

Dermatofibrossarcoma *protuberans* em placa simulando carcinoma basocelular esclerodermiforme

Ana Cláudia Cavalcante Espósito^I, José Donizeti de Meira Júnior^{II}, Marcela Calixto Brandão^I,
Juliano Vilaverde Schmitt^{III}, Hamilton Stolf^{III}, Vinícius de Souza^{IV}, Mariângela Esther Alencar Marques^V

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp)

RESUMO

Contexto: Descrição de neoplasia maligna cutânea com expressão clínica rara. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, de 41 anos, apresentou-se com placa endurecida, acastanhada, infiltrada, de superfície irregular e crescimento progressivo, localizada na face lateral do braço direito (terço proximal) há quatro anos. À dermatoscopia, tinha rede pigmentar periférica, vasos arboriformes focados e desfocados, crisálidas, coloração rosa de fundo e áreas despigmentadas sem estruturas. Foram elencadas as hipóteses de carcinoma basocelular, dermatofibroma e dermatofibrossarcoma *protuberans*. Biópsia incisional evidenciou neoplasia fusocelular na derme e infiltração do tecido subcutâneo em "favo de mel". A imunistoquímica revelou expressão de CD34 nas células neoplásicas. Com esses elementos, foi realizado diagnóstico de dermatofibrossarcoma *protuberans*. **Discussão:** O dermatofibrossarcoma *protuberans*, tumor fibro-histiocítico de malignidade intermediária, é o sarcoma cutâneo mais frequente. O pico de incidência ocorre entre 30 e 40 anos, sendo o tronco o principal local de acometimento. Surge como placa endurecida, assintomática, aderida à pele, de cor rósea a violácea, com 1 a 5 cm de diâmetro. Após meses até décadas, passa a apresentar múltiplos nódulos na superfície. Em casos avançados/recorrentes, pode invadir fáscia, músculo e osso. A dermatoscopia é promissora como auxiliar no diagnóstico precoce desse tumor. Confirmação diagnóstica é estabelecida por meio da associação dos dados clínicos, dermatoscópicos e principalmente pela análise histopatológica/imunistoquímica do tumor. Tratamento clássico é cirúrgico com margens amplas, porém não há consenso estabelecido a respeito de seu tamanho. Apresenta elevadas taxas de recidiva local e metástases são raras. **Conclusões:** Relata-se tumor maligno raro, cujo diagnóstico precoce aumenta as chances de sucesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatofibrossarcoma, sarcoma, neoplasias cutâneas, neoplasias de tecidos moles, oncologia

^IMédica residente de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{II}Aluno de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{III}Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{IV}Médico dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^VProfessora titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf

Caixa Postal 557 — Botucatu (SP) — CEP 18618-970

Tel. (14) 3882-4922 — E-mail: hstolf@fmb.unesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 4 de agosto de 2015 — Última modificação: 20 de agosto de 2015 — Aceite: 21 de agosto de 2015

INTRODUÇÃO

Sarcomas são tumores malignos de partes moles que constituem um grupo altamente heterogêneo. São classificados histologicamente de acordo com o tecido com o qual se assemelham¹ e podem ocasionar lesões cutâneas de três formas distintas: (1) originando-se primariamente na pele e no tecido subcutâneo; (2) por extensão direta de lesões profundas; (3) por envolvimento metastático da pele (muito raro).²

O dermatofibrossarcoma *protuberans* (DFSP) é o sarcoma cutâneo mais frequente.³ Trata-se de um tumor fibro-histiocítico de malignidade intermediária, localmente agressivo, com alta taxa de recorrência, mas baixo potencial metastático.¹

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 41 anos, iniciou seguimento no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp), devido a queixa de placa endurecida no terço proximal do braço direito há quatro anos. Referia que a lesão apresentou crescimento progressivo durante o período e mudanças em suas características: inicialmente, apresentava superfície lisa, que evoluiu para irregular. Negava dor local ou prurido. Negava lesões semelhantes em outras partes do corpo.

