

**Tumores adipocíticos benignos:
Hibernoma, Lipoma, Lipoma de células
fusiformes (pleomórfico),
y Angiolipoma.
*Benign adipocytic tumors: Hibernoma,
Lipoma, Spindle cell lipoma (pleomor-
phic) and Angiolipoma***

ALBERTO E PANIZ MONDOLFI¹, ALDO GONZÁLEZ SERVA²

Resumen

Los tumores del tejido adiposo son neoplasias frecuentes de la piel y el tejido celular subcutáneo. Aún cuando la mayoría de los casos se presentan como lipomas, existen otras entidades con características clínicas e histológicas particulares. El presente trabajo pretende abordar el espectro de las lesiones lipomatosas benignas, con especial énfasis en su diagnóstico así como en los aspectos citogenéticos y moleculares que determinan el comportamiento biológico de estos tumores.

Palabras clave: *Tumores adipocíticos, Hibernoma, Lipoma, Lipoma de células fusiformes, Angiolipoma.*

Benign adipocytic tumors: Hibernoma, Lipoma, Spindle cell lipoma (pleomorphic) and Angiolipoma

Abstract

Tumors of adipose tissue are very common in the skin and subcutaneous tissue. Although the bulk of lipomatous tumors are lipomas, a number of other lesions with distinct histological and clinical features have been described. The following review is focused on the most common benign lipomatous lesions, providing clues into their recognition, and highlighting the cytogenetic and molecular signature of these mesenchymal neoplasms in an attempt to better understand the biology of these tumors.

Key words: *Adipocytic tumors, Hibernoma, Lipoma, Spindle cell lipoma and Angiolipoma.*

¹ Departamento de Patología e Inmunología, División de Medicina Genómica, Baylor College of Medicine, Houston, TX, Estados Unidos.

² Strata Pathology Services, Lexington, MA, USA.

Los tumores benignos del tejido adiposo constituyen el grupo mas frecuente de neoplasias de tejidos blandos, manifestándose dentro de un amplio espectro de diferenciación¹⁻⁴. Aunque su diagnóstico se basa esencialmente en su morfología y presentación clínica¹⁻⁴, importantes avances en el área de la patología molecular en la actualidad están contribuyendo a develar las múltiples aberraciones genéticas detrás de estos tumores²⁻³.

Según la última clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) los tumores adipocíticos considerados dentro del espectro de benignidad incluye a los siguientes: lipoma, lipoma condroide, lipoblastoma, angioliopoma, miolipoma, lipoma de células fusiformes (o lipoma pleomórfico), hibernoma y las lipomatosis².

A continuación abordamos de manera concisa los aspectos clínico-patológicos mas relevantes de algunas de estas entidades haciendo especial énfasis en los aspectos morfológicos y moleculares que definen su diagnóstico y biogénesis respectivamente.

Hibernoma (HA)

El Hibernoma es un raro tumor lipomatoso, de naturaleza benigna, compuesto de células derivadas de grasa parda⁵⁻⁶. De allí su nombre, el cual recrea el concepto de hibernación visto en algunos mamíferos⁷ que poseen un alto contenido de dicha grasa (altamente vascularizada y rica en enzimas mitocondriales), permitiéndoles así, de ésta manera regular su temperatura durante prolongados periodos de estupor metabólico⁷.

Clínicamente se presenta como una masa bien circunscrita, no dolorosa, de aproximadamente 10 cm, localizada frecuentemente en la región axilar, inguinal o mediastinal, así como también en la

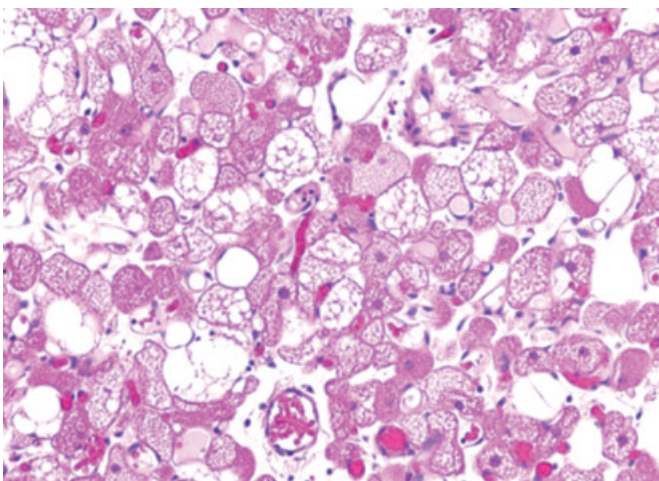


Foto 1.
Hibernoma. Nótese la presencia entremezclada de los diversos tipos celulares dispuestos en patrón lobular.
(Hematoxilina y Eosina 20x).

