

# Positividad del antígeno HMB-45 en el dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado (tumor de Bednar) ¿Posible relación con el nevus azul celular?

P. HUGUET, R. LORENZO Y R. BOSCH.

Dept. Anatomía Patológica. Vall d'Hebron Hospitals. Universitat Autònoma. Barcelona.

## SUMMARY

**HMB-45 reactivity in pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). Relationship with cellular blue nevus.**

*Bednar tumor is a neoplasia of controversial origin. The possibility that a histogenetic relationship with cellular blue nevus can exist. We have compared the histologic and immunohistochemical results of 3 Bednar tumors and 3 cellular blue nevus: antibodies to the following antigens were performed: vimentin, S-100 protein, HMB-45, neuron specific enolase, CD34, lysozime, alpha-1-antitrypsin and alpha-i-antichymotrypsin. All three cases of Bednar tumor and three cellular blue nevus shared the same positive reactivity with HMB-45 in both types of cells. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans and storiform cellular blue nevus could be both considered a transitional varieties between fibroblastic tumors derived from Schwann cells, like dermatofibrosarcoma protuberans, and melanocytic tumors like cellular blue nevus*

**Key words:** Skin. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans. Cellular blue nevus. Immunohistochemistry. HMB-45.

## INTRODUCCION

En 1957 Bednar (1) describió como neurofibroma estoriforme pigmentado (NFEP) una variedad de neurofibroma estoriforme (NFE), caracterizada por presentar células fusiformes dispuestas en patrón verticilado, con células dendríticas pigmentadas entremezcladas. En 1974 Hashimoto (2), describió como dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado (DFSPP) un tumor con las mismas características que el de Bednar, al que consideró una variedad del dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Ambos son tumores poco frecuentes y de origen controvertido, pues no existe acuerdo en si son dos tumores distintos o dos formas de presentación de un mismo tumor; y el mismo patrón es el que ocasionalmente puede observarse en el

nevus azul celular (NAC) (3), por lo que a veces se ha relacionado este tumor con el neurinoma, el neurofibroma y, especialmente, con el NFEP y el DFSPP (4).

Ante esta problemática, y considerando que las células pigmentadas son un elemento común en ambos tipos de tumores, hemos realizado un estudio histológico e inmunohistoquímico comparativo de los mismos, con especial referencia a la naturaleza de dichas células, en un intento de establecer un nexo común entre ellos.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 3 casos de DFSPP y 3 de NAC procedentes de la sección de patología quirúrgica de nuestro departamento. Las muestras habían sido fijadas en formol y procesadas rutinariamente mediante inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina. Se practicaron también tinciones de Fontana-Masson y Perls. y tinciones inmunohistoquímicas con los

Correspondencia: Dr. Pere Huguet Redecilla. Dept. Anatomía Patológica. Ciutat Sanitaria Universitaria. Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron 129-139. 08035 Barcelona.

anticuerpos monoclonales siguientes: vimentina (Lipshaw, prediluida), proteína S-100 (S-100) (Dako, pred.), enolasa neuronal específica (ENE) (Lipshaw, pred.), progenitor de células hematopoyéticas CD34 (CD34) (Becton-Dickinson, conc. 10/500), melanoma HMB-45 (HMB-45) (Dako, conc. 10/500), lisozima (Dako, pred.), alfa-1-anti-tripsina (A1AT) (Dako, conc. 10/500) y alfa-1-antiquimiotripsina (A1AQT) (Dako, pred.). Se empleó la técnica de inmunoperoxidasa con avidina-biotina. Los resultados fueron valorados de forma independiente por los tres autores, siendo calificados de negativo (-), indicios (±), evidente (+) y muy evidente (++) según los casos.

**RESULTADOS**

Resumen de los mismos en tabla I.

