

LESIONS FUSIFORMES DE GLÀNDULA MAMÀRIA. EL MIOFIBROBLASTOMA

Beatriu Domènech Grau; Ana Isabel Olmo García; Ramon Bosch Príncipe; Daniel Mata Cano

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa

CAS CLÍNIC

Home de 85 a. amb bultoma no dolorós, d'uns 3 cm, mòbil, dur i no adherit a plans profunds, situat en quadrants externs de mama dreta, de pocs mesos d'evolució. Estudi ecogràfic amb massa heterogènia, de 34x13x30 mm, amb àrea perifèrica hipervascularitzada i àrea central anfractuosa, hipoeoica. Es realitza PAAF.

TROBALLE CITO LòGiques I HISTOLÒGiques

Extensions citològiques constituïdes per moderada cel·lularitat majoritàriament fusiforme, disposada de manera aïllada i en agrupacions laxes, amb matriu mixoide/fibril·lar. Aquestes cèl·lules presenten citoplasmes amplis, fusiformes i nuclis afusats, augmentats de mida, amb anisonucleosi, ocasionals binucleacions, esclertes i inclusions intranuclears, cromatina finament granular i petit nuclèol.

Presència d'ocasionals cèl·lules d'hàbit epitelioid. Tant en el bloc cel·lular com en l'estudi histològic es va observar una idèntica proliferació fusocel·lular, disposada en fascicles separats per bandes de col·lagen eosinòfil hialinitzat; destacant l'absència d'atípi cel·lular, mitosis i necrosi.

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre el bloc cel·lular va demostrar immunoexpressió per desmina, CD34, receptors d'estrògens, progesterona i andrògens. Negativitat per CKAE1-AE3, S-100, Melan-A, SOX10, β -catenina, p63 i STAT6. Ki67 amb positivitat molt focal.

Tenint en compte les dades clíniques, l'estudi ecogràfic, les troballes cito-histològiques i els resultats immunohistoquímics, el diagnòstic final fou de "Proliferació mesenquimal fusocel·lular sense atípi citològica, compatible amb miofibroblastoma".

