

Tumores mixoides

Ricardo González-Cámpora

Los tumores ricos en matriz mixoides representan un grupo muy heterogéneo de lesiones que tienen en común la producción de abundante matriz extracelular rica en mucopolisacáridos. En los cortes teñidos con H-E, su aspecto varía en función de la concentración de mucopolisacáridos; a veces aparece de aspecto grumoso y coloración azulada, mientras que en otras es más amorfa y semitransparente, parecida en cierto modo al edema intersticial. Esta sustancia se tiñe intensamente con el azul alciano y, en función de su resistencia al tratamiento previo con hialuronidasa se reconoce una variante sensible, rica en ácido hialurónico, y otra, resistente y con abundantes glucosaminoglicanos sulfatados; esta última es muy característica de las lesiones cartilaginosas.

No cabe duda que estas lesiones constituyen uno de los desafíos más importantes para el patólogo en el diagnóstico de los tumores de los tejidos blandos, puesto que constituyen una relación extensa de lesiones (se incluyen lesiones con cambio primario y secundario), de histogénesis diversa, amplio espectro de agresividad biológica (Benignos, Agresividad local, Malignos) y escasa variabilidad morfológica. Además, a todo esto habría que añadir que la terminología es repetitiva y bastante confusa. No obstante, a pesar de todas estas dificultades, el diagnóstico se basa principalmente en la observación de cortes teñidos con H-E, y en la correlación clínica., puesto que las técnicas especiales sólo son útiles en un número bastante limitado de casos. Los anticuerpos más comúnmente utilizados son la proteína S-100, AME, CK, Actina y desmina. Recientemente, el método de FISH con sondas específicas ha resultado ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial del liposarcoma mixoide (DDIT3, EWSR1), sarcoma fibromixoide de bajo grado (FUS) y condrosarcoma mixoide extraesquelético (EWSR1).

En la tabla se recogen los tumores y pseudotumores más habituales ricos en matriz mixoide. En general, se cumple la regla de que los superficiales y pequeños son benignos y los profundos y de grandes dimensiones son malignos.

En la discusión de estas lesiones vamos a evitar en lo posible las repeticiones, por lo que nos concentraremos en las lesiones más genuinamente mixoides que no vayan a ser comentadas en otros apartados. Además, puesto que la terminología es bastante confusa en las lesiones benignas vamos a tratarlas en grupos terminológicos semejantes.

Lesiones benignas	Lesiones malignas
Angiomixoma superficial	Mixofibrosarcoma
Angiomixoma agresivo	S. fibromixoide de bajo grado
Mixoma intramuscular	S. fibroblástico mixoinflamatorio acral
Mixoma periarticular	Condrosarcoma mixoide
Mixoma celular	Liposarcoma mixoide
Mixoma dérmico de vaina neural	Dermatofibrosarcoma mixoide
Neurotekeoma celular	Leiomiomasarcoma mixoide
Fibromixoma superficial acral	S. de vaina neural periférica mixoide
Tumor fibromixoide osificante	Rabdomiosarcoma embrionario
Mixoma (quiste mucoso) digital	
Ganglión	
Fascitis nodular	
Neurofibroma mixoide	
Lipoblastoma	
Mixolipoma	
Mixofibrolipoma de células dendríticas	

LESIONES BENIGNAS

1. Angiomixoma superficial y angiomixoma agresivo

Son dos lesiones que comparten el término angiomixoma pero que muestran características clínicas y morfológicas bien diferentes. En esta tabla resume los hallazgos clínicos, evolutivos y moleculares más significativos.

	Angiomixoma superficial	Angiomixoma agresivo
Edad	20-40	15-50
Sexo	V=M	M>>>V
Localización	Cabeza-cuello, tronco, área genital	Área genital
Presentación clínica	Masa polipoide indolora Solitario. Esporádico Múltiple. C. Carney	Engrosamiento mal definido
Recidivas	30-40%	30%
Biología Molecular	PRKAR1A (Carney)	t(8;12); HMG2 (33%)

El **Angiomixoma superficial** se sitúa en dermis e hipodermis, siendo excepcional la afectación de los planos musculares. Son lesiones que muestran tendencia la formación de nódulos incompletos en cuyo seno existe abundante matriz mixoide, escasas células y capilares prominentes. Las células son fusiformes o estrelladas y sin atipias nucleares; a veces, pueden identificarse ocasionales células multinucleadas. En un tercio de los

casos se puede identificar hallazgos especiales como pueden ser infiltrado inflamatorio neutrofílico y linfocitario perivascular discreto y componente epitelial incluido en el seno de la lesión. Con las técnicas de IHQ existe reacción positiva al CD34 y negativa a la AML, S-100, AMEsp y desmina; no obstante en algunos casos puede haber diferenciación miofibroblástica.

