

Dermatofibrosis nodular generalizada y adenocarcinoma quístico renal bilateral. Informe de un caso

Enrique Aburto Fernández*
Eusebio Gómez Duque**
Jesús Paredes Pérez**
Rafael Sánchez López**

El síndrome denominado "Dermatofibrosis nodular generalizada" que consiste en la formación de múltiples nódulos de crecimiento lento, originados en la dermis a partir de la proliferación de colágena densa, fue descrito en perros por primera vez en 1983.¹¹ La descripción se hizo en 6 perros de la raza Pastor Alemán que presentaban múltiples nódulos en piel de cabeza, tronco y miembros locomotores, dos de ellos con neoplasias renales quísticas (adenocarcinoma quístico) bilaterales coexistentes. Posteriormente, Lium y Moe⁷ informaron 43 casos de adenocarcinoma quístico renal bilateral y múltiples nódulos cutáneos de colágena densa, todos ellos en perros de la raza Pastor Alemán. En la misma serie, 10 de 11 perras presentaron miomatosis (leiomiomas múltiples) uterina y en un caso se describe el depósito excesivo de colágena en la pared muscular y submucosa del intestino delgado así como en la serosa de la vejiga urinaria. Cosenza y Seely² notifican un caso en un Pastor Alemán con hallazgos muy similares en piel y ambos riñones. Posteriormente, en 1987 se describe un caso, otra vez en un Pastor Alemán, con dermatofibrosis generalizada y la presencia de un quiste renal unilateral sin evidencia histológica de tejido neoplásico.⁵ Klein *et al.*⁶ en un estudio retrospectivo de 54 neoplasias primarias de riñón en perros, describen 2 casos de adenocarcinoma quístico bilateral multifocal. Ambos casos en perros Pastor Alemán con dermatofibrosis nodular. Finalmente, en 1990, Gilbert *et al.*,⁵ describen en otro Pastor Alemán el mismo síndrome pero asociado esta vez a adenoma quístico renal unilateral. Un análisis del pedigrí en 37 de los casos mencionados sugiere que el síndrome es hereditario con posible patrón autosómico dominante.⁷

El propósito del presente trabajo es describir por primera vez los hallazgos clínicos y morfológicos del síndrome, en una perra de raza distinta al Pastor Alemán en México.

Descripción del caso

Fue presentada al servicio de consulta del Hospital Veterinario una perra cruce de Pastor Belga de 10 años de edad, por presentar múltiples nódulos cutáneos, firmes, no desplazables y pruriginosos, de diámetros variables (entre 0.5 y 2.5 cm) con un periodo de evolución de 5 años. Los nódulos estaban localizados en cara (región frontal, periocular y belfos) y la porción craneomedial de los miembros anteriores (Figuras 1 y 2). Algunos de ellos estaban ulcerados y producían entropión unilateral, con la consecuente queratitis y alteraciones visuales. Además, la perra tenía antecedentes de ovariectomía de



Fig. 1. Múltiples nódulos de colágena de distinto tamaño, que cubren la cabeza y párpados del paciente. Obsérvese que tienden a coalescer.

Recibido para su publicación el 9 de marzo de 1994.

* Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

** Departamento de Medicina y Zootecnia para Pequeñas Especies, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.



Fig. 2. Miembro anterior que se ha rasurado para apreciar el crecimiento de múltiples nódulos firmes de colágena en la porción craneomedial. Uno de ellos se observa ulcerado.

hacia 3 meses durante la cual se detectó una masa en cavidad abdominal.

Al examen físico, se palpaba una masa a nivel de riñón derecho. La biometría hemática y química sanguínea (TGP, FAS, urea y creatinina) resultaron normales. La biopsia de dos de los nódulos cutáneos muestra la proliferación de fibras de colágena densa en escasos fibrocitos a nivel de dermis superficial y profunda, además de la presencia de quistes foliculares (Figura 3). La epidermis no presentaba cambios patológicos en este caso. Con base en los hallazgos histológicos descritos se hizo el diagnóstico de dermatofibrosis nodular. Se procedió al estudio radiológico de abdomen y tórax, y se encontraron masas abdominales de aparente origen hepático o esplénico. La radiografía de tórax mostraba un patrón nodular en parénquima pulmonar compatible con metástasis. Posteriormente se realizó una laparotomía exploratoria en la cual se encontraron dos masas quísticas de 14 cm y 7 cm de eje mayor en el riñón derecho, y otra masa quística de 7 cm de diámetro originada en el riñón izquierdo, que con-