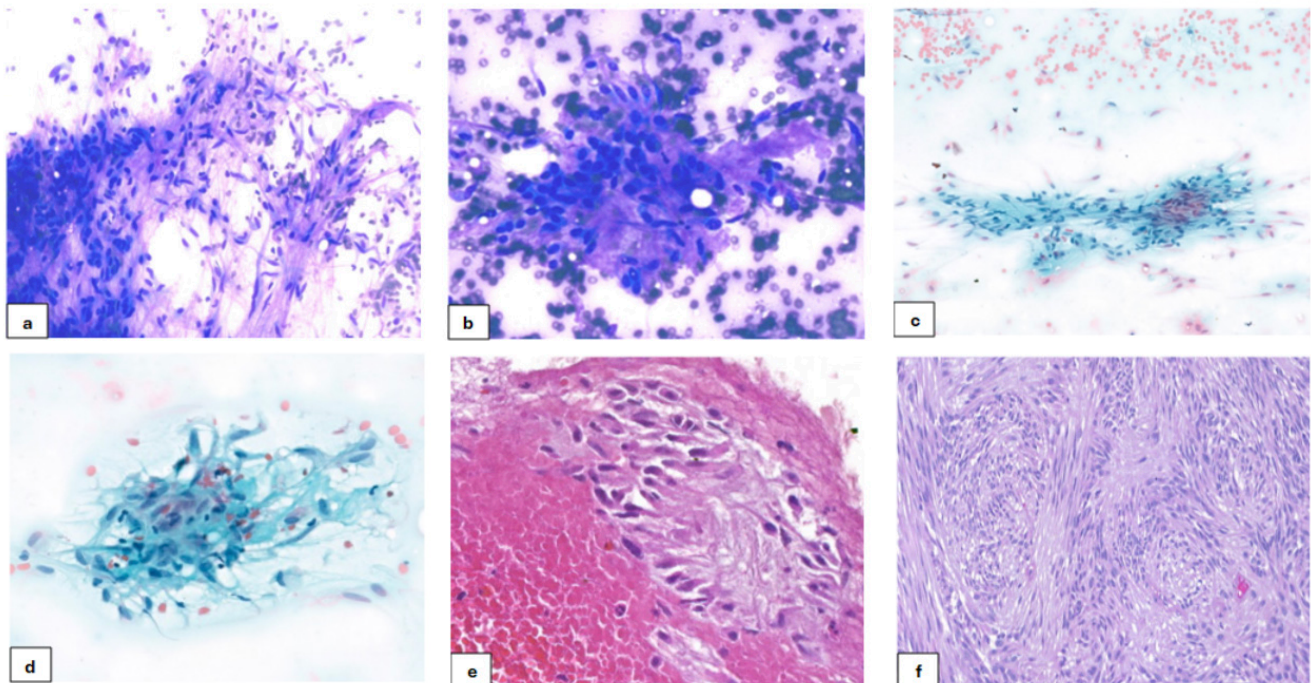


Figura 1. (a-b) Extensions citològiques DQ. (c-d) Extensions citològiques PAP. (e-f) Bloc cel·lular HE. (g-h) Estudi histològic HE.

