



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Utilidad de la inmunotinción con LEF-1 para el diagnóstico de matricoma



Usefulness of LEF-1 Immunostaining for the Diagnosis of Matricoma

Sr. Director:

La diferenciación hacia elementos de la matriz folicular se puede observar en distintos tumores cutáneos, incluidos los quistes del síndrome de Gardner, los carcinomas basocelulares o incluso algunos tumores mixtos, aunque dentro de los tumores cutáneos puramente matriciales se incluyen los pilomatricomas, los matricomas, los matricomas melanocíticos y los pilomatrix carcinomas¹.

Los matricomas, tumores infrecuentes descritos por Ackerman, muestran componentes celulares similares a los del pilomatricoma, del que difieren por su silueta^{2,3}, ya que son nódulos sólidos compuestos de células matriciales y supramatriciales localizados en la dermis, y con ocasional extensión a tejido celular subcutáneo⁴. El matricoma melanocítico, descrito por Carlson, e incluido en la clasificación de la OMS, sería un tumor similar con presencia adicional de melanocitos dendríticos pigmentados, es decir, con población dual, epitelial y melanocítica⁵.

Presentamos el caso de una mujer de 75 años, con antecedentes personales de carcinoma basocelular y queratosis actínicas, que acudió a consultas por crecimiento progresivo desde hacía varias semanas de una lesión papulosa frontal, asintomática y clínicamente sugestiva de carcinoma basocelular, que fue extirpada (fig. 1A).

Histopatológicamente, a nivel de dermis superficial se observó una pequeña tumoración nodular de unos 2 mm de diámetro constituida por una proliferación homogénea de células basaloideas frecuentes figuras de mitosis, algunas atípicas, pero sin evidencia de empalizada periférica ni retracción estromal (fig. 1B-D). En el estudio inmunohistoquímico se observó expresión de pancitoqueratina AE1/AE3, y más focalmente, de p63 y BER-EP4. Las tinciones con EMA, CK7, receptores de andrógenos, cromogranina, sinaptofisina y CD56 fueron negativas.

Ante esta imagen histopatológica, se planteó como principal diagnóstico diferencial un tumor anexial de origen folicular.

La inmunotinción con betacatenina mostró un patrón de tinción citoplásmico, similar al observado en la epidermis, sin evidenciarse positividad nuclear, lo que se interpretó como no específico (fig. 2A-C). Por tanto, se envió el caso a Friedrichshafen para la realización de LEF-1, inmunotinción que, pese a no ser completamente específica, y poder observarse en otros tumores cutáneos basaloideos⁶, en este contexto, sí muestra positividad nuclear, apoya un origen matricial^{7,8}. Las células tumorales expresaron LEF-1 (fig. 2B-D). Por la actividad mitótica y grado de atipia, la lesión podría considerarse dentro del grupo de los pilomatricomas proliferativos, descritos por Kaddu et al.⁹, si bien, dada la silueta unilobular y el aspecto sólido de la lesión, realizamos el diagnóstico final de matricoma.

La presentación en piel fotodañada y edad avanzada, así como la presencia de mitosis atípicas son rasgos proliferativos inusuales en las neoplasias matriciales benignas y han sido sugeridos como de carácter intermedio con las neoplasias malignas, aunque el pequeño tamaño de la lesión, su buena delimitación, la ausencia de necrosis y, sobre todo, la ausencia de recurrencias o nuevas lesiones a lo largo de los 10 meses de seguimiento indican un comportamiento biológico benigno en nuestro caso^{7,10}.

En cuanto a las inmunotinciones útiles para el diagnóstico de tumores de origen matricial, la más conocida es la betacatenina⁷. No obstante, es una inmunotinción que supone problemas de interpretación puesto que debe considerarse positiva y relevante en este contexto diagnóstico, solo en los casos con tinción nuclear. Además, la tinción con betacatenina puede producir falsos negativos si el muestreo histopatológico no incluye zonas basaloideas o si el tumor se ha originado secundariamente a la activación de la vía de WNT más allá de la betacatenina^{1,8}. La aparición de tumores de origen en la célula matricial folicular puede ser secundaria a una hiperactivación de la vía de señalización por WNT, de crucial importancia en el mantenimiento del ciclo normal del pelo¹¹. En dicha vía de señalización, la betacatenina defosforilada se trasloca al núcleo celular y su presencia en el mismo, demostrada por inmunohistoquímica, se considera como una evidencia de la activación de esta vía, característica, aunque no específica de los tumores matriciales. Será la betacatenina traslocada al núcleo celular la responsable de que se activen factores de transcripción como LEF-1 que producirá la traducción de los diversos genes implicados en esta vía⁸. Además, la sobreexpresión de LEF-1 en las células madre del *bulge* folicular podría promover la

