluido, Dako), proteína S100 (monoclonal, prediluido, Dako), antígeno epitelial de membrana (EMA; monoclonal, prediluido, Dako), enolasa neuronal específica (NSE; monoclonal, prediluido, Dako), antígeno asociado a melanoma (HMB45; monoclonal, 5:400), CD34 (anticuerpo monoclonal QBEND-10, 5:550, Novo Castra) y proteína p53 (monoclonal, 5:600, Dako). Excepto EMA, el resto de anticuerpos fue previamente tratado con los siguientes métodos de recuperación antigénica: tratamiento enzimático con proteinasa K (CAM5.2; EA1-EA3; proteína S100); tratamiento con microondas

Tabla 1. Características clínicas de los cinco casos presentados.

Caso	Sexo/edad (años)	Localización y tamaño	Diagnóstico clínico	Evolución
1	Varón, 34	Piel y mama izquierda, 1,5 cm	Nevo intradérmico Quiste epidérmico Mama supernumeraria	Libre de enfermedad
2	Varón, 45	Brazo izquierdo, 1,3 cm	Dermatofibroma Dermatofibrosarcoma protuberans	Libre de enfermedad
3	Varón, 67	Miembros inferiores (bilateral), 1,3 y 1,5 cm	Cuerno cutáneo	Exitus por afectación metatásica de adenocarcinoma colorrectal
4	Mujer, 52	Pierna izquierda, 4 x 3 cm	Nódulo subcutáneo	Libre de enfermedad
5	Varón, 85	Pierna derecha, 1,5 cm	Desconocido	Exitus

(vimentina) y con olla a presión (Ki-67; desmina; HHF35, SMA; CD34; NSE, HMB45 y proteína p53).

CASOS CLÍNICOS (Tabla 1)

Caso 1

Varón de 34 años que acudió en abril de 1998 a la consulta de Dermatología por presentar desde hacía varios años una tumoración sobreelevada en la piel del cuadrante inferointerno de la mama izquierda, de superficie pigmentada y 1,5 cm de diámetro. Dicha lesión no estaba adherida a planos profundos, era elástica, mal delimitada, sin signos inflamatorios ni dolor a la palpación. Clínicamente se interpretó como nevo celular intradérmico con quiste epidérmico asociado (Servicio de Dermatología) y mama supernumeraria (Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora). Se realizó biopsia-extirpación de la lesión y posteriormente ampliación de márgenes quirúrgicos, estando el paciente, actualmente, sin signos de enfermedad.

Caso 2

Varón de 45 años que consultó en marzo de 1998 por una lesión en el brazo izquierdo, eritematosa, con la zona central sobreelevada, de bordes indurados y 1,5 cm, de un año de evolución. Se interpretó clínicamente como dermatofibroma frente a dermatofibrosarcoma protuberans. El paciente fue sometido a una biopsia-extirpación de la

lesión, con posterior ampliación de bordes quirúrgicos. Se realizó estudio de extensión con tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, sin encontrarse datos de interés. Actualmente se encuentra sin signos de enfermedad.

Caso 3

Varón de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Dupuytren y adenocarcinoma de sigma (con metástasis pulmonares). En noviembre de 1993 se le extirpó una lesión nodular e hiperqueratósica en la pierna izquierda de 1,3 cm de diámetro. La lesión era dolorosa y había aumentado gradualmente de tamaño a lo largo de nueve meses; fue interpretada clínicamente como cuerno cutáneo. Se realizó entonces el diagnóstico histopatológico de fibroxantoma atípico. En marzo de 1997 el paciente consultó por una nueva tumoración de rápido crecimiento (dos meses de evolución) localizada en el tercio distal de la pierna derecha, de 1,5 cm, sangrante, que infiltraba la dermis. Tras realizar un diagnóstico histológico de leiomiosarcoma cutáneo, se revisaron las preparaciones correspondientes a la lesión del miembro contralateral (noviembre de 1993), reinterpretándose dicha tumoración asimismo como leiomiosarcoma. Un mes después (abril de 1997) se identificaron nuevos nódulos cutáneos bien delimitados, móviles, de consistencia firme, en la región costal y dorsal izquierdas, que no se biopsiaron. El paciente falleció en enero de 1999 como consecuencia de la afectación metastásica por ade-

nocarcinoma de origen colorrectal. No se realizó autopsia.

Caso 4

Mujer de 52 años que acudió en junio de 1996 a la consulta de Cirugía General por presentar un nódulo en la pierna izquierda de 2 cm. Una biopsia lo interpretó como leiomioma dérmico. Nueve meses después la paciente acudió por la aparición de un nuevo nódulo sobre el área de la cicatriz previa, que clínicamente sugería un proceso reactivo granulomatoso de cuerpo extraño; tras un mes de observación se decidió extirparlo. Revisada la biopsia inicial, se reinterpreto como correspondiente a un leiomiomasarcoma cutáneo, al igual que el material de la reextirpación. Actualmente la paciente está libre de enfermedad.