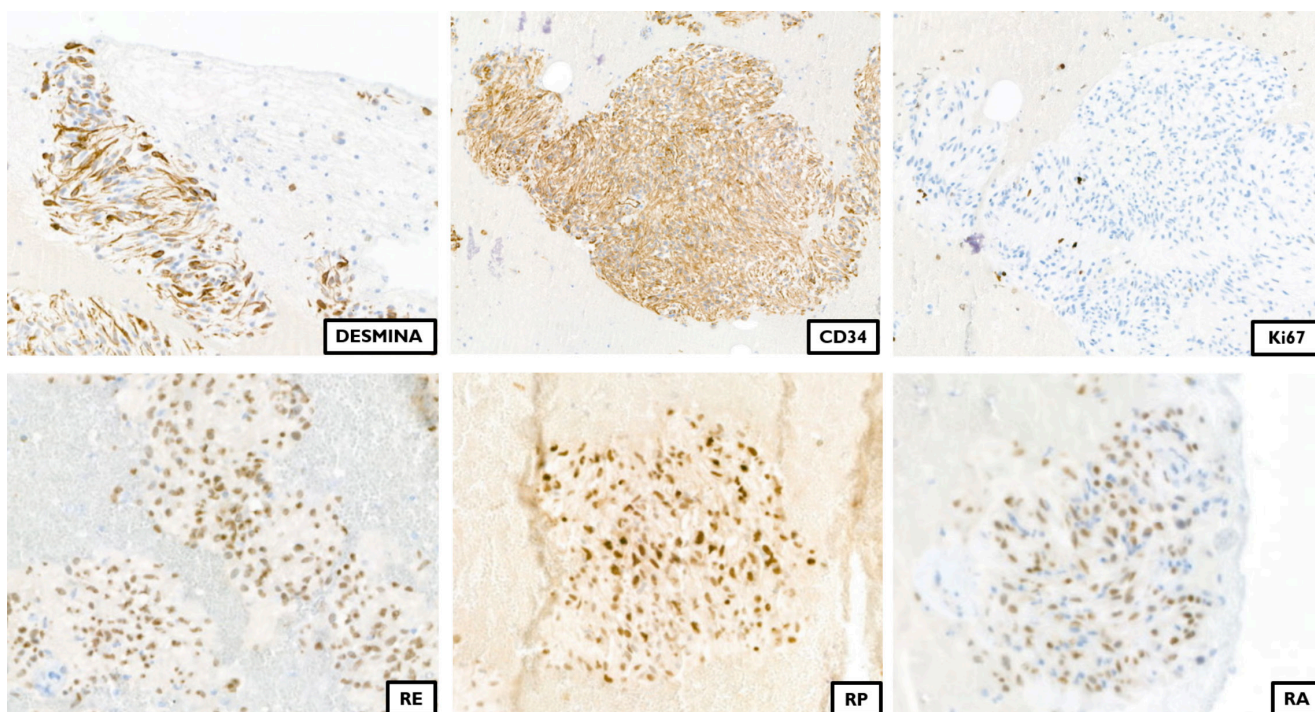


Figura 2. Estudi immunohistoquímic

DISCUSSIÓ

Les lesions de cèl·lules fusiformes a la mama engloben un ampli espectre d'entitats patològiques, que comprenen des de processos reactius no neoplàsics fins a neoplàsies malignes d'alt grau. Existeix una marcada superposició de trets morfològics i immunohistoquímics entre les diferents entitats. Per la qual cosa, el diagnòstic correcte depèn d'un estudi precís i exhaustiu de la informació clínica i radiològica, de l'avaluació de les característiques morfològiques, i d'un ús adequat de les tècniques immunohistoquímiques i moleculars (1,2,3,4).

Malgrat que la majoria de lesions fusiformes s'originen al teixit mesenquimal, a la mama no tenen necessàriament un origen estromal.

De fet, moltes són d'origen epitelial o mioepitelial i altres poden incloure un component estromal proliferatiu. Els components epitelial i mioepitelial poden ser benignes o malignes.

El primer pas de l'algoritme diagnòstic implica classificar les entitats en lesions bifàsiques o monofàsiques. Resulta imprescindible diferenciar entre atrapament epitelial, és a dir, presència de teixit mamari benigne enmig del tumoral, i component epitelial tumoral en relació amb component mesenquimal tumoral.

Per exemple, en les lesions mesenquimals amb disposició fascicular (com el miofibroblastoma) és freqüent que el greix, els ductes o els lobulets mamaris quedin atrapats entre els fascicles en que es disposa la proliferació fusocel·lular. Cal tenir present que la cel·lularitat benigna del parènquima o de l'estroma mamari no presenta atípia (1).

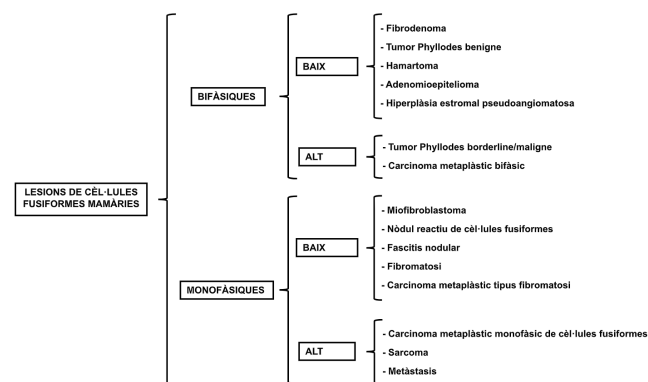


Figura 3. Algoritme diagnòstic de lesions de cèl·lules fusiformes de glàndula mamària

Les lesions bifàsiques mamàries inclouen tant cèl·lules fusiformes com components epitelials, mentre que les monofàsiques tan sols cel·lularitat fusiforme. Cada categoria es subclassifica en baix o alt grau (1).

CITOTECNICS

Les lesions més comuns en el grup bifàsic de baix grau, són el fibroadenoma i el tumor Phyllodes benigne. La distinció entre aquestes entitats es basa en la quantitat de cel·lularitat estromal (major en el Phyllodes) i en el predomini d'un patró intracanalicular en el tumor Phyllodes. En aquest grup també estan incloses altres lesions poc freqüents com hamartoma, adenomioepitelioma i hiperplàsia estromal pseudoangiomatosa (1).

Dintre del grup bifàsic d'alt grau, les lesions principals a considerar són el tumor Phyllodes borderline/maligne i el carcinoma metaplàstic bifàsic. Les claus diagnòstiques són la presència de projeccions en forma de fulla amb nombroses cèl·lules epitelials benignes (Phyllodes) o de component epitelial maligne (carcinoma metaplàstic); amb o sense estudi molecular de la mutació MED12 (mutat en Phyllodes) (1).

