

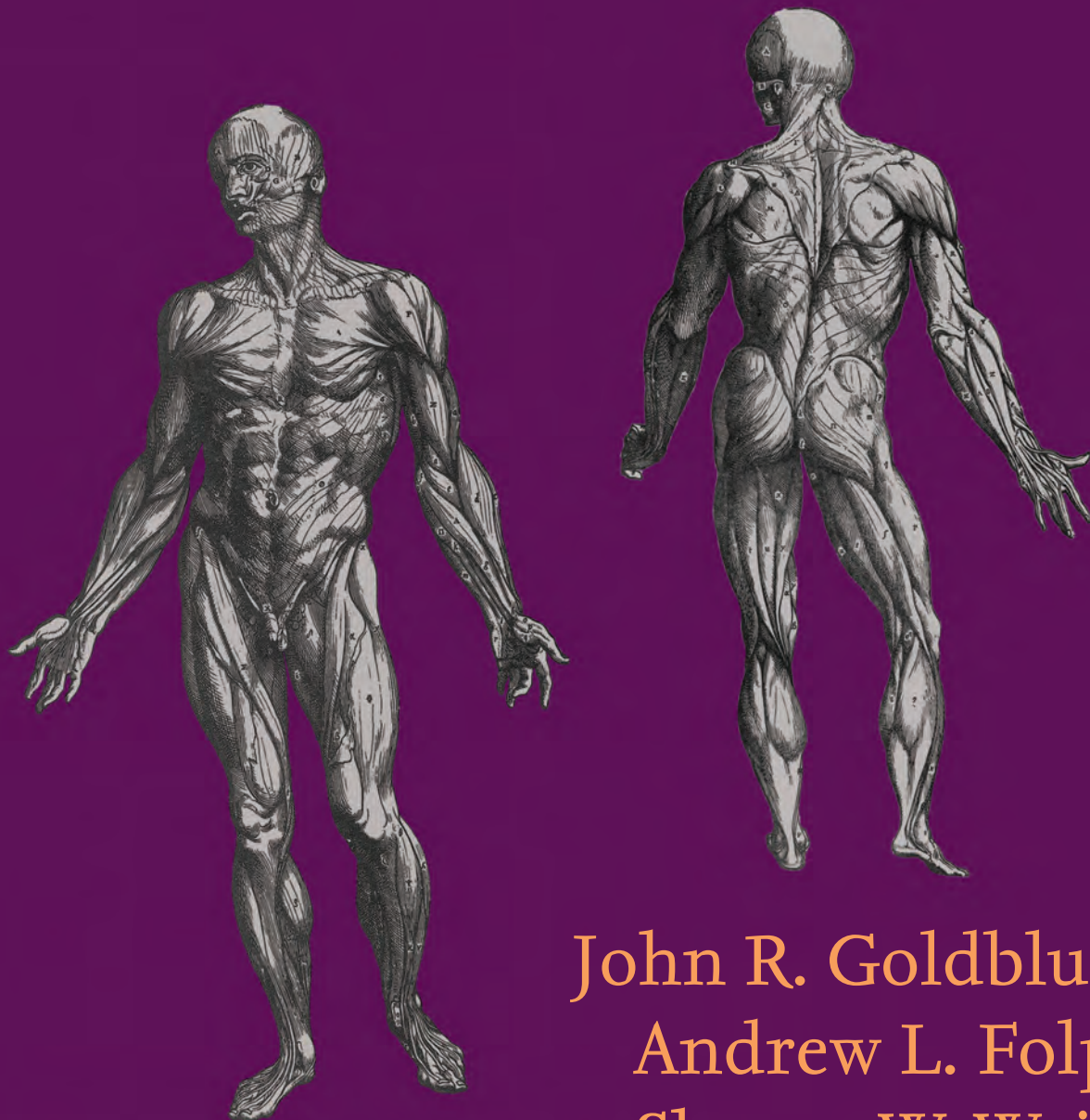
SÉPTIMA EDICIÓN

Enzinger y Weiss

Tumores de partes blandas



Incluye
VERSIÓN
DIGITAL
en inglés



John R. Goldblum
Andrew L. Folpe
Sharon W. Weiss



Enzinger y Weiss

Tumores de partes blandas

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

SÉPTIMA EDICIÓN

Enzinger y Weiss

Tumores de partes blandas

John R. Goldblum, MD

Chairman, Department of Pathology
Cleveland Clinic
Professor of Pathology
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Cleveland, Ohio

Andrew L. Folpe, MD

Professor of Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Sharon W. Weiss, MD

Professor Emerita
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors

Copyright © 2020 by Elsevier Inc.

Previous editions copyrighted © 2014, 2008, 2001, 1995, 1988, 1983 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-61096-4

This translation of *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*, 7e, by John R. Goldblum, Andrew L. Folpe and Sharon W. Weiss, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*, 7.ª ed., de John R. Goldblum, Andrew L. Folpe y Sharon W. Weiss, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Enzinger y Weiss. Tumores de partes blandas, 7.ª ed., de John R. Goldblum, Andrew L. Folpe y Sharon W. Weiss

© 2021 Elsevier España, S.L.U. 5.ª ed, 2009.

ISBN: 978-84-9113-899-0

eISBN: 978-84-9113-933-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisora científica:

Dra. M.ª Jesús Fernández Aceñero

Especialista en Anatomía Patológica

Profesora titular, Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Servicios editoriales: Gea Consultoría Editorial S.L.

Depósito legal: B. 3.623-2021

Impreso en España

A mi encantadora esposa, Asmita, que ha sido mi mayor apoyo durante más de 30 años; a mis cuatro increíbles hijos, Andrew, Ryan, Janavi y Raedan; a mis incansables compañeros durante el proceso de elaboración de este libro, Luna y Thor; a mis padres, ya fallecidos, Bette Jean y Raymond; y al resto de las familias Goldblum y Shirali, a quienes querré ahora y siempre.

J. R. G.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi esposa, Ana; a nuestros hijos, Leah, Elizabeth y Benjamin; a mi padre, Herbert, y a mi difunta madre, Susan; y a todos los miembros de nuestras familias, por su continuo apoyo en el curso de esta y todas las demás iniciativas que he emprendido.

A. L. F.

A Bernie,
alma gemela y gran amor de mi vida.

S. W. W.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

COLABORADORES

Andrew L. Folpe, MD

Professor of Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

John R. Goldblum, MD

Chairman, Department of Pathology
Cleveland Clinic
Professor of Pathology
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Cleveland, Ohio

Naohiko Ikegaki, PhD

Department of Anatomy and Cell Biology
College of Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

Hakan Ilaslan, MD

Staff Radiologist
Cleveland Clinic Imaging Institute
Section Head of Musculoskeletal and Emergency Radiology
Professor of Radiology
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
at Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Harry Peter Kozakewich, MD

Professor
Department of Pathology
Harvard Medical School
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Fredrik Mertens, MD, PhD

Professor
Department of Clinical Genetics
Institute for Laboratory Medicine Senior Consultant
Department of Clinical Genetics and Pathology
University and Regional Laboratories, Region Skåne
Lund, Sweden

Peter W. T. Pisters, MD

President
Office of the President
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

R. Lor Randall, MD

The David Linn Endowed Chair for Orthopaedic Surgery
Professor and Chair
Department of Orthopaedic Surgery
UC Davis Health
Sacramento, California

Brian P. Rubin, MD, PhD

Professor and Chairman
Director, Soft Tissue Pathology
Robert J. Tomsich Pathology and Laboratory Medicine Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Hiroyuki Shimada, MD, PhD

Professor
Department of Pathology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Murali Sundaram, MD

Staff Radiologist
Cleveland Clinic Imaging Institute
Professor of Radiology
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
at Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

PREFACIO

En la primavera de 1977, Franz Enzinger y yo empezamos a trabajar en la primera edición de este libro. Se trataba de un proyecto muy ambicioso para aquella época. De todos modos, ninguno de los dos imaginábamos que nos llevaría casi 5 años llevarlo a término. Yo pasaba la mayor parte de mi tiempo revisando casos procedentes de los extensos archivos del Armed Forces Institute of Pathology, con objeto de familiarizarme con los distintos matices de las lesiones antes de escribir sobre ellas. A menudo pensaba que, gracias a ese ejercicio, podía llegar a aprender más sobre la anatomía patológica de las partes blandas de lo que muchos aprenderían de la lectura del libro.

El proceso de elaboración de un libro era radicalmente distinto al actual en aquellos días. No se disponía de bases de datos *online*, ni tan siquiera de Internet. Los ordenadores personales llegarían solo después de la primera edición de nuestra obra. La mayoría de los fines de semana los dedicaba a hacer búsquedas manuales en la bibliografía, indagando en los volúmenes del *Index Medicus* ordenados en las estanterías de la Welch Medical Library, en la Johns Hopkins University, y anotando minuciosamente las referencias de interés en pilas y pilas de tarjetas manuscritas. El principal avance tecnológico de mi vida fue la adquisición de una máquina de escribir eléctrica supersilenciosa, que me permitía leer los artículos y mecanografiar los borradores simultáneamente en las mesas de estudio de la biblioteca, rodeado por carteles de «Silencio, por favor». El sistema me permitía también omitir las fases intermedias de fotocopiado. Las 900 imágenes del libro estaban impresas en blanco y negro. Según los criterios actuales, esas imágenes podrían parecer de calidad mediocre, y, sin embargo, cuando el libro fue publicado a finales del otoño de 1982, a mí me parecieron excelentes.

Cada una de las ediciones posteriores incluyó cambios notables. La segunda edición (1988) incorporaba aportaciones adicionales de un cirujano y un radiólogo, lo que venía a reconocer la complejidad de estas lesiones, y la tercera edición (1995) incluía por primera vez un capítulo dedicado a la biología molecular. La cuarta edición (2001) reflejaba los cruciales avances registrados tanto en el campo de la edición médica como en el de la anatomía patológica de las partes blandas. La obra se amplió sustancialmente, con especial

énfasis en las áreas de inmunohistoquímica y biología molecular, se publicó ya enteramente en color y contó con la participación de un nuevo coautor, el doctor John Goldblum, que trabajaría incansablemente conmigo a lo largo de las dos décadas siguientes. El cambiante panorama de la edición médica hizo que la quinta edición (2008) corriera a cargo de una nueva editorial, mientras que el vertiginoso crecimiento de las translocaciones identificadas en estos tumores comenzó a plantear cuestiones fundamentales acerca de cómo los patólogos debían diagnosticar y clasificar los tumores. Otro salto cualitativo fundamental se produjo en la última edición (2014), en la que se incorporó el acceso *online* y se pudo contar con el conocimiento y la experiencia de un nuevo autor, el doctor Andrew Folpe.

Es difícil imaginar las múltiples maneras, todas ellas apasionantes, en las que el libro podrá continuar su evolución, pero de lo que sí estoy segura es de que seguirá dependiendo del apoyo de todos ustedes, los lectores, que han compartido los más complejos casos con nosotros durante años, y de los estudiantes y profesionales en formación, que serán los autores del mañana. Lo único que lamento es que Franz Enzinger no pueda ser testigo de cómo ha persistido su legado.

Sharon W. Weiss

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Kathleen Ranney, que ha trabajado de manera incansable en la preparación del manuscrito; a los jóvenes profesores Anders Meyer y Omar Habeeb, que han demostrado gran dedicación en la revisión y edición de los textos; y a nuestra editorial, por el apoyo recibido, con especial mención para Katie DeFrancesco. El doctor Folpe está particularmente agradecido por su labor de revisión a los doctores Dashti, Sharain, Ghosh, Wang, Ravindran, Venable, Chatzopoulos, Lotfalla y Swanson, y por su infatigable y entusiasta ayuda a Kelly Conant. El doctor Goldblum hace extensiva su gratitud a sus amigos del Nervous Dog Coffee Shop, por proporcionarle numerosos cafés durante la elaboración de la obra.

PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

Desde la publicación del *AFIP Fascicle on Soft Tissue Tumors* por A. P. Stout en 1957, y su edición revisada por A. P. Stout y R. Lattes en 1967, se han producido numerosos avances y cambios en el diagnóstico y el tratamiento de los tumores de partes blandas. En esta obra se combinan la perspectiva tradicional, que ha superado la prueba del tiempo, y conceptos y observaciones nuevos, que han aparecido en los últimos 20 años. Dado que, para planificar el tratamiento y poder determinar el pronóstico, es fundamental un diagnóstico exacto, en toda la obra se ha prestado especial atención a describir de forma clara y concisa los tumores que se analizan y sus diagnósticos diferenciales. Todos los capítulos están profusamente ilustrados y cuentan con una bibliografía exhaustiva, centrada en las publicaciones más recientes.

La clasificación de los tumores de partes blandas de la OMS se ha utilizado como base para estructurar esta obra. Sin embargo, desde que se publicó en 1969, ha sido preciso introducir varias modificaciones. Los tumores histiocíticos fibrosos y los tumores óseos y cartilagosos extraesqueléticos se han incluido como grupos separados, y se han incorporado una serie de cambios adicionales, sobre todo en la clasificación de los tumores fibrosos, vasculares y neurales. En caso relevante, se aborda también la utilidad de la histología, la microscopia electrónica y la inmunohistoquímica. Sin embargo, se ha prestado una atención proporcionalmente menor a los aspectos específicos del tratamiento, dado que se trata de una disciplina que cambia con gran rapidez. Esperamos que esta combinación de elementos antiguos y nuevos consiga que esta obra sea útil

no solo para aquellos profesionales específicamente interesados por los tumores de partes blandas, sino también como ayuda diagnóstica para quienes se dedican a la práctica de la anatomía patológica general.

En muchas áreas, el contenido de este libro refleja nuestra propia experiencia, derivada de la revisión de unos 5.000 casos anuales en el Department of Soft Tissue Pathology del Armed Forces Institute of Pathology. Este gran número de casos nos ha brindado una oportunidad única, por la que estamos profundamente agradecidos.

Deseamos expresar también nuestro aprecio y gratitud a la multitud de patólogos que han compartido sus interesantes, y muchas veces problemáticos, casos con nosotros, y que han aportado material de interés docente, en forma de fotografías, radiografías o microfotografías electrónicas. También deseamos expresar nuestra gratitud a nuestros compañeros por su asesoramiento y ayuda en esta tarea, al personal de fotografía del instituto, sobre todo a C. Edwards y a B. Allen, por su destreza y ayuda en la preparación de las fotografías, y a P. Diaz y J. Kozlay por mecanografiar el manuscrito. También deseamos expresar nuestro más profundo agradecimiento a los editores, por su colaboración y ayuda en todo el proceso de producción de esta obra. Nos sentimos especialmente en deuda con nuestras familias, a las que debemos agradecer su paciencia y su comprensión.

Franz M. Enzinger
Sharon W. Weiss

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- 1 Consideraciones generales, 1**
 - 2 Evaluación clínica y tratamiento de los tumores de partes blandas, 15**
R. Lor Randall, Peter W.T. Pisters
 - 3 Evaluación radiológica de los tumores de partes blandas, 32**
Hakan Ilaslan, Murali Sundaram
 - 4 Patología molecular genética de los tumores de partes blandas, 84**
Fredrik Mertens
 - 5 Aproximación al diagnóstico de los tumores de partes blandas, 121**
 - 6 Inmunohistoquímica para el análisis de los tumores de partes blandas, 129**
 - 7 Proliferaciones fibroblásticas/miofibroblásticas benignas, incluidas las fibromatosis superficiales, 202**
 - 8 Tumores fibrosos de lactantes y niños, 275**
 - 9 Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos *borderline* y malignos, 306**
 - 10 Tumores histiocíticos fibrosos benignos, 375**
 - 11 Tumores histiocíticos fibrosos de malignidad intermedia, 424**
 - 12 Sarcoma pleomórfico indiferenciado, 452**
 - 13 Tumores lipomatosos benignos, 476**
 - 14 Liposarcoma, 520**
 - 15 Tumores benignos del músculo liso, 564**
 - 16 Leiomioma, 591**
 - 17 Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y GIST extragastrointestinales, 614**
Brian P. Rubin
 - 18 Rhabdomioma, 639**
 - 19 Rhabdiosarcoma, 652**
 - 20 Malformaciones y tumores vasculares benignos, 697**
Andrew L. Folpe, Harry P. Kozakewich
 - 21 Hemangioendotelioma: tumores vasculares de malignidad intermedia, 757**
 - 22 Tumores vasculares malignos, 785**
 - 23 Tumores y malformaciones de los vasos linfáticos, 817**
 - 24 Tumores perivasculares, 837**
 - 25 Tumores benignos y lesiones similares a tumores del tejido sinovial, 863**
 - 26 Tumores benignos de los nervios periféricos, 885**
 - 27 Tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, 959**
 - 28 Tumores neuroblásticos periféricos, 991**
Hirokyu Shimada, Naohiko Ikegaki
 - 29 Tumores de partes blandas que presentan diferenciación melanocítica, 1009**
 - 30 Tumores de partes blandas cartilaginosos y óseos, 1052**
 - 31 Diversos tumores y pseudotumores benignos de partes blandas, 1085**
 - 32 Tumores de partes blandas de malignidad intermedia de tipo incierto, 1107**
 - 33 Otros tumores malignos de partes blandas, incluidos los de tipo incierto, 1175**
- Índice alfabético, 1271

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Diversos tumores y pseudotumores benignos de partes blandas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Calcinosis tumoral, 1085

Mixoma intramuscular, 1088

Mixoma yuxtaarticular, 1091

Mixoma cutáneo (angiomixoma superficial), 1094

Complejo de Carney, 1099

Ganglión (quiste ganglión), 1099

Tumor amiloide (amiloidoma), 1101

Este capítulo aborda un grupo heterogéneo de tumores benignos o pseudotumores, muchos de ellos caracterizados por un estroma mixoide abundante (mixoma intramuscular, mixoma yuxtaarticular, mixoma cutáneo, ganglión). Los datos científicos indican que las células de estas lesiones son fibroblásticas o tienen algunas características de los miofibroblastos.