Caso 5

Varón de 85 años que presentaba en 1993, desde hacía un año, una lesión cutánea en la cara externa de la pierna derecha que había aumentado de tamaño hasta alcanzar 1,5 cm (Fig. 1). La biopsia y la extirpación completa se interpretaron como un tumor fusocelular maligno, de probable origen neural (schwannoma maligno). En una revisión realizada 18 meses después (noviembre de

1995) se encontró un nódulo doloroso en la rodilla derecha, en el margen superior de la cicatriz. Se biopsió y se informó nuevamente como schwannoma maligno. Se consideró que el paciente no era subsidiario de tratamiento quirúrgico local, desaconsejándose la radioterapia local y contemplándose la posibilidad de una "amputación higiénica", desde el punto de vista oncológico, si se presentaran complicaciones. En el plazo de un año la lesión aumentó de tamaño hasta alcanzar los 10 cm y se ulceró (remitiendo la úlcera con antibioticoterapia). Un año después aparecieron adenopatías inguinales de más de 4 cm y una masa de partes blandas en la cara interna del muslo izquierdo, de 5x5 cm. Por lo demás, no se observaron, en este momento, alteraciones en los estudios radiológicos de extensión (TAC toracoabdominal). El paciente falleció por evolución de su enfermedad en febrero de 1997, cuatro años después de la primera consulta. Este caso se reinterpreto como leiomiosarcoma en el curso de la revisión del material de archivo realizada con motivo de esta comunicación sobre la base de los estudios de inmunohistoquímica efectuados recientemente.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS (Tabla 2)

Una de las lesiones (caso 4) presentaba características histopatológicas semejantes a las recientemente denomi-

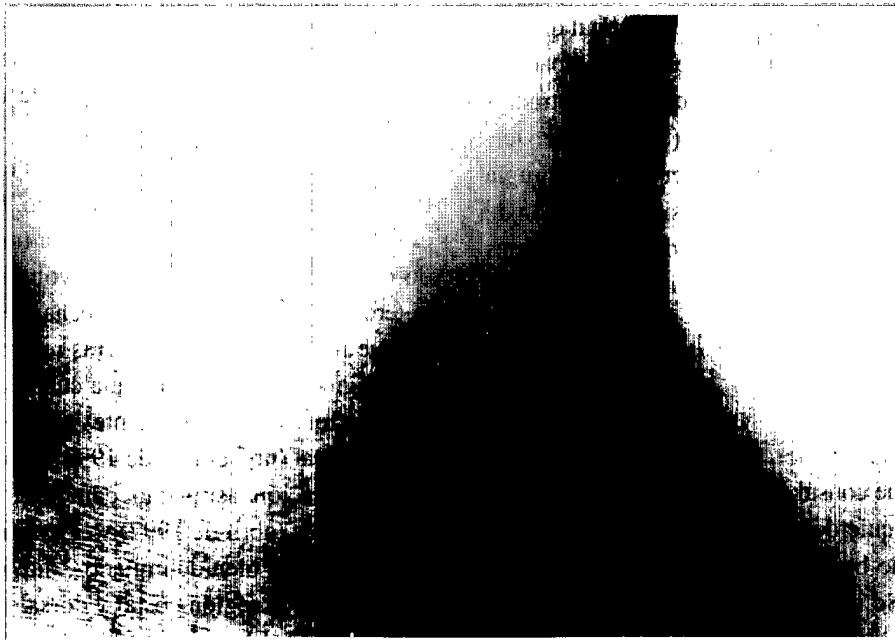


Figura 1. Fotografía clínica de la lesión del caso 5. Lesión nodular en la cara externa de la pierna derecha.

Tabla 2. Características histopatológicas de los cinco casos.

Caso	Crecimiento	Localización	Necrosis	Índice mitótico
1	Nodular	Dermis y subcutis	Sí (focal)	55/1CGA
2	Nodular	Dermis	No	7/10 CGA
3	Nodular	Dermis	No	19/10 CGA
4	Difuso	Dermis y subcutis	No	3-5/10 CGA
5	Nodular y difuso	Dermis y subcutis	No	8/10 CGA

nadas patrón difuso (1, 14). Las restantes mostraban un patrón clásico de conformación nodular, o una combinación de patrones nodular y difuso. Dos de las lesiones estaban localizadas exclusivamente en la dermis y tres afectaban además al tejido celular subcutáneo.

