

# Nízkotučná varianta vřetenobuněčného lipomu: kazuistika

Jan Hrudka<sup>1</sup>, Jan Hojný<sup>2</sup>, Michaela Večeřová<sup>3</sup>, Zuzana Prouzová<sup>1,2</sup>, Radoslav Matěj<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha.

<sup>2</sup>Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha.

<sup>3</sup>Klinika plastické chirurgie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha.

<sup>4</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha.

## SOUHRN

Vřetenobuněčný / pleomorfní lipom je poměrně vzácný mezenchymální nádor vyskytující se nejčastěji v podkožní tukové tkáni šíje a zad u starších mužů řazený mezi adipocytické nádory. Mikroskopicky nacházíme dobře ohraničený tumor sestávající z vřetenitých buněk v myxoidním stromatu s v různém množství zastoupenou adultní tukovou tkání, charakteristická jsou vmezeřená kolagenní vlákna a žírné buňky ve stromatu. Imunohistochemicky je pravidlem pozitivita CD34. Nádor je řazen do rodiny lézí s delecí chromozomu 13 a/nebo 16 se ztrátou tumor supresorového genu *RB1*. Součástí této jednotky je i několik histologických variant včetně raritní "fat-poor" neboli "nízkotučné", kde jsou tukové buňky v minimálním množství nebo úplně chybí. V této práci referujeme případ staršího muže s objemným tumorem šíje, který byl na základě histologického vyšetření, pozitivitu CD34 a výpadku exprese *Rb1* diagnostikován jako vřetenobuněčný lipom se znaky myxoidní a "fat-poor" varianty. Diagnózu podpořil následný molekulární průkaz delecce *RB1*. Článek diskutuje poměrně širokou problematiku diferenciální diagnostiky vřetenobuněčných myxoidních CD34+ mezenchymálních tumorů.

**Klíčová slova:** vřetenobuněčný – pleomorfní – lipom – myxoidní – nízkotučná varianta

## Fat-poor spindle cell lipoma: a case report

### SUMMARY

Spindle cell / pleomorphic lipoma is a relatively rare mesenchymal adipocytic tumor occurring typically in subcutaneous fat tissue in the posterior neck region in middle aged and elderly male. Microscopically, the tumor is usually well-circumscribed consisting of spindle shaped cells with myxoid stroma and variable amount of adult fat tissue. Entrapped collagen fibers and mast cells are constant finding. The lesion is characterized by positive CD34 immunohistochemistry. The tumor belongs to a family with chromosomes 13 and/or 16 deletion and loss of tumor suppressor gene *RB1*. Several histological variants including "fat-poor" spindle cell lipoma with minimal or absent fat cells may rarely occur. In this article we report a case of elderly man with a voluminous posterior neck tumor diagnosed as a fat-poor spindle cell lipoma based on histological examination, CD34-positivity and loss of *Rb1* expression shown by immunohistochemistry. The diagnosis was confirmed by a molecular proof of *RB1* deletion. The paper discusses a wide differential diagnosis of spindle cell myxoid CD34+ mesenchymal tumors.

**Keywords:** spindle cell – pleomorphic – lipoma – myxoid – fat poor

*Cesk Patol 2023; 59(4): 190–196*

Vřetenobuněčný lipom a pleomorfní lipom představují morfologické spektrum jediné dobře definované jednotky. Jedná se o benigní mezenchymální nádor měkkých tkání, který současná WHO klasifikace řadí mezi adipocytické nádory (1, 2). Vyskytují se obvykle na šíji, na zádech či v oblasti ramenou jako nebolestivá, dobře ohraničená a pohyblivá masa v podkoží; s naprostou převahou výskytu u mužů středního a staršího věku (3, 4). Přibližně 10 % případů se vyskytuje u žen, ve srovnání s muži v mladším věku a v netypických lokalizacích (5). Ve srovnání s obvyklými lipomy bez přívlastků je vřetenobuněčný/pleomorfní lipom poměrně vzácný v poměru cca 1:60 a představuje přibližně 1,5% všech adipocytárních tumorů (6). K diagnóze vede mikroskopické vyšetření, kdy nacházíme variabilní množství zralých tukových buněk, vřetenité buňky a kolagen-

ní vlákna. Charakteristická je imunohistochemická pozitivita CD34 a parciální nebo úplná delecce chromozomu 13 a/nebo 16 se zlomem v lokusu 13q14 (7-10), kde sídlí tumor-supresorový gen *RB1* (7). Při běžné morfologii vřetenobuněčného/pleomorfního lipomu diagnóza obvykle nečiní obtíže, součástí jednotky je však několik variant; jednou z nich je "fat-poor" varianta s malým množstvím či úplně bez přítomnosti adipocytů (2). Jelikož jsme v českém písemnictví nenalezli adekvátní termín a jedná se patrně o první případ popsany v češtině, používáme v této práci překladu nízkotučná varianta. Článek popisuje případ staršího muže s objemným "nízkotučným" vřetenobuněčným lipomem na šíji.