CALCINOSIS TUMORAL

La calcinosis tumoral es una entidad clínica e histológica definida caracterizada por depósitos periarticulares pseudotumorales de hidroxapatita cálcica, que se localizan principalmente en las regiones de caderas, hombros y codos. El trastorno afecta predominantemente a niños, adolescentes y adultos jóvenes sin otros problemas de salud; suele ser múltiple más que solitario, y puede afectar a dos o más hermanos de la misma familia. A diferencia de lo que sucede en las calcificaciones similares asociadas a la insuficiencia renal, la hipervitaminosis D y el síndrome de leche y alcalinos, no se encuentran anomalías en el metabolismo del calcio.

El término *calcinosis tumoral* lo acuñó Inclán¹ en 1943, pero este trastorno había sido reconocido como entidad mucho antes. En 1899, Duret² observó este proceso en hermanos, una muchacha de 17 años y su hermano menor, que tenían múltiples calcificaciones en las proximidades de la cadera y la articulación del codo. Posteriormente, en 1935, Teutschlaender³ describió de forma detallada otro caso típico, una niña de 11 años con múltiples lesiones en la región del hombro y codo que habían empezado a los 2 años de edad. Pensó que este proceso era secundario a una necrosis grasa y empleó el término *calcinosis lipídica*. Desde estas publicaciones, se han comunicado numerosos ejemplos aceptables más de esta proliferación con distintos nombres, como *bursitis calcificante*,⁴ *tendinitis calcárea*⁵ y «bolsa de Kikuyu». En Nueva Guinea los nativos la denominan acertadamente «piedras de la cadera».⁷

Hallazgos clínicos

Hay básicamente tres formas de calcinosis tumoral (fig. 31.1): esporádica, familiar y secundaria. La forma más frecuente es la esporádica (*no familiar*) e *idiopática*, con inicio en la primera y segunda décadas de la vida e infrecuente en pacientes mayores de 50 años. Afecta aproximadamente por igual a blancos y negros, y hay un dis-

creto predominio femenino. La mayoría de los pacientes se presentan con una masa calcificada subcutánea grande, firme y solitaria, que crece despacio y por lo general es asintomática, localizada típicamente en las proximidades de una gran articulación,¹ especialmente en la región troncantánea y glútea de la cadera y la porción lateral del hombro y posterior del codo (tabla 31.1). La lesión está unida firmemente a la fascia, músculo o tendón subyacente y puede incluso infiltrar estructuras, pero no se encuentra relacionada con el hueso y las articulaciones subyacentes están indemnes. La mayoría de estos pacientes están sanos.

La forma *familiar* de la calcinosis tumoral tiene a su vez dos variantes, hiperfosfatémica y normofosfatémica, ambas heredadas de forma autosómica recesiva, pero caracterizadas por mutaciones genéticas distintas. La forma *hiperfosfatémica*, que parece situarse dentro del espectro del llamado síndrome hiperfosfatémico-hiperostosis, se caracteriza por mutaciones del gen *GALNT3*,^{8,9} *FGF23*¹⁰ o *KL*.¹¹ Las mutaciones bialélicas de *GALNT3* impiden la degradación de la hormona fosfatúrica factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF23),¹² pero una función defectuosa de cualquiera de estos tres genes condiciona el desarrollo de hiperfosfatemia y calcificaciones ectópicas.¹³ Por el contrario, la variante *normofosfatémica* se asocia a la ausencia de *SAMD9* funcional, un presunto gen supresor de tumores.¹⁴

Ambas formas hereditarias de la calcinosis tumoral tienen predilección por hombres jóvenes, especialmente afroamericanos. Es característico que estos pacientes presenten elevación del fosfato y la vitamina D séricos, a menos que tengan la variante normofosfatémica. Las lesiones suelen ser multifocales y pueden asociarse a otras anomalías óseas, como calcificaciones en la diáfisis de huesos largos y cráneo, además de anomalías oculares y dentales.¹⁵

También hay una forma *secundaria* de calcinosis tumoral secundaria a estados que promueven las calcificaciones ectópicas.¹⁶ Estos comprenden una amplia gama de trastornos, como la insuficiencia renal crónica (asociada típicamente al hiperparatiroidismo secundario),¹⁷ la esclerosis sistémica,¹⁸ la sarcoidosis¹⁹ y el hiperparatiroidismo primario.²⁰ A menudo se encuentran además antecedentes de traumatismos, especialmente en los casos de la porción distal de las extremidades.²⁷ El mejor tratamiento de las lesiones calcificadas es manejar el trastorno subyacente.

Figura 31.1 Algoritmo para el manejo de las lesiones similares a la calcinosis tumoral. *CTHFP*, calcinosis tumoral hiperfosfatémica primaria; *CTNFP*, calcinosis tumoral normofosfatémica primaria. (Modificado de Laskin WB, Miettinen M, Fetsch JF. Calcareous lesions of the distal extremities resembling tumoral calcinosis (tumoral calcinosis-like lesions): clinicopathologic study of 43 cases emphasizing a pathogenesis-based approach to classification. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):15-25.)

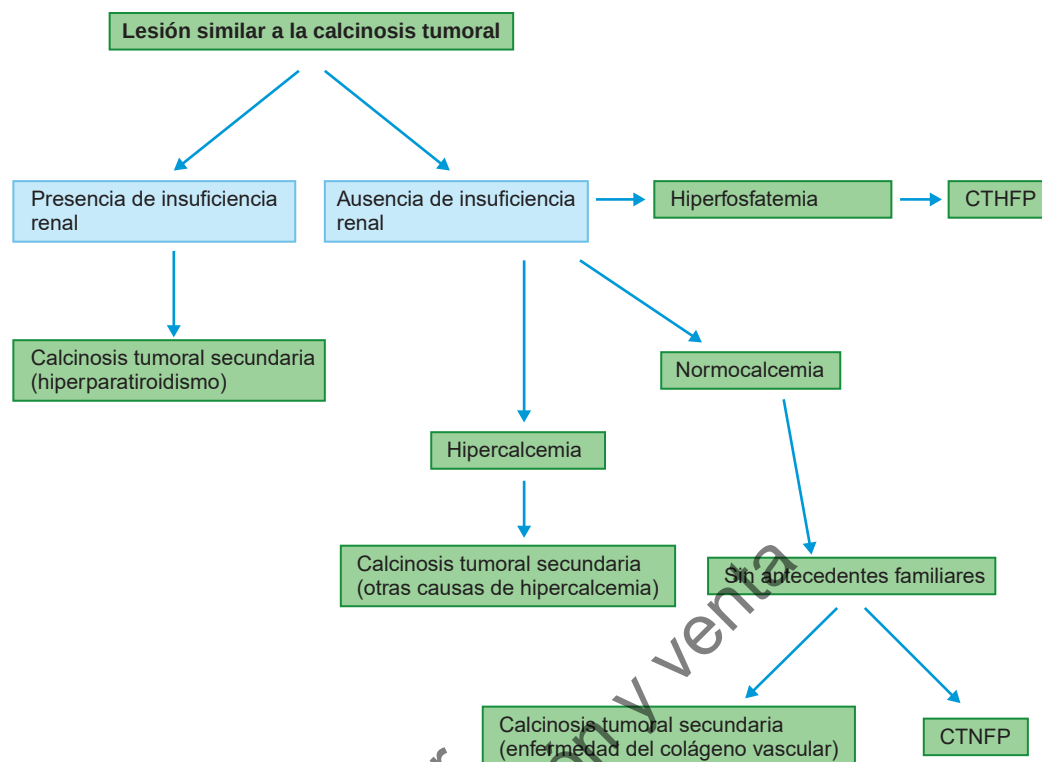


TABLA 31.1 Localizaciones anatómicas de 105 casos de calcinosis tumoral

Lugar	N.º de casos	Porcentaje
Cadera	33	31
Nalgas	27	26
Extremidad superior	16	15
Extremidad inferior	12	11
Columna vertebral/sacro	7	7
Otras	10	10
TOTAL	105	100

Modificado de Pakasa NM, Kalengavi RM. Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. *Histopathology*. 1997;31(1):18-24.

El examen radiológico, por TC y RM, revela un conglomerado subcutáneo de múltiples opacidades redondeadas separadas por líneas radiotransparentes (tabiques fibrosos) que confieren un patrón en alambrada de transparencias con niveles de líquido claros en algunos de los nódulos²¹ (figs. 31.2 y 31.3). A pesar de las grandes cantidades de calcio en estas lesiones en los pacientes con calcinosis tumoral idiopática, no hay signos de osteoporosis en el esqueleto, como se observa en los pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario.

Hallazgos anatomopatológicos

El estudio macroscópico de la pieza revela una masa firme y elástica no encapsulada que se extiende a los músculos y tendones adyacentes, y habitualmente mide de 5 a 15 cm de diámetro máximo. Al corte, la masa está constituida por un armazón de tejido fibroso denso, con espacios rellenos de un material calcáreo pastoso, gris

amarillento, o de un líquido lechoso blanquecino que se lava fácilmente, dando origen a cavidades quísticas irregulares.

Al microscopio se distinguen fases activas e inactivas de la enfermedad, a menudo coexistentes en la misma lesión (figs. 31.4 y 31.5). Slavin et al.²² propusieron un esquema de clasificación en tres estadios para describir estas lesiones, que abarca desde ejemplos celulares sin calcificación hasta lesiones quísticas celulares con calcificación y lesiones calcificadas hipocelulares. En la fase activa (celular), una masa central de material calcificado amorfo o granular está rodeado por una proliferación florida de macrófagos mononucleados o multinucleados, células gigantes similares a osteoclastos, fibroblastos y células inflamatorias crónicas.²³ Es posible observar nódulos histiocíticos fibrosos en la fase proliferativa inicial y se caracterizan por células similares a fibroblastos, histiocitos espumosos, macrófagos multinucleados ocasionales y macrófagos cargados de hemosiderina. En la fase inactiva tan solo existe un material calcificado rodeado por material fibroso denso que se extiende al tejido adyacente, o un espacio quístico rodeado por depósitos de calcio.

Diagnóstico diferencial

Morfológicamente, las lesiones de la calcinosis tumoral son idénticas independientemente de que sean idiopática, familiar o secundaria. Los pacientes con nefropatía crónica e hiperparatiroidismo secundario suelen ser mayores que aquellos con calcinosis tumoral idiopática, tienen más calcificaciones en órganos viscerales (p. ej., riñón, pulmón, corazón, estómago) y pueden presentar concentraciones de calcio anormalmente bajas.²⁴ Aparecen lesiones calcificantes de partes blandas similares, pero asociadas a hipercalcemia, en pacientes con hiperparatiroidismo primario²⁵ y *síndrome de leche y alcalinos* (síndrome de Burnett),²⁶ trastorno infrecuente asociado al tratamiento prolongado con antiácidos por úlcera péptica. Los

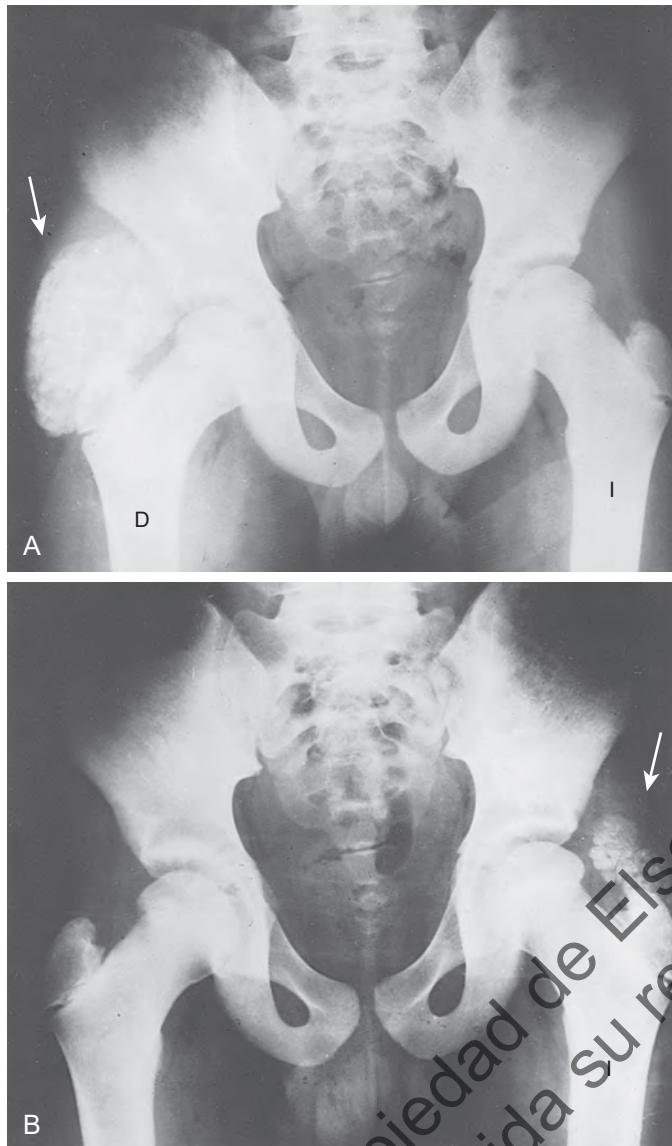


Figura 31.2 Radiografía de una calcinosis tumoral que afecta a las partes blandas de ambas caderas (flechas). A los 9 meses de la resección de la masa calcificada de la cadera derecha (A) apareció una segunda masa en la cadera izquierda (B).



Figura 31.3 Calcinosis tumoral en la región del codo derecho de un hombre de 18 años. La radiografía muestra una masa calcificada en la región del codo.

pacientes con excesiva osteólisis y movilización del calcio en los procesos neoplásicos e infecciosos destructores del hueso también pueden desarrollar lesiones parecidas a la calcinosis tumoral. Laskin et al.²⁷ describieron un grupo de lesiones similares a la calcinosis tumoral que aparecen en localizaciones acras y son menores de tamaño y parecen ser distintas de la calcinosis tumoral en cuanto a la patogenia. En todas esas lesiones, una anamnesis detallada y los datos analíticos permiten establecer un diagnóstico fiable. Algunos de estos casos quizás representen «tenosinovitis con calcificaciones psamomatosas».²⁸ Esta lesión se localiza en la porción distal de las extremidades, predominantemente en dedos de manos y pies, sobre todo en mujeres jóvenes o de mediana edad, y posiblemente es secundaria a traumatismos o lesiones repetidas. Histológicamente, la lesión muestra degeneración tendinosa asociada a calcificaciones psamomatosas y un infiltrado rico en histiocitos.

La calcinosis cutánea universal y la calcinosis cutánea circunscrita se localizan también en la piel y el tejido subcutáneo y están

asociadas a concentraciones séricas normales de calcio y fósforo. La **calcinosis universal** forma múltiples nódulos o placas, principalmente en niños, y en cerca de la mitad de los casos se asocia a manifestaciones de esclerodermia, lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis.²⁹ En última instancia puede limitar la movilidad y producir contracturas y anquilosis. La **calcinosis circunscrita**, por otra parte, afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad, típicamente en manos y muñecas, incluidas las vainas tendinosas. Se asocia en un gran porcentaje de los casos a enfermedad de Raynaud o esclerodermia, esclerodactilia o polimiositis.³⁰ Un trastorno relacionado es el síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias).

También hay calcificaciones distróficas, como la tendinitis o tenosinovitis calcárea, que muestran una imagen microscópica similar, pero son más pequeñas y se desarrollan en un tejido con lesiones secundarias a trastornos leves, necrosis isquémica o un proceso

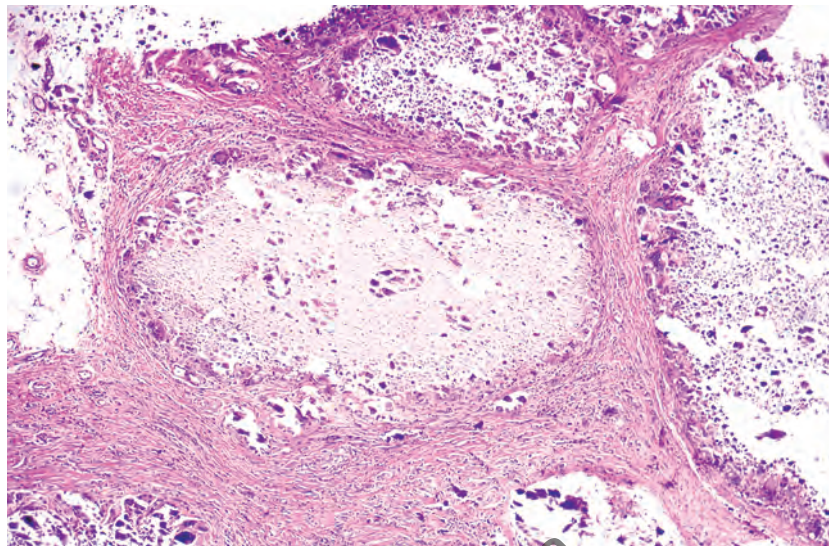


Figura 31.4 Calcinosis tumoral. Material calcificado amorfo rodeado por una proliferación florida de macrófagos y células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos. Los nódulos están separados por bandas de tejido fibroso denso.