El estudio histológico de las lesiones nodulares mostró datos superponibles. Las tumoraciones eran densamente celulares y estaban constituidas por células fusiformes dispuestas en fascículos longitudinales y trans-

versales, entrecruzados (Fig. 2). Las células tumorales mostraban un moderado pleomorfismo nuclear, con núcleos en forma de cigarro puro y citoplasma eosinófilo, y en algunos casos con presencia de nucléolo llamativo. La epidermis situada por encima estaba ulcerada en dos casos y era parcialmente atrófica en el caso 3. Asimismo, se identificó una zona de Grenz libre en dos casos, y presencia focal de infiltrado inflamatorio en el caso 3. Los casos de patrón difuso o mixto (el 4 y el 5) estaban

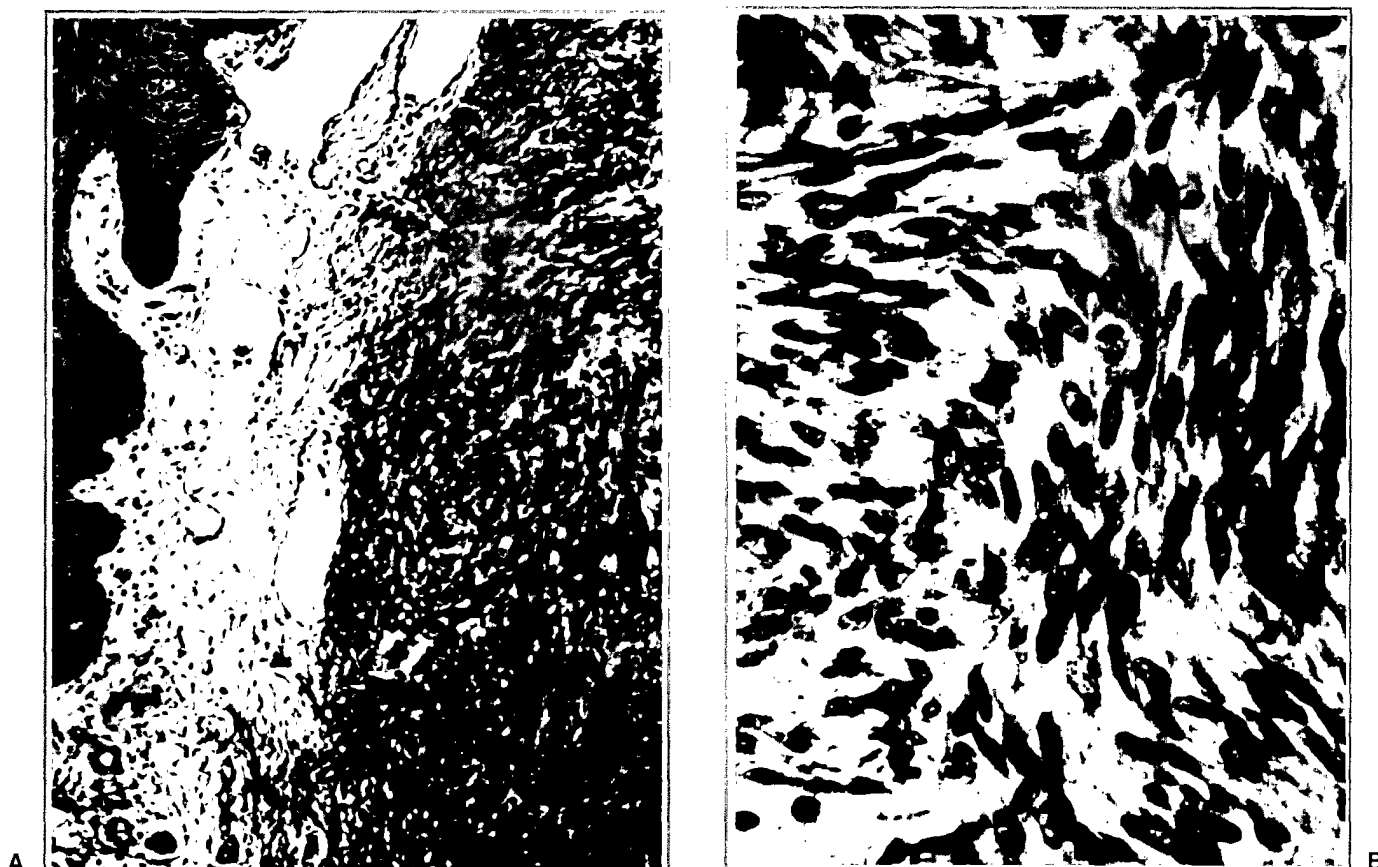


Figura 2 (A y B). Aspecto histológico de una de las tumoraciones de patrón nodular. A) Nódulo bien circunscrito en la dermis superficial (original, hematoxilina-eosina $\times 100$). B) Celularidad fusiforme de núcleos ovalados (original, HE $\times 400$).