Por otro lado, el **angiomixoma agresivo**, es un tumor de localización más profunda, que se sitúa principalmente en hipodermis y tiende a extenderse con límites mal definidos. Las lesiones son paucicelulares y con trama vascular prominente. Las células son fusiformes o estrelladas, pequeñas, con escaso citoplasma eosinófilo y núcleo blando y aparecen uniformemente distribuidas en el seno de una matriz mixoide que se tiñe poco con el AA, indicando probablemente que la mayor parte del líquido extracelular es edema. Las mitosis son muy ocasionales. Los vasos tienen un calibre muy variable (capilares-vasos gruesos) y muestran tendencia a la hialinización parietal. Las fibras colágenas son escasas y suelen ser comunes los pequeños focos de hemorragia. En algunos casos se pueden encontrar ciertos hallazgos peculiares, tales como hiper celularidad focal, agregados de células musculares lisas fusiformes relacionados con vasos, células bizarras y multinucleadas, semejantes a la de los pólipos estromales de la zona genital, y, más raramente, áreas de angiomiofibroblastoma. Con las técnicas de IHQ las células presentan diferenciación miofibroblástica con inmunoreacción positiva a la desmina, AML y AMEsp y negativa a la S-100 y CK. Algunos casos expresan CD34 y F XIIIa. La expresión casi constante de receptores hormonales (RE y RP en mujeres y RA en varones) ha resultado ser de gran ayuda terapéutica con agonistas de liberadores de gonadotropinas.

2. Mixoma dérmico de la vaina neural y neurotekeoma

Son dos términos que con frecuencia se utilizan indistintamente pero que no corresponden a la misma entidad. En la mayoría de los tratados se señala que el neurotekeoma puede presentarse bajo tres formas morfológicas bien definidas: mixoide, mixta y celular. Los estudios inmunohistoquímicos han revelado que la mayoría de las formas mixoides y algunas de las mixtas tienen un inmunofenotipo semejante caracterizado por la expresión de S-100 y PAGF y negatividad a NKIC3 y CD10. El término de **mixoma dérmico de la vaina neural** debe restringirse para este grupo de lesiones que expresan marcadores de diferenciación neural. Por otro lado, la mayoría de las formas celulares, algunas de las mixtas y en menor medida también algunas formas mixoides presentan un inmunofenotipo totalmente diferente con expresión de NKIC3 y CD10 y negatividad a S-100 y PAGF. Para este otro grupo lesional se mantiene por ahora, el término de neurotekeoma pero con el convencimiento de que no son lesiones neurales sino de posible naturaleza fibro/miofibroblástica con conservación de la capacidad fagocítica.

Cuando estas lesiones se agrupan en función de su inmunofenotipo, los dos grupos resultantes presentan características clínicas, morfológicas y evolutivas bien definidas.

	Mixoma vaina neural	Neurotekeoma
	S-100 y PAGF + NKI/C3 y CD10 -	NKI/C3 y CD10 + S-100 y PAGF -
Edad media (años)	36	17
Localización	EE (dedos y rodilla), tronco	Cabeza EE-proximales
Recidivas	50%	17%
Histogénesis	Neural	Miofibroblástica?

El **mixoma dérmico de vaina neural** es un tumor muy raro con patrón de crecimiento multinodular/lobular con delimitación fibrosa de los nódulos. En el interior de los nódulos existe abundante matriz mixoide y escasas células elongadas, estrelladas, tipo anillo de sello y epitelioides. Las epitelioides tienden a fusionarse formando cordones o agregados sincitiales. La inmunoreacción en todos los casos es S-100 y GFAP +. El mixoma dérmico de vainas neurales es una neoplasia de estirpe neural, probablemente más relacionada con el schwannoma que con el neurofibroma porque, además de la buena delimitación fibrosa periférica, tiene escaso número de células CD34 o EMA +, y rara vez se identifican axones intralesionales. Esta lesión no debe confundirse con el **neurofibroma plexiforme** que en raras ocasiones puede llegar a ser superficial y manifestarse como una lesión dérmica e hipodérmica. Los nervios distendidos del neurofibroma plexiforme contienen abundante matriz mixoide, escasas células fusiformes con poco citoplasma y núcleos afilados y onduladas y axones identificables con anticuerpos contra los neurofilamentos.