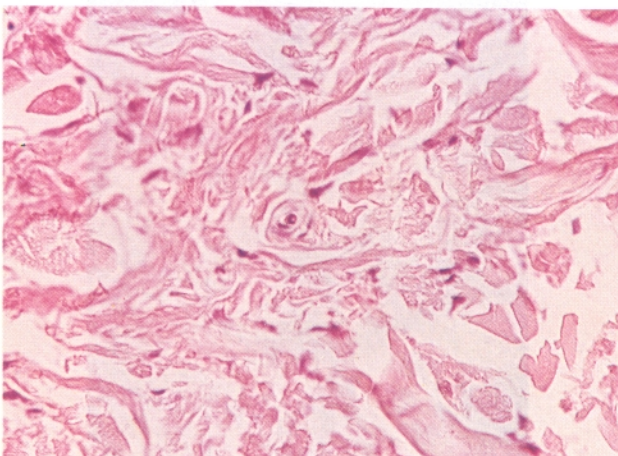


Fig. 3. Fotomicrografía de un nódulo en dermis, compuesto por colágena densa y escasos fibrocitos. H y E.

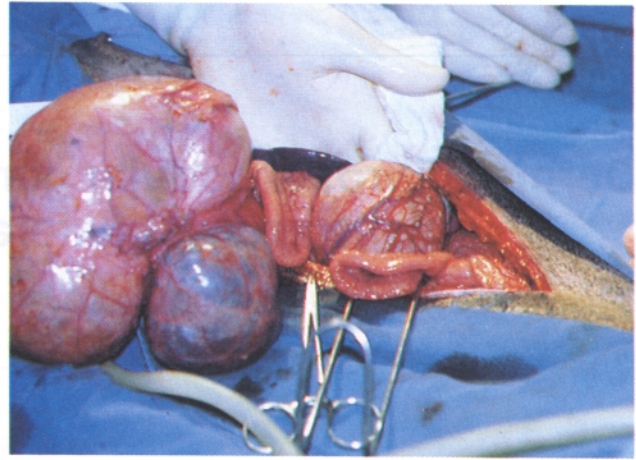


Fig. 4. Tumores renales quísticos hallados durante la cirugía. Nótese los quistes cubiertos por una cápsula de tejido fibroso en ambos riñones.

tenían abundante líquido espeso de color café oscuro con restos de tejido necrótico (Figura 4). El hígado mostraba un nódulo de 2 cm de diámetro, de consistencia firme, color blanco amarillento y centro deprimido, localizado sobre la superficie ventral del lóbulo cuadrado (Figura 5). También se observó esplenomegalia y múltiples nódulos de color blanco de diferentes tamaños sobre la superficie serosa de la cavidad (epiplón y peritoneo). Se procedió a la toma de muestras de la cápsula de uno de los quistes del nódulo en hígado y un fragmento de epiplón para su estudio histológico, con los siguientes hallazgos: la cápsula de tejido conectivo fibroso correspondiente a la lesión quística se encontraba revestida internamente e invadida por grupos de células neoplásicas cúbicas de núcleo redondo, hipercromático y abundante citoplasma eosinofílico, claro y granular. Las secciones correspondientes a los nódulos de hígado y epiplón mostraban nidos compactos, túbulos y escasas estructuras papilares formadas por células con las características antes descritas y además exhibían abundantes figuras mitóticas con atipia

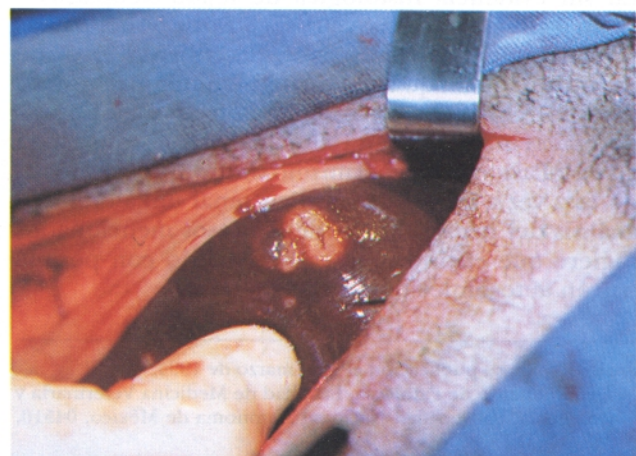


Fig. 5. Nódulo metastásico en hígado, originado de la neoplasia renal y hallado durante la cirugía.