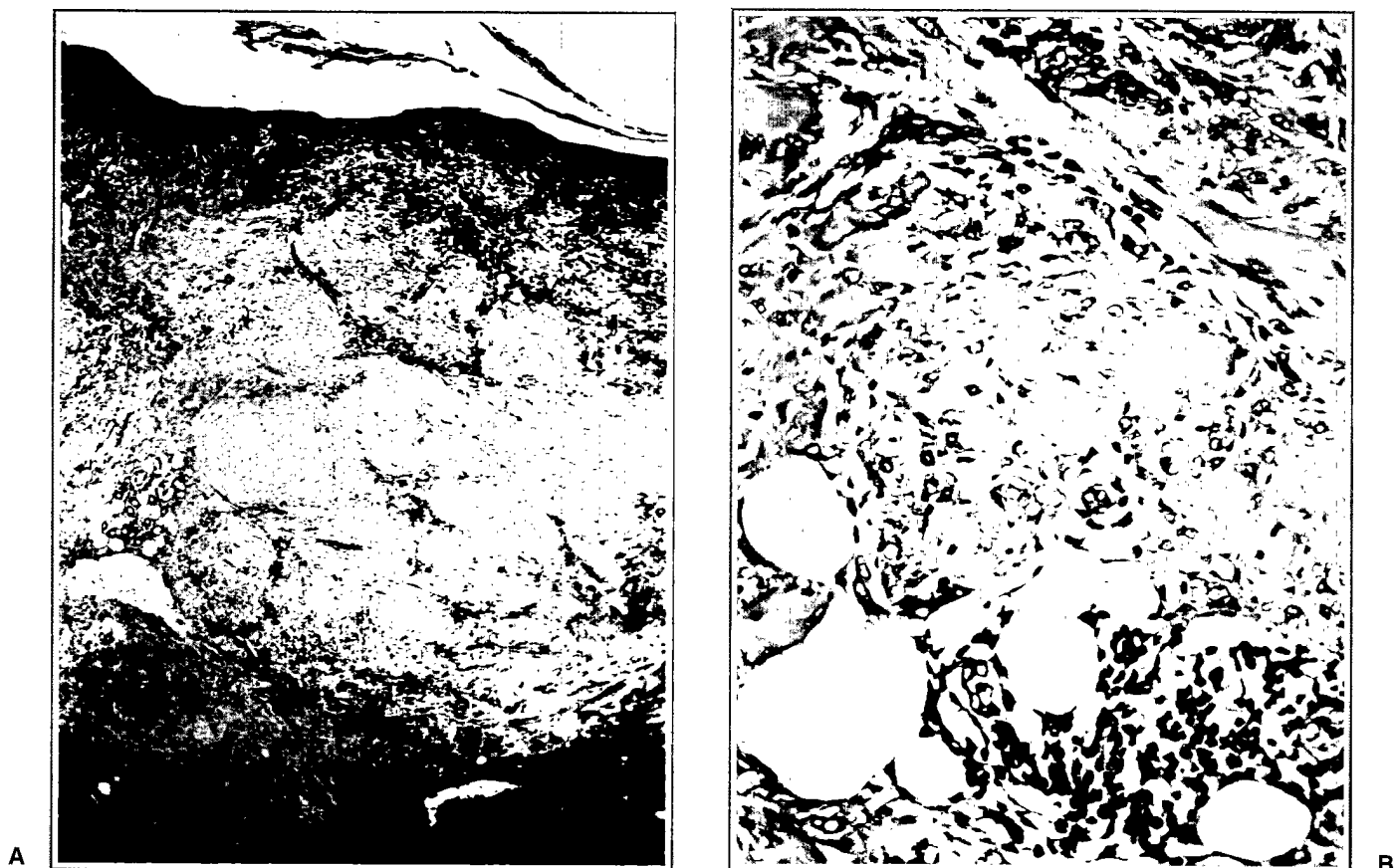


Figura 3 (A y B). Histología de un leiomiomasarcoma cutáneo de patrón difuso (caso 4). A) Panorámica con afectación amplia de la dermis por tumoración fusocelular de bordes imprecisos (original, HE $\times 25$). B) Detalle de la celularidad fusocelular, menos densa que en las tumoraciones de patrón nodular (original, HE $\times 400$).

constituidos por neoplasias con densidad celular variable (menor que los puramente dérmicos), de límites poco precisos, formadas por haces entrecruzados de células fusiformes con escaso o moderado citoplasma (Fig. 3). En uno de los casos (el 5) se observó ulceración de la epidermis. Se evidenciaron células gigantes en dos casos (el 4 y el 5) y áreas mixoides en uno (el 1).

La actividad mitótica resultó variable, independientemente del patrón nodular o difuso, y osciló entre 3 y 55 mitosis/10 CGA (media 16,4 y mediana 8 mitosis/10 CGA), identificándose en la mayoría de los casos imágenes de mitosis atípicas. Asimismo se encontraron focos de necrosis tumoral en el caso 1.

El perfil inmunohistoquímico (Tabla 3) de los casos estudiados mostró una actividad proliferativa (medida mediante Ki-67) variable, con un rango que abarcaba entre el 1% y el 2% hasta el 60%; las citoqueratinas fueron negativas en todos los casos, y el EMA únicamente

mostró positividad focal en un caso (el 4). Todos los casos fueron positivos con vimentina. Los marcadores de diferenciación muscular mostraron resultados variables, siendo la SMA positiva en el 100% de los casos. La HNF35 (4/5) y la desmina (2/5) fueron positivas en el 80% y 40% de los casos, respectivamente. En un caso (el 3) las células tumorales fueron globalmente positivas para CD34. En tres casos se encontró positividad variable para la NSE. La proteína S100 fue negativa en todos los casos, observándose en dos de ellos una población celular dispersa positiva que se interpretó como correspondiente a células dendríticas. El antígeno asociado a melanoma HMB45 resultó negativo en todos los casos. Por último, los resultados de la proteína p53 fueron irregulares, con negatividad en los casos 4 y 5 y positividad en el 1 y el 3 (80% a 90% y 5%, respectivamente), mientras que en el caso 2 los resultados no fueron valorables.