En el grup monofàsic de baix grau, s'han de tenir presents les patologies següents: nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes, fascitis nodular, miofibroblastoma, fibromatosi i carcinoma metaplàstic tipus fibromatosi. El nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes i la fascitis nodular presenten un creixement d'aspecte reactiu, mentre que les altres entitats mostren un patró de creixement fascicular (1).

Un historial conegut de traumatisme o intervenció afavoreix el diagnòstic de nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes i la reordenació del gen USP confirma la fascitis nodular.

La immunotinció negativa per a CK juntament amb una tinció nuclear difusa de β -catenina suggereix fibromatosi, diagnòstic que es pot recolzar amb l'estudi genètic de la mutació CTNNB1. El carcinoma metaplàstic tipus fibromatosi mostra immunoexpressió per CK i p63, però no per β -catenina (rarament expressió focal). El miofibroblastoma presenta uns trets morfològics característics i el següent perfil immunohistoquímic: coexpressió de desmina i CD34 juntament amb expressió de RE, RP i RA. (1)

El grup monofàsic d'alt grau inclou les següents lesions: carcinoma metaplàstic monofàsic de cèl·lules fusiformes, sarcoma primari de mama i metastasi. El coneixement de la història clínica i l'avaluació curosa per detectar qualsevol diferenciació epitelial, juntament amb un ampli panell immunohistoquímic, són imprescindibles en la diferenciació d'aquestes patologies. En el carcinoma metaplàstic monofàsic de cèl·lules fusiformes s'aprecia positivitats per CK i p63, mentre que en els sarcomes no hi ha immunoexpressió de CK. (1)

El miofibroblastoma (MFB) és una neoplàsia benigna de l'estroma mamari constituïda per fibroblasts i miofibroblasts, que ha estat descrita en diferents localitzacions, essent la més freqüent la mamària.

D'entre les localitzacions extramamàries destaquen la zona inguinal, la vulva, la regió perineal i l'escrot (2,5,6).