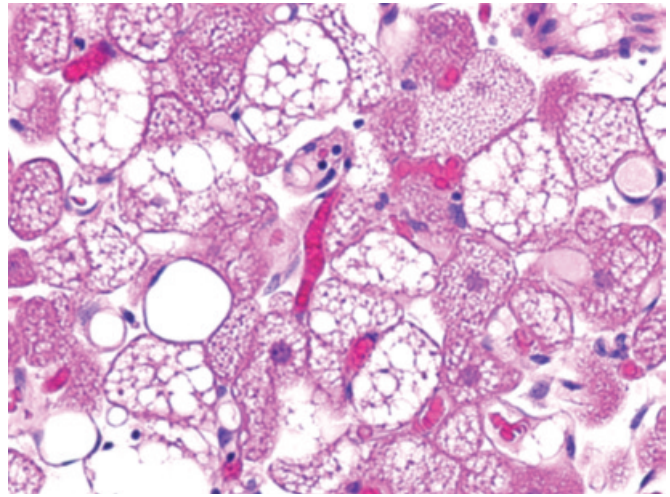


Foto 2.
Detalle a mayor aumento de la celularidad. Se observan células con citoplasma granular intensamente eosinofílico, células multivacuoladas así como células adipocíticas maduras.
(Hematoxilina y Eosina 40x).

espalda (región interescapular) y extremidades^{2-3, 5-6}. Frecuentemente afecta a pacientes del sexo masculino, siendo los adultos jóvenes el grupo etáreo mas afectado. La resección quirúrgica se considera curativa y el riesgo de recurrencia es muy bajo³.

El hibernoma típico se caracteriza histológicamente por presentar un patrón mixto que comprende tres tipos de células (Foto 1)⁵. Un primer tipo que se caracterizan por ser alargadas y presentar un citoplasma vacuolado sin indentación del núcleo; un segundo tipo, que asemejan al adipocito maduro (con una solitaria vacuola que ocupa todo el citoplasma desplazando el núcleo hacia la periferia) (Foto 2); y un tercer tipo, denominadas "células intermedias", de característica forma poligonal y aspecto granular intensamente eosinofílico, que le da el aspecto de una frambuesa (también conocidas en la jerga patológica como "mulberry cells" o "células tipo mora o frambuesiformes") (Foto 2)^{3, 5-6}.

Sin embargo pueden distinguirse otras variedades histológicas tales como, la variante tipo-lipoma (caracterizada por la abundancia de adipocitos maduros –grasa blanca), la variante mixoide (rica en matriz extracelular con alto contenido de mucopolisacáridos) y la variedad fusocelular (con predominio de células fusiformes) semejando la histología de un lipoma de células fusiformes (fusocelular)⁵⁻⁶.

Desde el punto de vista inmuno-histoquímico las células exhiben inmunoreactividad a S100, CD31 y CD34 (variedad fusocelular)⁸. Así como positividad con las tinciones lipofílicas de Sudan III y Red O⁸⁻⁹.

Genéticamente los hibernomas exhiben cariotipos pseudo-diploides y se caracterizan estructuralmente por re-arreglos que

involucran el brazo largo del cromosoma 11, en particular 11q13 y translocaciones como la (9; 11)(q34;q13). Por medio de análisis de hibridación in-situ con fluorescencia (FISH) se ha determinado delección homocigótica del gen supresor tumoral (MEN1) al igual que delección heterocigótica del gen PPP1CA (distal a MEN1 en la región 11q13).

Lipoma

El lipoma es un tumor benigno de los adipocitos maduros que constituye aproximadamente el 5 % de la totalidad de los tumores benignos y alrededor de 25% a 50% de los tumores de tejidos blandos¹⁻⁴.

Suelen presentarse en la adultez, entre la cuarta y sexta década, afectando a ambos géneros por igual. Se localizan mayoritariamente en el tórax, miembros superiores y la región de cabeza y cuello. Aunque generalmente son indoloros, aquellos tumores que alcanzan largas dimensiones pueden manifestarse con dolor debido a compresión de estructuras anatómicas vecinas¹⁻⁴.