Tabla 3. Resultados inmunohistoquímicos.

Caso	Ki-67 (%)	VIM	DES	HHF35	SMA	CAM5.2	EAI-EA3	EMA	CD34	NSE	S100	HMB45	p53 (%)
1	60	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	80-90
2	5-10	+++	-	++	+++	-	-	-	-	+	-	-	NV
3	20-30	+++	-	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	5
4	1-2	+++	+	+++	+++	-	-	+	-	-	-	-	-
5	2-3	+++	-	+	++	-	-	-	-	++	-	-	-

Índice de proliferación (Ki-67), vimentina (VIM), desmina (DES), actina específica de músculo (HHF35), actina de músculo liso (SMA), queratina de bajo peso molecular (CAM5.2), cóctel de queratinas (EAI-EA3), antígeno epitelial de membrana (EMA), enolasa neuronal específica (NSE), proteína S100, antígeno asociado a melanoma (HMB45) y proteína p53. +++: positividad en más del 75%; ++: positividad entre el 25% a 75%; +: positividad <25%; NV: no valorable.

DISCUSIÓN

Los tumores malignos con diferenciación hacia el músculo liso constituyen aproximadamente el 6% a 7% de los sarcomas de partes blandas, siendo menos frecuentes los originados en la piel (representan cerca del 2% a 3% de los sarcomas cutáneos) (15). En la literatura en lengua inglesa existen varias series publicadas que recogen más de 200 casos, siendo las más numerosas las de Fields y Helwig (1981) (2) y Dahl y Angervall (1974) (1). En lengua castellana tenemos referencia de casos aislados y de dos series, con un total de nueve casos publicados (4-7).

Desde el punto de vista clínico estas neoplasias pueden aparecer a cualquier edad, pero se presentan con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta décadas de la vida. En nuestra serie la media de edad fue de 56,6 años, con un rango que osciló entre los 34 y 85 años. Todas las series publicadas muestran una predilección por los varones, con una proporción 2-3:1, excepto la primera de Stout, de 1958 (13), en la que el 64% de los pacientes fueron mujeres. De nuestros cinco casos, cuatro correspondían a varones. Generalmente se presentan como lesiones solitarias, de un tamaño variable que no suele exceder los 3 cm (3, 11), y muchos de ellos se acompañan de dolor a la palpación. Hasta en un 75% de los casos se localizan en extremidades, fundamentalmente en la superficie extensora de los miembros inferiores, dada su mayor densidad de folículos pilosos (los leiomiomas dérmicos parecen originarse de los músculos erectores del pelo). La afectación del tronco es más rara (10% a 15%) y la de cara y cuello no suele exceder el 5% (1, 2, 13). En nuestra revisión la mayor parte (cuatro casos de cinco) se localizaron en las extremidades (tres en miembros inferiores y uno en brazo izquierdo), y en un caso la lesión asentaba en el tronco (caso 1), con un tamaño medio de 2,0 cm. Cuatro de los pacientes presentaron lesiones únicas y uno (el 3), múltiples.

Clínicamente, estas lesiones suelen interpretarse como granulomas piogénicos, carcinomas basocelulares, carcinomas escamosos, fibromas, nevos intradérmicos, granulomas, o simplemente tumores cutáneos (14). Su etiología no es bien conocida, habiéndose implicado en la literatura como factores predisponentes en casos aislados los traumatismos previos y la exposición a radiación (2).

Los leiomiomas de localización superficial pueden clasificarse como: dérmicos, que se originan a par-