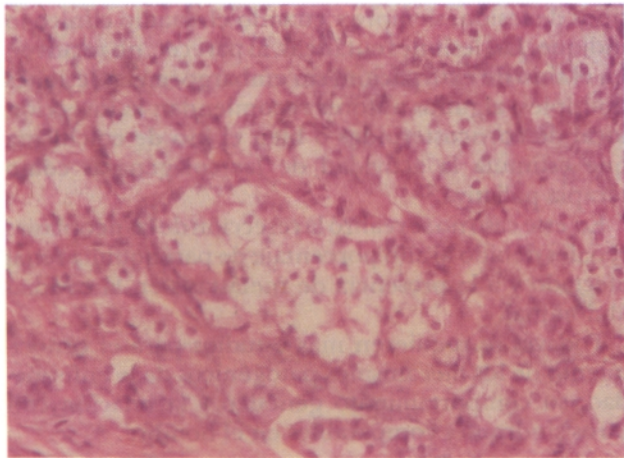


Fig. 6. Corte histológico correspondiente a la neoplasia renal, que muestra grupos de células neoplásicas de citoplasma claro en un patrón predominantemente sólido. H y E

y células tumorales en el interior de vasos linfáticos (permeación linfática) (Figuras 6 y 7). Con lo anterior se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma quístico renal bilateral con metástasis a hígado y epiplón, asociado a dermatofibrosis nodular generalizada.

En el periodo posoperatorio, la perra presentó hipertermia de 40.5°C durante los primeros 4 días, la cual fue controlada con la administración de antibióticos; sin embargo, 27 días después de la cirugía se procedió a la eutanasia de la paciente a petición del dueño, debido al empeoramiento del estado general y al mal pronóstico del paciente diagnosticado.

En la necropsia, además de las lesiones previamente descritas, se observó la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales (renales, esternales, etc.), hígado, bazo, glándulas adrenales, pulmones y, como ya se mencionó, múltiples implantes transcelómicos diseminados ampliamente en la superficie serosa de la cavidad abdominal (carcinomatosis peritoneal) (Figura 8).

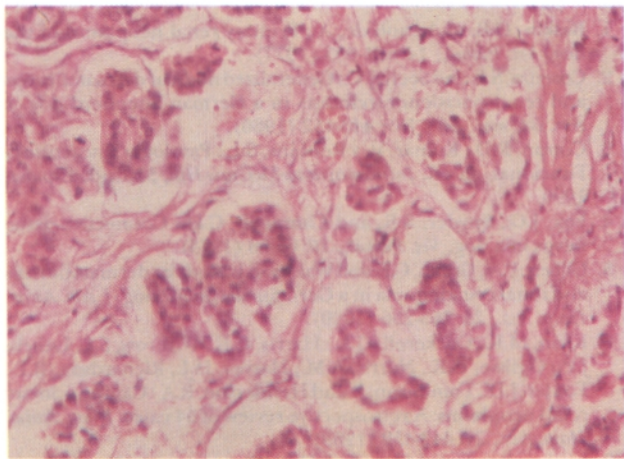


Fig. 7. Fotomicrografía de una metástasis de adenocarcinoma quístico renal. El corte muestra en este caso la tendencia a la formación de túbulos por parte de las células neoplásicas. H y E



Fig. 8. Carcinomatosis peritoneal. Nótese la presencia de múltiples nódulos blancos correspondientes a implantes tumorales de origen renal sobre la superficie serosa de los órganos contenidos en la cavidad abdominal.