## POPIS PŘÍPADU

84-letý muž přichází do ambulance plastické chirurgie pro mnoho let trvající pomalu rostoucí objemný tumor šíje velikosti 14x12cm, situovaný mírně vpravo od střední čáry, prominující 8cm nad kožní povrch, s výraznou cévní kresbou na jinak intaktním kožním krytu (obr. 1). Útvar byl volně pohyblivý proti spodině, méně proti kožnímu krytu. Ultrasonografické vyšetření svědčilo pro umístění léze v podkoží. Za hospitalizace byla

### ✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Hrudka, Ph.D.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 1150/50, Praha 10, PSČ 100 34

tel: +420 267 16 2500

fax: +420 267 16 3002

e-mail: jan.hrudka@lf3.cuni.cz

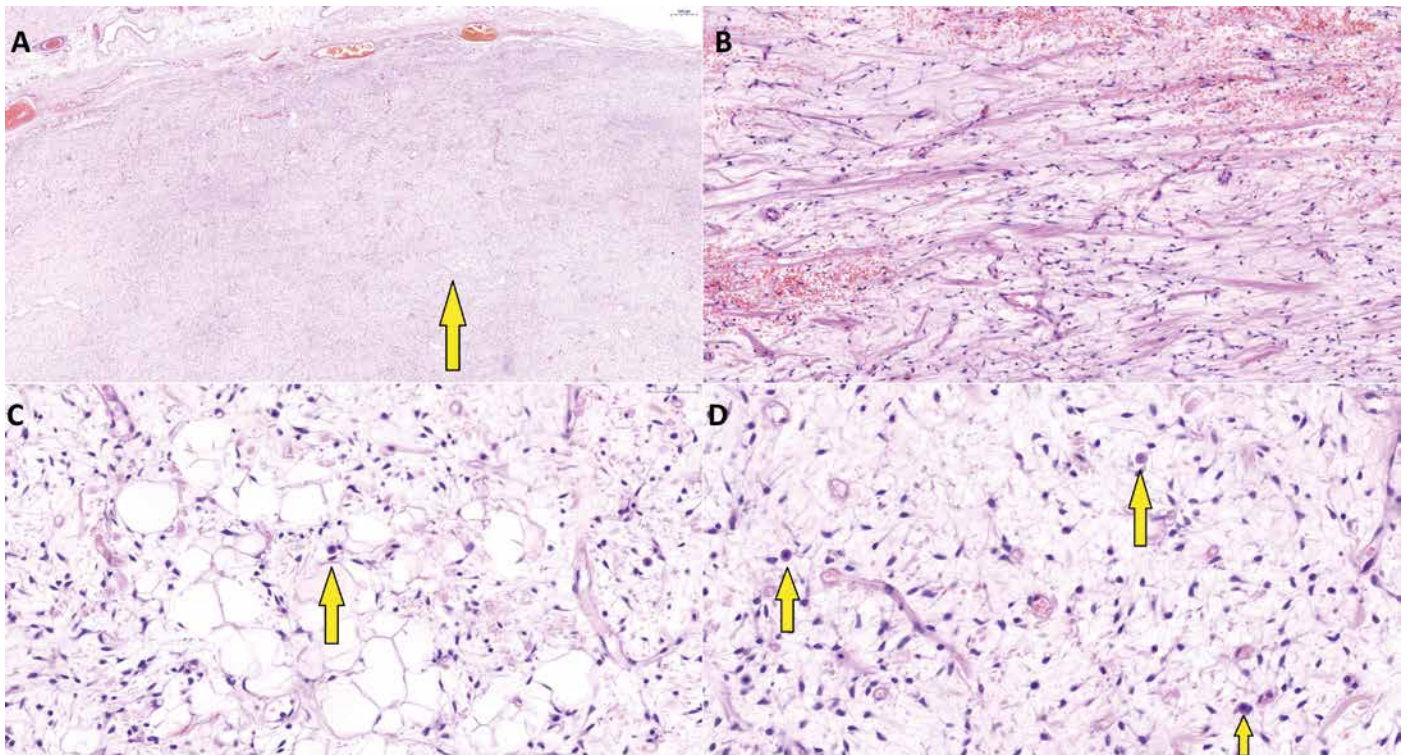
v celkové anestezii provedena extirpace tumoru, dle klinického popisu kompletní. Dále byla provedena extirpace lymfatické uzliny pod nádorem. Pooperační průběh a hojení rány byly bez komplikací. K histopatologickému vyšetření byl postoupen ovoidní útvar po fixaci formolem velikosti 93x80x60mm, s člunkem kůže 108x28mm, na řezu zastížen žlutý hnědý rosolovitý solidní ostře ohraničený tumor zaujímající většinu objemu excize. Mikroskopicky jsme ve vyšetřovaných vzorcích pozorovali poměrně homogenní vřetenobuněčný tumor sestávající ze štíhlých bazofilních vřetenitých buněk a buněk s tenkými cytoplazmatickými výběžky. Buňky byly blandní bez cytonukleárních atypií. Bylo zastíženo výrazně myxoidní stroma (obr. 2a) se vmezeřenými kolagenními vlákny (obr. 2b), s disperzně rozptýlenými mastocyty (obr. 3cd). Tumor byl vaskularizován tenkostěnnými krevními cévami. Adipocyty byly zastíženy jen v jediném drobném okrsku (obr. 2ac) při vyšetření v rozsahu blok na centimetr průměru léze, ve většině rozsahu nádoru tuk chyběl. Hypercelulární úseky, nekróza ani výraznější mitotická aktivita nalezeny nebyly. Nádor byl oddělen od resekcčního okraje vazivovým pouzdrém a do okraje nedosahoval. Samostatně dodaná mízní uzlina byla strukturně typická bez nádoru.

Imunohistochemické preparáty z nádorové tkáně byly zhotoveny v barvicím automatu Ventana BenchMark ULTRA autostainer (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona). Vřetenité nádorové buňky vykazovaly difúzní silnou reakci ve vyšetření exprese CD34 (Roche, QBEnd/10, ready to use, obr.3). Hladkosvalový aktin (ZetaCorp, 1A4, 1:1000) byl pozitivní jen ve stěně cév, vřetenité buňky byly negativní. Vyšetření exprese desminu (BioSB, D33, 1:100), S100 proteinu (DAKO, polyclonal, 1:6000), STAT6 (CellMarque, ep325, 1:200), cytokeratinový koktejl (BioSB, AE1/3, 1:500) a MUC4 (BioSB, 8G7, 1:100) byla negativní. Proliferační aktivita Ki-67 (ZeraCorp, Mib1, 1:200) byla pozitivní v méně než 5% nádorových buněk (obr.3). Na základě