El **neurotekeoma (celular)** es una lesión mucho más frecuente que el mixoma dérmico de vainas neurales. En función de su contenido mixoide, se distinguen formas mixoides (> 50% de la lesión; 10-27% de casos), mixtas (10-50%; (33-37.5%) y celulares ≤ 10%; 35.4-60%). Con independencia de la cantidad de matriz mixoide, las células muestran tendencia a formar múltiples nódulos pequeños e irregulares mal delimitados y a menudo separados por colágeno esclerosado. Las células son epitelioides o fusiformes con citoplasma eosinófilo abundante. Existen ocasionales células osteoclasticas. Aunque la mayoría de las lesiones tienen aspecto inocente, en 2/3 se identifican hallazgos atípicos, tales como: atipia celular marcada (12%), elevado índice de mitosis (≥ 10; 14%) o mitosis atípicas (9%). El fenotipo es común en las tres formas de presentación: S-100, GFAP, Melan A, HMB-45 (-); NKI/C3 (+) 100%; Vimentina (+) 100%; CD10 (+) 100%; MITF (+) 83%; CD90 (+) 80%; ENE (+) 66%; PGP9.5 (+) 60%; AMEspc (+) 42%; AML (+) 38%. El perfil inmunohistoquímico poco aclara sobre la naturaleza de esta lesión., puesto que el marcador presente en todos los casos (NKI/C3) no es específico de estirpe melanocítica sino simplemente es un marcador de lisosomas. Probablemente se trata de células fibroblásticas con capacidad para producir matriz mixoide, diferenciación miofibroblástica y conservación de la capacidad fagocitaria; por tanto, está claro que el término neurotekeoma resulta inapropiado.

3.- Mixoma intramuscular, mixoma celular y mixoma periarticular

El **Mixoma intramuscular** es un tumor de adultos de edad media-avanzada (40-70 años), con predilección por las mujeres (2/3 de casos), que asienta en el seno de la musculatura de las extremidades (muslo, glúteo, brazo, cintura escapular) y no muestra relación alguna con las articulaciones. Aunque suele ser solitario y esporádico también

se puede presentar en asociación a displasia fibrosa (5% de los casos)(Síndrome de Mazabraud) y a alteraciones cutáneas y endocrinas (Síndrome de McCune Albright). La asociación a estas entidades tan peculiares ha dado luz sobre el trastorno molecular básico de las lesiones esporádicas, ya que comparten la misma mutación activadora en el codón 211 del gen GNAS1 (una subunidad de proteína de unión a la guanina, que estimula la formación de cAMP).

Macroscópicamente son lesiones aparentemente bien circunscritas, de aspecto gelatinoso y color blanco-grisáceo; no obstante, en el estudio histológico aparecen mal delimitadas y con infiltración de las fibras musculares. Están compuestas por abundante matriz mixoide, escasas células fusiformes o estrelladas sin atipia nuclear manifiesta y macrófagos multivacuolados que pueden simular lipoblastos. La trama vascular capilar es muy escasa. Con frecuencia en su seno se identifican pequeñas cavidades quísticas correspondientes a lagos de moco. Con las técnicas de IHQ solo se descubre inmunorreacción positiva a la vimentina y, más ocasionalmente, al CD34, desmina o actina.

En algunas lesiones se pueden encontrar áreas hipercelulares sin atipia nuclear pero con aumento de la trama vascular, que pueden ocupar entre el 10-90% de la totalidad de la lesión; más excepcionalmente toda la lesión es hipercelular. Para este tipo de lesiones se ha acuñado el término de **mixoma celular**, que viene a sustituir el inicialmente utilizado de **neoplasia mixoide de bajo grado con potencial para recaer**, puesto que los estudios de seguimiento en series más amplias han demostrado que las recidivas locales son infrecuentes. El diagnóstico diferencial del mixoma celular con el mixofibrosarcoma de bajo grado descansa exclusivamente en la ausencia de atipia nuclear. El grado de celularidad y el patrón vascular pueden ser totalmente superponibles.

El **Mixoma yuxtaarticular**, también conocido como quiste parameniscal, es una lesión propia de adultos de edad media-avanzada que casi siempre se sitúa en la rodilla, aunque también puede observarse en otras articulaciones grandes como codo, cintura escapular, cadera y tobillo. Se presenta como una tumefacción localizada o bien como una masa dolorosa, desarrollada frecuentemente después de un trauma previo. Las recidivas tras la extirpación son frecuentes y los estudios moleculares realizados no muestran las alteraciones del gen GNAS1, propias del mixoma intramuscular. Son lesiones multiquísticas y gelatinosas que, en el estudio histológico, contienen abundante matriz mixoide con áreas de hipercelularidad sin atipia nuclear. Estas lesiones no deben confundirse con los **gangliones**, que son también lesiones quísticas uni o multiloculadas, también dolorosa, resultantes de la degeneración mixoide de los tendones y ligamentos de las manos y de los pies. Histológicamente la pared del ganglión está constituida por tejido conectivo condensado, a veces con celularidad inflamatoria acompañante y sin revestimiento sinovial. No contienen áreas de hipercelularidad ni otros hallazgos propios del mixoma. En la tabla adjunta se señalan las diferencias principales entre estas dos entidades.