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.01.017>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

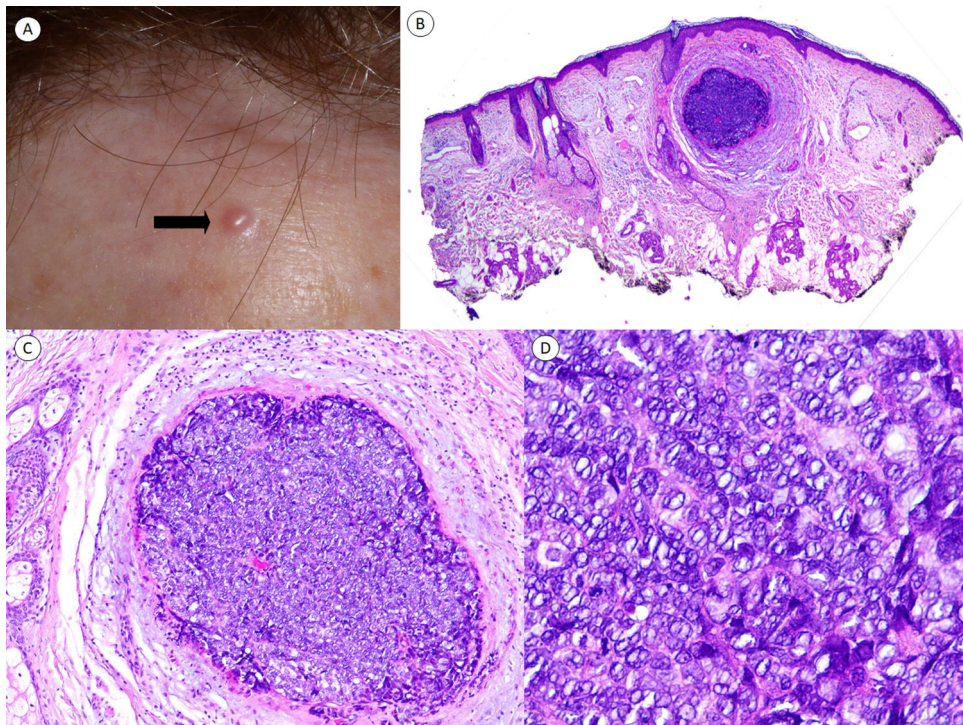


Figura 1 A) Clínica e histopatología. Clínica. Pápula color piel de 3 mm en región frontal. B) HE x2. Panorámica mostrando pequeño nódulo bien definido en dermis. C) HE x10. A mayor detalle se observa buena delimitación de la lesión, ausencia de empalizada y presencia de cierto estroma rodeándolo sin grietas de retracción. D) HEx20. A mayor detalle, células basaloideas con núcleo vesiculoso. Se pueden apreciar mitosis en el campo mostrado.