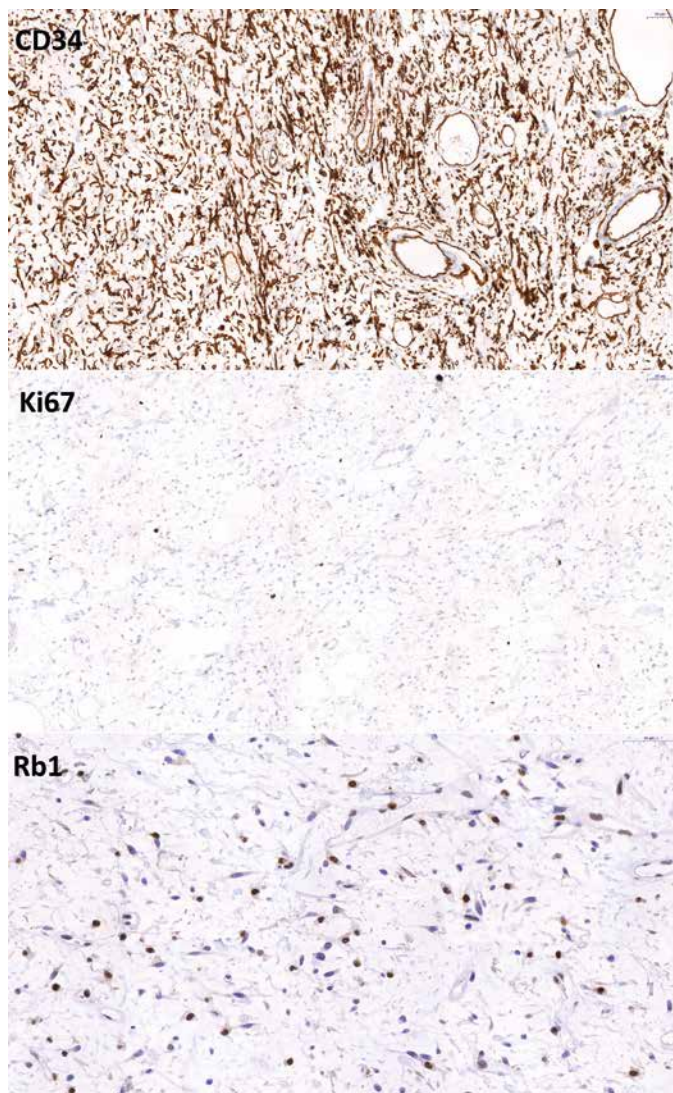
**Obr. 1.** Objemný kulovitý podkožní tumor šije prominující nad kožní povrch, s výraznou cévní kresbou na jinak intaktním kožním krytu.

popsaného nálezu bylo při suspekci na vřetenobuněčný lipom provedeno imunohistochemické vyšetření na RB1 protein (BioSB, klon 1F8, 1:25), kdy byla patrná negativita vřetenitých buněk při pozitivitě lymfoidních elementů, mastocytů a endotelu (obr. 3).



**Obr. 2.** Scan histologického preparátu s nízkotučnou variantou vřetenobuněčného lipomu, barveno hemotoxylinem-eosinem. **A** - ohraničený vřetenobuněčný tumor s myxoidním stromatem, tuková tkáň zastížena jen zcela ojediněle (šipka), 2,0x. **B** - vmezeřená kolagenní vlákna, 20x. **C** - ojedinělá skupinka adipocytů, uprostřed žírná buňka označená šipkou, 38,3x. **D** - vřetenité buňky, kolagenní vlákna a mastocyty označené šipkami, 46,4x.

Při typické lokalizaci, věku a pohlaví pacienta, morfologickém nálezu, imunohistochemické pozitivitě CD34 a ztrátě exprese RB1 bylo stanovena diagnóza vřetenobuněčného lipomu se znaky myxoidní a "fat-poor" varianty.

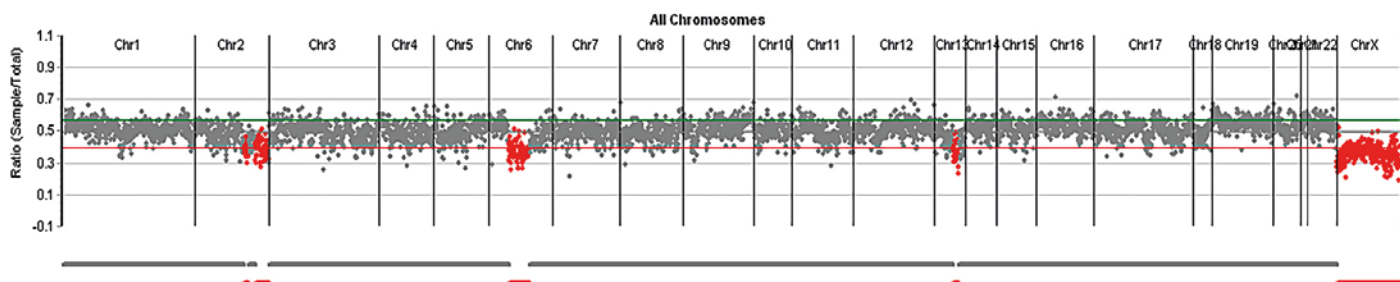


**Obr. 3.** Scan imunohistochemických preparátů. Léze vykazuje difúzní silnou cytoplasmatickou pozitivitu CD34 (20x). Proliferační aktivita (Ki67) je pozitivní převážně v lymfocytech, vřetenité buňky jsou převážně negativní (20x). Je patrná negativita Rb1 v neoplastických vřetenitých buňkách při pozitivní vnitřní kontrole v lymfocytech a endotelích (40x).