tir del músculo erector del pelo; subcutáneos, que se originan del músculo liso de las paredes vasculares, y secundarios o metastásicos. Los leiomiomas dérmicos se caracterizan histopatológicamente por ser lesiones de bordes poco definidos, que se extienden al tejido subcutáneo en las dos terceras partes de los casos y en su mayoría dejan una zona de Grenz libre de tumor. En la epidermis suele observarse aplanamiento de crestas interpapilares, siendo la ulceración y la hiperplasia pseudoepiteliomatosa cambios infrecuentes. Sin embargo, en una serie de 80 casos el cambio epidérmico que se observó con mayor frecuencia fue la acantosis (2). Por su parte, los leiomiomas subcutáneos alcanzan mayor diámetro, generalmente son mejor definidos y no suelen producir cambios epidérmicos. Citológicamente, ambos están constituidos por fascículos entrelazados de células fusiformes, con citoplasma eosinófilo, núcleo irregular con extremos en cigarro puro, con pleomorfismo variable. En los casos poco diferenciados es frecuente (al menos de modo focal) la presencia de células gigantes tumorales. No es frecuente la observación de fenómenos de regresión o degeneración, tales como hemorragia, necrosis, hialinización o cambios mixoides (3, 12). Recientemente Kaddu y cols. (14) han subclasificado los patrones de crecimiento de los leiomiomas cutáneos empleando la terminología de nodular y difuso, siendo el primero más frecuente. El patrón nodular es el clásico de estas tumoraciones y se caracteriza por una alta densidad celular, atipia nuclear, frecuentes imágenes de mitosis e incluso áreas microscópicas de necrosis. Las lesiones de patrón difuso, caracterizado por sus límites imprecisos e infiltrativos, muestran menor celularidad, mejor diferenciación, menor actividad mitótica y escasa presencia de células necróticas. En nuestra revisión tres casos tenían un patrón de crecimiento nodular (casos 1 a 3), y dos (el 4 y el 5) crecían de modo difuso.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico todos los casos descritos muestran al menos positividad para uno de los marcadores de diferenciación del músculo liso: filamentos intermedios de desmina, actina específica de músculo (HHF35) y actina de músculo liso (SMA). Existe una gran controversia en torno a la positividad para desmina: considerada en un principio como un marcador universal de estos tumores (2), en posteriores revisiones su positividad ha sido menor que la de otros marcadores de diferenciación muscular (fundamentalmente SMA) (12, 14). Algunos autores conclu-

yen que la actina de músculo liso es más sensible que la tinción con desmina para demostrar una diferenciación miogénica (14). La negatividad para desmina se debería a una desdiferenciación del tumor, y probablemente es una característica de las neoplasias originadas en el músculo liso de la pared vascular (14). Se ha argumentado, por otra parte, que esta negatividad responde más a factores metodológicos (grado de fijación y tipo de anticuerpos utilizados) (12). En nuestra revisión el 100% de los casos se marcó con SMA, el 80% con HHF35 y sólo el 40% con desmina.

Acerca de la expresión de la proteína S100 existe otra importante discusión, ya que algunas series encuentran una tinción negativa en todos sus casos (12, 16) frente a otras que publican resultados positivos variables, siendo en estos casos mayor la expresión en los tumores dérmicos frente a los subcutáneos (9, 14, 17). En nuestra serie ninguno de los casos fue positivo para la proteína S100; consideramos que es necesario valorar de forma adecuada esta tinción, ya que es frecuente la presencia de células dendríticas atrapadas en el seno del crecimiento neoplásico que puede conducirnos a una valoración errónea. Tres de nuestros casos fueron positivos para NSE, hecho descrito únicamente en una ocasión previa (18).

Existen cuatro variantes histológicas de leiomiomas que pueden localizarse en la piel: la mixoide (19), la de células granulares (20), la epitelioides (16), y una variante esclerótica recientemente descrita (21).

El diagnóstico diferencial comprende numerosas entidades, tanto benignas como malignas, pero el más importante consiste en la distinción entre tumor primario cutáneo y afectación metastásica. De entrada, la existencia de lesiones múltiples obliga a excluir como primera opción una metástasis de un tumor profundo (principalmente retroperitoneal o uterino), si bien la afectación metastásica a piel de leiomiomas profundos es muy rara (3). Generalmente consisten en nódulos dérmicos o subcutáneos, localizados en espalda y cuero cabelludo. Swanson y cols. (9) sugieren que la combinación de dos marcadores inmunohistoquímicos, la proteína S100 y el Leu-7, pueden ayudar a este diagnóstico diferencial, ya que en su estudio cuatro de siete leiomiomas dérmicos primitivos fueron positivos para la proteína S100, frente a sólo uno de los 12 extracutáneos. Por su parte, Leu-7 fue positivo en siete de los 12 extracutáneos, pero sólo en dos de los nueve leiomiomas superficiales

primarios. Independientemente de estos hallazgos, es necesario realizar un estudio de extensión con técnicas de imagen en todos los casos.

Entre las entidades benignas el principal diagnóstico diferencial ha de establecerse con el leiomioma cutáneo; uno de nuestros casos (el 4) se interpretó inicialmente como tal, realizándose el diagnóstico correcto con ocasión de la recidiva de la tumoración. El leiomioma suele presentarse en la segunda y tercera décadas de la vida, más frecuentemente como lesiones múltiples que solitarias, y con un ligero predominio por el sexo femenino. Se caracteriza histológicamente por un patrón simétrico, generalmente poco celular y no infiltrativo, de células fusiformes dispuestas en fascículos de corta longitud, con un núcleo de extremos obtusos, poco pleomórfico, y por su baja actividad mitótica. Suelen tener un área de Grenz superficial libre de tumor, y generalmente la epidermis muestra aplanamiento de crestas. En algunos casos se han descrito cambios mixoides y pequeños agregados de linfocitos no atípicos. No siempre es factible realizar esta distinción, y en caso de duda es aconsejable asegurarse de que la lesión se ha extirpado en su totalidad.