Histológicamente son tumores encapsulados y lobulados, compuestos por adipocitos maduros de tamaño uniforme y característico núcleo periférico aplanado sin evidencia de atipia (Foto 3)²⁻³. Pueden acompañarse de otros componentes mesenquimatosos como fibrosis (fibrolipoma), cartílago (condrolipoma), tejido óseo (osteo lipoma) y, raramente, con cambios mixoides en el estroma (mixolipomas), el cual a su vez puede exhibir un importante componente vascular (angiomixolipoma). Los lipomas también pueden verse asociados a tejido muscular liso (miolipoma), así como a músculo esquelético (lipomas intramusculares o "lipomas infiltrantes"), los cuales suelen recurrir en alrededor de 15% a 20% de los casos²⁻³. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, tal y como es propio para las células

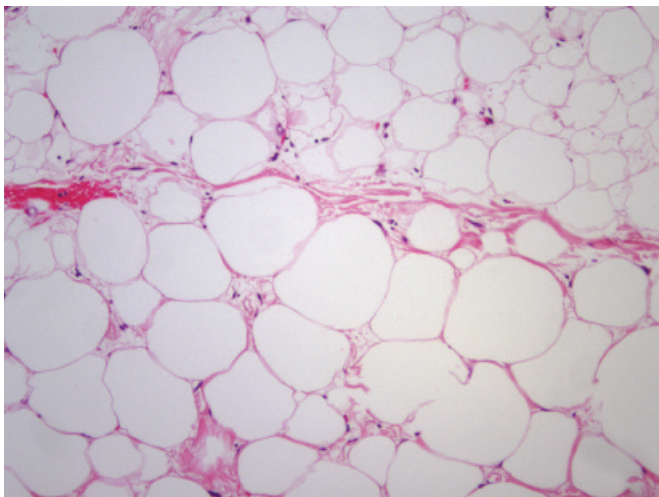


Foto 3.

Lipoma. Los adipocitos maduros se muestran uniformes, con el núcleo aplanado hacia la periferia y sin atipia. (Hematoxilina y Eosina 10x).

adipocíticas, estos tumores suelen ser inmunoreactivos para S100 y LEP³.

El diagnóstico diferencial debe incluir al liposarcoma mixoide, el cual puede ser confundido fácilmente con un mixolipoma, así como con tumores lipomatosos atípicos¹⁻⁴. La presencia de células adipocíticas de morfología uniforme, en conjunto con la presencia de tabicaciones fibroides delicadas, ausencia de atipia nuclear y vasculatura de naturaleza plexiforme, asisten en confirmar el diagnóstico de lipoma¹⁻⁴.

Los lipomas se caracterizan por ser citogenéticamente heterogéneos, presentando comúnmente aberraciones que afectan a los cromosomas 6, 12, y 13²⁻³. Entre los eventos cromosómicos mas comúnmente observados están los re-arreglos involucrando 6p21-23, aberraciones que comprometen al 12q13~q15, así como delecciones del 13q²⁻³. Aunque raros en la población pediátrica, se han documentado lipomas exhibiendo re-arreglos del 1q, 4q, 6p, 8q, and 9p, e incluso mas recientemente, gracias al empleo de técnicas de microarreglos de hibridación genómica comparativa, se ha descrito una nueva translocación comprometiéndolo a los cromosomas 8 y 13 [t(8;13)(q21;q22)]¹².

Lipoma de células fusiformes o fusocelular (LCF)

El lipoma de células fusiformes, también conocido bajo el término descriptivo de lipoma pleomórfico, debido a la naturaleza variable de su histología, es un tumor benigno que comprende aproximadamente el 1,5 % de las lesiones adipocíticas^{1-4, 13}.

Clínicamente se presentan como una masa solitaria, no dolorosa, usualmente en adultos mayores y, predominantemente, en el sexo masculino¹⁴. Habitualmente se asientan a nivel de los hombros, cuello posterior y cintura escapular (>80%), aunque su ocurrencia ha sido descrita con menor frecuencia en otras regiones anatómicas tales como la cavidad oral, cara y extremidades^{3, 13-14}. Suelen ser tratados mediante resección quirúrgica conservadora. Las recidivas locales son excepcionalmente raras¹³⁻¹⁴.