Následně bylo dodatečně provedeno molekulárně genetické vyšetření DNA metodou sekvenování nové generace (Next-generation sequencing - NGS). Z označené oblasti řezů FFPE bločku (70 % nádorových buněk) byla izolována celková DNA pomocí Quick-DNA/RNA FFPE Miniprep Kit (Zymo Research). DNA byla spektrofotometricky a fluorometricky kvantifikována a 300 ng bylo použito jako vstup do přípravy NGS knihovny. NGS knihovna byla syntetizována pomocí kitu KAPA HyperPlus dle KAPA HyperCap Workflow v3.0 (Roche) za využití hybridizačních sond vlastního designu pro obohacení cílové sekvence (KAPA HyperChoice; Roche). Sonden pokrývají oblast genomu o celkové velikosti 1163 kbp a velikosti kódující sekvence 951 kbp včetně celé kódující sekvence genu RB1 s přilehlými intronovými oblastmi (+/- 20 bp). Vzorek byl sekvenován na přístroji NextSeq (Illumina) za využití NextSeq 500/550 High Output Kit v2.5 (300 Cycles; Illumina). Demultiplexovaná hrubá sekvenáčnická data byla dále zpracována pomocí NextGENe v2.4.2 software (Softgenetics) včetně analýzy počtu kopií na úrovni DNA (Copy Number Variation - CNV). Statistické vyhodnocení výsledků CNV analýzy prokázalo pravděpodobně heterozygotní delecii exonů 2 - 24 genu RB1 (celkem 27 exonů; NM\_000321.2, obr4). V genu RB1 dále nebyla nalezena žádná pravděpodobně patogenní či patogenní varianta nebo varianta nejasného významu (varianty třídy 3-5). Metylační stav promotoru RB1 nebyl vyšetřen

## DISKUZE

"Klasický" vřetenobuněčný lipom je obvykle dobře ohraničený a vazivově opouzdřený, mikroskopicky nacházíme triádu znaků: adultní adipocyty, blandní vřetenité buňky a eosinofilní silná kolagení vlákna, která jsou zavzata ve fibromyxoidním stromatu (2). Pravidelně jsou přítomny žírné buňky. Množství tukových buněk je variabilní, stejně jako přítomnost lipoblastů, které jsou popisovány až v 50 % případů (11). Vřetenité buňky jsou rozmístěné nahodile nebo v krátkých svazcích (school-of-fish pattern). Mitózy nacházíme zřídka, nekrózy chybí. V pleomorfním lipomu jsou fokálně přítomny obrovské vícejaderné buňky s věnčitě uspořádanými jádry, tzv. "florete-cells". Charakteristická je pozitivita vřetenitých (u pleomorfního lipomu též obrovských) buněk v imunohistochemii CD34 (12,13,14) a ztráta exprese proteinu Rb1 na úrovni imunohistochemické, spřažená s alteracemi chromozomů 13q a 16q cytogeneticky (15). Vřetenobuněčný/pleomorfní lipom má několik morfologických subvariant: myxoidní, (pseudo)angiomatózní, plexiformní, s fokální chrupavčitou nebo kostní metaplazií, s extramedulární krvetvorbou a "fat-poor" neboli nízkotučnou (2, 16, 17). Náš případ pak vykazuje atributy myxoidní i nízkotučné varianty; v literatu-



**Obr. 4.** Graf výsledků CNV analýzy vyšetřovaných oblastí. Jednotlivé body schematicky znázorňují exony vyšetřených genů napříč genomem. Vertikální osa odpovídá množství čtení vyšetřovaného vzorku v jednotlivých oblastech normalizovaných na referenční vzorky; osa v hodnotě 0.5 znázorňuje normální stav (2 alely); červená horizontální linka znázorňuje teoretickou hranici pro ztrátu (delecii); zelená horizontální linka zobrazuje teoretickou hranici pro zisk (duplikaci); hranice pro ztrátu či zisk jsou stanoveny pro vzorek obsahující 70 % nádorové tkáň. Červené body značí vyšetřované oblasti se statisticky vyhodnocenou ztrátou (delecí). Červené body lokalizované v chromozomu 13 odpovídají exonům 2-24 genu RB1. Graf byl vygenerován v software NextGENe v2.4.2 (Softgenetics)

ře najdeme tuto lézi i pod názvem dendritický fibromyxolipom (18-21); vzhledem k příslušnosti k dobře definované jednotce preferujeme označení nízkotučná varianta vřetenobuněčného lipomu. Jedná se afekci benigní a velice vzácnou, při relativně častém výskytu vřetenobuněčného lipomu by měl mít patolog na paměti i tuto neobvyklou variantu. Do diferenciální diagnos-

tiky cytologicky bladních vřetenobuněčných CD34-positivních mezenchymálních nádorů vstupuje řada benigních i maligních jednotek, shrnuto v tabulce 1. V rozsahu tohoto článku uvádíme pouze ty znaky, které poslouží k odlišení nízkotučné varianty vřetenobuněčného lipomu od jeho diferenciálně diagnostických alternativ.

**Tabulka 1.** Vřetenobuněčný/pleomorfní lipom, nízkotučná varianta, difereciální diagnostika vřetenobuněčných nádorů s myxoidním stromatem.