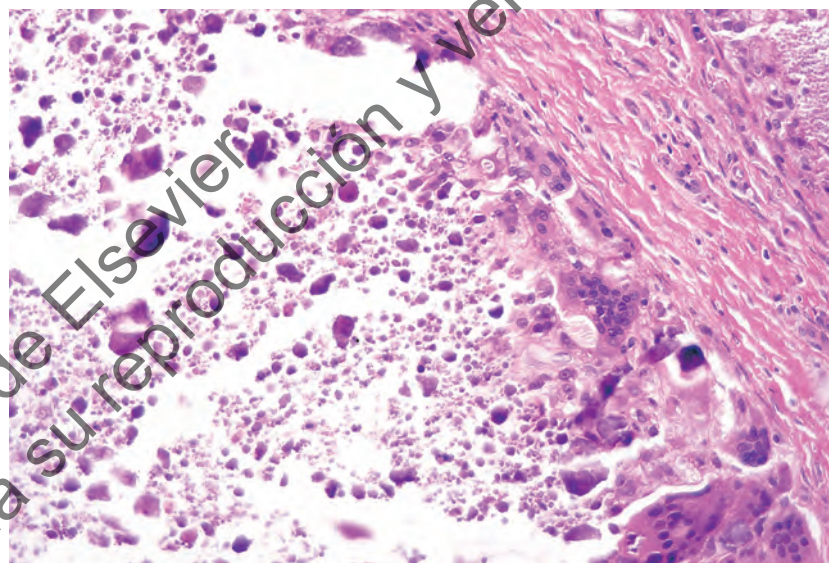


Figura 31.5 Calcinosis tumoral con su mezcla característica de material calcificado, histiocitos y células gigantes multinucleadas.

infeccioso necrosante.³¹ Se han descrito asimismo calcificaciones de tendones y ligamentos en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con *etretinato*, un derivado sintético de la vitamina A prescrito para el acné, la psoriasis y otros trastornos de la queratinización.³² No son infrecuentes otras formas de calcificación, como las de la piel del escroto, pero su causa exacta es incierta.³³

Comentarios

Aunque hay distintas causas familiares y no familiares de calcinosis tumoral, el conjunto de características histológicas es bastante constante. El mayor estudio publicado, de Pakasa y Kalengayi,²³ incluyó pacientes con calcinosis tumoral familiar, idiopática y secundaria, y por tanto las observaciones no están limitadas a una sola entidad. Los traumatismos leves repetidos y la lesión tisular parecen implicadas en el proceso calcificante en algunos casos, sirviendo de mecanismo desencadenante en individuos genéticamente susceptibles, y desencadenando una serie de procesos que comienzan con hemorragia, necrosis grasa, fibrosis y colagenación, y desembocan en colagenólisis y, en último término, calcificación.

Para las lesiones familiares e idiopáticas la resección quirúrgica es el tratamiento de elección.³⁴ Aunque la mayoría de los pacientes con lesiones idiopáticas se curan, las lesiones familiares tienden a recidivar localmente. Los tratamientos médicos han incluido tiosulfato sódico intravenoso (eficaz en la calcifilaxia relacionada con la nefropatía terminal) con éxito limitado.³⁵ El tratamiento de la causa sistémica subyacente en pacientes con calcinosis tumoral secundaria es esencial para un abordaje eficaz.

MIXOMA INTRAMUSCULAR

Un amplio grupo de lesiones mesenquimatosas benignas se caracterizan por la presencia de una matriz mixoide abundante, células estrelladas o fusiformes poco llamativas y un patrón vascular poco desarrollado. La mayoría están constituidas por fibroblastos modificados que producen cantidades excesivas de glucosaminoglucanos ricos en ácido hialurónico y muy poco colágeno. El mixoma intramuscular, una lesión mesenquimatosa benigna, resulta especialmente importante porque casi siempre se cura

con resección local, pero aun así se confunde fácilmente con un sarcoma mixoide de bajo grado.

Hallazgos clínicos

El mixoma intramuscular es un tumor de la etapa adulta que aparece principalmente en pacientes de 40 a 70 años.³⁶⁻³⁸ Resulta infrecuente en adultos jóvenes y prácticamente inexistente en niños y adolescentes.³⁹ Cerca de dos tercios de los pacientes son mujeres.^{40,41} No hay indicios de mayor incidencia familiar.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y resulta difícil diagnosticar el tumor antes de la biopsia y el examen microscópico. En la mayoría de los pacientes el único signo de presentación es una masa indolora palpable que es ligeramente móvil y a menudo fluctúa. Como cabría esperar, el dolor y la hipoestesia ocasional, parestias y debilidad muscular distales a la lesión se asocian sobre todo a los tumores de gran tamaño. Debido a la ausencia relativa de síntomas, la mayoría de las lesiones llevan varios meses o incluso años de evolución antes de ser resecadas. Casi nunca se encuentran antecedentes de traumatismos y el tumor no está relacionado etiológicamente con disfunción tiroidea, como mixedema.

Con mucho, las localizaciones más frecuentes del tumor son los grandes músculos del muslo, hombro, nalgas y brazo (fig. 31.6). Se han descrito casos inusuales en los músculos de cabeza y cuello,⁴² antebrazo,⁴³ escroto⁴⁴ y pequeños músculos de la mano.⁴⁵ La localización exacta en la musculatura varía; algunos tumores están rodeados completamente por tejido muscular esquelético, mientras que otros se encuentran unidos firmemente en una cara de la fascia muscular. También hay mixomas de aspecto idéntico originados en el periostio, epífisis subcondral y cápsula articular, que se exponen más adelante. El estudio angiográfico revela una masa de partes blandas escasamente vascularizada y rodeada por tejido muscular bien vascularizado.⁴⁶ La resonancia magnética (RM) revela un tumor bien definido, habitualmente homogéneo, que muestra baja intensidad de señal respecto al músculo esquelético en las imágenes ponderadas en T1 y una señal hiperintensa respecto al músculo en las imágenes en T2.⁴⁷

Mixoma intramuscular múltiple y displasia fibrosa

Aunque la mayoría de los mixomas intramusculares son solitarios, algún paciente presenta dos o más mixomas, por lo general en la mis-

ma región corporal. Al microscopio, estos tumores no son diferentes de los mixomas solitarios. Casi todos ellos se asocian a displasia fibrosa monostótica o poliestótica del hueso, habitualmente en la misma región anatómica donde se localizan los mixomas (**síndrome de Mazabraud**)⁴⁸ (fig. 31.7). En estos casos, las mujeres se ven afectadas con mucha más frecuencia que los hombres, incluso más que en los casos solitarios. A menudo los dos procesos están separados por un tiempo prolongado. En la mayoría de los casos la displasia fibrosa se detecta durante el período de crecimiento, mientras que los mixomas múltiples, al igual que sus homólogos solitarios, son aparentes muchos años después, en la etapa adulta. En ocasiones se detectan múltiples mixomas intramusculares antes de la lesión ósea. Si se buscan específicamente, se observan anomalías óseas evidentes en las radiografías en muchos pacientes con mixomas intramusculares.⁴¹

En el caso descrito originalmente por Mazabraud et al.,⁴⁸ se desarrolló un osteosarcoma en un paciente con displasia fibrosa y mixomas múltiples, fenómeno que otros autores han descrito también. Se han identificado mutaciones con sentido erróneo en el codón Arg201 del gen que codifica la subunidad α de G_s (*GNAS1*), la proteína G que estimula la formación de AMPc, en la displasia fibrosa del hueso y el **síndrome de McCune-Albright**, que se caracteriza por displasia fibrosa poliestótica, precocidad sexual y manchas café con leche.^{49,50} Posteriormente se identificaron esas mismas mutaciones en mixomas intramusculares esporádicos y displasias fibrosas.^{51-52a} Delaney et al.⁸³ encontraron que 8 de 28 mixomas intramusculares esporádicos (29%) tenían mutaciones de *GNAS1*, usando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional. Sin embargo, con una técnica de PCR más sensible, COLD (coamplificación a una temperatura de desnaturalización menor), 17 de 28 lesiones esporádicas (61%) albergaban esta mutación, que no se detectó en ninguno de los mixofibrosarcomas de bajo grado. En un estudio similar de Walther et al.⁵⁴ solo 23 de 63 mixomas intramusculares (36,5%) tenían mutaciones detectables de *GNAS1*.

Hallazgos anatomopatológicos

La imagen macroscópica es característica y apenas varía de un caso a otro. La mayoría de los tumores son ovales o globulares y de color gris blanquecino o blanco brillante, según la cantidad relativa de material colágeno y mixoide (fig. 31.8). Corresponden a una masa de material gelatinoso y filamentosos con espacios similares a quistes pequeños y rellenos de líquido, a menudo cubiertos por haces de músculo esquelético o tejido fascial (fig. 31.9). Aunque macroscópicamente la mayoría de los tumores parecen estar bien delimitados, muchos infiltran la musculatura adyacente o están rodeados por tejido muscular edematoso, que puede servir de plano de resección natural para el cirujano. El tamaño varía enormemente; la mayoría mide de 5 a 10 cm en su diámetro mayor, pero algunas lesiones alcanzan 20 cm o más.

Al examen histológico, el tumor apenas varía en su apariencia y está compuesto por un número relativamente escaso de células poco llamativas, material mucoide abundante y una red laxa de fibras de reticulina (figs. 31.10 a 31.14). Característicamente, las fibras de colágeno maduro y las estructuras vasculares son pocas. Puede haber espacios quísticos llenos de líquido (fig. 31.15), pero casi nunca son una característica destacada. Las células componentes tienen núcleos pequeños, hipercromáticos, de aspecto picnótico y citoplasma escaso que en ocasiones se extiende a lo largo de las fibras de reticulina con múltiples prolongaciones,



Figura 31.6 Mixoma intramuscular que muestra una superficie de corte uniforme de color blanco amarillento. El tumor aparece característicamente bien delimitado.

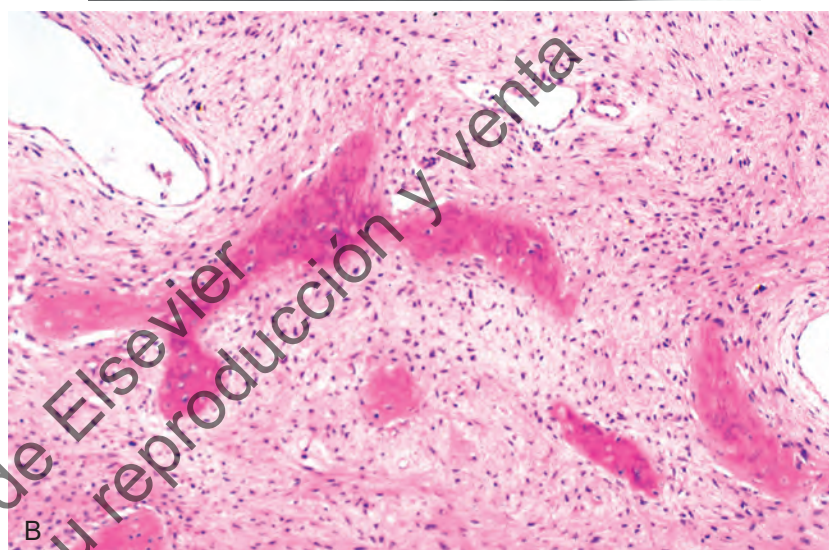
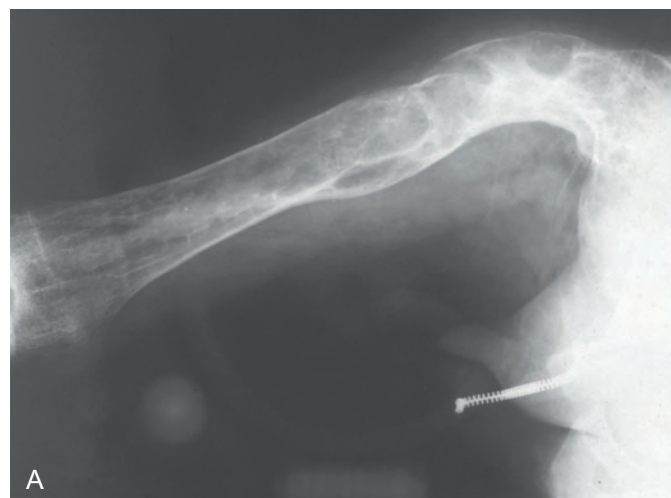


Figura 31.7 Paciente con múltiples mixomas intramusculares y displasia fibrosa. **A.** Características radiológicas distintivas de la displasia fibrosa que afecta al húmero mostrando una deformidad en cayado de pastor. **B.** Imagen histológica de la displasia fibrosa. Se encontró un mixoma intramuscular en las partes blandas adyacentes al húmero.

dando a la célula un aspecto estrellado (fig. 31.16). No se observa pleomorfismo celular ni células gigantes multinucleadas. En algunos casos, también se encuentran macrófagos dispersos con pequeñas gotículas intracelulares de material lipídico. El pequeño tamaño de estas gotículas y la ausencia de deformación o festoneado del núcleo permite diferenciarlos de los lipoblastos. En la periferia, donde el tumor se confunde con el músculo circundante, hay células grasas y fibras musculares atroficas diseminadas ocasionalmente en la sustancia mucoide. Estas fibras musculares residuales pueden interpretarse erróneamente como muestra de diferenciación rabdomioblástica, lo que determina un diagnóstico incorrecto de rabdomiosarcoma.

Algunos mixomas intramusculares muestran áreas focales de hiper celularidad e hipervascularización, que pueden aumentar la confusión con un sarcoma mixoide de bajo grado (*mixoma celular*)^{55,56} (fig. 31.17). Nielsen et al.⁵⁶ encontraron que 38 de 51 casos (76%) de mixoma intramuscular tenían zonas hiper celulares que representaban el 10-80% del tumor. Sin embargo, incluso en esas zonas hiper celulares, las células no tienen atipia nuclear, no hay necrosis y apenas hay mitosis. Siempre se identifican áreas de mixoma intramuscular hipocelulares más típicas, que permiten su diagnóstico definitivo.