DFSP. En los tres casos el patrón histológico consistía en células fusiformes de citoplasma claro y núcleo oval, semejantes a fibroblastos, con discreta atipia y ocasionales figuras de mitosis, agrupadas en haces cortos formando un patrón arremolinado (estoriforme) (fig. 1). Entremezclados con ellas, y predominando en las zonas más profundas, se observaron haces o grupos de células alargadas de aspecto dendrítico, bipolares o multipolares, pigmentadas en su mayoría, identificán-

dose el pigmento como melanina con la tinción de Fontana-Masson. Existían también abundantes melanófagos. En ningún caso se identificaron grupos de células névicas intratumorales. En los tres casos el tumor ocupaba dermis reticular dejando libres dermis papilar y epidermis, respetaba anejos e infiltraba hipodermis rodeando grupos de adipocitos. La inmunohistoquímica mostró positividad para vimentina en todos los casos y en ambos tipos de células. La ENE y el HMB-45 fueron positivos de forma irregular, tanto en las células dendríticas pigmentadas como en las fibroblásticas en los tres casos (fig. 2). La lisozima, la A1AT, la A1AQT y el CD34, fueron positivos en las células fibroblásticas, y negativos en las dendríticas en los tres casos, aunque de manera irregular. La S-100 fue levemente positiva sólo en las células dendríticas de dos casos y negativa en el resto.

NAC. Microscópicamente dos casos mostraban un patrón bifásico característico, con haces de células dendríticas pigmentadas entremezcladas con algunos grupos de células fusiformes u ovals de citoplasma amplio y núcleo redondeado, con escaso pigmento (fig. 3). El tercero mostraba predominio de células ovals o fusiformes con mínima presencia de pigmento, que en algunas áreas adoptaban cierto patrón radial con una imagen similar a la del NFEP descrito por Bednar (1) (fig. 4). El pigmento se identificó como melanina me-

**Tabla I:** Resumen de los resultados.

TUMOR	ENE	S100	CD34	HMB45	AT	AQT	Lis
1 DGSP							
cd	±	-	-	+	-	-	-
cf	-	-	+	++	-	+	±
2 DFSP							
cd	+	-	-	±	-	-	-
cf	±	-	+	+	±	+	±
3 DFSP							
cd	±	-	-	±	-	-	-
cf	±	-	+	+	-	±	±
4 NAC.e							
cd	+	-	-	+	-	-	-
cf	-	-	-	++	-	-	-
5 NAC							
cd	+	+	-	+	-	-	-
cf	-	-	-	++	-	-	-
6 NAC							
cd	±	±	-	+	-	-	-
cf	+	±	-	++	-	-	-

DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado; NAC: nevus azul celular; NAC.e: idem estoriforme; cd=célula dendrítica pigmentada; cf=célula "fibroblástica" o fusiforme; (-) negativo; (±) indicios; (+) evidente; (++) muy evidente; ENE: enolasa neuroespecífica; S100: proteína S-100; CD34: antígeno CD34; HMB45: antígeno hMB-45; AT: alfa-1-antitripsina (A1AT en el texto); AQT: alfa-1-antiquimiotripsina (A1AQT en el texto); Lis: lisozima.