Jednotka	Biologická povaha	Lokalizace	Věk, pohlaví	Morfologie	Imunoprofil	Genetika
Vřetenobuněčný/pleomorfní lipom	benigní	šije, záda, ramena	muži 45-60 let	Vmezeřený kolagen, mastocyty, variabilně adipocyty	CD34+, S100-, desmin-, MUC4-, Rb1-, SMA-, STAT6-	alterace 13q a 16q, delece <i>RB1</i>
Low grade fibromyxoidní sarkom	maligní	končetiny proximálně, trup, subfasciálně	mladí dospělí	alternace buněčných a hypocelulárních partií, kolagenní rozety	MUC4+, EMA+, CD34-/+ , SMA-	fúze <i>FUS::CREB3L2</i> nebo <i>EWSR1::CREB3L1</i>
Myxofibrosarkom	maligní	končetiny, pletence	starší, více u mužů	multinodulární, vazivová septa, infiltrativní okraje, mohou být epiteloidní buňky atypie, mitózy, nekrózy	CD34+/-, SMA+/-, S100-, desmin-	zisk 5p s amplifikací <i>TRIO</i> , <i>RICTOR</i> , <i>SKP2</i> , <i>AMACR</i>
Obrovskobuněčný fibroblastom	lokálně agresivní	trup, třísla, axila	děti, adolescenti	pseudovaskulární / angiektoidní prostory, obrovské vícejaderné buňky	CD34+, CD99+/-, SMA-/+ , S100-, CD31-, desmin-	fúze <i>COL1A1::PDGFB</i>
Solitární fibrózní tumor	variabilní	kdekoliv	obě pohlaví maximum 40-70 let	parožnaté větvené hyalinizované cévy, u maligních atypie nekrózy	STAT6+, CD34+, S100-, desmin-	fúze <i>NAB2::STAT6</i>
Pleomorfní liposarkom	maligní	končetiny, stěna trupu, retroperitoneum, semenný provazec	starší s maximem v sedmé dekádě	infiltrativní okraje, atypie, mitózy, nekrózy, lipoblasty	CD34+, S100+ v lipoblastech, SMA+/-, desmin -/+ , MDM2-, CDK4-	často mutace <i>TP53</i> , <i>NF1</i> , variabilně delece <i>RB1</i>
Myofibroblastom	benigní	třísla, vulva, perineum, šourek	maximum v páté a šesté dekádě, více mužů	variabilní množství tukové tkáně, Verocay-like úseky	CD34+, desmin+, Rb1-, CD10+, ER+, PR+, S100-	Delece 13q14 s delecí <i>RB1</i>
Buněčný angiofibrom	benigní	třísla, vulva, perineum, šourek	vrchol incidence v páté dekádě u žen a v sedmé u mužů	podobná jako vřetenobuněčný lipom, ale mohou být atypie, tromby	CD34+/-, ER+, PR+, SMA-/+ , desmin -/+ , S100-	Ztráta 13q a/ nebo 16q s delecí <i>RB1</i>
Akrální fibromyxom	benigní	subunguální a periunguální oblast prstů	okolo 50 let častěji muži	lobulovaný, infiltrativní růst, mohou být obrovské buňky	CD34+, CD10+, MUC4-, S100-	delece <i>RB1</i>
Neurofibrom	benigní	periferní nervy, kůže	sporadické případy bez predilekce	vlnitá (wavy) jádra, vlnitý kolagen (shredded carrots), pseudomeissneriánská tělíska	S100+, SOX10+, CD34+/-, desmin-, SMA-	inaktivace <i>NF1</i>
Angiomyofibroblastom	benigní	vulva, pochva, šourek, paratestikulární měkké tkáně	ženy v reprodukčním věku	výrazné cévy, buňky nakupeny kolem cév	desmin +/-, SMA+/-, ER+, PR+, CD34+/-	-
Angiofibrom měkkých tkání	benigní	končetiny, častěji dolní u kolen	dospělí středního věku, mírně častěji ženy	uniformní, výrazná vaskulární síť	NCOA2+, CD34+/-, EMA+/-, SMA+/-, desmin+/-	přestavba <i>NCOA2</i> nebo fúze <i>AHRR::NCOA2</i>
Fibrom nuchálního typu	benigní	šije	muži středního věku, 50% má diabetes	hypocelulární léze se zavzatou tukvou tkání a nervy	CD34+, beta catenin-, SMA-, desmin-, S100-	-
Superficiální kožní CD34+ fibroblastický tumor	nízce maligní / hraniční	dolní končetiny, stehna, hýždě	střední věk mírná převaha mužů	epiteloidní eosinofilní buňky s granulární cytoplazmou, jaderné pseudoinkluze	CD34+, cytokeratiny +/-, SynCAM3/ CADM3+, PRDM10+, desmin-, SMA-	přestavba <i>PRDM10</i>

Low grade fibromyxoidní sarkom obsahuje blandní vřetenité buňky a myxoidní stroma a snadno může mimikovat benigní léze. Histologicky je charakterizován nízkou celularitou a střídáním úseků s denzním vazivem a řídkých myxoidních partií, obvyklé je vírovité uspořádání vřetenitých buněk, viz starší název vřetenobuněčný tumor s obrovskými hyalinními rozetami (22). Mitózy a cytonukleární atypie mohou chybět (23). CD34 pozitivita je však v low-grade fibromyxoidním sarkomu zřídka (24). Vysoce specifickým a senzitivním markerem, jehož pomocí jsme vyloučili tuto alternativu i my, je imunohistochemie MUC4 (25, 26). V případě nejistoty poslouží molekulárně-genetické vyšetření, přičemž u 90 % low-grade fibromyxoidních sarkomů lze prokázat fúzi *FUS::CREB3L2* (27) a u 10 % případů fúzi *EW-SR1::CREB3L1* (28).

Dokonalým mimikrem nízkotučného vřetenobuněčného lipomu může být myxofibrosarkom, zejména pak v malé biopsii. Myxofibrosarkom může obsahovat blandní vřetenobuněčné úseky, variabilní množství tukové tkáně, myxoidní stroma, vmezeřená silná kolagenní vlákna a mastocyty a bývá CD34 pozitivní (29). Na rozdíl od vřetenobuněčného lipomu však najdeme v myxofibrosarkomu dlouhé a vinuté (kurvilineární) cévy s perivaskulární kondenzací vřetenitých buněk s hyperchromními jádry; v resekcích pak často chybí vazivové opouzdření a v hlubších partiích lze zastihnout infiltrativní růst (29). Myxofibrosarkom se také vyskytuje preferenčně na končetinách. Definitivní rozhodnutí může přinést až průkaz delece 13q a 16q.