En la inmunohistoquímica (IHQ), las células pueden teñirse para actinas que reflejan una diferenciación miofibroblástica focal. Los macrófagos que contienen gotículas lipídicas son negativos para la proteína S-100, a diferencia de los auténticos lipoblastos. Las células están suspendidas en grandes cantidades de material mucoide que se tiñe con azul alciano y hierro coloidal y se despolimeriza por un tratamiento previo de los cortes con hialuronidasa,³⁸ aunque esto no tiene apenas valor diagnóstico práctico. En la ultraestructura las células muestran signos de diferenciación fibroblástica.⁴⁶

Diagnóstico diferencial

Es posible confundir numerosas neoplasias mixoides benignas y malignas de bajo grado con el mixoma intramuscular (tabla 31.2). En ocasiones, resulta difícil distinguir el tumor del mixolipoma, neurofibroma mixoide, mixoma de la vaina nerviosa, condroma con cambio mixoide y fascitis nodular, tumores expuestos en capítulos anteriores. Aún más importante, el mixoma intramuscular puede confundirse con **sarcomas mixoides de bajo grado** de varios tipos. El mixofibrosarcoma de bajo grado, parecido al mixoma intramuscular, afecta predominantemente a adultos y suele corresponder a una masa subcutánea infiltrante irregular, aunque puede producirse en

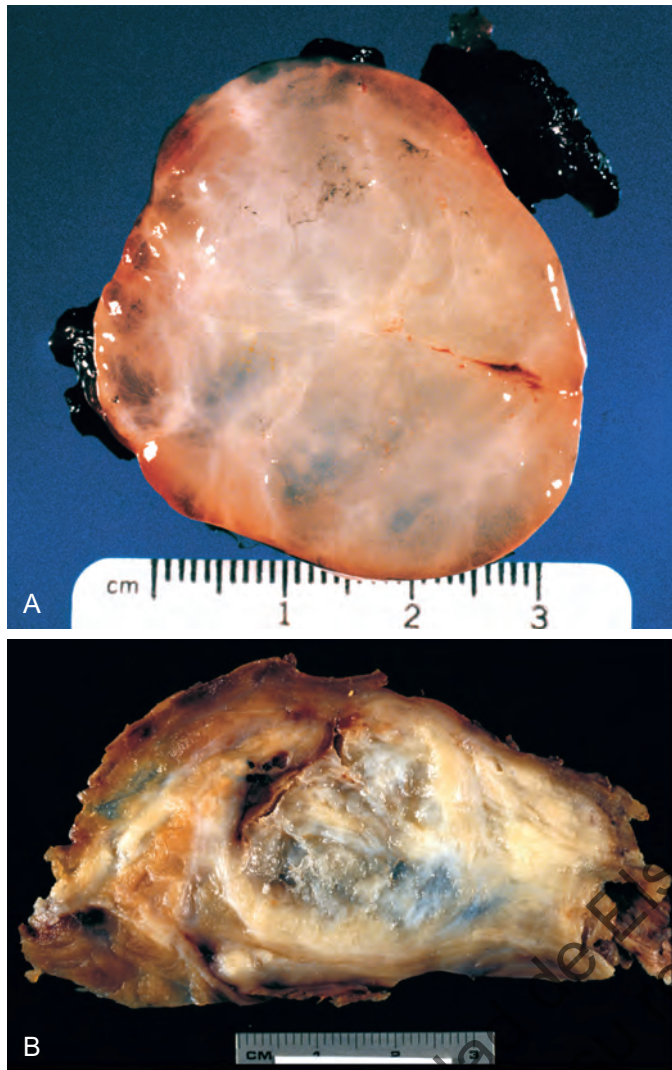


Figura 31.8 Imagen macroscópica del mixoma intramuscular. **A.** El tumor tiene una superficie de corte gelatinosa y mucóide con finos tabiques fibrosos. **B.** Mixoma intramuscular de aspecto fibroso.

partes blandas profundas. En el extremo de este espectro histológico, el **mixofibrosarcoma** es una neoplasia hipocelular compuesta por células fusiformes depositadas en un estroma mixoide abundante. Sin embargo, las células siempre muestran un grado mayor de hiper-cromatismo nuclear y atipia citológica que las del mixoma intramuscular. Muchas de estas neoplasias también tienen vasos sanguíneos curvilíneos prominentes, a menudo con condensación tumoral perivascular, si bien esta última característica no se observa con frecuencia en las lesiones de bajo grado de este espectro. El **liposarcoma mixoide** se caracteriza por una vasculatura plexiforme regular («en alambrada») con células fusiformes o estrelladas con atipia citológica leve depositadas en un estroma mixoide. Además, la identificación de células con diferenciación adipocítica, incluidos lipoblastos bien formados, resulta útil en esta diferenciación. El **condrosarcoma mixoide extraesquelético** es un tumor multinodular compuesto por nidos y cordones de células con citoplasma densamente eosinofílico depositadas en un estroma rico en condroitina sulfato. Aunque los vasos sanguíneos no suelen ser llamativos, estas lesiones muestran con frecuencia áreas de hemorragia y depósito de hemosiderina en la periferia de los nódulos. Quizás el diagnóstico diferencial más difícil se plantea con el **sarcoma fibromixóide** de bajo grado (**tumor de**

Evans), especialmente cuando se analiza un mixoma intramuscular celular o una muestra pequeña de biopsia. El sarcoma fibromixóide de bajo grado se origina en las partes blandas profundas de adultos jóvenes. Histológicamente, este tumor se compone de células fusiformes de aspecto uniforme depositadas en una matriz variablemente colágena y mixoide, a menudo con una disposición arremolinada de las células tumorales alrededor de capilares de paredes delgadas. La transición entre las zonas fibrosas y mixoides a menudo es abrupta. En casos difíciles puede ser extraordinariamente útil la identificación de una t(7;16) o la expresión de MUC4 mediante IHQ características de este tumor. Es posible usar tejido incluido en parafina para el estudio mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) usando una sonda del gen *FUS*, reordenado característicamente en el sarcoma fibromixóide de bajo grado.

Comentarios

A pesar de su tamaño con frecuencia grande y su llamativo aspecto mixoide, el mixoma intramuscular es benigno y rara vez recidiva localmente, incluso con resecciones incompletas. En la serie de Nielsen et al.⁵⁶ ninguno de los 32 pacientes con seguimiento desarrolló recidivas locales, incluidos aquellos con lesiones hiper-celulares. En los pocos casos que recidivan, la nueva extirpación resulta típicamente curativa.

MIXOMA YUXTAARTICULAR

El mixoma yuxtaarticular es una lesión infrecuente caracterizada por la acumulación de material mucinoso en las proximidades de grandes articulaciones, con más frecuencia la rodilla (casi el 90% de los casos), pero en ocasiones cerca del hombro, codo, cadera o tobillo.^{40,57} Casi siempre aparece en adultos, especialmente hombres, con predilección por la etapa comprendida entre la tercera y quinta décadas de la vida. En la serie más amplia hasta la fecha, la edad de los pacientes oscilaba entre los 16 y los 83 años (mediana: 43 años).⁵⁷ La proliferación se presenta típicamente como tumefacción o masa que en ocasiones crece rápidamente y puede asociarse con dolor espontáneo o al contacto.⁵⁸ Estas lesiones se asocian en ocasiones a traumatismos previos y a veces aparecen adyacentes a una articulación en la artrosis; algunas lesiones se descubren accidentalmente durante la artroplastia total de rodilla o cadera.⁵⁷ Cuando se localizan en la región de la rodilla, a menudo reciben el nombre de *quistes parameniscas*, *tumor mixomatoso quístico* o *mixoma periarticular*. Las características radiológicas son similares a las del mixoma intramuscular.⁵⁹

Macroscópicamente la mayoría de las lesiones miden 2-6 cm, pero algunas alcanzan los 12 cm en la resección. Típicamente son mucoides, quísticas o multiquísticas al corte. En cuanto a su histología, el mixoma yuxtaarticular se parece mucho al mixoma intramuscular y está compuesto por células separadas pequeñas, fusiformes o estrelladas, similares a fibroblastos, depositadas en una matriz muy mixoide que a menudo contiene espacios quísticos de tamaño variable y paredes delgadas o gruesas (fig. 31.18). En ocasiones hay áreas hiper-celulares con ligero pleomorfismo celular, características que pueden llevar a plantearse un posible sarcoma mixoide de bajo grado. El proceso no solo afecta a las partes blandas periarticulares y la grasa subcutánea situada por encima, sino también a la cápsula articular, los tendones y, rara vez, el músculo esquelético. Algunas lesiones tienen áreas de hemorragia y depósito de hemosiderina con inflamación crónica leve y proliferación fibroblástica reactiva. Esta lesión tiene las mismas

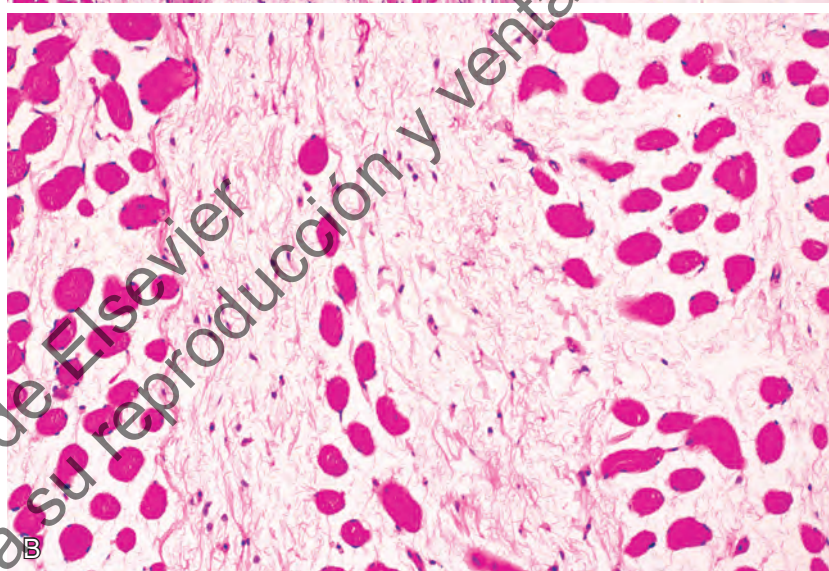
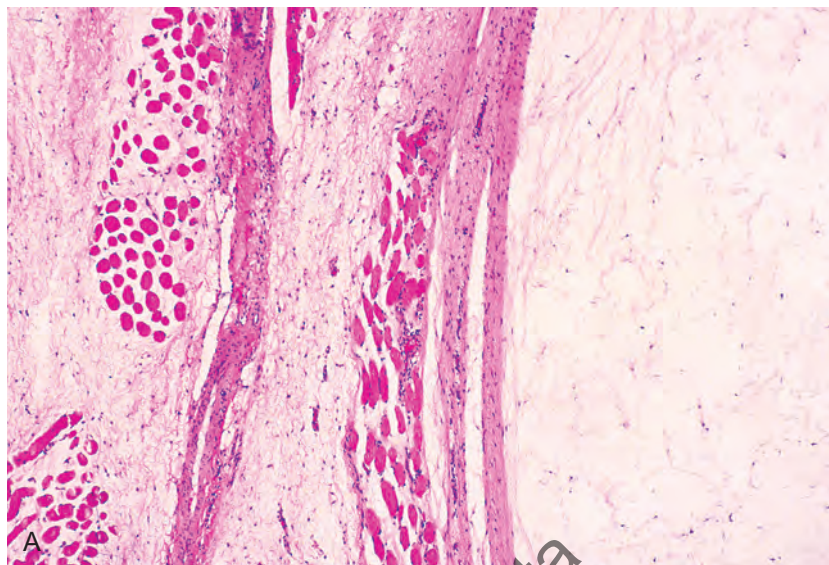


Figura 31.9 Mixoma intramuscular. **A.** Aunque está bien delimitado macroscópicamente, el tumor afecta al músculo esquelético circundante. **B.** Imagen a gran aumento de la porción periférica de un mixoma intramuscular que muestra distensión y atrofia del músculo esquelético circundante.

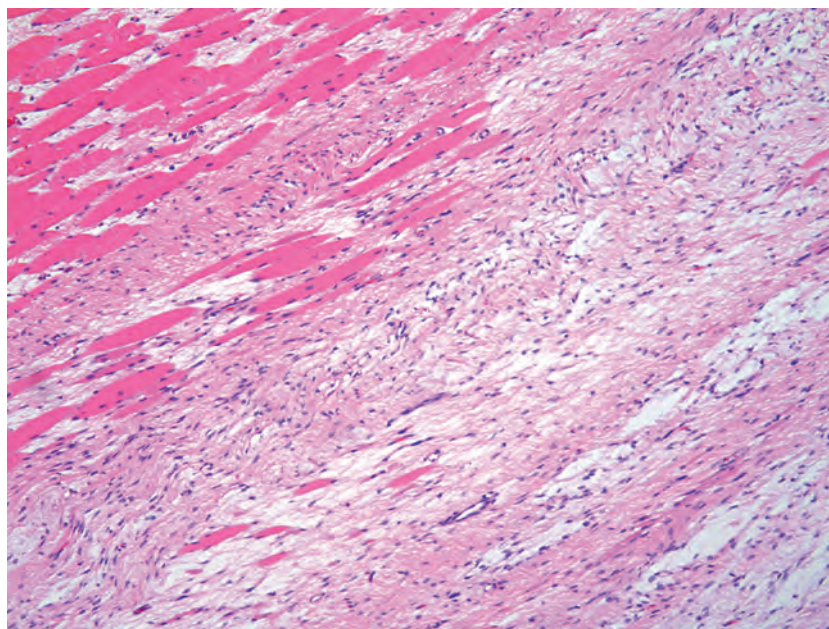


Figura 31.10 Condensación de células en la porción periférica de un mixoma intramuscular.

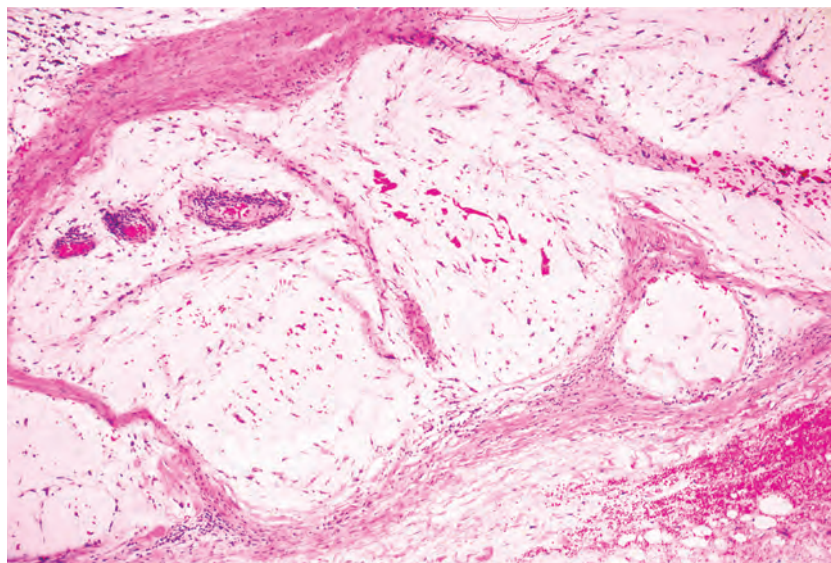


Figura 31.11 Tabiques fibrosos en un mixoma intramuscular que generan un patrón multinodular.

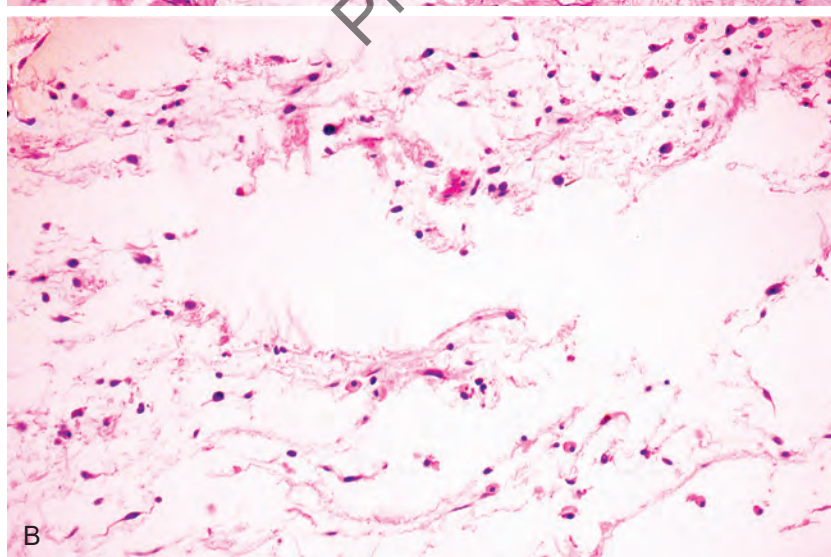
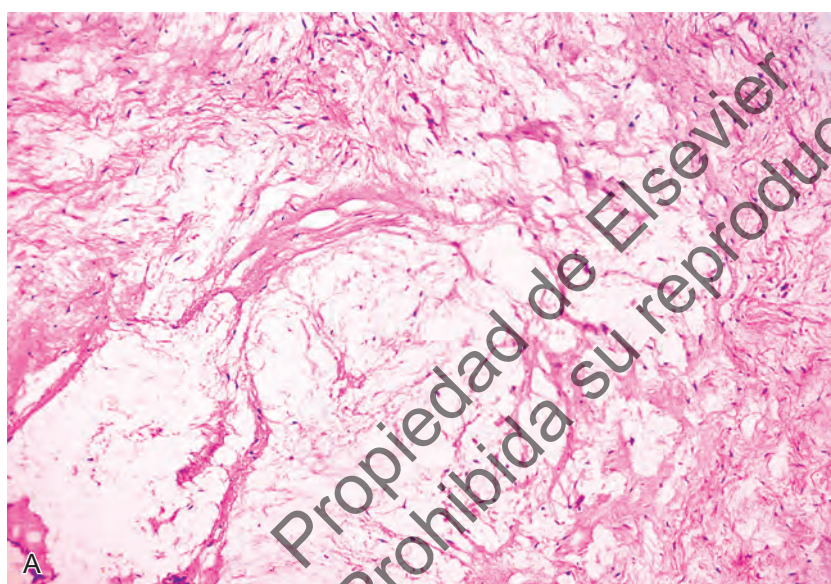


Figura 31.12 A y B. Cambios quísticos en un mixoma intramuscular.

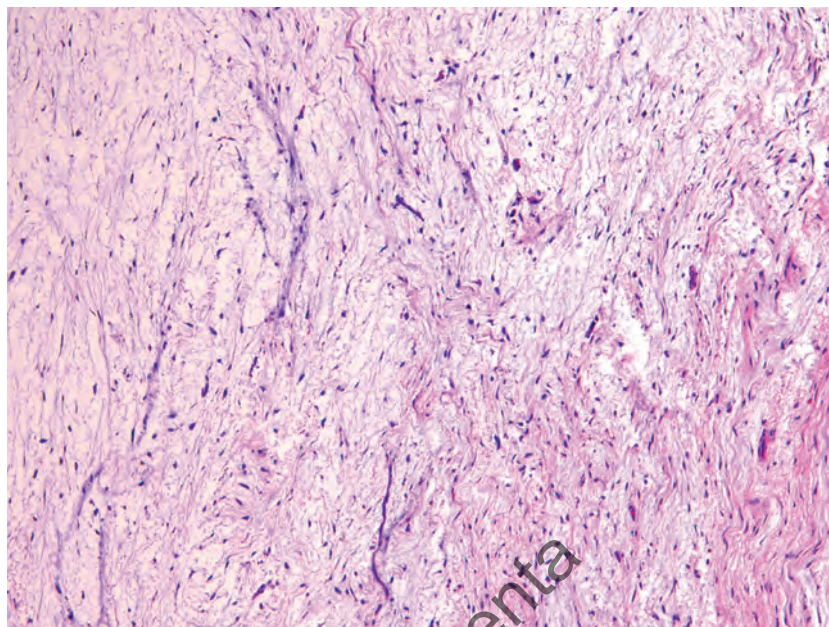


Figura 31.13 Mixoma intramuscular que muestra células fusiformes anodinas en un fondo mixoide relativamente avascular.