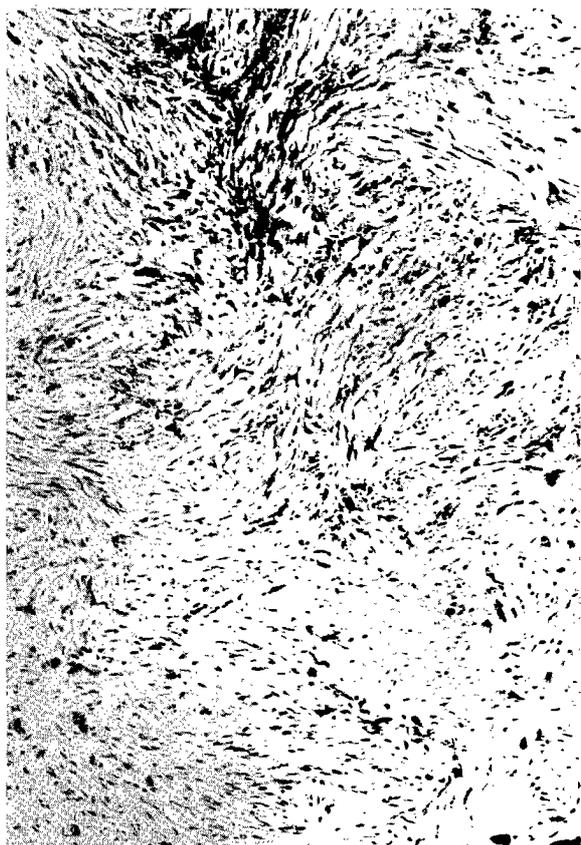


Figura 1. DFSPP: Haces de células fibroblásticas dispuestas en patrón estoriforme, junto a grupos de células pigmentadas (H&E. 100x).



Figura 2. DFSPP: Células dendríticas pigmentadas y células fusiformes, positivas para el HMB-45 (HMB-45, 400x).

dante la tinción de Fontana-Masson. Las células ocupaban dermis reticular y papilar, sin afectar epidermis, respetaban anejos y en profundidad infiltraban hipodermis englobando grupos de adipocitos. No se observaron atipias ni mitosis. La inmunohistoquímica mostró positividad muy evidente para vimentina en ambos tipos celulares, la ENE fue positiva en las células dendríticas del NAC estoriforme y negativa en los demás casos, la S-100 fue negativa en los tres casos y en ambos tipos de células, y el HMB-45 fue positivo en ambos tipos celulares y en los tres tumores, si bien más evidente en las células fusiformes que en las dendríticas (fig. 5). Los demás marcadores fueron negativos.

## DISCUSION

Tanto el DFSP como el NFE, que en ocasiones se han considerado la misma neoplasia (5,6), son tumores cutáneos constituidos histológicamente por una proliferación densa de células alargadas de tipo fibroblástico, agrupadas en patrón verticilar (estoriforme), infiltrando dermis e hipodermis y respetando epidermis y anejos. Suelen expresar vimentina, lisozima, CD34, A1AT y A1AQT, siendo negativas la expresión de S-100, ENE y HMB-45 (7-9).

El DFSPP y el NFEP presentan un aspecto

morfológico idéntico a sus homólogos no pigmentados, pero con células dendríticas bipolares o multipolares conteniendo cantidades variables de melanina, agrupadas o dispersas en el seno del tumor. La inmunohistoquímica da iguales resultados que en los anteriores tumores para las células fibroblásticas, mientras las células dendríticas son negativas para la A1AT, la A1AQT, la lisozima y el CD34, y han dado resultados variables respecto a la ENE y a la S-100 (7-11). La positividad de células aisladas para estos dos últimos antígenos, descrita en algunos casos tras despigmentación del tumor, sugeriría la posibilidad de diferenciación neural en ambos tipos de lesiones (8). El HMB-45 se ha descrito en general como negativo en ambos tipos de células (10,12). Similar aspecto se observa en algunos casos de NAC cuando, en lugar del patrón bifásico habitual, las células dendríticas pigmentadas son escasas y predominan las células fusiformes con poco pigmento melánico, con disposición algo arremolinada (4-6), justificando que a veces se hayan equiparado al NFEP descrito por Bednar (1). En el NAC las células fusiformes expresan vimentina y HMB-45, mientras las dendríticas expresan vimentina pero no HMB-45. La expresión de S-100 y ENE en ambos tipos celulares es muy variable, y los demás