Do diferenciální diagnostiky je třeba zahrnout obrovskobuněčný fibroblastom, což je vzácný lokálně agresivní tumor dermis a podkoží považovaný za juvenilní variantu dermatofibrosarcoma protuberans (30). Jak název napovídá, narozdíl od vřetenobuněčného lipomu se vyskytuje hlavně u dětí a adolescentů. Společné oběma jednotkám je však myxoidní stroma, blandní vřetenobuněčné úseky a silná difúzní pozitivita CD34, v pleomorfním lipomu i obrovskobuněčném fibroblastomu nacházíme obrovské "floret-cells". Obrovskobuněčný fibroblastom jako níže maligní tumor roste infiltrativně do podkoží, což může napodobovat příměs tukové tkáně. V obrovskobuněčném fibroblastomu pravidelně nacházíme pseudovaskulární/angiektoidní CD34+ prostory (31), které u vřetenobuněčného/pleomorfního lipomu chybí. Definitivní diagnózu potvrdí průkaz fúzního genu *COL1A1::PDGFB* (32).

Další potenciálně maligní CD34+ vřetenobuněčnou lézí s myxoidním stromatem je solitární fibrózní tumor (SFT) dříve nazývaný hemangiopericytom, který má navíc lipomatózní variantu s variabilní příměsí adipocytů. SFT se vyskytuje nejčastěji na pleuru, může však být situován prakticky kdekoli, u extrapleurálních SFT s predilekcí na končetinách. Histologicky nacházíme výrazné tenkostěnné větvené (parožnaté) cévy. U podobných lézí je na místě provedení imunohistochemie STAT6, která je pro SFT specifická (33,34,35). Expresí STAT6 je v SFT dána jeho patognomonickou fúzí genů *NAB2::STAT6* (36,37), kterou lze v případě nejasností prokázat, protože pozitivita STAT6 na imunohistochemické úrovni může u dediferencovaných nádorů být jen fokální či zcela chybět (38).

Myofibroblastom je nepříliš častý benigní tumor vyskytující se v prsu starších mužů, analogické léze se mohou vyskytnout i jinde na těle s predilekcí v tříslích a na perineu (39). Myofibroblastom se liší kromě lokalizace také pozitivitou desminu. Obdobně jako vřetenobuněčný/pleomorfní lipom je myofibroblastom dobře ohraničený, obsahuje vřetenité buňky s výběžky v krátkých svazcích, myxoidní či hyalinizované stroma a variabilní příměs tukové tkáně a vykazuje difúzní silnou CD34 pozitivitu. V obou jednotkách se vyskytuje delece 13q14 zahrnující gen *RB1* (40) a jsou tedy některými autory považovány za variace v rámci kontinua jedné skupiny 13q/*RB1* deletovaných nádorů

(41). Do stejné rodiny nádorů patří i celulární angiofibrom, což je benigní nádor vyskytující se v superficiálních měkkých tkáních vulvy a šourku (42). Rovněž morfologie a imunohistochemický profil jsou obdobné: celulární angiofibrom je dobře ohraničený, obsahuje CD34-pozitivní vřetenité buňky v edematózním stromatu (fokálně mohou být mírné jaderné atypie), eosinofilní vlákna kolagenu a mastocyty, chybí však tuková tkáň, obdobně jako v nízkotučné variantě vřetenobuněčného lipomu. Další lézí z této skupiny je vzácný akrální fibromyxom (43,44), který postihuje nehtovou stranu prstů na ruce i na nohou. S ostatními jednotkami z této rodiny sdílí myxoidní stroma, vřetenité či stelátní buňky vzhledu fibroblastů, pozitivitu CD34 a popsany genetický profil.

Popsaná delece *RB1* genu se může kromě popsané řady benigních tumorů nacházet také v pleomorfním liposarkomu (45). Pleomorfní liposarkom se však vyskytuje nejčastěji na končetinách (46), roste infiltrativně a histologicky nacházíme nápadně hypercelulární nádor s omezenými úseky myxoidního stromatu, nacházíme vřetenité i epiteloidní buňky s nápadnými atypiami, pleomorfní lipoblasty a obrovské vícejaderné nádorové buňky, přítomná je vysoká mitotická aktivita a nekrózy. Expresí CD34 často chybí, naopak nacházíme pozitivitu S100 v lipoblastech.

Pro úplnost ještě uvedme několik benigních CD34+ vřetenobuněčných lézí, které přicházejí v úvahu v diferenciální diagnóze nízkotučné varianty vřetenobuněčného lipomu.

Blandní vřetenité buňky, myxoidní stroma, absenci adipocytů, vmezeřený kolagen, mastocyty a CD34 pozitivitu pravidelně nacházíme v neurofibromu (47), který lze však snadno odlišit od vřetenobuněčného lipomu pomocí imunohistochemie S100 nebo SOX10, který by měla být součástí rutinního panelu na měkkotkáňové tumory.

Angiomyofibroblastom je myofibroblastický dobře ohraničený tumor vyskytující se na vulvě, šourku, perineu a v paratestikulárních měkkých tkáních. Mikroskopicky nacházíme kulaté a vřetenité blandní buňky v edematózním stromatu a někdy hyalinizovaném stromatu, buňky jsou typicky nahloučené okolo tenkostěnných dilatovaných cév. Asi v 10% případů nacházíme lipomatózní komponentu ve variabilním množství (48). Expresí CD34 je obvykle variabilní a může chybět, charakteristická je narozdíl od vřetenobuněčného lipomu pozitivita desminu, estrogenového a progesteronového receptoru (49). U angiomyofibroblastomů/superficiálních myofibroblastomů ženského genitálu jsou také nově popisované fúze *MTG1::CYP2E1* (50,51).