También debemos incluir al histiocitoma fibroso celular benigno (22), tumoración de patrón fascicular en que no se aprecia la morfología nuclear en cigarro puro característica de los leiomiosarcomas. El schwannoma celular (23) en algunos casos puede tener un patrón fascicular y carecer de cuerpos de Verocay; la proteína S100 ayuda al diagnóstico diferencial entre estas entidades.

El fibroxantoma atípico aparece como una lesión solitaria polipoide en la región de cabeza y cuello con más frecuencia en personas de edad avanzada; se caracteriza por una evolución generalmente benigna y una citología francamente pleomórfica. Recientemente se ha descrito positividad variable para actinas específicas de músculo, CD68 y focalmente CD74 (24, 25). El daño solar en forma de elastosis es muy útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades. En nuestra serie el caso 3 fue interpretado inicialmente como un fibroxantoma atípico y revaluado posteriormente como leiomiosarcoma.

También debemos incluir al dermatomiofibroma, neoplasia de crecimiento lento que clínicamente aparece como una lesión solitaria en el tronco y cuello de adultos jóvenes, con cierta predilección por el sexo femenino. Histológicamente está constituida por células fusi-

formes no atípicas, de citoplasma pálido y núcleo vesicular con uno o dos nucléolos; son positivas para vimentina y actina específica de músculo (26, 27).

Entre las entidades más agresivas con las cuales debe hacerse un diagnóstico diferencial cabe destacar el fibrosarcoma del adulto (28); el melanoma maligno fusocelular, siendo en este caso el diagnóstico complicado dado que, como ya hemos indicado, son varias las publicaciones que indican que algunos leiomiosarcomas cutáneos muestran positividad para la proteína S100 (9, 14, 17); el sarcoma de Kaposi con componente fusocelular predominante (3), y el dermatofibrosarcoma protuberans. Respecto a este último, se ha descrito la existencia de focos múltiples de diferenciación mioide tanto en su forma clásica (29) como en la variante fibrosarcomatosa (29, 30). En ambos casos se trataba del hallazgo multifocal de grupos de células de aspecto mioide con positividad inmunohistoquímica para HH35 y SMA, siendo la tinción con CD34 negativa en las áreas con diferenciación mioide.

La mayoría de las series publicadas se centran en la evolución y el significado pronóstico de estas lesiones. Los leiomiosarcomas dérmicos recurren localmente sólo entre un 14% a 50% de los casos (2, 11) y es muy poco frecuente que metastaticen (sólo tres casos descritos). Por su parte, los leiomiosarcomas subcutáneos (a menudo estudiados en la literatura junto con los dérmicos) presentan un mayor índice de recidiva (de hasta el 70%) y metastatizan hasta en un 33% de los casos (11), principalmente por vía hematogena. Debido a su relativa rareza no existen parámetros histológicos de importancia pronóstica demostrada en el caso de los leiomiosarcomas cutáneos; hay, sin embargo, numerosos estudios a este respecto en el campo de los leiomiosarcomas de partes blandas. Así, algunos autores han querido otorgar importancia pronóstica a ciertos datos histopatológicos, como el número de mitosis (12, 13), la celularidad, la atipia, el índice de proliferación Ki-67 (12, 31) y el tamaño tumoral (12). Incluso se ha tratado de establecer una gradación sobre la base de una combinación de estos datos (número de mitosis, celularidad y atipia nuclear) (12). También se ha analizado la expresión de la proteína p53 como factor pronóstico mediante estudios inmunohistoquímicos y moleculares con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), comparando leiomiosarcomas superficiales y profundos, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos (31). Nuestro

paciente de evolución fatal (caso 5) mostró una recidiva de gran tamaño a los 18 meses, seguida de afectación de adenopatías regionales. La tumoración tenía en ese caso 8 mitosis/10 CGA, con una actividad proliferativa (Ki-67) relativamente baja (próxima al 3%).

El tratamiento de elección es la exéresis completa, con borde lateral de al menos 3-5 cm, incluyendo tejido subcutáneo y fascia muscular, siendo la radioterapia un tratamiento adyuvante no eficaz (11).