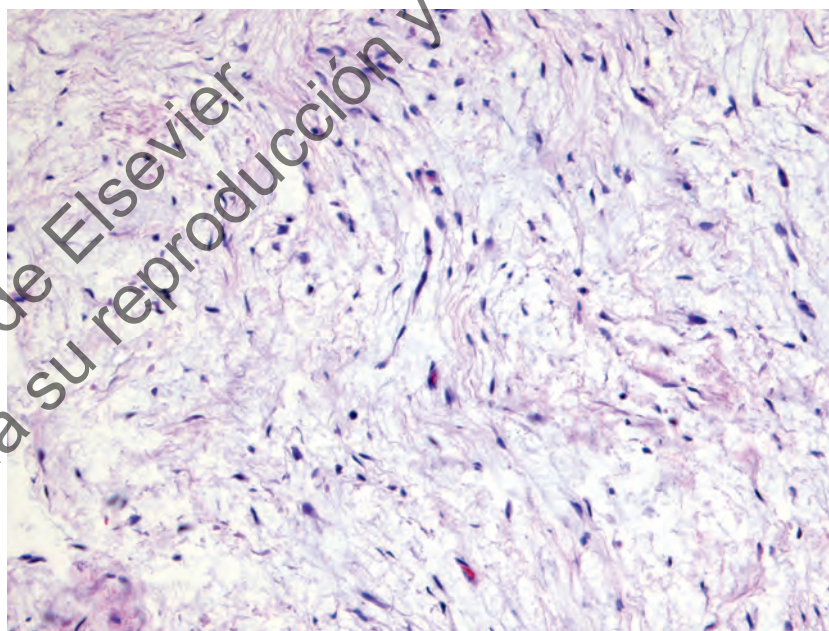


Figura 31.14 Mixoma intramuscular que muestra células muy separadas entre sí por abundante material mucoso.

características inmunohistoquímicas y ultraestructurales que su homólogo intramuscular.

El mixoma yuxtaarticular es benigno, pero tiende a recidivar tras una resección incompleta. En la serie de Meis y Enzinger,⁵⁷ aparecían recidivas en 10 de los 29 pacientes para los que había información de seguimiento, incluida una lesión que recidivó cuatro veces.

La patogenia de este trastorno no está clara, pero podría representar una proliferación fibroblástica exuberante con producción excesiva de mucina, situándose así en el mismo espectro del ganglión. Curiosamente, Sciort et al.⁶⁰ describieron un caso con cambios cromosómicos clonales, como trisomía 7 y una translocación entre los cromosomas 8 y 22. A diferencia del mixoma intramuscular, el mixoma yuxtaarticular no tiene mutaciones del gen *GNAS1*.⁶¹

MIXOMA CUTÁNEO (ANGIOMIXOMA SUPERFICIAL)

El mixoma cutáneo, también llamado angiomioma superficial, fue descrito originalmente por Carney et al.⁶² en su estudio de 1986 de los tumores mixoides superficiales que aparecían en el **complejo de Carney**, descrito un año antes.⁶³ Esta lesión fue caracterizada posteriormente con más detalles por Allen et al.⁶⁴ en 1988 y Calonje et al.⁶⁵ en 1999. El mixoma cutáneo debe diferenciarse de las demás lesiones mixoides cutáneas con las que puede confundirse (expuestas más adelante) porque tiene tendencia a recidivar localmente.

El mixoma cutáneo es ligeramente más frecuente en hombres, sobre todo adultos de mediana edad, con una incidencia máxima entre los 20 y 40 años.^{65,66} Estas lesiones se producen en

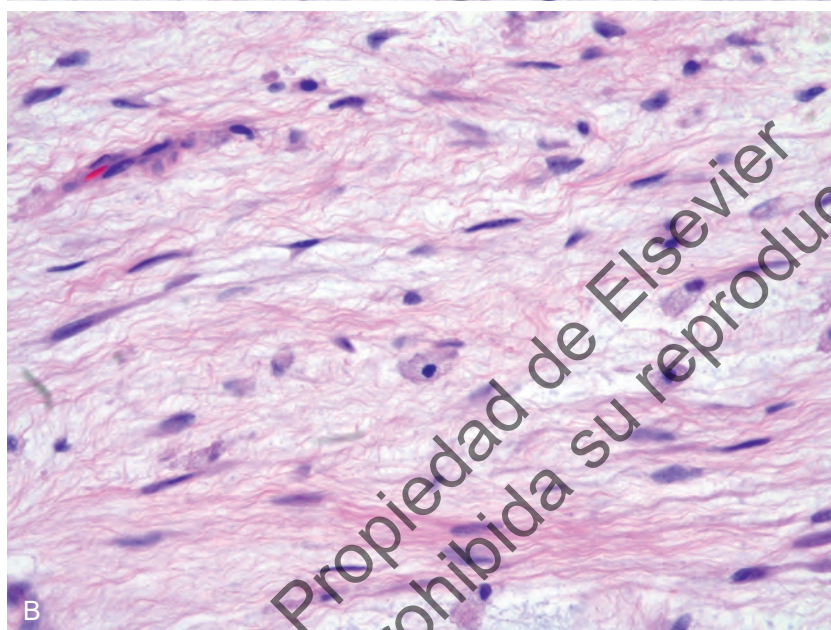
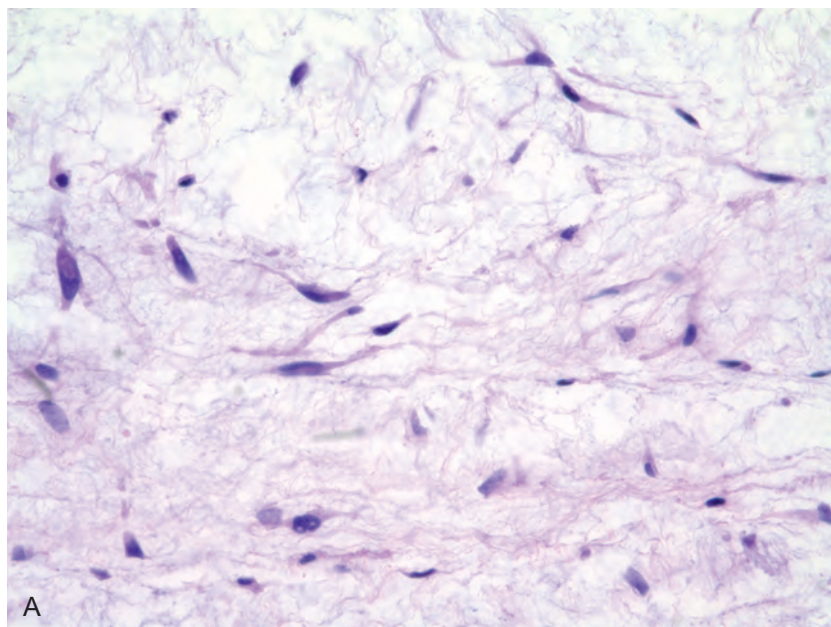


Figura 31.15 **A.** Células fusiformes anodinas de un mixoma intramuscular. **B.** Obsérvese la presencia ocasional de histiocitos en la lesión.

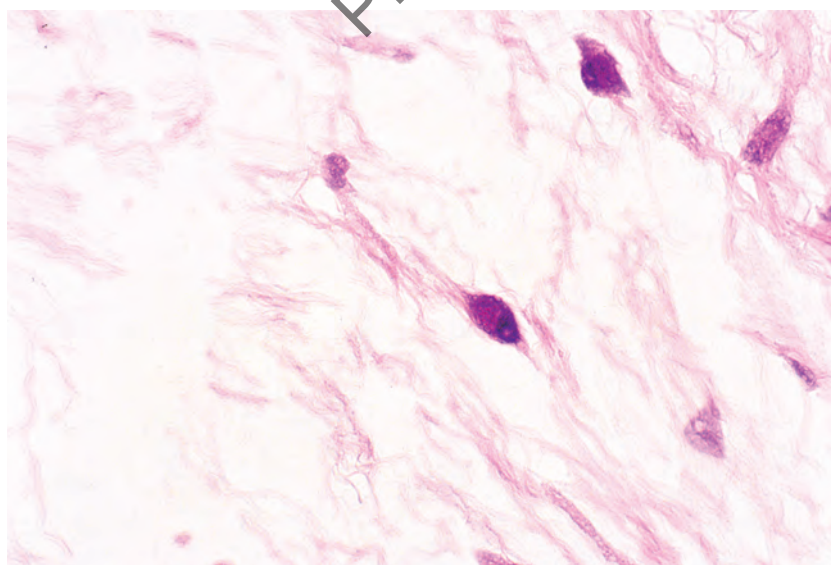


Figura 31.16 Células de un mixoma intramuscular con alta relación núcleo/citoplasma y pequeños núcleos teñidos oscuros.

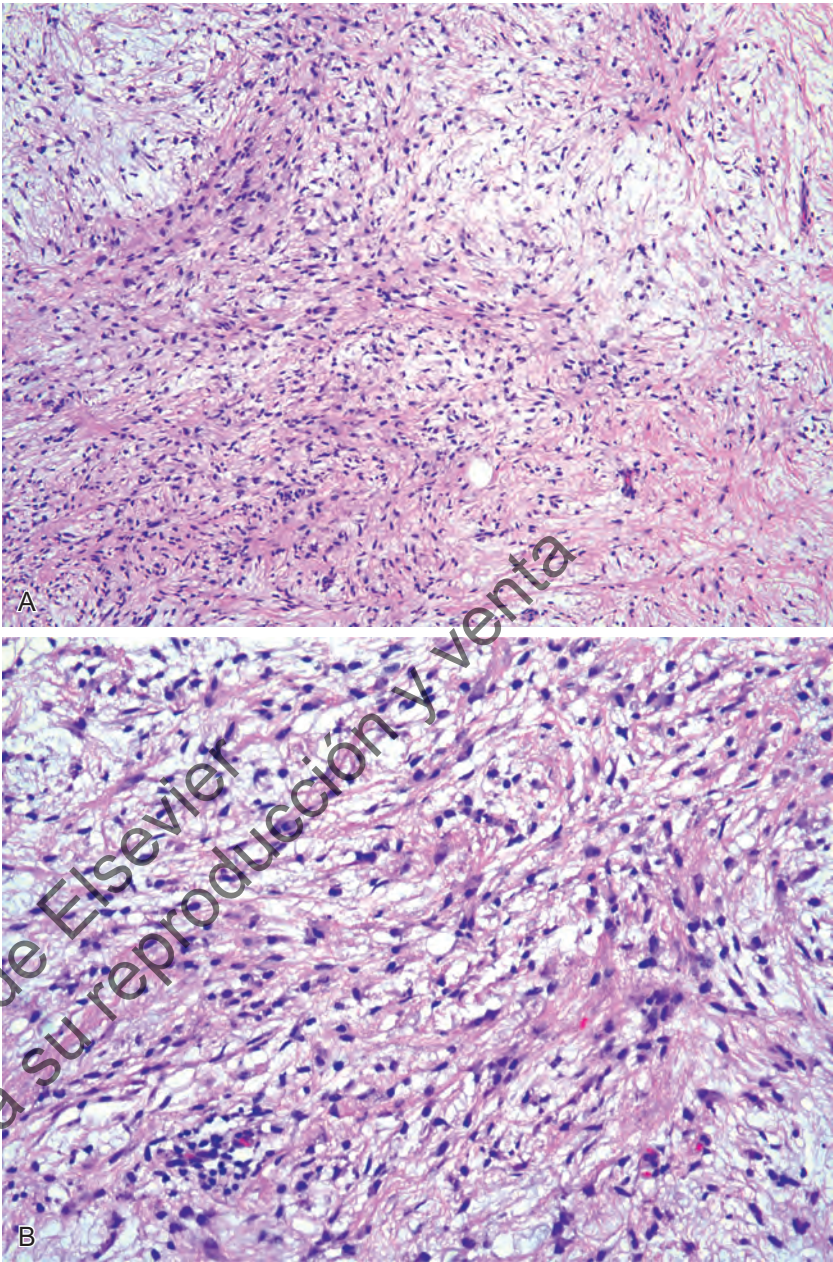


Figura 31.17 Variante celular del mixoma. **A** y **B.** Las lesiones tienen más celularidad, pero no hay diferencias cualitativas en la naturaleza de las células ni de la matriz.

TABLA 31.2 Diagnóstico diferencial del mixoma intramuscular			
Tipo de tumor	Pleomorfismo	Vascularización	Matriz
Mixoma intramuscular	—	Poco llamativa	Ácido hialurónico
Liposarcoma mixoide	+	Delgados, plexiformes	Ácido hialurónico
Condrosarcoma mixoide	+	Irregular	Condroitina sulfato
Mixofibrosarcoma	+++	Anchos, curvilíneos	Ácido hialurónico

prácticamente cualquier lugar de las tejidos superficiales, pero muestran predilección por el tronco, extremidades inferiores y cabeza y cuello; algunas se originan en la región genital (vulva, monte de Venus, escroto/región inguinal) de hombres y mujeres.⁶⁷⁻⁶⁹ Histológicamente, son posibles lesiones idénticas en el complejo de Carney, especialmente aquellas múltiples y localizadas en párpados y oído externo.^{70,71} Clínicamente, la mayoría

aparecen como lesiones cutáneas polipoideas o papulonodulares de crecimiento lento que se pueden confundir con quistes, acrocordones o neurofibromas.

Hallazgos anatomopatológicos

Macroscópicamente los mixomas cutáneos suelen estar bien delimitados, pero en algunos casos no es así. La mayoría miden 1-5 cm de

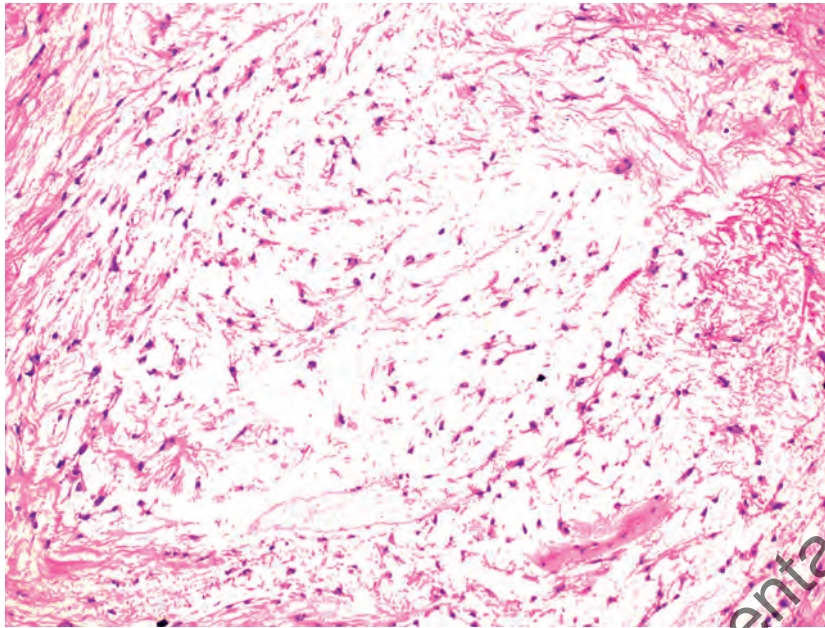


Figura 31.18 Mixoma yuxtaarticular compuesto por una proliferación hipocelular de células fusiformes anodinas depositadas homogéneamente en un estroma mixoide. La histología es básicamente idéntica a la observada en el mixoma intramuscular.

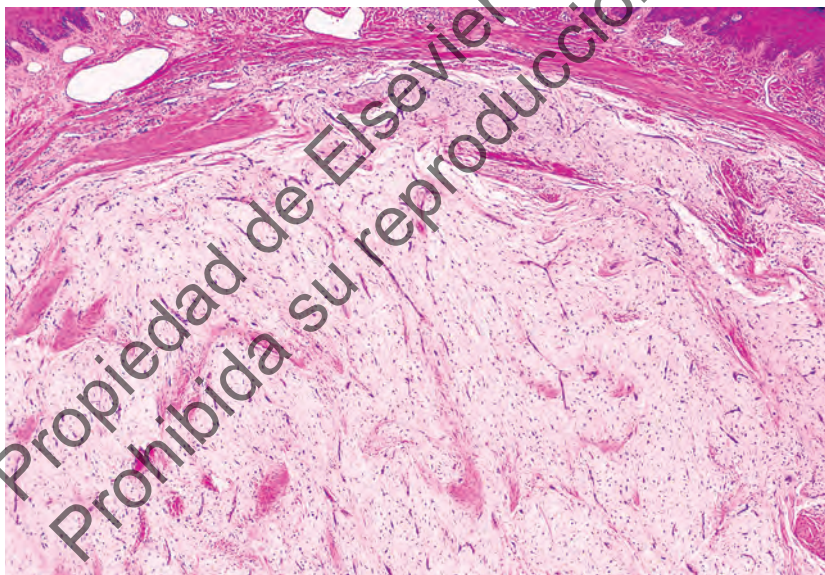


Figura 31.19 Mixoma cutáneo (angiomixoma superficial). A pequeño aumento, el tumor es hipocelular con un estroma mixoide prominente; parece estar bastante bien delimitado en su cara superficial.

diámetro y muestran una superficie de corte de gris a blanquecina, brillante y gelatinosa. La neoplasia está atravesada por finos tabiques fibrosos, lo que da al tumor un aspecto vagamente multinodular. En ocasiones se identifican macroscópicamente quistes ocupados a veces por restos de queratina.