Aún cuando generalmente se presentan como lesiones solitarias, se han descrito casos múltiples familiares que asemejan cuadros similares a la lipomatosis simétrica múltiple (Enfermedad de Madelung)^{3, 15-16}, en donde se evidencian también, de manera característica, múltiples lesiones distribuidas en forma simétrica, ubicadas particularmente en el cuello, los hombros, el tronco y la parte proximal de los miembros¹⁵⁻¹⁶.

Histológicamente se caracterizan por ser tumores bien circunscritos y lobulados, delimitados por una cápsula colágena fina^{3, 13-14}. El componente celular suele ser variable, conformado usualmente por una mezcla de tres elementos que incluye: adipocitos maduros, una proliferación de células fusiformes dispuestas en haces y una matriz mixoide (Foto 4). Los aspectos citológicos suelen ser blandos, con las células fusiformes exhibiendo núcleos pálidos y uniformes en los tumores predominantemente fusiformes (Foto 5) o núcleos

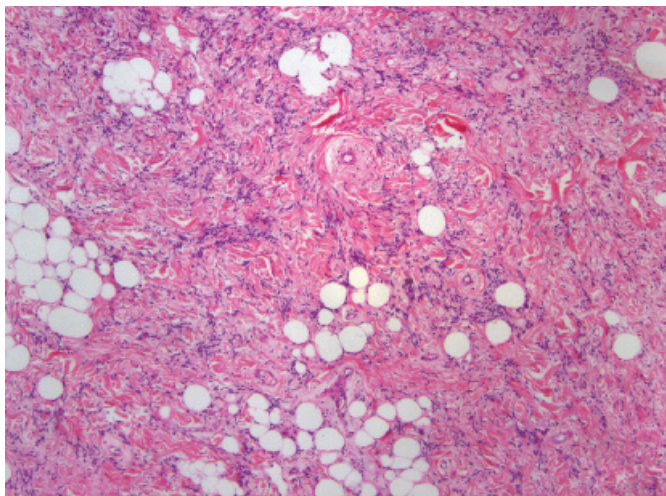


Foto 4.

Lipoma fusocelular. Se observan adipocitos maduros entremezclados con células fusiformes de características nucleares blandas, sin atipia y asociadas con abundante fibras de colágeno. (Hematoxilina y Eosina 5x).

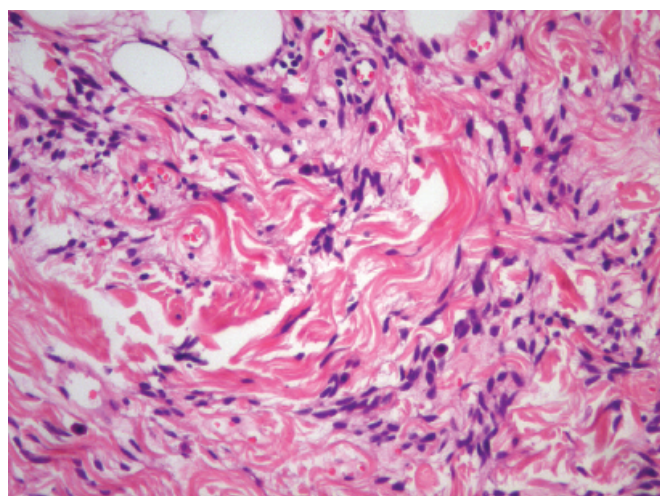


Foto 6.

Lipoma fusocelular exhibiendo las típicas células fusiformes entremezcladas con gruesas fibras colágenas dispuestas en fascículos ("colágeno en cuerda"), así como abundantes mastocitos con su clásico aspecto de "huevos fritos". (Hematoxilina y Eosina 20x).

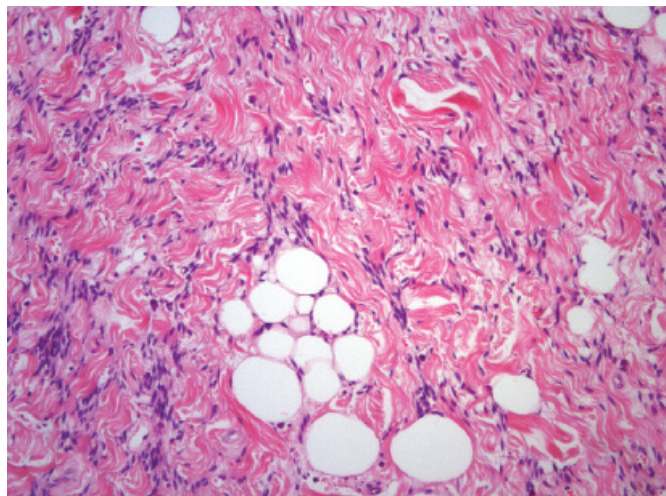


Foto 5.