	Mixoma intramuscular	Mixoma periarticular
Edad de presentación	4 ^a -7 ^a décadas	3 ^a -7 ^a décadas (43 años)
Sexo	Predominio mujeres	Predominio varones
Presentación clínica	Masa no dolorosa	Masa dolorosa
Historia de trauma	No	Si
Localización	Muslo, glúteo, brazo, c. escapular	Rodilla (88%), codo, cadera, tobillo
Recidivas	Poco frecuentes	34%
Síndromes asociados	S. Mazabraud, S. McCune Albright	No
Biología molecular	Mut GNAS1	No mutaciones

LESIONES MALIGNAS

En la tabla adjunta se muestra una relación de tumores malignos ricos en matriz mixoide. Las lesiones de la izda son primariamente mixoides mientras que las de la dcha corresponden a formas mixoides de otras entidades bien definidas. Nuestra atención la vamos a dirigir a las formas primarias. En las lesiones secundarias el diagnóstico descansa en la presencia de patrones clásicos residuales característicos o en el inmunofenotipo; por ejemplo, la demostración de inmunoreacción positiva al CD34 en una lesión cutánea mixoide es muy sugestiva de dermatofibrosarcoma protuberans, máxime si además tiene áreas clásicas arremolinadas o el patrón infiltrativo característico.

Las lesiones primarias las podemos agrupar en tres grandes categorías: sarcomas mixoides clásicos: mixofibrosarcoma, liposarcoma mixoide y condrosarcoma mixoide extraesquelético; sarcomas que muestran alternancia de áreas mixoides y fibrosas, el representante principal es el sarcoma fibromixoide de bajo grado; y sarcomas mixoides con marcada inflamación, estas lesiones están representadas por el sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio acral.

Primarios

Mixofibrosarcoma
Condrosarcoma mixoide
extraesquelético
Liposarcoma mixoide
Sarcoma fibromixoide
de bajo grado
Sarcoma fibroblástico
mixoinflamatorio acral

Secundarios

Leiomiomasarcoma
Dermatofibrosarcoma protuberans
Sarcoma de vainas neurales periférico
Sarcoma sinovial
Rabdomiosarcoma embrionario

Mixofibrosarcoma

La OMS lo define como un espectro de lesiones fibroblásticas malignas con variable cantidad de estroma mixoide y pleomorfismo conjuntamente con un patrón vascular curvilíneo distintivo.

El MFS es el sarcoma más frecuente del adulto de edad avanzada (media 65 años; 6^a-8^a décadas) y se localiza preferentemente en los tejidos subcutáneos (70%) de las extremidades, sobretodo inferiores. La afectación de los tejidos subfasciales es también posible pero menos frecuente (30%). Aunque raro, puede presentarse también en tronco, cabeza y cuello, pies y manos, pero la presencia de un patrón semejante en la cavidad abdominal y retroperitoneo debe hacer considerar seriamente la posibilidad de un LPS desdiferenciado.

En general, son lesiones grandes, particularmente las profundas, de aspecto gelatinoso gris/blanco, pero pueden presentar áreas más firmes, hemorragia y/o necrosis. Las lesiones mas superficiales tienden a presentar un patrón multinodular con bordes mal definidos e infiltrativos, que se extienden longitudinalmente; las lesiones profundas, en cambio, tienden a ser mayores, menos nodulares y más infiltrativas.

Con independencia del grado histológico de malignidad, todos los tumores presentan una serie de características comunes que permiten su reconocimiento, tales como tendencia a la adopción de un patrón nodular con márgenes infiltrativos, trama vascular de capilares curvilíneos con condensación de células a su alrededor o hialinización parietal e infiltrado inflamatorio linfocitario periférico. En las lesiones de bajo grado el patrón nodular es más ostensible y en el seno de los nódulos s existe abundante matriz mixoide y escasas células pequeñas, fusiformes o estrelladas, con núcleo pequeño hiper cromático y discretamente pleomorfo y citoplasma poco evidente y eosinófilo. Las figuras de mitosis son esporádicas (< 2/10CGA) al igual que los pseudolipoblastos. Estas lesiones tienen tendencia a recaer pero no metastatizan.

Con las recidivas tiende a aumentar el grado histológico. Las lesiones de grado 2 muestran mayor grado de celularidad con células más atípicas y mayor actividad mitótica. En las lesiones G3 la celularidad y el pleomorfismo son extremadamente marcados siendo muy frecuente la presencia de áreas sólidas no mixoides, hemorragia y focos de necrosis. Estas lesiones tienen marcada capacidad metastizante (30-50%). En algunos tumores es posible encontrar áreas más o menos extensas de áreas epitelioides o con pseudolipoblastos. Los tumores con predominio de células epitelioides tienden a tener un curso más agresivo.