Cuando se estudia con microscopio óptico, esta lesión parece lobulillar o multinodular a pequeño aumento (figs. 31.19 y 31.20). La mayoría están mal delimitados histológicamente, con extensión al tejido subcutáneo subyacente y rara vez al músculo esquelético. Una proliferación dispersa de células de fusiformes a estrelladas se localiza en un estroma mixoide extenso, formando en ocasiones quistes o hendiduras irregulares (fig. 31.21). Las células tienen límites mal definidos y núcleos ovales con nucléolos poco llama-

vos; las mitosis son infrecuentes. En ocasiones se aprecian células binucleadas o multinucleadas, así como células diseminadas con seudoinclusiones citoplásmicas intranucleares. Con frecuencia hay una vascularización prominente que se ramifica de forma focal, parecida a la observada en el liposarcoma mixoide (fig. 31.22). Es posible observar otras alteraciones vasculares, como hialinización perivascular, linfocitos perivascuales y trombos de fibrina. Es frecuente encontrar un infiltrado inflamatorio mixto, especialmente de neutrófilos estromales, característica exclusiva de este tumor, comparado con otras lesiones mixoides cutáneas.⁶⁵ Hasta un 25% de estos tumores contienen estructuras epiteliales correspondientes a yemas basaloides, cordones epiteliales o quistes epidermoides (llenos de queratina), posiblemente como resultado

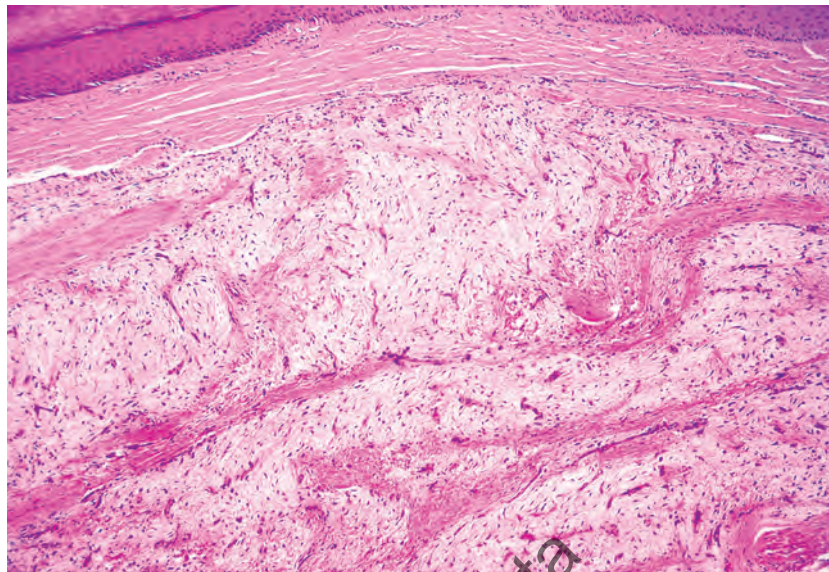


Figura 31.20 Aspecto multilobulillar de un mixoma cutáneo.

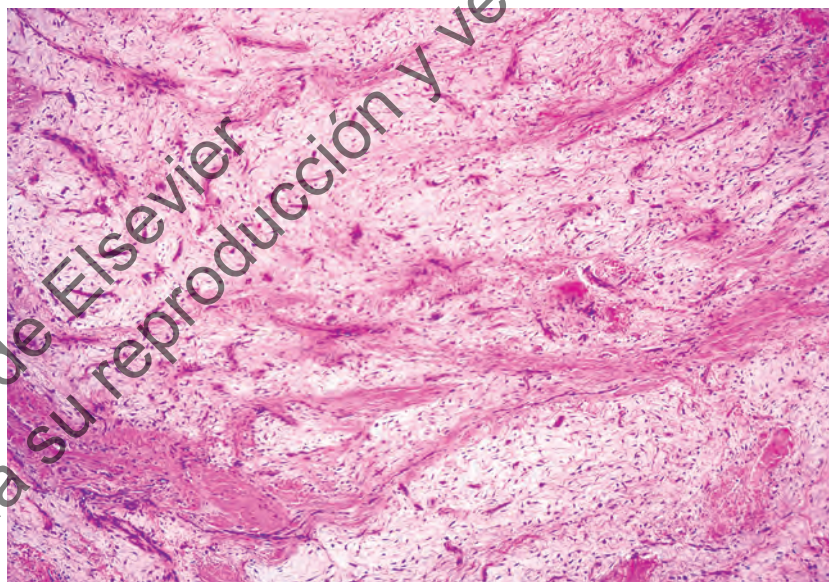


Figura 31.21 Mixoma cutáneo. Los tabiques fibrosos subdividen al tumor en lobulillos mal definidos.

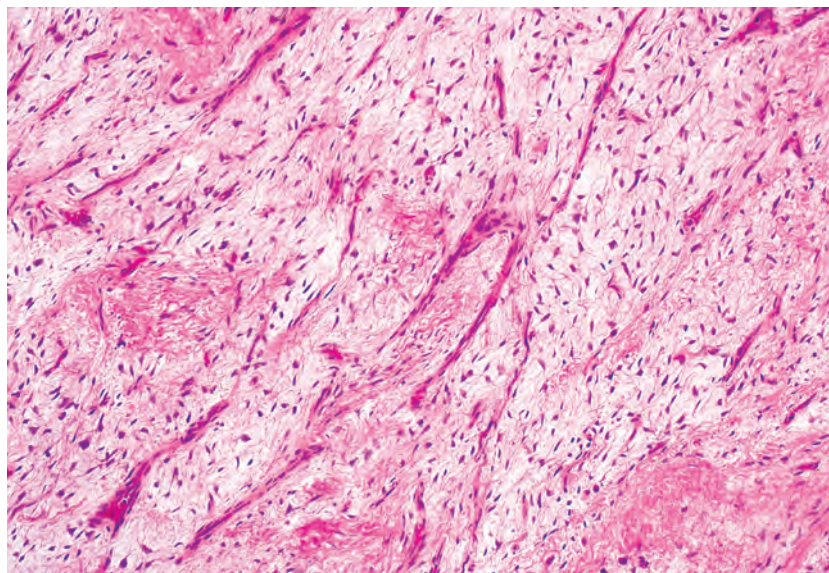


Figura 31.22 Mixoma cutáneo. Se identifica una vascularización ramificada prominente que recuerda a la existente en el liposarcoma mixoide.

del atrapamiento de estructuras de anejos por parte de la neoplasia^{64,65,72} (figs. 31.23 a 31.25).

En el estudio IHQ las células expresan constantemente CD34, pero solo rara vez se tiñen con citoqueratinas o proteína S-100.⁶⁵ Algunas células expresan actina de músculo liso, actina específica de músculo o desmina, lo que sugiere una diferenciación miofibroblástica focal. Nosotros hemos observado pérdida de *PRKARIA*, el producto del gen supresor de tumores asociado al síndrome de Carney, en angiomixomas del tipo esporádico y síndromico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del mixoma cutáneo es amplio e incluye muchas lesiones mixoides benignas y malignas de bajo grado, como angiomixoma profundo, mucinosis cutánea focal, quiste mucoso digital, mixoma de la vaina de los nervios dérmicos (neurotequeoma mixoide), neurofibroma mixoide, fibromixoma acro superficial, liposarcoma mixoide y mixofibrosarcoma.

Algunos mixomas cutáneos aparecen en la región genital y por este motivo es posible su confusión con el **angiomixoma profundo**. Esta última lesión, no obstante, suele ser mucho más grande, afecta a estructuras más profundas, por lo general en la región pélvica de mujeres, y tiene un patrón vascular que difiere del correspondiente al mixoma cutáneo. La **mucinosis cutánea focal** no tiene la arquitectura lobulillar, los neutrófilos estromales y las estructuras epiteliales encontrados en el mixoma cutáneo. El **quiste mucoso digital** se diferencia fácilmente por su localización casi exclusiva en los dedos de la mano. Del mismo modo, el **fibromixoma acro superficial** se origina prácticamente siempre en dedos de manos y pies de adultos de mediana edad. El **mixoma de la vaina nerviosa** tiene un patrón de crecimiento lobulillar más pronunciado y se caracteriza por células más rechonchas positivas para la proteína S-100. El **neurofibroma mixoide** está compuesto por células con núcleos ondulados o en asa de cubo que también son positivas para la proteína S-100.

El **mioepitelioma** y el **tumor mixto cutáneo** están constituidos por células fusiformes con un aspecto más plasmocitoide y por lo general se tiñen para alguna combinación de S-100, marcadores epiteliales y marcadores musculares, todos ellos siempre negativos en los mixomas cutáneos. El **liposarcoma mixoide** suele ser más profundo y su tamaño es mayor que el del mixoma cutáneo y se caracteriza por una vascularización plexiforme en alambrada con lipoblastos dispersos. El **mixofibrosarcoma** presenta un alto grado de atipia nuclear e hiper cromatismo, así como vasos curvilíneos revestidos a menudo por células tumorales hiper cromáticas.

Comentarios

El mixoma cutáneo tiende a la recidiva local si la resección no es completa. Allen et al.⁶⁴ describieron recidivas en 8 de 20 tumores (40%), incluidos 5 de 8 (63%) con componentes epiteliales. Calonje et al.⁶⁵ describieron una frecuencia de recidiva del 30%, con un caso que recidivó tres veces; las recidivas aparecían una mediana de 12 meses después de la resección inicial. No se ha descrito ningún mixoma cutáneo que produjera metástasis. Aunque Allen et al.⁶⁴ detectaron que las recidivas eran más frecuentes en los tumores con elementos epiteliales, la serie más pequeña de casos originados en la región genital recogida por Fetsch et al.⁶⁹ no confirmó esta asociación.

COMPLEJO DE CARNEY

La tríada de mixomas cardíacos y cutáneos, pigmentación en manchas e hiperactividad endocrina fue descrita inicialmente por Carney et al.⁶³ en 1985. El trastorno es familiar y se transmite como rasgo autosómico dominante y afecta principalmente a adultos jóvenes.⁶² La mayoría de los individuos con el complejo tienen una mutación del gen *PRKARIA* (localizado en 17q22-24), que codifica la subunidad reguladora R1 α de la proteína cinasa A.⁷³

Los mixomas cutáneos que aparecen en este complejo tienen predilección por los párpados y van desde pequeñas pápulas sésiles hasta grandes masas pediculadas similares a dedos. Son múltiples en la mayoría de los casos y se caracterizan por su aparición al comienzo de la etapa adulta (media de edad: 18 años).⁶² Las lesiones se encuentran en la dermis o el tejido subcutáneo, por lo general están muy bien delimitadas y se caracterizan por células fusiformes y estrelladas citológicamente anodinas depositadas en un estroma mixoide abundante con una vascularización capilar prominente, idénticos a los mixomas cutáneos esporádicos descritos en apartados anteriores. A menudo se asocian a una proliferación basaloide del epitelio de superficie, que puede llevar a un diagnóstico erróneo de algunas de estas lesiones como carcinoma basocelular o tricofolículo. En 1994, Ferreiro y Carney⁷⁰ describieron la asociación de mixomas del oído externo con el complejo de Carney. De los 152 pacientes con este complejo publicados por estos autores en ese momento, 22 (14%) tenían mixomas del oído externo, y en 22 de 26 pacientes (85%) con mixomas en el oído externo se detectó el complejo de Carney. Los fibroadenomas mixoides multifocales y la mixomatosis de la mama son asimismo componentes ocasionales de este complejo.⁷⁵

Los componentes más graves del síndrome son el tumor schwanniano melanótico maligno (*schwannoma melanótico*) y el *mixoma cardíaco*. Los mixomas cardíacos, independientemente de su asociación al síndrome, pueden generar émbolos tumorales periféricos, y hasta el 24% de todos los pacientes con mixomas cardíacos fallecen por sus complicaciones⁷⁶ (fig. 31.26).

La pigmentación cutánea en manchas incluye lentigos que afectan predominantemente a la cara, en especial al borde bermellón de los labios, y el melanocitoma epitelioides,⁷⁷ descrito inicialmente como nevo azul epitelioides. La hiperactividad endocrina puede estar causada por la presencia de enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria que se asocia a síndrome de Cushing,⁷⁸ adenoma hipofisario causante de acromegalia,⁷⁹ o precocidad sexual asociada a lesiones testiculares, especialmente tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.^{80,81} Con el complejo de Carney se han asociado anomalías de la glándula tiroidea que van desde la hiperplasia folicular al carcinoma quístico.^{71,82} Los pacientes con complejo de Carney también podrían tener un riesgo mayor de neoplasias ductales y acinares de páncreas.⁸³

GANGLIÓN (QUISTE GANGLIÓN)

El ganglión es con mucho la más frecuente y mejor conocida de las lesiones mixoides superficiales. Aparece en forma de masa quística o mixoide mono- o multicompartimental, casi siempre en la superficie dorsal de la muñeca de personas jóvenes, especialmente mujeres, por lo general de 25 a 45 años. Con menos frecuencia se encuentra en la superficie anterior de la muñeca o los dedos de la mano, y el dorso y los dedos del pie.⁸⁴ De hecho, el ganglión es la lesión más

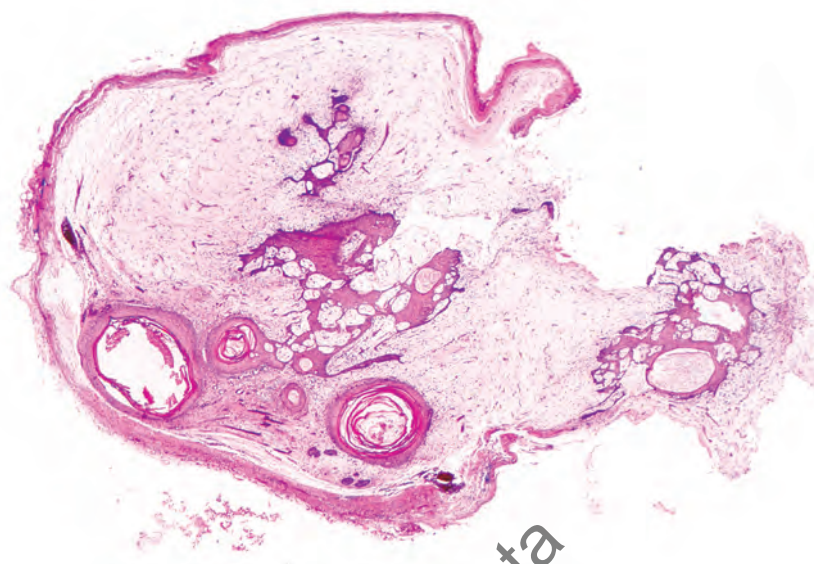


Figura 31.23 Mixoma cutáneo en un paciente con complejo de Carney. Obsérvense las estructuras de anejos rodeadas por la matriz mixoide.

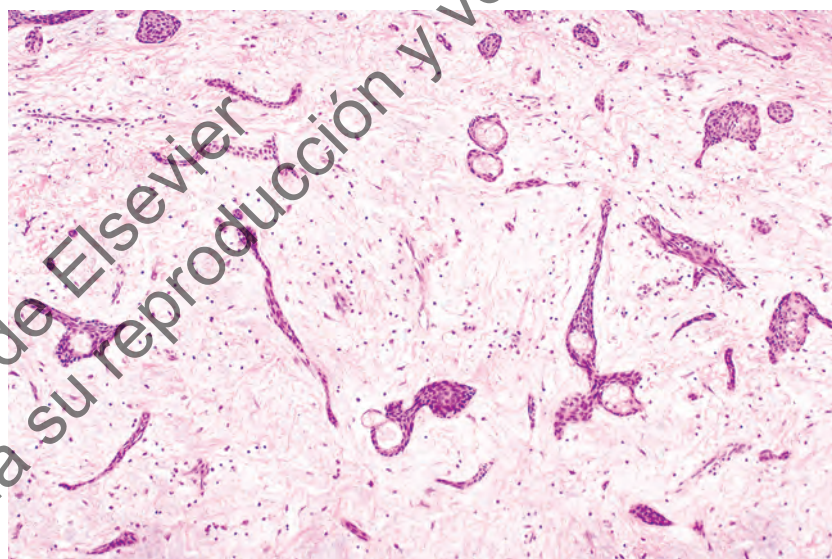


Figura 31.24 Mixoma cutáneo en un paciente con síndrome de Carney. En la sustancia de la neoplasia se encuentran numerosos cordones epiteliales.