Ao exame dermatológico, paciente apresentava placa endurecida de cinco centímetros de diâmetro, aderida a planos profundos, acastanhada, localizada na face lateral do braço direito (terço proximal) (Figuras 1 e 2). A região central tinha aspecto cicatricial, esclerótico e a superfície era irregular. À dermatoscopia, havia rede pigmentar discreta periférica, vasos arboriformes focados e desfocados, crisálidas, coloração rosa de fundo e áreas despigmentadas sem estruturas (Figuras 3 e 4).

Analisando-se a história clínica, exame dermatológico e dermatoscópico, foram aventadas as hipóteses diagnósticas de carcinoma basocelular esclerodermiforme, dermatofibroma e dermatofibrossarcoma *protuberans*. Foi realizada biópsia incisional, que evidenciou neoplasia fusocelular localizada na derme, mal delimitada, com franca infiltração do tecido subcutâneo em “favo de mel”. As células eram alongadas, com núcleos estrelados, sem atipias significativas e arranjadas em padrão estoriforme (Figura 5). O estudo imunoistoquímico revelou expressão difusa de CD34 nas células neoplásicas (Figura 6), bem como negatividade para S-100. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico dermatofibrossarcoma *protuberans*.

DISCUSSÃO

Dermatofibrossarcoma *protuberans* (DFSP), também chamado de dermatofibroma progressivo e recorrente de Darier,⁴ foi



Figura 1. Placa de 5 cm de diâmetro, aderida a planos profundos, localizada na face lateral do braço direito (terço proximal).



Figura 2. Detalhe da lesão: placa de aspecto cicatricial, esclerótico.



Figura 3. Dermatoscopia evidenciando rede pigmentar periférica, com vasos arboriformes focados e desfocados, bem como áreas sem estruturas e cor rósea ao fundo.

descrito em 1924 por Darier e Ferrand como um dermatofibroma recorrente. Em 1925, Hoffmann nomeou definitivamente a doença.⁵



Figura 4. Detalhe dermatoscópico: vasos arboriformes em grande quantidade na periferia da lesão com rede pigmentar ao fundo.

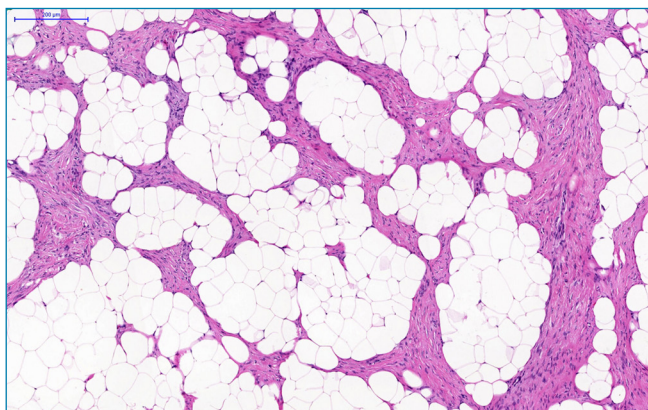


Figura 5. Neoplasia fusocelular com franca infiltração do tecido celular subcutâneo em "favo de mel" (hematoxilina-eosina; aumento de 10 x).

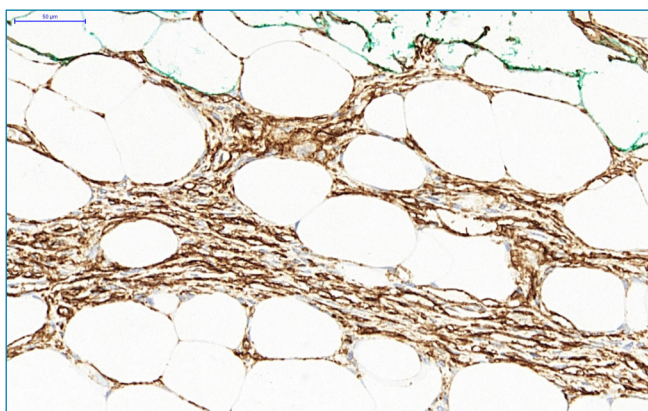


Figura 6. Exame imunistoquímico com expressão difusa de CD34 (aumento de 40 x).