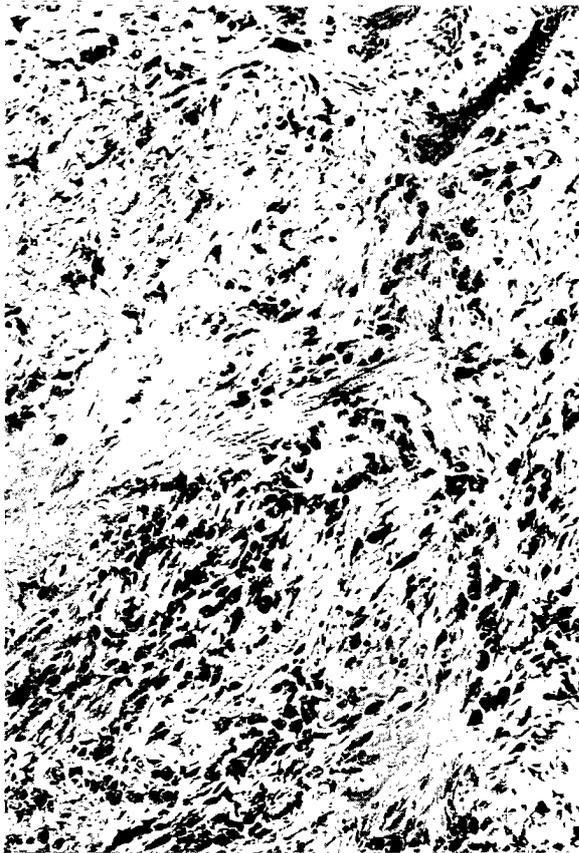


Figura 3. NAC: Haces entrecruzadas de células pigmentadas en dermis reticular y papilar junto a grupos de células fusiformes (H&E, 100x).

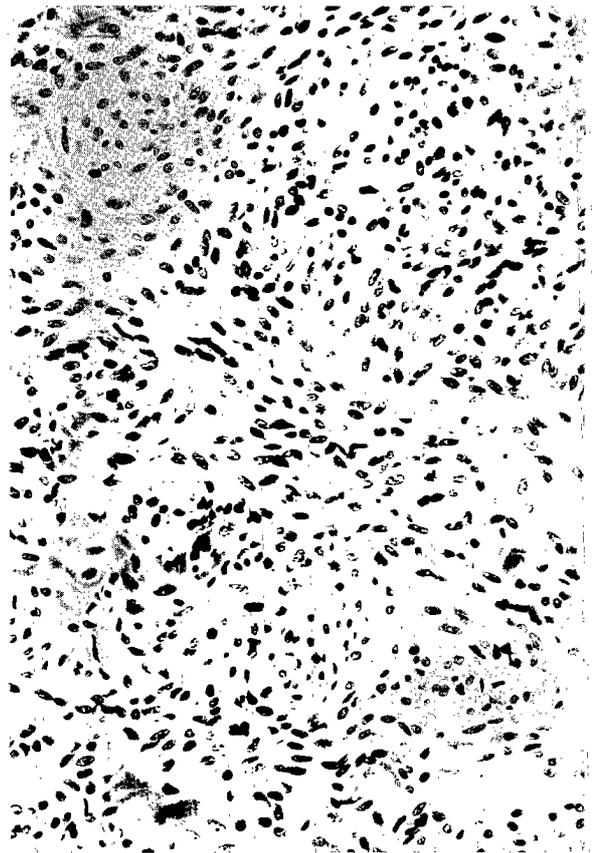


Figura 4. NAC.e: Predominio de células fusiformes, prácticamente amelánicas y con cierta disposición radial, en el primer caso (H&E, 100x).

marcadores son negativos (6,12,13).