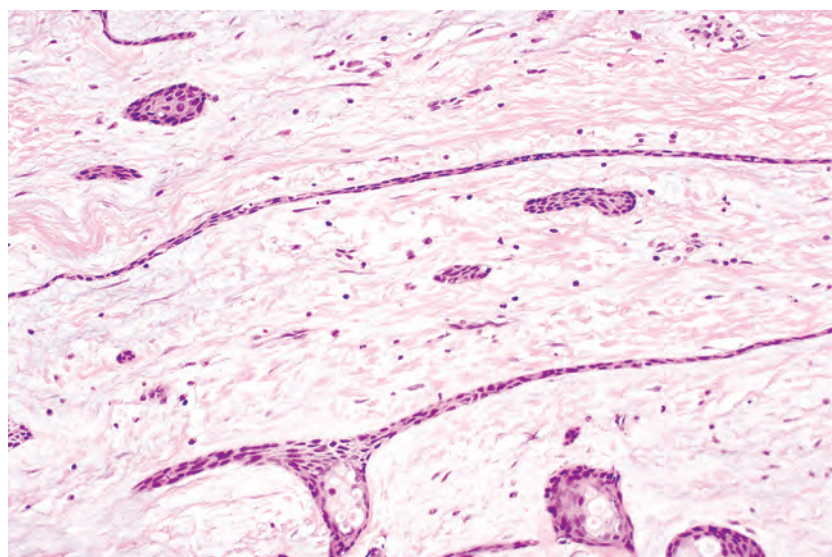


Figura 31.25 Mixoma cutáneo en un paciente con síndrome de Carney. Imagen a gran aumento de los cordones epiteliales alargados que parecen estar comprimidos por la neoplasia circundante.

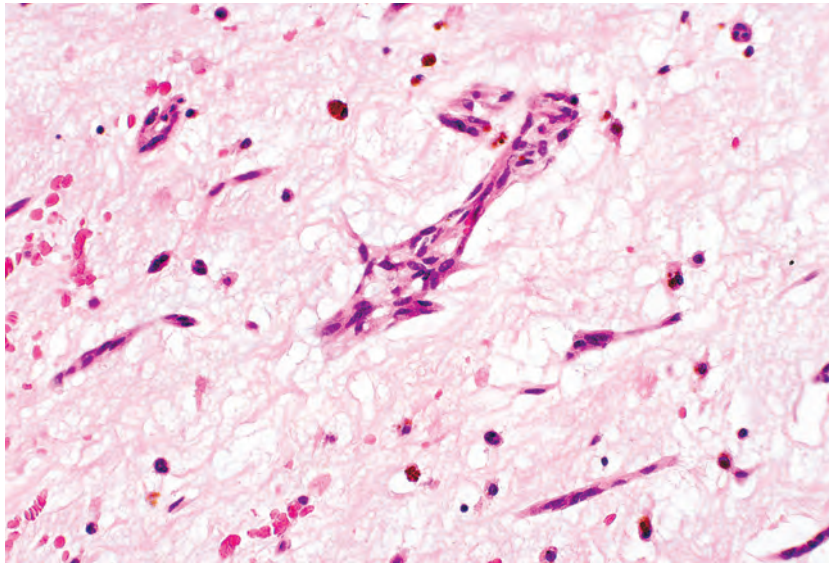


Figura 31.26 Mixoma cardíaco en un paciente con síndrome de Carney.

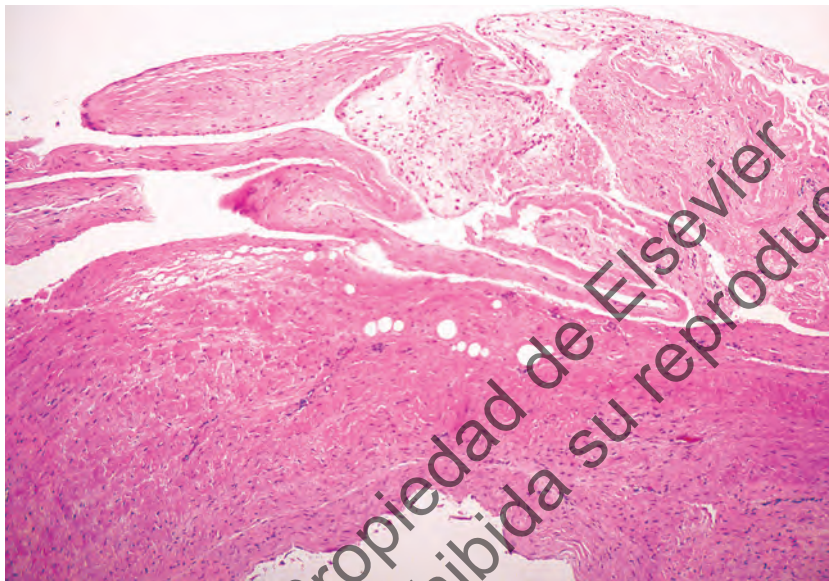


Figura 31.27 Imagen a pequeño aumento de un ganglión con múltiples espacios quísticos irregulares de paredes gruesas y cambio mixoide focal en la matriz circundante.

frecuente de mano y muñeca: representa un 50-70% de todas las masas en esta localización. En cerca de la mitad de los casos, se asocia a dolor al contacto o ligero dolor espontáneo y causa dificultades funcionales. Cerca del 50% de los pacientes refieren antecedentes de traumatismos.

Los gangliones suelen medir de 1 a 3 cm de diámetro. A menudo están unidos a la cápsula articular y las vainas tendinosas, y probablemente sean el resultado de una producción excesiva de mucina por parte de los fibroblastos, más que de la desintegración de estructuras fibrosas preformadas. No hay comunicación entre el ganglión y el espacio articular. Algunas lesiones se confunden fácilmente con mixomas, especialmente en la fase mixoide inicial del desarrollo. La mayoría, no obstante, se reconocen bien por su localización característica y la presentación de múltiples espacios quísticos de paredes gruesas y tamaño variable en asociación con áreas mixoides. En la fase más precoz se detecta cambio mixoide focal. Posteriormente, se desarrollan quistes microscópicos que se unen creando otros más grandes hasta que finalmente la lesión asume su forma típica de quiste dominante (figs. 31.27 a 31.29). La

mayoría de estas lesiones se tratan sin necesidad de cirugía, pero un grupo seleccionado se reseca quirúrgicamente con baja frecuencia de recidivas.

TUMOR AMILOIDE (AMILOIDOMA)

Aunque el depósito de amiloide sistémico es mucho más frecuente, los depósitos de amiloide localizados en partes blandas pueden producir una masa (*amiloidoma*), y estos depósitos han sido descritos en prácticamente todas las zonas anatómicas. Los amiloidomas pueden aparecer en asociación con discrasias inmunocíticas, como mieloma múltiple y linfoma plasmocitoide, pero también se producen en pacientes en hemodiálisis crónica, así como aquellos con infecciones o enfermedades inflamatorias crónicas (tuberculosis, osteomielitis, artritis reumatoide).^{85,86} Algunos casos afectan a pacientes sin signos clínicos de discrasia inmunocítica ni de otra enfermedad coexistente o preexistente; estas lesiones son infrecuentes y se encuentran principalmente en las partes blandas⁸⁷ o como nódulos solitarios o múltiples en el aparato respiratorio,⁸⁸ urinario⁸⁹ o digestivo.⁹⁰

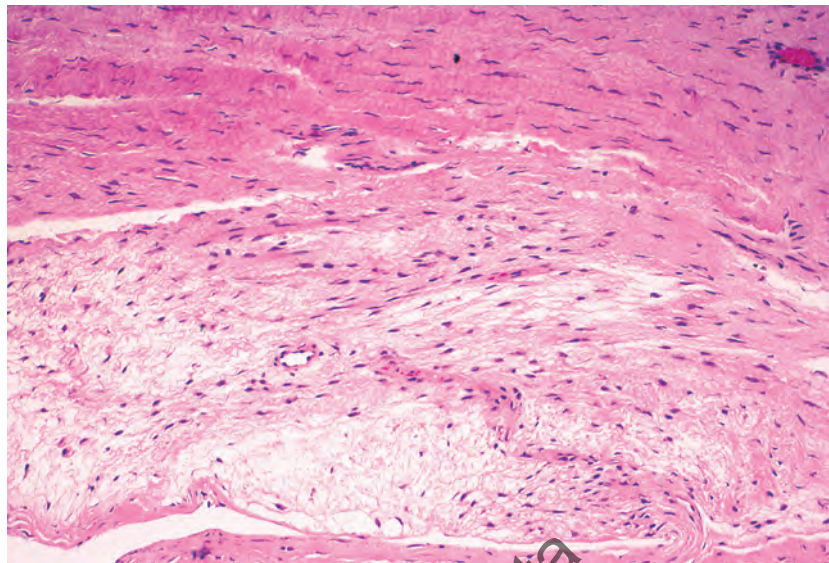


Figura 31.28 Imagen a gran aumento del cambio mixoide focal con células fusiformes de aspecto anodino en un ganglión.

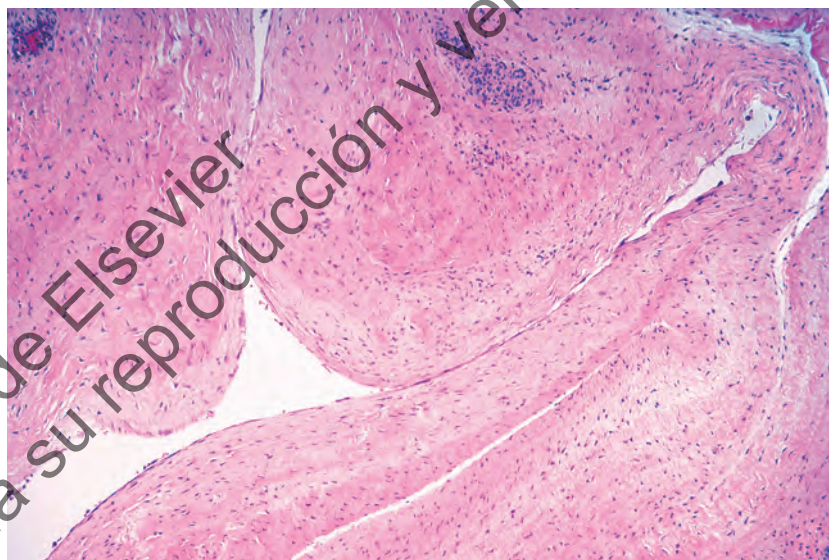


Figura 31.29 Ganglión. Quiste dominante con cambio mixoide prominente en las partes blandas circundantes.

También se han descrito tumores amiloides localizados en la región de cabeza y cuello,⁹¹ hueso⁹² y sistema nervioso.⁹³

Macroscópicamente los amiloidomas corresponden a un nódulo o masa lobulillar con superficie cérea blanca amarillenta o rosada amarillenta. El examen microscópico pone de manifiesto un material amorfo débilmente eosinofílico positivo para el ácido peryódico de Schiff (PAS) y metacromático con la tinción de violeta cristal. Los depósitos están rodeados típicamente por histiocitos y células gigantes multinucleadas asociadas a un infiltrado linfoplasmocítico variable.⁹⁴ Por lo general, las células plasmáticas no muestran signos de inmadurez ni atipia celular (figs. 31.30 y 31.31). En la mayoría de los casos, las paredes de los vasos interpuestos están engrosadas difusamente por depósitos de amiloide. Las tinciones para fibras elásticas ayudan a diferenciar este tumor del elastofibroma y la ausencia de proliferación fibroblástica lo distingue de la calcinosis tumoral. El amiloide se tiñe con rojo Congo y muestra birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada, reflejo de su configuración en hoja β plegada (fig. 31.32). Los subtipos de amiloide se diferencian mediante la demostración IHQ de las cadenas ligeras κ y λ en el amiloide AL (primario), proteína A amiloide en el amiloide

AA (secundario), y β_2 -microglobulina en el amiloide asociado a hemodiálisis.⁹⁵ No obstante, cada vez se usa más la espectrometría de masas para determinar definitivamente el subtipo de amiloide en todas las localizaciones anatómicas.⁹⁶ El microscopio electrónico muestra que el amiloide corresponde a fibrillas finas, rectas, no ramificadas que miden de 70 a 100 nm de diámetro.

Las primeras descripciones no solían aportar información sobre el tipo de amiloide de las masas pseudotumorales. Los trabajos más recientes han recogido depósitos del tipo AA⁹⁷ y AL,⁹⁸ con pocos casos descritos por depósito de amiloide de β_2 -microglobulina.⁹⁹ Se han encontrado reordenamientos del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas en amiloidomas del sistema nervioso central,¹⁰⁰ lo que indica que al menos algunas de estas lesiones están compuestas por linfocitos B productores de AL y capaces de diferenciación terminal. De los 14 amiloidomas de partes blandas recogidos por Krishnan et al.,¹⁰¹ 10 estaban asociados con un linfoma plasmocitoide (nueve casos) o mieloma (un caso). En su revisión de un amiloidoma óseo, Pambuccian et al.¹⁰² encontraron que todas las lesiones estaban compuestas por amiloide AL y muchos pacientes que progresaron a enfermedad generalizada.

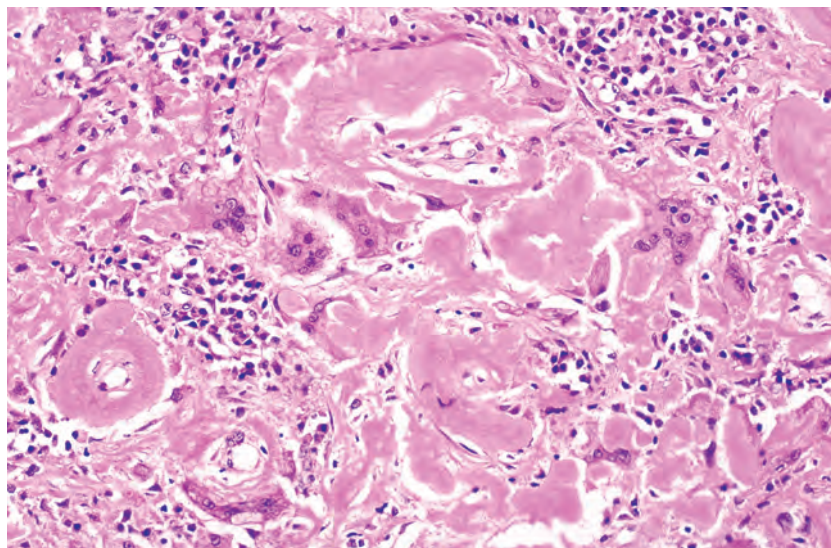


Figura 31.30 Tumor amiloide con depósitos amorfos de material amiloide asociados a células gigantes tipo cuerpo extraño y células plasmáticas.

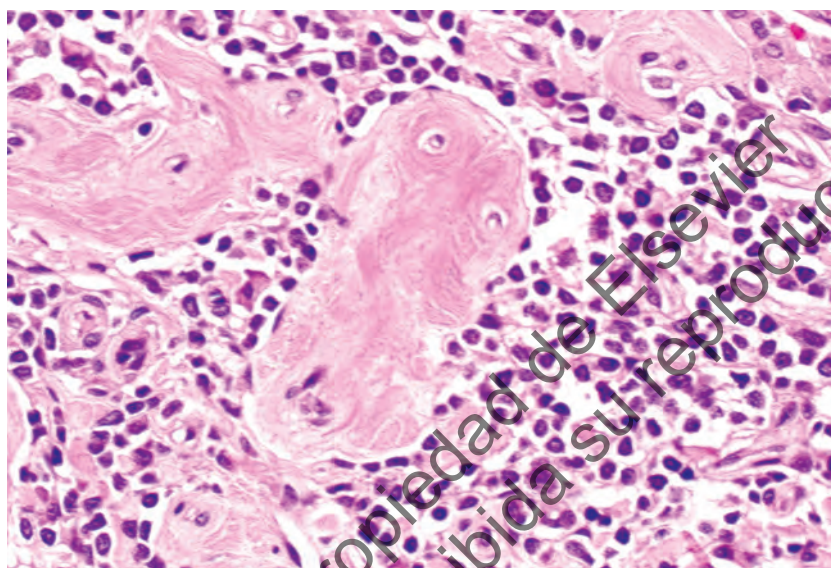


Figura 31.31 Imagen a gran aumento de un tumor amiloide con infiltrados prominentes de células plasmáticas que rodean los depósitos de amiloide.