Detalle a mayor aumento de un lipoma fusocelular en el cual se aprecia con mayor detalle el patrón fascicular de las células fusiformes así como sus núcleos uniformes con ausencia de atipia. Nótese que este patrón de arreglo fascicular recuerda aquellas áreas celulares tipo Antoni A presentes en los schwannomas. (Hematoxilina y Eosina 10x).

hipercromáticos con células gigantes multinucleadas en aquellos tumores con tendencia a la diferenciación hacia el lado pleomórfico del espectro^{3, 13-14}. En éstos casos, las células multinucleadas suelen exhibir un patrón clásico en el cual los núcleos se repliegan periféricamente (células en florecilla ó "florete-like"). Las células fusiformes suelen disponerse tanto en patrones fasciculares como de forma aleatoria (Foto 5)³. El grado de vascularización es variable, de tipo plexiforme o hemangiopericítico. El estroma es de naturaleza

fibromixode, con presencia de mastocitos y un patrón característico de colágeno "en cuerda" (Foto 6)^{3, 13-14}.

Inmunohistoquímicamente, las células fusiformes exhiben inmunoreactividad a CD34 y son negativas a S100^{2, 3}. Sin embargo, algunos casos pueden revelar excepcionalmente una inmunoreactividad focal a S100 (por parte de los adipocitos)^{2, 3}.

El diagnóstico diferencial de estos tumores debe incluir neurofibromas (los cuales pueden ser diferenciados por la naturaleza ondulante de sus núcleos e inmunoreactividad al S100), tumor fibroso solitario (caracterizado por su clásico patrón de espacios vasculares ramificados de carácter hemangiopericítico), así como tumores adipocíticos malignos (tipo liposarcoma esclerosante) o mixoides. La discriminación implica que uno debe permanecer atento a señales de atipia nuclear, presencia de lipoblastos, o al característico patrón vascular en malla de granero que caracteriza a los liposarcomas mixoides^{3, 13-14}.

A nivel genético, los lipomas de células fusiformes suelen exhibir perfiles citogenéticos más complejos que los lipomas clásicos, con deleciones que comprometen el brazo largo del cromosoma 16 (16q) y menos frecuentemente el 13 (13q), siendo la 16q13 la región más comúnmente afectada (ST)^{2-3, 17}.

Angiolipoma (AL)

El angiolipoma es un tumor bifenotípico compuesto por adipocitos maduros y una distintiva proliferación vascular caracterizada por vasos de paredes delgadas contentivos de trombos de fibrina intraluminales^{2-3, 9, 18}.

Se presentan con mayor frecuencia en los adultos jóvenes, con

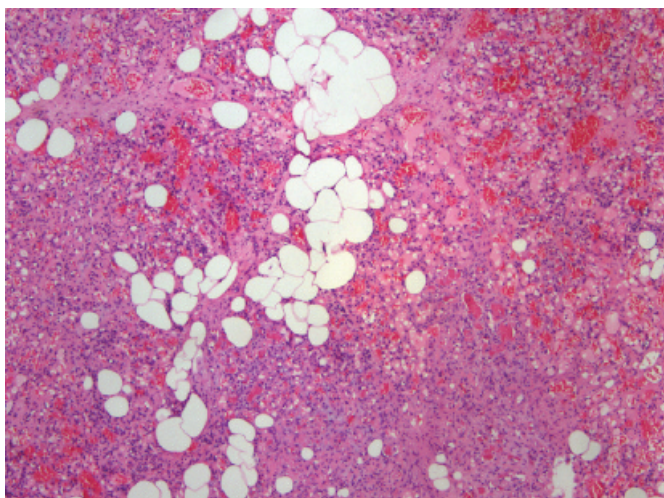


Foto 7.
Angioliipoma. Patrón bifásico en el cual se observan adipocitos maduros entremezclados en una prominente red vascular. (Hematoxilina y Eosina 5x).