En resumen, presentamos cinco casos de leiomiomas primarios de piel en que consideramos que es necesario realizar un panel inmunohistoquímico amplio (actinas de músculo, desmina, proteína S100 y citoqueratinas), dada la variable expresión de estos anticuerpos en los leiomiomas y su importancia en el diagnóstico diferencial de estas lesiones. Además, en todos los casos está indicado realizar un estudio de extensión y un estrecho seguimiento clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahl I, Angervall I. *Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma. A clinicopathologic study of 47 patients.* *Pathol Europ* 1974; 9: 307-315.
- Fields JP, Helwig EB. *Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue.* *Cancer* 1981; 47: 156-169.
- Weedon D. *Tumors of muscle, cartilage and bone.* En: *Skin pathology.* Churchill Livingstone, Edimburgo 1997; 797-798.
- López JI, Gil-Martín R, Oñate-Cuchet MJ, Vanaclocha-Sebastián F, Iglesias-Díez L. *Leiomiomas cutáneos y subcutáneos. Estudio clinicopatológico de tres casos.* *Actas Dermosifiliogr* 1987; 78: 459-463.
- Bielsa I, Ferrando J, Sanz B. *Leiomioma cutáneo. Presentación de tres casos de clínica y localización atípicas.* *Piel* 1987; 2: 181-184.
- Santos-Juanes Jiménez J, Hernández Vicente I. *Lesión tumoral dolorosa al roce y la presión.* *Piel* 1996; 11: 377-378.
- Blanes A, Panea P, Polo M, Galera H, Matilla A. *Leiomioma primario de piel.* *Actas Dermosifiliogr* 1982; 73: 111-116.
- Aless E, Innocenti M, Sala F. *Leiomyosarcoma metastatic to the back and scalp from a primary neoplasm of the uterus.* *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 471-476.
- Swanson PE, Stanely MW, Scheithauer BW, Wick MR. *Primary cutaneous leiomyosarcoma. A histologic and immunohistochemical study of 9 cases, with ultrastructural correlation.* *J Cutan Pathol* 1988; 15: 129-141.
- Gironell-Carrero A, Domingo-Pedrol P, Costa-Trachsel I. *Metástasis cutáneas como forma de presentación de un leiomioma retroperitoneal.* *An Med Interna* 1993; 10: 98.
- Bernstein ST, Roenigk RK. *Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases.* *Dermatol Surg* 1996; 22: 631-635.
- Jensen ML, Jensen OM, Michalski W, Nielsen OS, Keller J. *Intra-dermal and subcutaneous leiomyosarcoma: A clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases.* *J Cutan Pathol* 1996; 23: 458-463.
- Stout AP, Hill WT. *Leiomyosarcoma of the superficial soft tissues.* *Cancer* 1958; 11: 844-854.
- Kaddu S, Beham A, Cerroni L y cols. *Cutaneous leiomyosarcoma.* *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 979-987.
- Enzinger FM, Weiss SW. *Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas.* En: *Soft tissue tumors.* 2nd ed. Mosby, St. Louis 1988; 414-417.
- Suster S. *Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases.* *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 232-240.
- Silvis NG, Swanson PE, Manivel JC, Kaye VN, Wick MR. *Spindle-cell and pleomorphic neoplasms of the skin.* *Am J Surg Pathol* 1988; 10: 9-19.
- Ueno H, Asami M, Yoneda R y cols. *A neuron-specific enolase (NSE) positive leiomyosarcoma.* *Gan No Rinsho* 1990; 26: 2616-2622.
- Chen KTK, Reza HG, Gilbert EF. *Myxoid variant of epithelioid smooth muscle tumor.* *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 350-353.
- LeBoit PE, Barr RJ, Burall S, Metcalf JS, Yen TSB, Wick MR. *Primitive polypoid granular-cell tumor and other cutaneous granular-cell neoplasms of apparent nonneural origin.* *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 48-58.
- Karroum JE, Zappi EG, Cockerell CJ. *Sclerotic primary cutaneous leiomyosarcomas.* *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 292-296.
- Calonje E, Mentzel T, Fletcher CD. *Cellular benign fibrous histiocytoma. Clinicopathologic analysis of 74 cases of a distinctive variant of cutaneous fibrous histiocytoma with frequent recurrence.* *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 668-676.
- Megahed M, Ruzicka T. *Cellular schwannoma.* *Am J Surg Pathol* 1994; 16: 418-421.
- Longacre TA, Smoller BR, Rouse RV. *Atypical fibroxanthoma. Multiple immunohistologic profiles.* *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1199-1209.
- Lazova R, Moynes R, May D, Scott G. *LN-2(CD74). A marker to distinguish atypical fibroxanthoma from malignant fibrous histiocytoma.* *Cancer* 1997; 79: 2115-2124.
- Colomé MT, Sánchez RL. *Dermatomyofibroma: Report of two cases.* *J Cutan Pathol* 1994; 21: 371-376.
- Requena L, Olivares M. *Seudomalignidades cutáneas (VII). Simuladores de schwannoma, leiomioma y liposarcoma.* *Piel* 1996; 11: 205-209.
- Schofield DE, Fletcher JA, Grier HE, Yunis EJ. *Fibrosarcoma in infants and children.* *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 14-24.
- Calonje E, Fletcher CDM. *Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: Clinicopathologic analysis of 5 cases.* *J Cutan Pathol* 1996; 23: 30-36.
- O'Connell JX, Trotter MJ. *Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans: A variant.* *Mod Pathol* 1996; 9: 273-278.
- Konomoto T, Fukuda T, Hayashi K, Kumazawa J, Tsuneyoshi M. *Leiomyosarcoma in soft tissue: Examination of p53 status and cell proliferating factors in different locations.* *Hum Pathol* 1988; 29: 74-81.