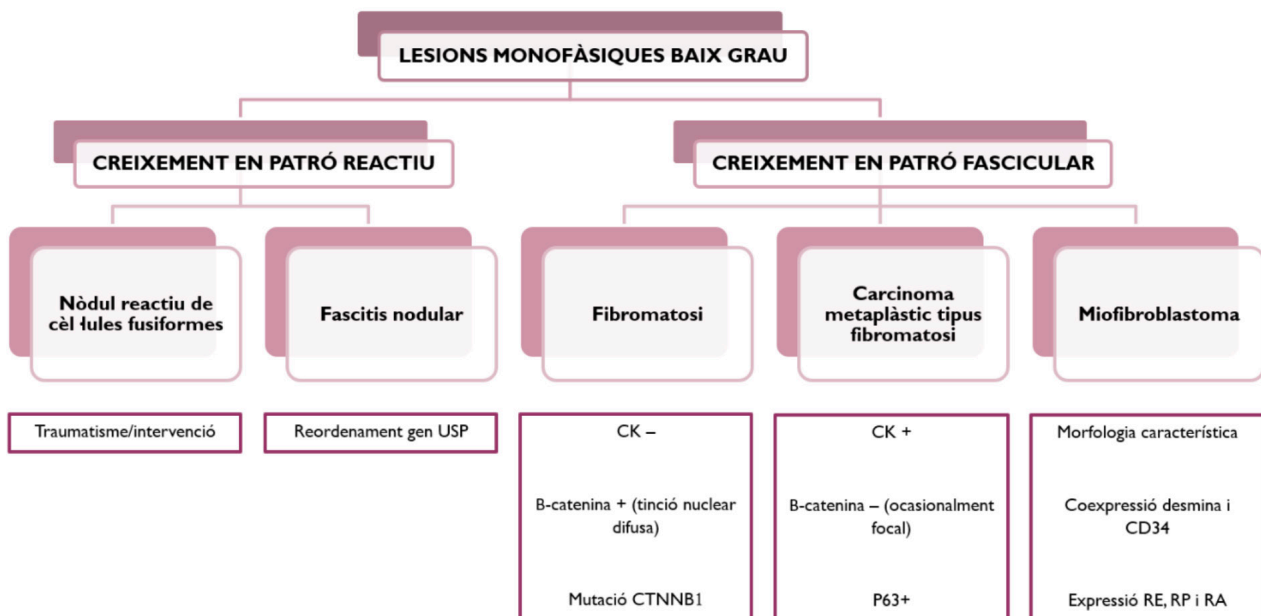


Figura 4. Algorisme lesions monofàsiques de baix grau

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL MIOFIBROBLASTOMA	
ENTITAT	CLAUSS DIAGNÒSTIQUES
Miofibroblastoma variant clàssica	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; fascicles curts entrecuats, entremesclats amb fibres de col·lagen tipus queloides
Miofibroblastoma variant lipomatoso	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; pseudo-infiltració d'aspecte digitiforme en el component lipomatos intratumoral.
Miofibroblastoma tipus schwannà	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per desmina/CD34/α-actina de múscul llis; formació de cossos tipus Verocay; S100 negativa
Nòdul reactiu de cèl·lules fusiformes	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; biòpsia/PAAF prèvia o traumatisme; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis; macròfags escumosos o hemosideròfags, limfòcits i cèl·lules gegants tipus cos estrany; necrosi grassa
Pseudotumor inflamatori	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis entremesclades amb limfòcits i cèl·lules plasmàtiques; antecedent de traumatisme; ALK-1 és negatiu
Fascitis nodular	Marges circumscrits i, almenys de manera focal, infiltratius; cèl·lules fusiformes positives per α-actina de múscul llis; estroma fibro-mixoid; disposició cel·lular amb aspecte de cultiu cel·lular (almenys focalment), és a dir, de manera aleatòria/desordenada (fascicles no ben formats, que formen espirals o patró de creixement estoriforme); reordenament gen USP
Fibromatosi tipus desmoide	Marges amb prolongacions digitiformes; cèl·lules fusiformes similars a fibroblasts/miofibroblasts positives per α-actina de múscul llis i β-catenina, disposades en fascicles llargs que s'entrecreuen; les cèl·lules es solen disposar de manera alineada i estan separades per estroma col·lagenitzat; mutació CTNNB1
Lipoma de cèl·lules fusiformes	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes CD34 positives amb processos citoplasmàtics bipolars; component lipomatos madur barrejat amb el component fusiforme de manera variable; almenys a nivell focal, estroma mixoide amb fibres de col·lagen gruixudes, eosinòfiles i retràctils
Fibroma	Marges circumscrits; nòdul hipocel·lular fibroscleròtic amb presència de cèl·lules fusiformes tipus fibroblasts CD34 positives intercalades
Tumor fibrós solitari	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes tipus fibroblasts positives per CD34/STAT6, disposades a l'atzar (sense patró de creixement); vasos ramificats, sovint amb hialinització perivascular
Lionioma	Marges circumscrits; fascicles entrellaçats de cèl·lules fusiformes desmina/α-actina muscular llisa/h-caldesmon positives amb característiques de cèl·lules musculars lises madures
Schwannoma/Neurofibroma	Marges circumscrits; cèl·lules fusiformes positives per S100 amb formació de cossos de Verocay i alternança de zones Antoni A i Antoni B (schwannoma); cèl·lules amb nuclis ondulats en el si d'un estroma mixoide amb fibres de col·lagen tipus queloides (neurofibroma)
Sarcoma miofibroblàstic de baix grau	Marges circumscrits i, almenys focalment, infiltratius; cèl·lules semblants a miofibroblasts positives per α-actina de múscul llis, amb pleomorisme nuclear lleu/moderat i activitat mitòtica elevada (7 a 35 mitosis x 10 camps de gran augment); disposició fascicular
Carcinoma metaplàstic de cèl·lules fusiformes tipus fibromatosi, baix grau	Marges infiltrants de morfologia digitiforme; cèl·lules fusiformes positives per a CK i p63 amb les característiques dels fibroblasts/miofibroblasts; almenys a nivell focal, petits clusters cohesius de cèl·lules epitelioides-polygonals positives per CK/p63