É neoplasia dermatológica maligna rara, que representa 1% de todos os tumores da pele, 0,06-0,1% dentre os tumores malignos e 1,17% dentre os sarcomas de tecidos moles.⁶ Tem incidência estimada em 0,8-4,5 casos por milhão de habitantes.⁷ Pode acometer indivíduo de qualquer idade, tendo pico de incidência entre os 30 e 40 anos,⁸ com predominância no sexo masculino.⁹ Os locais mais frequentes de acometimento são o tronco (42% a 72% dos casos) e extremidades proximais (16% a 30% dos casos).¹ Acometimento acral ou genital é incomum. A busca sistematizada nas bases de dados internacionais (**Tabela 1**) revelou que, apesar de corresponder ao sarcoma cutâneo mais comum, casos de DFSP são pouco relatados, especialmente na América Latina.

Os fatores que desencadeiam o desenvolvimento do tumor não são conhecidos, mas sugere-se que trauma local, queimadura prévia, cicatriz cirúrgica, vacinação e exposição ao arsênico possam estar envolvidos na patogênese em 20% dos casos.¹⁰ Citogeneticamente, o DFSP é caracterizado por translocação patognomônica t(17;22) (22;q13) com fusão do gene COL1A1 (colágeno tipo-1 alfa-1) do cromossomo 17 com o gene PDGFβ (fator de crescimento derivado de plaquetas β) do cromossomo 22.¹¹ Este evento gera estimulação autócrina repetitiva, que deflagra proliferação celular e fibrose.¹²

Geralmente é tumor solitário de crescimento indolente.¹³ Sua aparência clínica depende do estágio da doença. Inicialmente, surge como placa endurecida, assintomática, aderida à pele,⁷ de cor rósea a violácea, com um a cinco centímetros de diâmetro. O DFSP cresce em um período que varia de meses até décadas, passando a apresentar múltiplos nódulos sobre a placa. Em casos avançados ou recorrentes, o DFSP também é aderido a estruturas profundas,¹⁴ podendo invadir fáscia, músculo e osso.¹⁰

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas realizada no dia 04/08/2015

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Lilacs via BVS	(Dermatofibrossarcoma OR Dermatofibrossarcomas) AND (Epitelioma Basocelular OR Úlcera Corrosiva)	28
Medline via PubMed	(Dermatofibrosarcoma OR Darier Hoffmann Tumor OR Dermatofibrosarcoma Protuberans OR Darier Ferrand Tumor OR FS-DFSP OR Fibrosarcomatous Dermatofibrosarcoma Protuberans OR Fibrosarcomatous DFSP OR Myxoid DFSP OR Pigmented Dermatofibrosarcoma Protuberans OR Bednar Tumor) AND (Carcinoma, Basal Cell OR Basal Cell Carcinoma OR Rodent Ulcer OR Basal Cell Epithelioma)	66
Embase	'dermatofibrosarcoma protuberans'/exp OR 'dermatofibrosarcoma protuberans' AND ('basal cell carcinoma'/exp OR 'basal cell carcinoma')	169

Apesar de ainda não haver critérios diagnósticos bem estabelecidos, a dermatoscopia é método promissor como auxiliar no diagnóstico precoce do DFSP. Bernard e cols., em 2013, descreveram presença de rede pigmentar delicada, áreas marrom claras sem estruturas, crisálidas, coloração de fundo rosa e áreas hipopigmentadas sem estruturas. Os vasos são, na maioria das vezes, arboriformes. Pode-se diferenciar os vasos arboriformes do carcinoma basocelular — que são focados — dos vasos arboriformes do DFSP, que são desfocados isolados ou focados e desfocados.¹⁵