En nuestros casos, los marcadores empleados respondieron siguiendo la pauta marcada por los numerosos trabajos publicados al respecto (7,13), destacando sin embargo la positividad para el HMB-45 en ambos tumores, con mayor expresión en las células fusiformes no pigmentadas que en las dendríticas pigmentadas, hecho en cierto modo sorprendente, respecto al DFSPP, por cuanto la bibliografía consultada concede mayoritariamente a este tumor un origen fibroblástico o histiocítico o, de forma más inconcreta, establece su origen a partir de una célula mesenquimal indiferenciada que puede presentar características fibroblásticas, histiocíticas o neurales (4-8). La presencia de células marcadas con el antígeno HMB-45 podría ser interesante, ya que este marcador es un anticuerpo monoclonal específico para tumores melanocíticos, pero que reacciona sólo con melanocitos inmaduros (14). Las células melanocíticas sólo se encuentran, aparentemente, en lesiones del grupo nevus-melanoma, aunque el mismo Bednar ya comentó la posible relación del NFEP y el DFSP con tumores nevomelanocíticos (15).

Es probable que las células no pigmentadas del NAC sean células névicas inmaduras, y que, a medida que maduran, adquieran pigmento melánico y pierdan

gradualmente la capacidad de expresión para HMB-45; en esta línea, la positividad que hemos hallado para este marcador en las células fusiformes del DFSPP, podría hacer pensar en ellas como de estirpe melanocítica con cierto grado de inmadurez.

Existe un consenso bastante amplio en considerar que la presencia de melanina en un tumor sugiere que sus células deriven de la cresta neural (4) y así el NAC estoriforme, para algunos NFEP, podría considerarse de origen neuroectodérmico, derivado probablemente de una célula precursora, tanto del melanocito como de la célula de Schwann (13), con un patrón en el que se mezclarían células maduras pigmentadas, con poca expresión de HMB-45 y células inmaduras no pigmentadas, HMB-45 positivas. Pero ya hemos comentado que no existe un consenso general sobre la histogénesis del DFSPP. Los distintos resultados obtenidos con los marcadores inmunohistoquímicos y reflejados en la literatura, y en especial los referidos a la negatividad del HMB-45 (10,12) podrían sugerir que se trate de una variedad de DFSP, de origen fibroblástico (2,4,8,16) con melanocitos adquiridos por colonización procedentes de la epidermis (16), o bien con melanocitos sintetizados por el propio tumor, y por tanto de posible origen neuroectodérmico (5,17). Por otra parte, sabemos que los tumores originados en la cresta neural pue-



Figura 5. NAC: Células melanoéciticas y dendríticas pigmentadas, positivas para el antígeno HMB-45 (HMB-45, 400x).

den evolucionar siguiendo dos vías de diferenciación: la de las células de Schwann (como el neurinoma y el neurofibroma) o la de los melanocitos (como los nevus melanoéciticos, nevus azules y melanoma) sin olvidar la existencia de formas mixtas o de transición entre los tumores derivados de ambas vías, como pueden ser el schwannoma melanoécítico, el neurofibroma pigmentado, los neuronevus, algunos tumores neurales que a veces presentan pigmento melánico (4) y, como acabamos de apuntar, la variedad estoriforme del NAC.

La positividad para el HMB-45 que hemos detectado en los tres casos de DFSP, junto a la presencia de pigmento melánico, apoyarían su posible origen neuroectodérmico, semejante al del NAC, con células schwannianas pigmentadas y células melanoéciticas inmaduras, entremezcladas.

Si consideramos, pues, al DFSP como un tumor derivado de las células de Schwann, y al NAC un tumor melanoécítico, el DFSP podría ser una variedad de transición entre ambos, junto con el NAC estoriforme y el NFEP, o una forma mixta derivada de una célula pluripotencial precursora de melanocitos y células de Schwann. La positividad, en algunos casos, de los marcadores neuronales en las células pigmentadas del tumor de Bednar, así como focalmente en algunos casos de DFSP no pigmentado, avalarían esta idea (8), corro-

borándolo la expresión positiva que hemos obtenido con el HMB-45.