Taula 1. Diagnòstic diferencial del miofibroblastoma mamari

La incidència és similar en homes i dones. La major part dels casos es detecten en homes d'edat avançada i en dones postmenopàusiques (1,2,3,5,6,7,8,9).

El MFB s'origina a partir d'una cèl·lula precursora de l'estroma mamari, el miofibroblast, capaç de diferenciar-se en nombroses línies cel·lulars mesenquimals; especialment en teixits lipomatosos i liomatosos (5,8).

L'etiopatogènesi no està completament definida, tot i que s'ha suggerit una etiologia hormonal, ja que està descrita l'expressió d'hormones esteroides i l'associació a ginecomàstia i a PASH (2,5,9,10).

A l'examen clínic es presenta com una massa solitària, unilateral, ferma, mòbil, indolora i de creixement lent. La bilateralitat i la multicentricitat no són habituals. Així com tampoc ho són els canvis a la pell, ni la retracció del mugró o secreció, ni les adenopaties a nivell axil·lar o supraclavicular (2,3,5,6,7,9).

Les troballes ecogràfiques solen ser inespecífiques i poden mimetitzar el FAD. Presència d'una massa sòlida, ben delimitada, lobulada, d'ecogenicitat variable i rarament amb calcificacions (més freqüents en el FAD) (2,3,5,7,10).

L'estudi macroscòpic revela una tumoració ben circumscrita i no encapsulada, que en la majoria dels casos no supera els 3 cm (des d'uns pocs mil·límetres fins a 15 cm), amb una superfície al tall d'aspecte gomós o gelatinós, de coloració de groguenca a blanquinosa/grisosa (5,7,8).

Pel que fa a la descripció microscòpica, el nostre cas presentava la característica imatge morfològica ja descrita, per tant, no ens repetirem. L'única cosa que no es va observar foren cèl·lules gegants multinucleades, però no sempre hi són (2,3,5,6,7,8).

A nivell histològic, s'han descrit (5) patrons morfològics: mixoide (abundant estroma mixoide), fibrós/col·lagenitzat (abundant col·lagen estromal i menor cel·lularitat), epitelioides/deciduoide (cèl·lules d'hàbit epitelioides en nius sòlids, grups alveolars, cordons o fileres), lipomatos (quasi exclusivament teixit adipós, quantitats variables de col·lagen dens i estroma mixoide), i tipus Schwannoma (cèl·lules fusiformes disposades en estacada, cossos tipus Verocay). Rarament coexisteixen dos patrons morfològics en una mateixa lesió (2,3,5,7,8,9,10).

La variant clàssica està constituïda per una proliferació de cèl·lules fusiformes, d'aspecte benigne (sense atípia o atípia lleu), disposada en fascicles intercalats amb fibres de col·lagen gruixudes eosinòfiles.

En ocasions, el component mesenquimal pot atrapar les estructures mamàries benignes. Presència variable d'adipòcits, mastòcits i component vascular. Aquest darrer està constituït per vasos de mida petita-mitjana, els quals solen mostrar hialinització i histiòcits escumosos a les seves parets (2,4,5,6,7,8).

Pel que fa als estudis immunohistoquímics, la cel·lularitat tumoral sol coexpressar desmina i CD34, juntament amb receptors hormonals (RE, RP i RA). L'expressió de α -SMA, calponina, CD10, BCL2 i CD99 és variable. Les cèl·lules tumorals són negatives per a CK, EMA, S-100, Melan-A, SOX10, STAT6, p63, ALK i β -catenina. Hi ha pèrdua de RB1 en aproximadament el 90% dels casos. L'índex proliferatiu (ki67) és baix (2,3,5,6,7,8,9,10).