São diagnósticos diferenciais do DFSP: dermatofibroma, carcinoma basocelular esclerodermiforme, metástases cutâneas, queloides, linfomas, sarcoidose, melanoma, tumor desmoide, fibrossarcoma, tumores de anexos.¹⁶ No presente caso, o principal diferencial era com carcinoma basocelular esclerodermiforme, tendo em vista a área central da lesão e o padrão vascular. Assim como no caso em questão, o diagnóstico definitivo é por meio da análise histológica, auxiliada por painel imunoistoquímico. Aspiração por agulha fina deve ser evitada, pois, em geral, não é capaz de definir o diagnóstico.¹⁷ Ao exame histopatológico, trata-se de neoplasia celular, composta por fibroblastos arranjados radialmente, em padrão chamado de estoriforme. Geralmente as mitoses não são numerosas e, em contraste com o dermatofibroma, a epiderme adjacente é geralmente adelgada. A extensão profunda para a gordura subcutânea gera um padrão característico “em favo de mel”, o que dificulta, inclusive, a remoção cirúrgica.¹⁸

Quanto à imunoistoquímica, a maioria das células é positiva para marcação com CD34 (antígeno das células hematopoiéticas humanas) e negativa para o fator XIIIa (fator estabilizador de fibrina).³ Já no dermatofibroma, a marcação para XIIIa é positiva e negativa para CD34. Nos neurofibromas, a positividade para a proteína S100 é característica.³ Já a marcação para desmina ou miosina permite distinção entre DFSP e tumores de origem muscular com morfologia estoriforme.¹⁹ Histologicamente, são identificados subtipos de DFSP, que são: DFSP pigmentado (tumor de Bednar), que representa 1% a 5% do total de casos;²⁰ mixoide, DFSP atrófico, variante de células granulares; DFSP com áreas fibrossarcomatosas (DFSP-FS), DFSP esclerótico, DFSP com áreas de fibroblastoma de células gigantes e DFSP/DFSP-FS com *focus* de diferenciação miode/miofibroblástica.²¹

O tratamento do DFSP deve ser cirúrgico; entretanto, ainda não está estabelecida a margem cirúrgica ideal para controle da doença.²¹ A alta taxa de recidiva após cirurgia

convencional deve-se ao crescimento excêntrico do tumor ao invadir o tecido celular subcutâneo.⁷ Estudos que realizaram exérese com margem cirúrgica conservadora apresentam taxas de até 60% de recidiva; já os que realizaram margem de dois a três centímetros apresentaram até 30%. Por fim, margens de cinco centímetros apresentaram recidiva menor que 5%.²² Entretanto, o aumento das margens cirúrgicas pode não ser possível a depender do sítio anatômico, além de gerar maiores dificuldades técnicas, maior frequência de complicação no pós-operatório (infecção e sangramento) e maior comprometimento estético.²³ A cirurgia micrográfica de Mohs está bem indicada nos casos de DFSP, sendo capaz de reduzir as taxas de recidiva para 1,6%.²⁴

Muito tem sido estudado sobre o uso do mesilato de imatinibe nos casos de DFSP, tendo em vista sua capacidade de bloquear o efeito da proteína de fusão COL1A1-PDGFB ao se ligar ao receptor PDGFB.²⁵ A medicação tem se mostrado útil em casos nos quais não é possível realizar tratamento cirúrgico radical, sendo então uma alternativa em casos de doença localmente avançada ou metastática.²⁶ O papel da radioterapia para o tratamento desses tumores não está bem estabelecido³ e a quimioterapia é indicada quando há metástase.¹⁹

Após a cirurgia, pacientes devem ser examinados a cada seis meses nos primeiros três anos e, após esse período, anualmente por toda a vida.²¹ A maioria das recorrências locais ocorre nos primeiros três anos.²⁷ Casos de metástases são raros (1% para linfonodos e 4% para órgãos distantes) e geralmente se relacionam a múltiplas recidivas locais prévias após excisão inicial inadequada.²⁸ Os pulmões são os principais sítios de metástase (por disseminação hematogênica), mas há relatos de acometimento cerebral, ósseo e traqueal.²⁸

No caso clínico descrito, o diagnóstico foi confirmado precocemente e foi programada cirurgia com margens amplas. Este relato é um alerta, pois é raro o diagnóstico precoce na fase de apresentação clínica tipo placa.