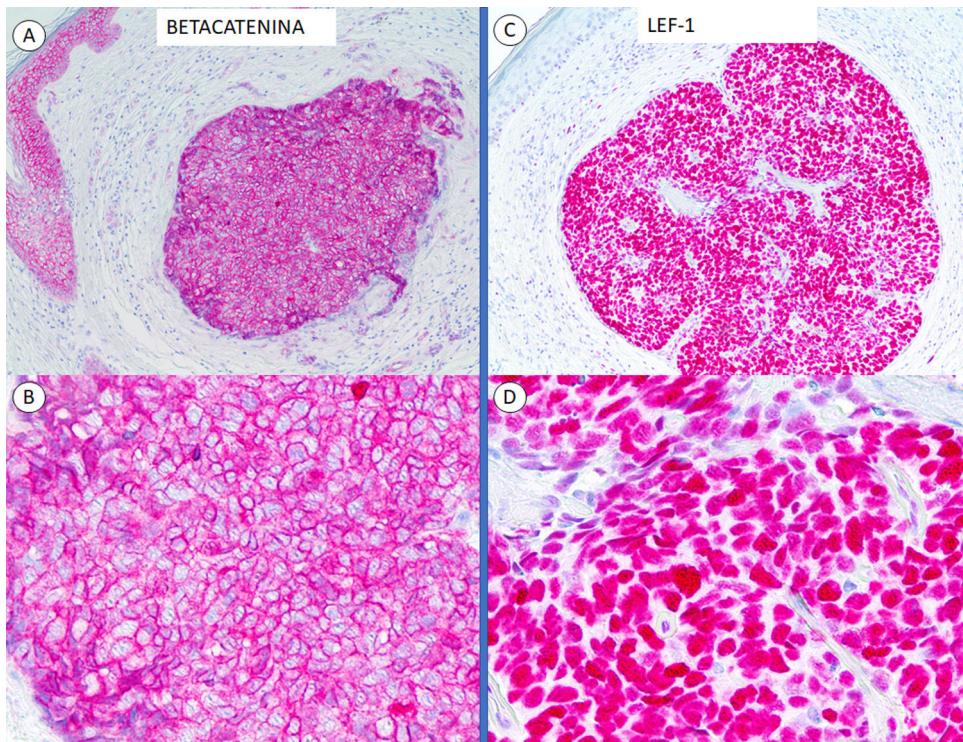


Figura 2 Inmunohistoquímica betacatenina y LEF-1. A y B) panorámica y detalle de tinción con betacatenina mostrando una tinción membranosa, similar a la presente en los queratinocitos epidérmicos, que nos sirven como control positivo. C y D) panorámica y detalle con LEF-1 mostrando positividad nuclear en todas las células que constituyen la neoplasia.

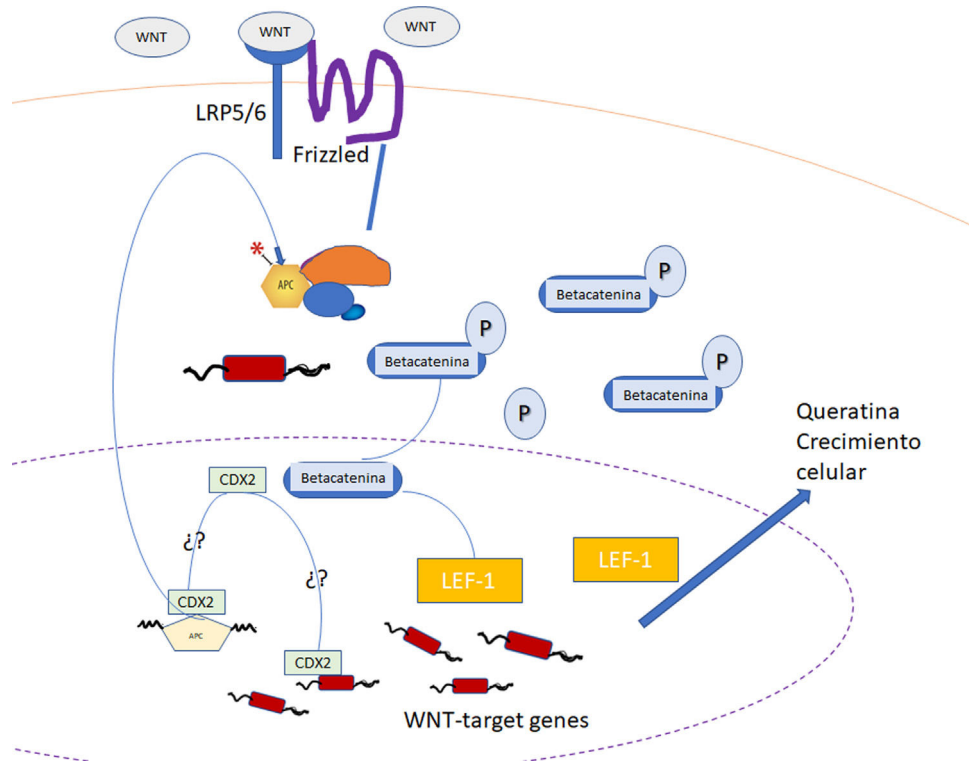


Figura 3 Esquema de la vía de activación de WNT, betacatenina y LEF-1 en neoplasias matriciales. Adaptado de Tumminello y Hosler⁸.

traslocación de la betacatenina al núcleo¹¹. En la **figura 3** se señala esquemáticamente la vía cuando está activada.