El problema diagnóstico que puede presentar este tipo de lesiones se restringe casi exclusivamente a las lesiones de bajo grado, y pueden confundirse tanto con lesiones benignas como malignas de bajo grado. Entre las benignas la que mayores dificultades puede presentar es el mixoma celular ya su arquitectura, tipo de celularidad y patrón vascular son totalmente semejantes; las diferencias residen exclusivamente en la atipia nuclear. Mayor grado de confusión se observa con los otros sarcomas primarios predominantemente mixoides, como son el liposarcoma mixoide y el condrosarcoma mixoide extraesquelético.

Condrosarcoma mixoide extraesquelético (sarcoma cordoide)

La OMS lo incluye en la categoría de tumores de histogénesis incierta a pesar de su nombre porque no existen suficientes evidencias de diferenciación cartilaginosa. Esta neoplasia se define como un tumor mesenquimal maligno con arquitectura

multinodular, abundante matriz mixoide y células tipo condroblasto dispuestas en cordones, agregados, o en filigrana. A pesar de ello, los estudios moleculares han revelado que se trata de una entidad bien definida con una traslocación casi constante del gen NOR1; en la mayoría de las ocasiones (70%) la fusión se lleva a cabo con el gen EWS, t(9;22)(q22-31; q11-12). Otras translocaciones menos frecuentes son t(9;17)(q22;q11) y la t(9;15)(q22; q21).

Es la neoplasia menos frecuente de las tres que constituyen el grupo de sarcomas mixoides clásicos y la que más acentuado tiene su patrón nodular. En general, son lesiones que asientan en los tejidos profundos subfasciales aunque excepcionalmente se hayan referido casos en hipodermis. Afecta a adultos relativamente jóvenes (30-50 años) y se manifiesta como un nódulo no doloroso, con marcada predilección por las extremidades proximales, sobre todo las inferiores (muslo y proximidad de la rodilla), y cintura escapular (>2/3 de los casos), y menos frecuentemente en el tronco. Se han descrito casos excepcionales en mediastino, cuello, retroperitoneo, dedos, vulva, SNC. Así mismo, también se han señalado algunos casos en niños.

Macroscópicamente son lesiones generalmente grandes (5-25 cm) y bien delimitadas por una pseudocápsula fibrosa. Al corte tienen patrón nodular, aspecto gelatinoso y color blanco/gris a marrón, en función de la existencia de hemorragia. En el estudio histológico los lóbulos se encuentran delimitados por septos conectivos gruesos y en su seno existe abundante matriz mixoide hialuronidasa resistente y células fusiformes o poligonales con escasa atipia nuclear. Las células se disponen característicamente en un patrón cordonal o acintado, que alternan con otras áreas más celulares. En algunos tumores tienden a formar estructuras complejas de tipo filigrana, cribiformes o incluso fascículos de células fusiformes. La densidad celular es mayor en la periferia de los lóbulos, de tal modo que las áreas centrales las células se encuentran más dispersas y con tendencia a la vacuolización citoplásmica, remedando células cartilaginosas. Las mitosis son escasas (< 2/10CGA) y se observan en las áreas más celulares. En el 5-10% de los casos existe diferenciación cartilaginosa obvia.

En algunos casos la densidad celular puede ser muy marcada y con escasa matriz mixoide interpuesta. Estas lesiones han sido referidas en la literatura como formas celulares. La celularidad puede ser redonda, epiteliode o fusiformes y las figuras de mitosis y focos de necrosis muy comunes. En estos casos para alcanzar el diagnóstico definitivo es necesario encontrar áreas más convencionales de condrosarcoma mixoide extraesquelético.

Con las técnicas de IHQ las células expresan vimentina y proteína S-100 (10-50%). También suelen mostrar diferenciación neuroendocrina con expresión de sinaptofisina (87%) y enolasa (100%), aunque se desconoce su significado. Con el ME el 20-30% de los casos contienen inclusiones tubulares en el RE y, en algunos casos también se han referido la gránulos de neurosecreción.

El perfil inmunohistoquímico del condrosarcoma mixoide extraesquelético es muy diferente del observado en los condrosarcoma convencionales ricos en matriz mixoide, ya que en estos últimos no existe expresión de marcadores neuroendocrinos.

Aunque la mayoría de las lesiones parecen poco agresivas, las recidivas (48%) y las metástasis (46%) son frecuentes; estas últimas se localizan preferentemente en el pulmón y ganglios linfáticos regionales. Es de destacar que a pesar de estas tasas tan altas de agresividad la supervivencia suele ser muy prolongada.