CONCLUSÃO

Dermatofibrossarcoma *protuberans* é um sarcoma cutâneo localmente agressivo e com alta taxa de recorrência. São fatores de mau prognóstico: pacientes de idade avançada, tumor maior que cinco centímetros, alto índice mitótico, mutação de p53 e lesões na cabeça ou pescoço.

Deve ser lembrado como diagnóstico diferencial de lesões esclerodérmicas, podendo simular cicatriz atrófica e mesmo carcinoma basocelular esclerodermiforme, e seu diagnóstico em fases iniciais aumenta a chance de sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

- Enzinger FM, Weiss SW. General considerations. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001. p. 1-16.
- Fletcher CD, McKee PH. Sarcomas--a clinicopathological guide with particular reference to cutaneous manifestation. I. Dermatofibrosarcoma protuberans, malignant fibrous histiocytoma and the epithelioid sarcoma of Enzinger. *Clin Exp Dermatol*. 1984;9(5):451-65.
- Fleury Júnior LFF, Sanches Júnior JA. Sarcomas cutâneos primários [Primary cutaneous sarcomas]. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):207-21.
- Goldemberg S, Santos OLR, Moreira AM, et al. Dermatofibrossarcoma protuberante [Protuberant dermatofibrosarcoma]. *J Bras Med*. 1994;67(3):19-36.
- Bhambri S, Desai A, DelRosso JQ, Mobini N. Dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2008;1(1):34-6.
- Inada F, Augusto EU, Yagi RK, Palchetti JC. Dermatofibrossarcoma protuberans em couro cabeludo [Dermatofibrossarcoma protuberans localized on the scalp]. *HB Cient*. 2000;7(3):170-4.
- Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(3 Pt 1):355-74; quiz 375-6.
- Simon MP, Navarro M, Roux D, Pouysségur J. Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB generated by the translocation t(17;22)(q22;q13.1) in Dermatofibrosarcoma protuberans (DP). *Oncogene*. 2001;20(23):2965-75.
- Cáceres Lavernia HH, Cruz Camejo Y, Gracias Medina E, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: presentación de un caso [Dermatofibrosarcoma protuberans: case presentation]. *Rev Habanera Cienc Méd*. 2009;8(5 supl. 5):26-32.
- Rodríguez Acar MC, González González M, Ramos Garibay A. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*. 2003;12(2):95-100. Disponível em: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=42&id_seccion=325&id_ejemplar=1691&id_articulo=16306. Acessado em 2015 (7 ago).
- McArthur GA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a surgical disease with a molecular savior. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(4):341-6.
- Snow SN, Gordon EM, Larson PO, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report of 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer*. 2004;101(1):28-38.
- Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*. 2000;88(12):2711-20.
- Liu SZ, Ho TL, Hsu SM, Zhan HL, Chou CP. Imaging of dermatofibrosarcoma protuberans of breast. *Breast J*. 2010;16(5):541-3.
- Bernard J, Poulalhon N, Argenziano G, et al. Dermoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 15 cases. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):85-90.
- Gökden N, Dehner LP, Zhu X, Pfeifer JD. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol*. 2003;30(3):190-5.
- Domanski HA, Gustafson P. Cytologic features of primary, recurrent, and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. 2002;96(6):351-61.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins e Cotran - Patologia: bases patológicas das doenças*. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- Enzinger FM, Weiss SW. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001. p. 325-37.
- Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). A pathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1985;9(9):630-9.
- Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, López Guerrero JA, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30(1):13-28.
- Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(5):653-65.
- Llombart B, Monteagudo C, Sanmartín O, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):564-75.
- Hobbs ER, Wheeland RG, Bailin PL, et al. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg*. 1988;207(1):102-7.
- Sirvent N, Maire G, Pedoutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003;37(1):1-19.
- Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3586-91.
- McPeak CJ, Cruz T, Nicastrì AD. Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of 86 cases--five with metastasis. *Ann Surg*. 1967;166(5):803-16.
- Rutgers EJ, Kroon BR, Albus-Lutter CE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18(3):241-8.