En cuanto al uso de la betacatenina y del LEF-1 para el diagnóstico de neoplasias cutáneas de origen en células matriciales foliculares, que incluyen también pilomatrixomas y pilomatrix-carcinomas, la inmunotinción con LEF-1 (100% de sensibilidad en neoplasias benignas y malignas), muestra mayor sensibilidad que la betacatenina nuclear (75% de sensibilidad en benignas, 92% en malignas)⁸.

Las neoplasias matriciales formadas por células inmaduras y sin conexión epidérmica o con el folículo piloso suponen un importante reto diagnóstico. En ese tipo de neoplasias pueden faltar signos histopatológicos a los que estamos más habituados, como la presencia de células transicionales o sombra típicas de los pilomatrixomas, porque solo contamos con las células matriciales proliferativas.

Por tanto, conocer la principal vía de activación de los tumores foliculares matriciales así como la utilidad e interpretación de varias tinciones útiles para demostrarla permitió el correcto diagnóstico de este caso. En este sentido, conviene recalcar, que la inmunotinción de LEF-1, aparte de ser más sensible para fines diagnósticos, es puramente nuclear a diferencia de la betacatenina, por lo que su interpretación, es más sencilla.

Conflicto de intereses

Las autoras no refieren ningún conflicto en relación con el artículo de interés. La Dra. Llamas-Velasco refiere haber realizado tareas de consultoría, charlas retribuidas, participación en estudios, y/o ensayos clínicos con las siguientes

empresas farmacéuticas Abbvie, Ammirall, Biogen, Celgene, Galderma, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, UCB.

Agradecimientos

A los doctores Javier Fraga y Arno Rütten, por compartir con nosotros cada día su gran experiencia y pasión por la dermatopatología. Al doctor Rütten, experto en tumores anexiales cutáneos, por facilitarnos acceso a la inmunotinción con LEF-1 con la finalidad de completar el diagnóstico de nuestro caso.

Bibliografía

1. Battistella M, Carlson JA, Osio A, Langbein L, Cribier B. Skin tumors with matrical differentiation: Lessons from hair keratins, beta-catenin and phlda-1 expression. *J Cutan Pathol*. 2014;41:427–36.
2. Elder D, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018;11:201–10.
3. Ackerman AB, Reddy VB, Soyer HP. Neoplasms with follicular differentiation. 2nd ed. New York: Ardor Scribendi; 2001.
4. Ali F, Brown A, Gottwald L, Thomas J. Basal cell carcinoma with matrical differentiation in a transplant patient: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2005;32:445–8.
5. Carlson JA, Healy K, Slominski A, Mihm MC Jr. Melanocytic matricoma: A report of two cases of a new entity. *Am J Dermatopathol*. 1999;21:344–9.
6. Kriegl L, Horst D, Kirchner T, Jung A. LEF-1 expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2009;160:1353–6.

7. Nikaido M, Yamada M, Konno T, Hara K, Yamamoto T, Suzuki T. Agminated pigmented matricoma: A case of a unique tumor with a multifocal appearance composed of neoplastic matrical cells with a significant component of melanocyte. *J Cutan Pathol.* 2013;40:823–8.
 8. Tumminello K, Hosler GA. Cdx2 and lef-1 expression in pilomatrical tumors and their utility in the diagnosis of pilomatrical carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2018;45:318–24.
 9. Kaddu S, Soyer HP, Wolf IH, Kerl H. Proliferating pilomatricoma. A histopathologic simulator of matrical carcinoma. *J Cutan Pathol.* 1997;24:228–34.
 10. Fernandez-Flores A, Cassarino DS. Sarcomatoid pilomatric carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2018;45:508–14.
 11. Zhang Y, Yu J, Shi C, Huang Y, Wang Y, Yang T, et al. Lef1 contributes to the differentiation of bulge stem cells by nuclear translocation and cross-talk with the notch signaling pathway. *Int J Med Sci.* 2013;10:738–46.
- A. Reymundo-Jiménez^a, L. Martos-Cabrera^a, P. Muñoz-Hernández^b y M. Llamas-Velasco^{a,*}
- ^a *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*
^b *Servicio de anatomía Patológica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*
- * Autora para correspondencia.
Correo electrónico: mar.llamasvelasco@gmail.com
 (M. Llamas-Velasco).