En la tabla se recogen de modo comparativo los hallazgos clínicopatológicos diferenciales más significativos entre estos tres tipos de lesiones

Liposarcoma mixoide

La OMS lo define como un tumor maligno compuesto por células mesenquimales, no lipogénicas, redondas u ovales, uniformes, conjuntamente con un número variable de lipoblastos en el seno de un estroma mixoide con vascularización plexiforme. Esta categoría incluye a los denominados también LPS de células redondas. El hallazgo molecular que define a estas neoplasias es la presencia de una traslocación específica que interesa al gen DDIT3 (antiguo CHOP). En >90% de los casos la fusión se realiza con el gen FUS - t(12;16)(q13;p11)-, mientras que en el resto se lleva a cabo con el gen EWS- t(12;22)(q13;q12)-.

Los liposarcomas mixoides representan de 1/3-1/2 del total de los liposarcomas. En general, son lesiones profundas, que se sitúan en el muslo, glúteo y región poplíteo de adultos jóvenes. No obstante, el 5% de los casos tienen localización subcutánea. Macroscópicamente aparecen bien circunscritos, con aspecto gelatinoso y coloración blanco-rojiza. En el estudio histológico a pequeño aumento la lobulación y la tendencia a formar nódulos es mucho menos acusada que la observada en las otras formas de sarcomas mixoides; sin embargo destaca la marcada trama capilar plexiforme y la abundancia de matriz mixoide. El número de células es inversamente proporcional a la cantidad de matriz. Se reconocen dos tipos principales de células: las indiferenciadas, que son pequeñas y con escasa atipia, y los lipoblastos, que presentan una o varias vacuolas citoplásmicas que desplazan el núcleo hacia la periferia y deforman su contorno. Tanto el número de lipoblastos como el grado de diferenciación adipocítica varían notablemente de unos casos a otros, e incluso en un mismo tumor de unas áreas a otras. En las formas hipocelulares las mitosis son muy raras y de morfología normal. En algunos casos, en el seno de la matriz mixoide se constituyen lagos o cavidades de moco, quedan aspecto de patrón pseudolinfangiomatoso. El grado de celularidad es el factor pronóstico histológico más importante; las lesiones que muestran hiper celularidad en más del 25% de su totalidad se comportan de modo agresivo. Este aspecto lo veremos con más detalle a propósito de los tumores lipomatosos.

En la tabla se recogen de modo comparativo los hallazgos más significativos de este grupo de neoplasias.

	Mixofibrosarcoma de bajo grado	Liposarcoma mixoide	Condrosarcoma mixoide EE
Edad de presentación	6 ^a -8 ^a décadas	4 ^a -5 ^a décadas	3 ^a -5 ^a décadas
Localización anatómica	EE proximales	EE proximales	EE proximales, cinturas
Superficial/Profundo	70:30	5:95	5:95
Celularidad	Cél. Fusiformes >> Cél, poligonales. Atipia nuclear. Pseudolipoblastos	Cél. indiferenciadas con escasa atipia. Lipoblastos en número variable	Cél poligonales y/o fusiformes con escasa atipia. Abundante matriz metacromática
Trama vascular	Capilares curvilíneos	Capilares plexiformes	Escasa
Lagos mucoides	No	Si	No
IHQ	AML y CD 34+/-, S-100 -	CD34 -, S-100 +	Vim 100%; S-100 10-50%; ENE 100%, SNF 75% +
Biología molecular	Ausencia de traslocación específica	t(12;16)(q13;p11) DDIT3/ FUS >90% t(12;22)(q13;q12) DDIT3/EWS	t(9;22)(q22-31; q11-12) EWS-NOR1 70%. t(9;17) (q22;q11) NOR1-RBP56. t(9;15)(q22; q21)

Sarcoma fibromixoide de bajo grado

La OMS la define como una variante de fibrosarcoma caracterizada por la mezcla de zonas mixoides con otras colagenizadas, células fusiformes con muy escasa atipia nuclear, patrón en remolino y vasos sanguíneos curvilíneos. Son lesiones propias de adultos jóvenes (3^a-5^a década, 35 años de media) que interesan preferentemente a varones (60-70%) y que se presentan como masas de crecimiento lento, de varios meses o años de duración, en el seno de la musculatura de las extremidades, tronco (cintura escapular y pélvica) y retroperitoneo.

En general aparecen bien circunscritos, con consistencia variable de gelatinosa a firme, y con alternancia de áreas fibrosas y mixoides con transición abrupta. Las células muestran núcleo oval pequeño y uniforme y citoplasma escaso, eosinófilo y mal definido. Las mitosis son infrecuentes. Aunque el grado de celularidad puede ser muy variable, por lo general es escasa. Además de las células fusiformes con frecuencia se observan células estrelladas. Los vasos sanguíneos pueden disponerse en arcadas de vasos capilares en las áreas mixoides pero son muy raros en las fibrosas. Aunque la lesión macroscópicamente aparece bien delimitada, los márgenes tumorales son infiltrantes. Focalmente puede haber pleomorfismo nuclear, condensación de las células en torno a los vasos, haces de fibras colágenas, fibras amiantoides de colágeno y un patrón totalmente superponible al del fibrosarcoma epitelioidesclerosante.