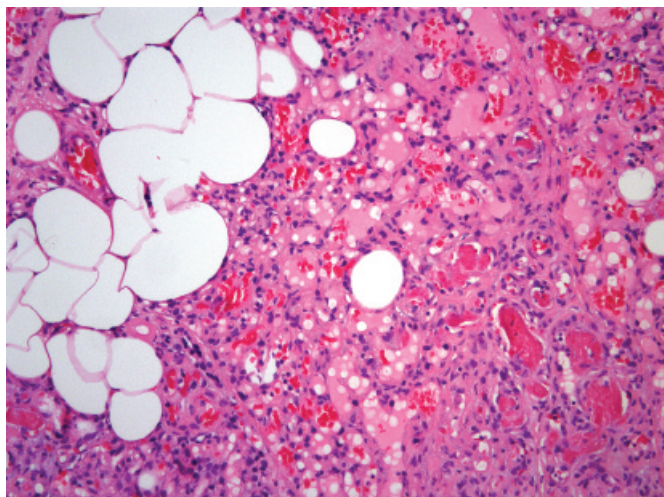


Foto 8.
Angioliipoma. Detalle de la celularidad en el cual se denotan células adipocíticas benignas con característicos núcleos aplanados, sin evidencia de atipia, entremezcladas con el componente vascular. (Hematoxilina y Eosina 10x).

predominio en el sexo masculino^{3, 9}, y aunque raramente guardan una asociación familiar, la mayoría son de ocurrencia esporádica en forma de múltiples nódulos subcutáneos^{3, 9}.

Desde el punto de vista clínico, los angioliipomas suelen ser múltiples y exquisitamente dolorosos, desencadenándose el dolor al intentar su movilización o por la presión externa^{3, 9}. Tienden a

recapitular las mismas localizaciones anatómicas que los lipomas, presentándose más frecuentemente en los antebrazos, brazos y tronco^{3, 9}. Su naturaleza es benigna, no recurrente, sin potencial de malignización y la escisión quirúrgica de los mismos se considera curativa^{3, 9}.

Histológicamente son lesiones encapsuladas. Se distinguen por su patrón mesenquimatoso bifásico (Foto 7) en el cual se entremezclan adipocitos maduros con una variable pero a la vez prominente red de capilares que tiende a hacerse más densa hacia la periferia de la lesión (Foto 8)^{3, 5}. Los espacios intraluminales suelen estar ocupados por microtrombos de fibrina (Fotos 9)^{3, 5, 19}.

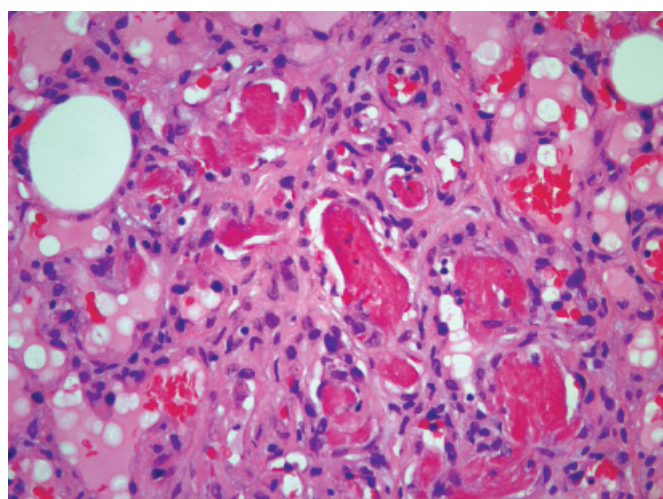


Foto 9.
Angioliipoma. Componente vascular compuesto por numerosos vasos, contentivos de múltiples trombos de fibrina intraluminales. La presencia de estos trombos ayuda en diferenciar angioliipomas celulares de otras entidades como Sarcoma de Kaposi y angiosarcomas. (Hematoxilina y Eosina 20x).

El balance entre el componente adipocítico y el componente vascular puede variar dando origen así a la variante celular del angioliipoma, cuando el componente vascular ocupa la mayoría de la lesión, con presencia escasa y dispersa de células adiposas. El estroma puede contener mastocitos y variable grado de fibrosis¹⁹. Citológicamente no se evidencia atipia nuclear en los adipocitos y los capilares suelen exhibir endotelios normales^{3, 5, 19}.

Es importante destacar que los angioliipomas espinales son considerados una entidad diferente con características morfológicas distintivas, como lo son sus márgenes infiltrantes y su aspecto similar a una malformación arteriovenosa²⁰.