Mitjançant estudis moleculars (FISH), es pot confirmar la deleció 13q14 en el 70-80% dels casos. Aquesta deleció és la que provoca la pèrdua d'expressió de RB1 en les tècniques immunohistoquímiques (2,3,5,8,10).

El diagnòstic diferencial del miofibroblastoma inclou condicions benignes, com processos reactius i neoplàsies benignes (liomioma, lipoma de cèl·lules fusiformes, neurofibroma, ...), sarcomes de baix grau (liposarcoma de cèl·lules fusiformes i sarcoma miofibroblàstic de baix grau) i carcinomes (carcinoma metaplàstic de cèl·lules fusiformes i carcinoma lobel·lar en el cas de la variant epiteliode) (1,2,3,4,6,8,9).

Tot i que no ha estat considerat en la taula, donat que el nostre cas és una variant clàssica, el diagnòstic de la variant epiteliode requereix una especial atenció ja que es pot confondre amb un carcinoma lobel·lar (2,9). La immunotinció citoplasmàtica per WT1 està limitada a la variant epiteliode i els marcadors epitelials són positius en el carcinoma lobel·lar (9).

MISSATGES PER EMPORTAR-SE A CASA

- Evitar diagnosticar les lesions de cèl·lules fusiformes com a malignes a menys que s'observi atípia franca (marcat pleomorfisme), un elevat nombre de figures de mitosi i necrosi.
- Compte amb l'atrapament epitelial (no confondre'l amb component epitelial tumoral).
- El MFB presenta uns trets morfològics característics i un perfil immunohistoquímic concret.
- Compte amb les diferents variants que poden mimetitzar altres entitats (diagnòstic diferencial entre variant epiteliode i carcinoma lobel·lar). ■

Bibliografia

- 1.- Ni Y, Tse GM. Spindle cell lesions of the breast. A diagnostic algorithm. Arch Pathol Lab Med. 2023; 147(1):30-37
- 2- Venturelli M, Toss A, Cortesi L, Gambini A, Andreotti A, Cascinu S, Tazzioli G, Moscetti L. Male mammary myofibroblastoma: two case reports and brief review of literature. Mol Clin Oncol. 2020; 13(1):33-37
- 3- Yaprak B, Eruyar A, Günes A. Cyto-Histopathological Findings of Myofibroblastoma of the Breast: A Case Report. Istanbul Med J. 2019; 20(2):148-51
- 4- Magro G, Salvatorelli L, Puzzo L, Piombino E, Bartoloni G, Broggi G, Vecchio GM. Practical approach to diagnosis of bland-looking spindle cell lesions of the breast. Pathologica. 2019; 111(4):344-360
- 5- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32>.
- 6- Fatani JA, Alotaibi O, Jacob M, Terro K, Alhajri K. Mammary Myofibroblastoma in a male: a case report and review of the literature. 2023; 15(2):e35335
- 7- Laasri K, Marrakchi S, Halfi IM, Boujida I, Jerguigue H, Omor Y, El Khannoussi B, Latib R. Male breast myofibroblastoma: Imaging features and ultrasound guided core biopsy diagnosis. Radiol Case Rep. 2022; 18(3):830-834
- 8- Saffar H, Motevalli D, Seirfar N, Ebrahimi M, Kumar PV, Kosari F, Moradi Tabriz H, Naderi S, Shekarkhar G. Myofibroblastoma of the Breast: A Morphologic and Immunohistochemical Study of Three Cases. Iran J Pathol. 2021; 16(4):451-455
- 9- Inaishi T, Sakuma T, Fukuoka T, Ichihara S. Epithelioid myofibroblastoma of the breast: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2022; 96:107382
- 10- Mečiarová I, Pohlodek K. Mammary myofibroblastoma: presentation of case. Int J Surg Case Rep. 2023