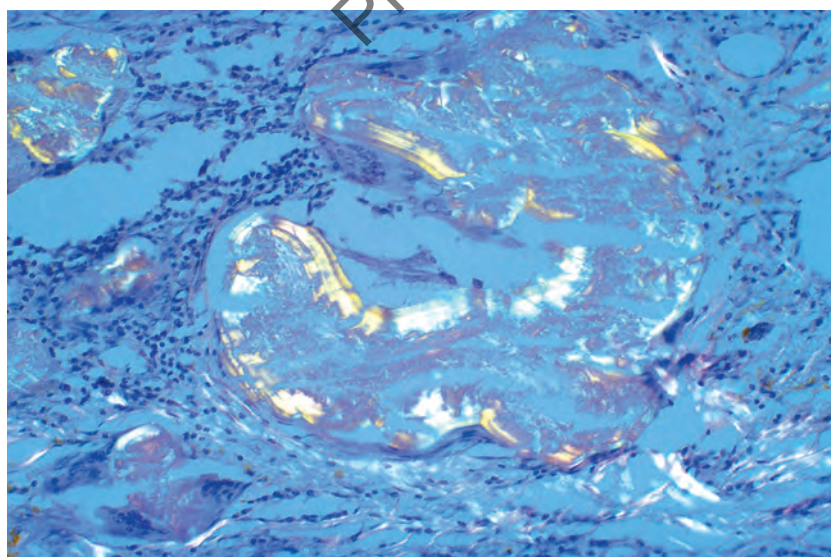


Figura 31.32 Birrefringencia verde manzana del amiloide con luz polarizada en un tumor amiloide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inclan A. Tumoral calcinosis. *JAMA*. 1943;121:490.
2. Duret MH. Tumeurs multiples et singulieres des bourses sereuses (endotheliomes peut etre d'origine parasitaire). *Bull Mem Soc Anat (Paris)*. 1899;74:725.
3. Teutschlaender O. Zur kenntnis der progressiven lipocalcinogranulomatose der muskulatur. *Virchows Arch*. 1935;295:424.
4. Mens J, van der Korst JK. Calcifying supracoracoid bursitis as a cause of chronic shoulder pain. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(5):758-759.
5. Jakobeit C, Winiarski B, Jakobeit S, et al. Ultrasound-guided, high-energy extracorporeal shock-wave treatment of symptomatic calcareous tendinopathy of the shoulder. *ANZ J Surg*. 2002;72(7):496-500.
6. Lobo M. Radiography of "Kikuyu bursa. *Radiography*. 1974;40(477):207-209.
7. Murthy DP. Tumoral calcinosis: a study of cases from Papua New Guinea. *J Trop Med Hyg*. 1990;93(6):403-407.
8. Yancovitch A, Hershkovitz D, Indelman M, et al. Novel mutations in GALNT3 causing hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(5):621-625.
9. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet*. 2004;36(6):579-581.
10. Larsson T, Yu X, Davis SI, et al. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2424-2427.
11. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2684-2691.
12. Ichikawa S, Baujat G, Seyahi A, et al. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):896-903.
13. Sprecher E. Familial tumoral calcinosis: from characterization of a rare phenotype to the pathogenesis of ectopic calcification. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):652-660.
14. Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis. *Am J Hum Genet*. 2006;79(4):759-764.
15. Martinez S, Vogler 3rd JB, Harrelson JM, Lyles KW. Imaging of tumoral calcinosis: new observations. *Radiology*. 1990;174(1):215-222.
16. McGregor DH, Mowry M, Cherran R, et al. Nonfamilial tumoral calcinosis associated with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism: report of two cases with clinicopathological, immunohistochemical, and electron microscopic findings. *Hum Pathol*. 1995;26(6):607-613.
17. Ibrahim Montasser D, Issouani J, Hassani M, Kabbaj D. Tumoral calcinosis: diffuse multifocal form in hemodialysis patients—two case reports. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(5):815-820.
18. Audemard A, Silva NM, Boutemy J, et al. Tumoral calcinosis during the course of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):348.
19. Carter JD, Warner E. Clinical images: tumoral calcinosis associated with sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1770.
20. Niemann KE, Kröpil F, Hoffmann MF, et al. A 23-year-old patient with secondary tumoral calcinosis: regression after subtotal parathyroidectomy—a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;23:56-60.
21. Di Serafino M, Gioioso M, Severino R, et al. The idiopathic localized tumoral calcinosis: the "chicken wire" radiographic pattern. *Radiol Case Rep*. 2017;12(3):560-563.
22. Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial tumoral calcinosis: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(8):788-802.
23. Pakasa NM, Kalengayi RM. Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. *Histopathology*. 1997;31(1):18-24.
24. Watanabe H, Koda R, Iino N, Narita I. Uremic tumoral calcinosis resolved by improvements in hyperphosphatemia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2017;56(12):1605-1606.
25. Möckel G, Buttgereit F, Labs K, Perka C. Tumoral calcinosis revisited: pathophysiology and treatment. *Rheumatol Int*. 2005;25(1):55-59.
26. Black AS, Kanat IO. A review of soft tissue calcifications. *J Foot Surg*. 1985;24(4):243-250.
27. Laskin WB, Miettinen M, Fetsch JF. Calcareous lesions of the distal extremities resembling tumoral calcinosis (tumoral calcinosis-like lesions): clinicopathologic study of 43 cases emphasizing a pathogenesis-based approach to classification. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):15-25.
28. Michal M, Agaimy A, Folpe AL, et al. Tenosynovitis with psammomatous calcifications: a distinctive trauma-associated subtype of idiopathic calcifying tenosynovitis with a predilection for distal extremities of middle-aged women—a report of 23 cases. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:261.
29. Körber A, Dissemond J. Calcinosis cutis universalis. *QJM*. 2016;109(11):753.
30. Ardolino AM, Milne BW, Patel PA, et al. Digital calcinosis circumscripta: case series and review of the literature. *J Pediatr Orthop Part B*. 2012;21:443-447.
31. Shon W, Folpe AL. Tenosynovitis with psammomatous calcification: a poorly recognized pseudotumor related to repetitive tendinous injury. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):892-895.
32. Gollnick HP. Oral retinoids: efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135(suppl 49):6-17.
33. Solanki A, Narang S, Kathpalia R, Goel A. Scrotal calcinosis: pathogenetic link with epidermal cyst. *BMJ Case Rep*. 2015;23:2015.
34. Clinkenbeard EL, White KE. Heritable and acquired disorders of phosphate metabolism: etiologies involving FGF23 and current therapeutics. *Bone*. 2017;102:31-39.
35. Mageau A, Guigonis V, Ratzimbasafy V, et al. Intravenous sodium thiosulfate for treating tumoral calcinosis associated with systemic disorders: report of four cases. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2017;84(3):341-344.
36. Enzinger FM. Intramuscular myxoma; a review and follow-up study of 34 cases. *Am J Clin Pathol*. 1965;43:104-113.
37. Ireland DC, Soule EH, Ivins JC. Myxoma of somatic soft tissues: a report of 58 patients, 3 with multiple tumors and fibrous dysplasia of bone. *Mayo Clin Proc*. 1973;48(6):401-410.
38. Kindblom LG, Stener B, Angervall L. Intramuscular myxoma. *Cancer*. 1974;34(5):1737-1744.
39. Ishoo E. Intramuscular myxoma presenting as a rare posterior neck mass in a young child: case report and literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(4):398-401.
40. Allen PW. Myxoma is not a single entity: a review of the concept of myxoma. *Ann Diagn Pathol*. 2000;4(2):99-123.

41. Miettinen M, Höckerstedt K, Reitamo J, Tötterman S. Intramuscular myxoma—a clinicopathological study of twenty-three cases. *Am J Clin Pathol*. 1985;84(3):265-272.
42. Fu S, Tian Z, Zhang C, He Y. Monosotic fibrous dysplasia and solitary intramuscular myxoma of the head and neck: a unique presentation of Mazabraud's syndrome and a literature review. *Oncol Lett*. 2015;10(5):3087-3094.
43. Ly JQ, Bau JL, Beall DP. Forearm intramuscular myxoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(4):960.
44. Debata PK, Nath VG, Mohanty R, et al. Intrascrotal muscular myxoma: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):PD04-PD05.
45. Tolis KE, Raptis KG, Zafeiris CP, et al. A rare intramuscular myxoma of the hypothenar. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15(4):372-374 quiz 374.
46. Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Daimaru Y, et al. Intramuscular myxoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer*. 1986;58(3):740-747.
47. Petsavage-Thomas JM, Walker EA, Logie CI, et al. Soft-tissue myxomatous lesions: review of salient imaging features with pathologic comparison. *Radiogr Rev*. 2014;34(4):964-980.
48. Mazabraud A, Semat P, Roze R. [Apropos of the association of fibromyxomas of the soft tissues with fibrous dysplasia of the bones]. *Presse Médicale*. 1967;75(44):2223-2228.
49. Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(11):2489-2494.
50. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs alpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2107-2113.
51. Okamoto S, Hisaoka M, Ushijima M, et al. Activating Gs(alpha) mutation in intramuscular myxomas with and without fibrous dysplasia of bone. *Virchows Arch*. 2000;437(2):133-137.
52. Panagopoulos I, Gorunova L, Lobmaier I, Bierkehagen B, Heim S. Karyotyping and analysis of GNAS locus in intramuscular myxomas. *Oncotarget*. 2017;8(13):22086-22094.
- 52a. Lee SE, Lee EH, Park H, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol*. 2012;43(8):1234-1242.
53. Delaney D, Diss TC, Presneau N, et al. GNAS1 mutations occur more commonly than previously thought in intramuscular myxoma. *Mod Pathol*. 2009;22(5):718-724.
54. Walther I, Walther BM, Chen Y, Petersen I. Analysis of GNAS1 mutations in myxoid soft tissue and bone tumors. *Pathol Res Pract*. 2014;210(1):1-4.
55. van Roggen JF, McMenamin ME, Fletcher CD. Cellular myxoma of soft tissue: a clinicopathological study of 38 cases confirming indolent clinical behaviour. *Histopathology*. 2001;39(3):287-297.
56. Nielsen GP, O'Connell JX, Rosenberg AE. Intramuscular myxoma: a clinicopathologic study of 51 cases with emphasis on hypercellular and hypervascular variants. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(10):1222-1227.
57. Meis JM, Enzinger FM. Juxta-articular myxoma: a clinical and pathologic study of 65 cases. *Hum Pathol*. 1992;23(6):639-646.
58. Somford MP, de Vries JS, Dingemans W, et al. Juxta-articular myxoma of the knee. *J Knee Surg*. 2011;24(4):299-301.
59. King DG, Saifuddin A, Preston HV, et al. Magnetic resonance imaging of juxta-articular myxoma. *Skeletal Radiol*. 1995;24(2):145-147.
60. Sciot R, Dal Cin P, Samson I, et al. Clonal chromosomal changes in juxta-articular myxoma. *Virchows Arch*. 1999;434(2):177-180.
61. Okamoto S, Hisaoka M, Meis-Kindblom JM, et al. Juxta-articular myxoma and intramuscular myxoma are two distinct entities: activating Gs alpha mutation at Arg 201 codon does not occur in juxta-articular myxoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2002;440(1):12-15.
62. Carney JA, Headington JT, Su WP. Cutaneous myxomas: a major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol*. 1986;122(7):790-798.
63. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(4):270-283.
64. Allen PW, Dymock RB, MacCormac LB. Superficial angiomyxomas with and without epithelial components: report of 30 tumors in 28 patients. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(7):519-530.
65. Calonje E, Guerin D, McCormick D, Fletcher CD. Superficial angiomyxoma: clinicopathologic analysis of a series of distinctive but poorly recognized cutaneous tumors with tendency for recurrence. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(8):910-917.
66. Clarke LE. Fibrous and fibrohistiocytic neoplasms: an update. *Dermatol Clin*. 2012;30(4):643-656 vi.
67. Fetsch JE, Laskin WB, Miettinen M. Superficial acral fibromyxoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers and toes. *Hum Pathol*. 2001;32(7):704-714.
68. Lee CU, Park SB, Lee JB, et al. Sonographic findings of prescrotal superficial angiomyxoma. *Jpn J Radiol*. 2015;33(4):216-219.
69. Fetsch JE, Laskin WB, Tavassoli FA. Superficial angiomyxoma (cutaneous myxoma): a clinicopathologic study of 17 cases arising in the genital region. *Int J Gynecol Pathol*. 1997;16(4):325-334.
70. Ferreiro JA, Carney JA. Myxomas of the external ear and their significance. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(3):274-280.
71. Stratakis CA. Carney complex: a familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):367-371.
72. Meer S, Beavon I. Intraoral superficial angiomyxoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(5):e20-e23.
73. Veugeliers M, Wilkes D, Burton K, et al. Comparative PRKAR1A genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and prkar1a haploinsufficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(39):14222-14227.
74. Mehregan DR, Thomas L, Thomas JE. Epidermal basaloid proliferation in cutaneous myxomas. *J Cutan Pathol*. 2003;30(8):499-503.
75. Carney JA, Toorkey BC. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast: a heritable disorder with special associations including cardiac and cutaneous myxomas. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(8):713-721.
76. Boyacioglu K, Kalender M, Dönmez AA, et al. Outcomes following embolization in patients with cardiac myxoma. *J Card Surg*. 2017;32(10):621-626.
77. Cohen JN, Joseph NM, North JP, et al. Genomic analysis of pigmented epithelioid melanocytomas reveals recurrent alterations in PRKAR1A, and PRKCA genes. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1333-1346.
78. Korpasarn S, Trachoo O, Panthan B, et al. A Novel PRKAR1A mutation identified in a patient with isolated primary pigmented

- nodular adrenocortical disease. *Case Rep Oncol*. 2017;10(2):769-776.
79. Nagata Y, Inoshita N, Fukuhara N, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas in childhood and young adulthood: clinical features and outcomes. *Pituitary*. 2018;21:1.
 80. Petersson F, Bulimbasic S, Sima R, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor: a clinicopathologic study of 1 malignant and 3 benign tumors using histomorphology, immunohistochemistry, ultrastructure, comparative genomic hybridization, and polymerase chain reaction analysis of the PRKAR1A gene. *Hum Pathol*. 2010;41(4):552-559.
 81. Freire MJ, Nunes P, Sousa LS, Figueiredo A. Organ-sparing surgery for large cell calcifying Sertoli cell tumour in a patient with Carney complex. *BMJ Case Rep*. 2017;14:2017.
 82. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(6):428-436.
 83. Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, et al. Pancreatic ductal and acinar cell neoplasms in Carney complex: a possible new association. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1888-E1895.
 84. Serigano K, Ikeda M, Nukaga T, Watanabe M. Metatarsal periosteal plantar ganglion cyst associated with stress fracture: a case report. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(6):1328-1331.
 85. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med*. 1980;302(23):1283-1292.
 86. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *N Engl J Med*. 1980;302(24):1333-1343.
 87. Maheshwari AV, Muro-Cacho CA, Kransdorf MJ, Temple HT. Soft-tissue amyloidoma of the extremities: a case report and review of literature. *Skeletal Radiol*. 2009;38(3):287-292.
 88. Barešić M, Sreter KB, Brčić L, et al. Solitary pulmonary amyloidoma mimicking lung cancer on ¹⁸F-FDG PET/CT scan in systemic lupus erythematosus patient. *Lupus*. 2015;24(14):1546-1551.
 89. Lu W, Wang Y, Zhang M, et al. Primary localized amyloidoma of the renal pelvis: a case report and literature review. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1095-1100.
 90. Sharma R, George VV. Transanal endoscopic microsurgery: the first attempt in treatment of rectal amyloidoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1324-1328.
 91. Parmar H, Rath T, Castillo M, Gandhi D. Imaging of focal amyloid depositions in the head, neck, and spine: amyloidoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):1165-1170.
 92. Carter JM, Howe BM, Inwards CY. Conditions simulating primary bone neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(3):731-748.
 93. Heß K, Purrucker J, Hegenbart U, et al. Cerebral amyloidoma is characterized by B-cell clonality and a stable clinical course. *Brain Pathol*. 2018;28(2):234-239.
 94. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-LA. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol*. 2007;5(5):752-759 May;31.
 95. Feiner HD. Pathology of dysproteinemia: light chain amyloidosis, non-amyloid immunoglobulin deposition disease, cryoglobulinemia syndromes, and macroglobulinemia of Waldenström. *Hum Pathol*. 1988;19(11):1255-1272.
 96. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014;99(7):1239-1247.
 97. Gouvêa AF, Ribeiro ACP, León JE, et al. Head and neck amyloidosis: clinicopathological features and immunohistochemical analysis of 14 cases. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2012;41(2):178-185.
 98. Coriu D, Badelita S, Talmaci R, et al. Bortezomib in systemic AL amyloidosis: a single center experience. *Amyloid Int J Exp Clin Investig*. 2011;18(suppl 1):143-145.
 99. Okuda J, Ubara Y, Takaichi K, et al. Genital beta2-microglobulin amyloidoma in a long-term dialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):e35-e39.
 100. Laeng RH, Altermatt HJ, Scheithauer BW, Zimmermann DR. Amyloidomas of the nervous system: a monoclonal B-cell disorder with monotypic amyloid light chain lambda amyloid production. *Cancer*. 1998;82(2):362-374.
 101. Krishnan J, Chu WS, Elrod JP, Frizzera G. Tumoral presentation of amyloidosis (amyloidomas) in soft tissues: a report of 14 cases. *Am J Clin Pathol*. 1993;100(2):135-144.
 102. Pambuccian SE, Horyd ID, Cawte T, Huvos AG. Amyloidoma of bone, a plasma cell/plasmacytoid neoplasm: report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(2):179-186.