El diagnóstico diferencial incluye lipomas (en aquellos casos donde predomina el componente lipomatoso), lipomas de células fusiformes, hemangiomas e, incluso, sarcoma de Kaposi. Este último puede ser descartado por la ausencia de espacios en hendidura, promontorios endoteliales, glóbulos hialinos (PAS +) y ausencia de inmunoreactividad al HHV8^{3, 9}.

Estos tumores suelen revelar un cariotipo normal, a diferencia de otros tumores adipocíticos como los lipomas, hibernomas, lipoblastomas o lipomas de células fusiformes en los cuales se evidencian de manera característica aberraciones cromosómicas de naturaleza clonal²¹. ●

Referencias

- 1 Weiss SW. Lipomatous tumors. *Monogr Pathol* 1996; 207-239.
- 2 Fletcher CDM, Unni K, Mertens F [Eds]. World Health Organization classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press. Lyon 2002.
- 3 Fisher C [Ed]. *Diagnostic Pathology Soft tissue tumors*. Amysis Publishing Inc. Canada 2011.
- 4 Mentzel T, Fletcher CD. Lipomatous tumours of soft tissues: an update. *Virchows Arch* 1995; 353-63.
- 5 Furlong MA, Fanburg-Smith JC, Miettinen M. The morphologic spectrum of hibernoma: a clinicopathologic study of 170 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 809-814.
- 6 Evers LH, Gebhard M, Lange T, Siemers F, Mailänder P. Hibernoma: case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 2009; 685-686.
- 7 Cawthorne MA. Brown adipose tissue, hibernation and obesity. *J R Soc Med* 1983; 173-174.
- 8 Rosso R, Lucioni M. Normal and neoplastic cells of brown adipose tissue express the adhesion molecule CD31. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 480-482.
- 9 Barnhill RL [Ed]. *Dermatopathology*. 3ra Edición. Mc Graw Hill Medical. China 2010.
- 10 Maire G, Forus A, Foa C, Bjerkehagen B, Mainguéné C, Kresse SH, Myklebost O, Pedetour F. 11q13 alterations in two cases of hibernoma: large heterozygous deletions and rearrangement break-points near GARP in 11q13.5. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 389-395.
- 11 Turaga KK, Silva-Lopez E, Sanger WG, Nelson M, Hunter WJ, Miettinen M, Gatalica Z. A (9; 11)(q34;q13) translocation in a hibernoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 163-166.
- 12 Jin J, Niu J, Kim YM, Wang X, Parham D, Letton R, Li S, Lee JY. A novel t(8;13)(q21; q22) translocation in a pediatric lipoma. *Cancer Genetics* 2011; 629-633.
- 13 Fletcher CDM, Martin-Bates E. Spindle cell lipoma: a clinicopathological study with some original observations. *Histopathology* 1987; 803-817.
- 14 Enzinger FM, Harvey DA. Spindle cell lipoma. *Cancer* 1975; 1852-1859.
- 15 Bojanic P, Simovic I. Launois-Bensaude syndrome (Madelung's disease). *Dermatol Online J* 2001; 9.
- 16 Smith PD, Stadelmann WK, Wassermann RJ, Kearney RE. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Ann Plast Surg* 1998; 671-3.
- 17 Dal Cin P, Sciot R, Polito P, Stas M, de Wever I, Cornelis A, Van den Berghe H. Lesions of 13q may occur independently of deletion of 16q in spindle cell/pleomorphic lipomas. *Histopathology* 1997; 222-225.
- 18 Kanik AB, Oh CH, Bhawan J. Cellular angioliipoma. *Am J Dermatopathol* 1995; 312-315.
- 19 Shea CR, Prieto VG. Mast cells in angioliipomas and hemangiomas of human skin: are they important for angiogenesis? *J Cutan Pathol* 1994; 247-251.
- 20 Konya D, Ozgen S, Kurtkaya O, Pamir NM. Lumbar spinal angioliipoma: a case report and review of the literature. *Eur Spine J* 2006; 1025-1028.
- 21 Sciot R, Akerman M, Dal Cin P, De Wever I, Fletcher CD, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F, Rosai J, Rydholm A, Tallini G, Van den Berghe H, Vanni R, Willen H. Cyto genetic analysis of subcutaneous angioliipoma: further evidence supporting its difference from ordinary pure lipomas: a report of the CHAMP Study Group. *Am J Surg Pathol* 1997; 441-444.