En las recidivas tiende a aumentar la celularidad y se han referido muy ocasionalmente transición a formas anaplásicas. Con las técnicas de IHQ las células tumorales expresan vimentina, siendo negativa en la mayoría de los casos la reacción a la actina, desmina, S-100 y CD34. En el 30% de los casos existe inmunorreacción positiva al EMA.

En la serie inicial de Evans, de 1993, las recidivas locales y metástasis, aunque tardías, eran relativamente frecuentes. Estos hallazgos contrastan notablemente con las series más recientes donde las recidivas, metástasis y muerte por enfermedad son mucho

menos frecuentes. Probablemente estas diferencias son el resultado de la distinta consideración diagnóstica y terapéutica inicial, ya que en la serie de Evans los diagnósticos iniciales eran de benignidad y la cirugía no fue la más apropiada.

La Biología Molecular ha contribuido mucho en la delimitación y diagnóstico diferencial de esta neoplasia, ya que en > 70% de los casos se ha encontrado traslocación del gen FUS, dando lugar a los reordenamientos t(7;16)(q34;p11); FUS/CREB3L2 y t(11;16)(p11;p11) FUS-CREB3L1. Aunque desde el primer artículo ya se confirmaba la identidad de esta lesión con el tumor con la variante de rosetas hialinas gigantes, recientemente se ha demostrado que al menos algunos casos de fibrosarcoma epiteloide esclerosante también forman parte del mismo espectro tumoral.

Hay que tener presente que este gen también puede estar traslocado en otras neoplasias diferentes, tales como: FUS- DDIT3 en el liposarcoma mixoide; FUS-ATF1 en el fibrohistiocitoma angiomatoide y FUS-ERG en la leucemia mieloide aguda.

El diagnóstico diferencial incluye principalmente a la **fibromatosis desmoide**, ya que en esta lesión pueden existir áreas mixoides y fibromatosas. La fibromatosis se diferencia de esta lesión por tener un margen más infiltrativo con disección y atrofia de las fibras musculares y un patrón fascicular. El uso de la tinción con beta-catenina es de gran ayuda en el reconocimiento de esta entidad puesto que suele mostrar tinción nuclear y citoplásmica positiva intensa.

Aunque el nombre tenga cierto parecido, el sarcoma fibromixoide de bajo grado no hay que confundirlo con el **tumor fibromixoide osificante**. Este último es una lesión generalmente benigna, que en contadas ocasiones se ha comportado de modo agresivo con metástasis y que interesa preferentemente a varones con edad media de 50 años. En el 70% de las ocasiones las lesiones asientan en las extremidades; otras localizaciones menos comunes incluyen el tronco, cabeza y cuello, cavidad oral, mediastino y retroperitoneo. Generalmente los pacientes consultan por el desarrollo de un nódulo subcutáneo y firme, no doloroso de larga duración. Histológicamente aparecen bien delimitadas por una cápsula fibrosa que con frecuencia (80% de los casos) contiene un casquete óseo. En su seno existe tendencia a la formación de nódulos compuestos por células redondas-fusiformes uniformes, que se disponen en nidos o cordones en el seno de una matriz fibromixoide con trama vascular prominente y frecuente hialinización parietal. La actividad mitótica es menor del 1%. Con las técnicas de IHQ las células expresan S-100 (80%), desmina (50-60%) y actina focal (50%). En general, las lesiones evolucionan favorablemente tras la resección completa. Las recidivas locales, a veces múltiples, se presentan en el 27% de los casos y suelen acompañarse de hallazgos atípicos (hipercelularidad y aumento del número de mitosis). Las lesiones con potencial metastatizante se caracterizan por mostrar hipercelularidad, figuras de mitosis (> 2/10CGA) y osificación central. En estas lesiones la osificación periférica suelen ser menos constante.

Sarcoma fibroblástico acral mixoinflamatorio

La OMS lo define como un sarcoma de bajo grado peculiar con estroma mixoide, infiltrado inflamatorio y células tipo virocito que asienta preferentemente en manos y pies. Esta lesión, que ha sido confundida durante muchos años con un proceso inflamatorio o un ganglión, se caracteriza por presentarse preferentemente en adultos en la 4ª-5ª décadas de la vida como una masa de crecimiento lento, no dolorosa, mal definida, en las partes distales de las extremidades. Las localizaciones preferenciales

son las extremidades distales, preferentemente superiores (dedos, palmas y muñecas). Excepcionalmente se han descrito casos más proximales y en tronco y cuello.