La dermatofibrosis nodular generalizada también conocida por algunos autores como nevus (hamartomas cutáneos) múltiples de colágena, se ha descrito sin la asociación de neoplasias renales en otras razas de perros como el Cobrador Dorado y el Basset Hound, además del Pastor Alemán.^{4, 10} En el hombre existe un padecimiento histológicamente similar conocido como "colagenoma cutáneo familiar" (nevo de colágena múltiple) caracterizado por la formación de múltiples nódulos asintomáticos en la dermis, con distribución simétrica sobre el tronco y miembros superiores.¹³ En dicho trastorno, que es hereditario, con patrón autosómico dominante, y que aparece principalmente durante la pubertad, se ha demostrado que existe una actividad reducida de colagenasa hasta en un 70% en comparación con la actividad normal.¹²

Los tumores primarios de riñón son poco frecuentes en el perro y en el hombre. Su frecuencia oscila entre un 0.6% y 1.7% de todas las neoplasias publicadas en el perro, en las cuales aparentemente, no existe predisposición de raza.^{1, 6} El carcinoma de células renales es el tipo de tumor más frecuente en el riñón y se ha demostrado que deriva del epitelio que reviste a los túbulos contorneados proximales.¹¹ Su patrón histológico puede ser papilar, tubular, sólido o combinado. En esta neoplasia, las células que proliferan pueden bloquear mecánicamente la luz de los túbulos, con la consecuente dilatación de segmentos proximales; esto último le confiere una forma quística por la cual es denominado "adenocarcinoma quístico".⁷ La marcada tendencia a la hemorragia y necrosis de este tumor, explica el abundante contenido líquido café, espeso y coágulos sanguíneos en el interior de los quistes drenados en el caso que se describe. Los sitios más frecuentes de metástasis son los pulmones, el hígado y las superficies serosas, todos ellos invadidos en este caso.

Existen varios síndromes y enfermedades hereditarias de carácter autosómico dominante en el hombre caracterizados por la combinación de tumores cutá-

neos múltiples con diversas neoplasias internas en el mismo paciente. Tal es el caso de la neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La primera cursa inicialmente con múltiples tumores cutáneos originados en los nervios (neurofibromas y neurilemomas), máculas cutáneas pigmentadas ("manchas café con leche") y nódulos pigmentados en el iris. Las personas afectadas corren un alto riesgo de adquirir diversas neoplasias, en particular feocromocitoma, meningioma, nefroblastoma y carcinoma medular de tiroides.⁹ En el caso de la esclerosis tuberosa aparecen lesiones en riñones que corresponden principalmente a angiomiolipomas y se asocian a otras manifestaciones como tumores gliales, rabdomiomas cardíacos, quistes pancreáticos y adenoma sebáceo cutáneo.^{3, 7} El síndrome de Gardner consiste en la triada de múltiples quistes epidérmicos y fibromatosis cutánea, osteomas múltiples y poliposis intestinal (pólipos adenomatosos del colon). El reconocimiento temprano de las lesiones cutáneas en este síndrome es de vital importancia para el paciente, ya que su completa aparición ocurre cuando las lesiones del colon tienen alto potencial de transformarse en malignas en poco tiempo.^{3, 5}

La enfermedad de von Hippel-Lindau se caracteriza por la ocurrencia de múltiples quistes y tumores renales bilaterales (adenomas y carcinomas) sin lesiones cutáneas, pero asociada a angiomatosis retiniana, quistes de cerebelo, hemangioblastomas del cerebelo y médula espinal, quistes pancreáticos y feocromocitomas.⁷

La asociación entre el desarrollo de nódulos cutáneos de colágena y la presencia de tumores renales es desconocida. Como se mencionó anteriormente, el análisis del pedigrí en 37 de los casos informados sugiere que el síndrome es hereditario, con patrón autosómico dominante, aunque también podría tratarse de un proceso paraneoplásico.^{2, 5, 7} Esta última idea se desprende del conocimiento de que las células de ciertos tumores malignos (carcinomas renales y melanomas) en humanos pueden secretar factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante) con la capacidad de promover la síntesis de colágena localmente.^{5, 8} Además, en uno de los perros señalados con el síndrome le fue extirpada la masa quística del riñón, lo cual detuvo el crecimiento de los nódulos cutáneos.⁷

El conocimiento de este síndrome en el perro exige la evaluación histopatológica de las lesiones nodulares de la piel sobre todo en la raza Pastor Alemán. Cuando el diagnóstico de dermatofibrosis sea establecido, es recomendable realizar estudios radiológicos, ultrasonográficos o ambos para descartar o confirmar la presencia de lesiones renales, dada la alta probabilidad de coexistencia. Además, la expresión de las lesiones renales aparentemente puede progresar desde quistes benignos de crecimiento lento hasta adenomas y adenocarcinomas, lo cual justifica más su diagnóstico precoz.