En conclusión, y a tenor de estos resultados, podemos sugerir que el DFSP y el NFEP son dos formas de un mismo tumor neuroectodérmico, y que la variedad con células pigmentadas, el DFSP ó NFEP (tumor de Bednar), es un tumor mixto o de transición, probablemente como la variedad estoriforme del NAC, siguiendo una vía de diferenciación que a partir de la cresta neural enlazaría las neoplasias derivadas por vía schwanniana (neurofibroma) con las derivadas por vía melanoécítica (nevus azul), constituyendo tal vez un eslabón entre ambos grupos y permitiéndonos especular con la posible relación histogénica entre todos estos tumores.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a María Pons y Consuelo Rodríguez, Diplomadas en Enfermería, la realización de las preparaciones y tinciones inmunohistoquímicas necesarias para llevar a término este trabajo.

#### RESUMEN

Ante el origen controvertido del tumor de Bednar, se plantea la similitud morfológica e inmunohistoquímica con el nevus azul celular como base para una posible relación ontogénica entre ambos. En este trabajo se realiza un estudio inmunohistoquímico de 6 tumores (3 dermatofibrosarcomas protuberans pigmentados y 3 nevus azules celulares) empleando antígenos anti-vimentina, proteína S-100, enolasa neuronal específica, anti-melanoma, CD34, lisozima, alfa-1-antitripsina y alfa-1-antiquimiotripsina. La expresión inmunohistoquímica para HMB-45 fue la misma en los dos tipos de células del dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado y del nevus azul celular en su variedad estoriforme (neurofibroma estoriforme pigmentado). Ambos podrían ser tumores de transición entre los derivados de la célula de Schwann (dermatofibrosarcoma protuberans entre ellos) y los derivados del melanocito (nevus azul celular).

*Palabras clave:* Piel. Dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado. Nevus azul celular. Inmunohistoquímica. HMB-45.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bednar B. Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and non pigmented. *Cancer* 1957; 10: 368-376.
2. Hashimoto K, Brownstein MH, Jakobiec FA. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol* 1974; 110: 874-885.
3. Bednar B. Storiform neurofibroma in the core of a nevocellular nevi. *J Pathol* 1970; 101: 199-201.

4. Santa Cruz DJ, Yates AJ. Pigmented storiform neurofibroma. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 9-13.
5. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. St Louis 3d ed. CV Mosby 1994; pp 335-337.
6. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia: JB Lippincott Co 1990; pp 743-780.
7. Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 630-639.
8. Nakamura T, Ogata H, Katsuyama T. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1987; 9: 18-25.
9. Templeton SF. Evaluation for expression of Factor XIIIa and CD34 is of practical value in the diagnosis of selected lesions of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Adv Anat Pathol* 1995; 2: 270-274.
10. Ding JA, Hashimoto H, Sugimoto T, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans). An analysis of six cases. *Acta Pathol Jpn* 1990; 40: 744-754.
11. Puig L, De Moragas JM, Matias-Guiu X, Moreno A. Dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado (tumor de Bednar). *Med Cut ILA* 1988; 16: 314-318.
12. Pluot M, Joundi A, Grosshans E. Contribution de l'Ac monoclonal HMB-45 au diagnostic histopathologique des melanomes. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 691-699.
13. Sun J, Morton TH Jr, Gown AM. Antibody HMB-45 identifies the cells of blue nevi. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 748-751.
14. Gown AM, Vogel AM, Hoak D, Gough F, McNutt MA. Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. *Ann J Pathol* 1986; 123: 195-203.
15. Bednar B. Storiform neurofibroma in the core of naevocellular naevi. *J Pathol* 1970; 101: 199-201.
16. Fletcher CDM, Evans BJ, Macartney JC, Smith N, Wilson Jones E, McKee PH. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological and immunohistochemical study with a review of the literature. *Histopathology* 1985; 9: 921-938.
17. Fletcher CD, Theaker JM, Flanagan A, Drausz T. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation? *Histopathology* 1988; 13: 631-643.