Macroscópicamente aparecen mal delimitados y el cirujano suele extirparlos de modo incompleto y en pequeños fragmentos. En el estudio histológico se manifiestan como lesiones multinodulares centradas en el tejido subcutáneo, de tal modo que es frecuente la afectación de tendones y sinovia y la extensión a la dermis pero no a la musculatura. Uno de los hallazgos fundamentales es la riqueza en infiltrado inflamatorio, compuesto por linfocitos (a veces formando folículos linfoides), células plasmáticas, neutrófilos y, a veces, eosinófilos. La cantidad de matriz mixoide varía notablemente de unos casos a otros. En las áreas más celulares la celularidad predominante es poligonal o fusiforme con atipia nuclear moderada y núcleos vesiculares con nucléolos muy prominentes. A pesar de la atipia las mitosis son muy ocasionales ($<2/10\text{CGA}$). En las áreas mixoides existen células espumosas uni o multinucleadas (Touton) y pseudolipoblastos. Con las técnicas de IHQ las células mononucleadas y bizarras expresan vimentina, y más variablemente CD34, CD68 y AML. Los estudios moleculares no han revelado alteraciones específicas.

Las recidivas son relativamente frecuentes (22-67%) y se relacionan con la cirugía incompleta. Las metástasis son excepcionales, pudiendo presentarse en los ganglios regionales o en el pulmón. Se han descrito casos excepcionales con progresión a sarcoma pleomórfo de alto grado.

Referencias

- Begin LR, Clement PB, Kirk ME, Jothy S, McCaughey WTE, Ferenczy A. Aggressive angiomyxoma of pelvic soft parts: A clinicopathologic study of nine cases. *Hum Pathol* 1985; 16:621-628.
- Brody, RI, Ueda T, Hamelin A, et al. Molecular analysis of the fusion of EWS to an orphan nuclear receptor gene in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Am J Pathol* 1997;150:1049-1058.
- Carney JA, Headington JT, Su WPD. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 1986; 122:790-798.
- Enzinger FM, Winslow DJ. Liposarcoma: A study of 103 cases. *Virch Arch Pathol Anat* 1962;335:367-388.
- Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:615-619.
- Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: A report of twelve cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(6):595-600.
- Enzinger FM, Shiraki M. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: An analysis of 34 cases. *Hum Pathol* 1972;3:421-435.
- Dei Tos AP, Wadden C, Fletcher CDM. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: An immunohistochemical reappraisal of 39 cases. *Appl Immunohistochem* 1997;5(2):73-77.
- Goodlad JR, Mentzel T, Fletcher CDM. Low-grade fibromyxoid sarcoma: Clinicopathological analysis of 11 new cases in support of a distinct entity. *Histopathology* 1995;26:229-237.
- Hassanein AM, Atkinson SP, Al-Quran SZ, Jain SM, Reith JD. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcomas: are they all low-grade neoplasms? *J Cutaneous Pathol* 35:186-191, 2008.

- Hinrichs SH, Jaramillo MA, Gumerlock PH, et al. Myxoid chondrosarcoma with a translocation involving chromosomes 9 and 22. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;14:219-226.
- Ireland DCR, Soule EH, Ivins JC. Myxoma of somatic soft tissues. A report of 58 patients, three with multiple tumors and fibrous dysplasia of bone. *Mayo Clin Proc* 1973; 48:401-410.
- Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PFM, Sim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer* 1996;77:1450-1458.
- Kindblom LG, Stener B, Angervall L. Intramuscular myxoma. *Cancer* 1974; 34:1734-1744.
- Meis JM, Enzinger FM. Juxta-articular myxoma. A clinical and pathological study of 65 cases. *Hum Pathol* 1992; 23:639-646.
- Meis-Kindblom JM, Bergh P, Gunterberg B, Kindblom L-G. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. A reappraisal of its morphologic spectrum and prognostic factors based on 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:636-650.
- Mentzel T, Calonje E, Wadden C, et al. Myxofibrosarcoma: Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391-405.
- Montgomery EA, Meis JM. Nodular fasciitis. Its morphologic spectrum and immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:942-948.
- Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:463-475.
- Tallini G, Akerman M, Del Cin P, et al. Combined morphologic and karyotypic study of 28 myxoid liposarcomas. Implications for a revised morphologic typing (a report from the CHAMP group). *Am J Surg Pathol* 1996;20:1047-1055.
- Weiss SW, Goldblum JR. Myxoid variant of liposarcoma. In: *Soft Tissue Tumors*, 4th Edition, CV Mosby, St. Louis, MO, 2001.
- Weiss SW, Enzinger FM. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1977; 39:1672-1689.