El tratamiento de elección es quirúrgico para ambos

tipos de lesión, siempre y cuando el estadio clínico lo indique. Las lesiones cutáneas, al parecer, no recurren en el sitio de extirpación, sin embargo, en las lesiones múltiples, algunos autores recomiendan la inyección local de corticosteroides o bien el uso de colchicina que estimula la actividad de las colagenasas como terapia paliativa.²

En este caso no se realizó la resección de las neoplasias renales debido al alto porcentaje de parénquima renal afectado y a la presencia de metástasis en la cavidad abdominal.

Todavía se requieren más estudios para el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, su comportamiento genético y la relación con otros síndromes comparables en el hombre.

Abstract

A clinical and morphological description of a general nodular dermatofibrosis, associated to bilateral renal cystadenocarcinoma, is described. This case was found in a 10 year old Belgian Shepherd crossbred bitch. The animal presented multiple firm cutaneous nodules composed of dense well differentiated collagen tissue in the head and forelimbs. This problem had started five years ago. The presence of cystic tumors in both kidneys with metastases to the liver, peritoneal surfaces, regional lymph nodes, spleen, adrenal glands and lungs were also detected. Cited literature was consulted and therefore, the possible associations of the lesions, the pathogeny and the relation with other comparable syndromes in human beings to this case, are discussed.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Dra. Renate Thummler y a la Act. Patricia Arreguín por su colaboración para la realización adecuada de este informe.

Literatura citada

1. Baskin, G.B. and Paoli de, A.: Primary renal neoplasms of the dog. *Vet. Pathol.*, 14: 591-605 (1977).
2. Cosenza, S.F. and Seely, J.C.: Generalized nodular dermatofibrosis and renal cystadenocarcinoma in a German Shepherd dog. *J. Am. vet. med. Ass.*, 189: 443-452 (1986).
3. Cotran, R.D., Kumar, V. y Robbins, S.L.: Patología Estructural y Funcional. 4a ed. *Interamericana-McGraw-Hill*, Madrid, España, 1990.
4. Fox, J.G., Snyder, S.B. and Campbell, C.H.: Connective tissue nevus in a dog. *Vet. Pathol.*, 10: 65-68 (1973).
5. Gilbert, P.A., Griffin, C.E. and Walder, E.J.: Nodular dermatofibrosis and renal cystadenoma in a German Shepherd dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 26: 253-256 (1990).
6. Klein, M.K., Cockerell, G.L., Harris, C.K., Withrow, S.J., Lulich, J.P., Ogilvie, G.K., Norris, A.M., Harvey, H.J., Richardson, R.F., Fowler, J.D., Tomlinson, J. and Henderson, R.A.: Canine primary renal neoplasms: A retrospective review of 54 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 24: 443-452 (1988).
7. Lium, B. and Moe, L.: Hereditary, multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog: Macroscopic and histopathologic changes. *Vet. Pathol.*, 22: 447-455 (1985).

8. Roberts, A.B., Frolik, C.A., Azano, M.A. and Sporn, M.B.: Transforming growth factors from neoplastic and non neoplastic tissues. *Fed. Proc.*, 42: 2621-2626 (1983).
9. Rubin, E. y Farber, J.L.: Patología. *Editorial Médica Panamericana*, México, D.F., 1990.
10. Scott, D.W., Yager, J.A., Manning, T.O., Walton, D.K., Johnson, R.P., Parker, W.M. and Carman, P.S.: Nevi in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 20: 505-512 (1984).
11. Sutter, M., Lott-Stolz, G. and Wild, P.: Generalized nodular dermatofibrosis in six Alsatians. *Vet. Pathol.*, 20: 632-634 (1983).
12. Uitto, J., Bauer, E.A. and Santa-Cruz, D.J.: Decreased collagenase production by regional fibroblast cultured from skin of a patient with connective tissue nevi of the collagen type. *J. Invest. Dermatol.*, 78: 136-140 (1982).
13. Uitto, J., Santa-Cruz, D.J. and Eisen, A.Z.: Familial cutaneous collagenoma: Genetic studies on a family. *Br. J. Dermatol.*, 101: 185-195 (1979).