Angiofibrom měkkých tkání se vyskytuje zejména na dolních končetinách typicky v blízkosti kolene, může se však vyskytovat téměř kdekoli u osob středního a vyššího věku bez predilekce pohlaví. V mikroskopu nacházíme dobře ohraničenou lézi s uniformní blandní vřetenobuněčnou populací s různým množstvím myxoidního či kolagenního stromatu, narozdíl od vřetenobuněčného lipomu nás zaujmou nespočetné drobné rovnoměrně distribuované cévy. Expresí CD34 je přítomna jen u asi 15% případů (52), v případě pochybnosti se lze pokusit o průkaz translokace t(5;8)(p15;q13) s chimérickým genem *AHRR::NCOA2* (53).

Fibrom nuchálního typu zmiňujeme zejména pro jeho lokalizaci na šíji u mužů středního věku a konstantní CD34 pozitivitu. Mikroskopicky nacházíme neostře ohraničenou hypocelulární lézi s denzním kolagenem a vmezeřenou tukovou tkání, nenápadné cévy a zavzaté periferní nervy (54). Vzhledem k tomu, že byl popsán i extranuchálně (55), nazývá se tato jednotka fibrom nuchálního typu. Rekurentní genetická abnormalita u něj popsána nebyla, u benigní léze však zásadní dopad pro pacienta při záměně za vřetenobuněčný lipom nehrozí.

Výčet diferenciálně diagnostických možností uzavřeme nově popsanou jednotkou, kterou je superficiální kožní CD34+ fibroblastický tumor (56). Tyto nádory se vyskytují v podkoží

stehen, paží, ramen či hýždí a dosahují velikosti do několika centimetrů s mírnou predilekcí u mužů středního věku. Jedná se o nádor velmi vzácný. Histologicky bývá tumor dobře ohraničený, místy může být růst částečně infiltrativní. Nádor sestává z denzních svazků a plachet vřetenitých buněk s obšírnější eosinofilní „sklovitou“ cytoplazmou, nápadnými jadernými atypiiemi a fokálně s mitotickou aktivitou. Léze je vždy velmi silně CD34+ a velmi často vykazuje částečnou pozitivitu na cytokeratiny (57). V několika případech byly popsány přestavby genu *PRDM10*. Jako velmi užitečná se též jeví imunohistochemie s protilátkou SynCAM3/CADM3, která je čím dál častěji v diagnostice používána (58-60). Jedná se o nádory hraniční biologické povahy / nízce maligní (61), odlišeni od vřetenobuněčného lipomu tedy má význam.

Jak vidno, diferenciální diagnostika vřetenobuněčného lipomu, obzvlášť jeho nízkotučné varianty, je poměrně široká a za-

hrnuje benigní, maligní i biologicky nejisté léze. Ke správné diagnóze je třeba pečlivé korelace klinických dat, histologického obrazu, imunohistochemie a případně molekulárně-genetického vyšetření. Pro praxi doporučujeme použití základního imunohistochemického panelu (CD34, S100 protein, hladkosvalový aktin, desmin) u nádorů měkkých tkání.

## FINANCOVÁNÍ

Práce byla podpořena výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Laboratory Diagnostics.

## PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

## LITERATURA

- Povýšil C, Kodet R.** Klasifikace nádorů. In: **Povýšil C, Šteiner I.** (Eds.) *Obecná patologie*. Galén, Praha, 2011: 203.
- Billings SD, Ud Din N.** Spindle cell lipoma and pleomorphic lipoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft tissue and bone tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> ed.; vol. 3), 29-30.
- Enzinger FM, Harvey DA.** Spindle cell lipoma. *Cancer* 1975; 36(5): 1852-1859.
- Shmookler BM, Enzinger FM.** Pleomorphic lipoma: a benign tumor simulating liposarcoma. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer* 1981; 47(1): 126-133.
- Ko JS, Daniels B, Emanuel PO, et al.** Spindle Cell Lipomas in Women: A Report of 53 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(9): 1267-1274.
- Fletcher CD, Martin-Bates E.** Spindle cell lipoma: a clinicopathological study with some original observations. *Histopathology* 1987; 11(8): 803-817.
- Fletcher CD, Akerman M, Dal Cin P, et al.** Correlation between clinicopathological features and karyotype in lipomatous tumors. A report of 178 cases from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) Collaborative Study Group. *Am J Pathol* 1996; 148(2): 623-630.
- Dal Cin P, Sciort R, Polito P, et al.** Lesions of 13q may occur independently of deletion of 16q in spindle cell/pleomorphic lipomas. *Histopathology* 1997; 31(3): 222-225.
- Dahlén A, Debiec-Rychter M, Pedoutour F, et al.** Clustering of deletions on chromosome 13 in benign and low-malignant lipomatous tumors. *Int J Cancer* 2003; 103(5): 616-623.
- Panagopoulos I, Gorunova L, Lund-Iversen M, et al.** Cytogenetics of Spindle Cell/Pleomorphic Lipomas: Karyotyping and FISH Analysis of 31 Tumors. *Cancer Genomics Proteomics* 2018; 15(3): 193-200.
- Michal M, Kazakov DV, Hadravský L, et al.** Lipoblasts in spindle cell and pleomorphic lipomas: a close scrutiny. *Hum Pathol* 2017; 65: 140-146.
- Suster S, Fisher C.** Immunoreactivity for the human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in lipomatous tumors. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(2): 195-200.
- Templeton SF, Solomon AR Jr.** Spindle cell lipoma is strongly CD34 positive. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1996; 23(6): 546-550.
- Tang LH, Lao QY, Yu L, Wang J.** Spindle cell lipoma and pleomorphic lipoma: a clinicopathologic analysis of 65 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2018; 47(4): 263-268.
- Chen BJ, Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, Hornick JL.** Loss of retinoblastoma protein expression in spindle cell/pleomorphic lipomas and cytogenetically related tumors: an immunohistochemical study with diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(8): 1119-1128.
- Billings SD, Folpe AL.** Diagnostically challenging spindle cell lipomas: a report of 34 „low-fat“ and „fat-free“ variants. *Am J Dermatopathol* 2007; 29(5): 437-442.
- Sachdeva MP, Goldblum JR, Rubin BP, Billings SD.** Low-fat and fat-free pleomorphic lipomas: a diagnostic challenge. *Am J Dermatopathol* 2009; 31(5): 423-426.
- Karim RZ, McCarthy SW, Palmer AA, Bonar SF, Scolyer RA.** Intramuscular dendritic fibromyxolipoma: myxoid variant of spindle cell lipoma? *Pathol Int* 2003; 53(4): 252-258.
- Wong YP, Chia WK, Low SF, Mohamed-Hafiah NH, Sharifah NA.** Dendritic fibromyxolipoma: a variant of spindle cell lipoma with extensive myxoid change, with cytogenetic evidence. *Pathol Int* 2014; 64(7): 346-351.
- Liu S, Wang X, Lei B, et al.** Dendritic fibromyxolipoma in the latissimus dorsi: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(7): 8650-8654.
- Liu H, Hei S, Wang J, Zhang Q, Yu X, Chen H.** Dendritic fibromyxolipoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 2021; 14(1): 7.
- Lane KL, Shannon RJ, Weiss SW.** Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a distinctive tumor closely resembling low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(12): 1481-1488.
- Hušek K, Janíček P, Jelínek O.** Nízce maligní fibromyxoidní sarkom. *Cesk Patol* 1998; 34(4): 139-41.
- Cowan ML, Thompson LD, Leon ME, Bishop JA.** Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma of the Head and Neck: A Clinicopathologic Series and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2016; 10(2): 161-166.
- Doyle LA, Möller E, Dal Cin P, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL.** MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5): 733-741.
- Gjorgova Gjeorgjievski S, Fritchie K, Thangaiyah JJ, Folpe AL, Din NU.** Head and Neck Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: A Clinicopathologic Study of 15 Cases. *Head Neck Pathol* 2022; 16(2): 434-443.
- Panagopoulos I, Storlazzi CT, Fletcher CD, et al.** The chimeric FUS/CREB3L2 gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40(3): 218-228.
- Lau PP, Lui PC, Lau GT, Yau DT, Cheung ET, Chan JK.** EWSR1-CREB3L1 gene fusion: a novel alternative molecular aberration of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(5): 734-738.
- Smith SC, Poznanski AA, Fullen DR, et al.** CD34-positive superficial myxofibrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013; 40(7): 639-645.
- Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SM.** Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 1989; 64(10): 2154-2161.
- Hrudka J, Hojný J, Leamerová E, Matěj R.** Obrovkobuněčný fibroblastom: kazuistika. *Cesk Patol* 2022; 58(3): 161-165.
- Simon MP, Pedoutour F, Sirvent N, et al.** Deregulation of the platelet derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet* 1997; 15(1): 95-98.
- Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL.** Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 2014; 27(3): 390-395.
- Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al.** STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(4): 552-559.

35. **Ouladan S, Trautmann M, Orouji E, et al.** Differential diagnosis of solitary fibrous tumors: A study of 454 soft tissue tumors indicating the diagnostic value of nuclear STAT6 relocation and ALDH1 expression combined with in situ proximity ligation assay. *Int J Oncol* 2015; 46(6): 2595-2605.
36. **Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, et al.** Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet* 2013; 45(2): 131-132.
37. **Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al.** Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 2013; 45(2): 180-185.
38. **Dagrada GP, Spagnuolo RD, Mauro V, et al.** Solitary fibrous tumors: loss of chimeric protein expression and genomic instability mark dedifferentiation. *Mod Pathol* 2015; 28(8): 1074-1083.
39. **McMenamin ME, Fletcher CD.** Mammary-type myofibroblastoma of soft tissue: a tumor closely related to spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(8): 1022-1029.
40. **Magro G, Righi A, Casorzo L, et al.** Mammary and vaginal myofibroblastomas are genetically related lesions: fluorescence in situ hybridization analysis shows deletion of 13q14 region. *Hum Pathol* 2012; 43(11): 1887-1893.
41. **Howitt BE, Fletcher CD.** Mammary-type Myofibroblastoma: Clinicopathologic Characterization in a Series of 143 Cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(3): 361-367.
42. **Flucke U, van Krieken JH, Mentzel T.** Cellular angiofibroma: analysis of 25 cases emphasizing its relationship to spindle cell lipoma and mammary-type myofibroblastoma. *Mod Pathol* 2011; 24(1): 82-89.
43. **Agaimy A, Michal M, Giedl J, et al.** Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Hum Pathol* 2017; 60: 192-198.
44. **Cullen D, Díaz Recuero JL, Cullen R, et al.** Superficial Acral Fibromyxoma: Report of 13 Cases With New Immunohistochemical Findings. *Am J Dermatopathol* 2017; 39(1): 14-22.
45. **Libbrecht S, Van Dorpe J, Creybens D.** The Rapidly Expanding Group of RB1-Deleted Soft Tissue Tumors: An Updated Review. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(3): 430.
46. **Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA, Fisher C.** Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol* 2001; 14(3): 179-184.
47. **Naber U, Friedrich RE, Glatzel M, Mautner VF, Hagel C.** Podoplanin and CD34 in peripheral nerve sheath tumours: focus on neurofibromatosis 1-associated atypical neurofibroma. *J Neurooncol* 2011; 103(2): 239-245.
48. **Luis PP, Quiñonez E, Nogales FF, McCluggage WG.** Lipomatous variant of angiofibroblastoma involving the vulva: report of 3 cases of an extremely rare neoplasm with discussion of the differential diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34(2): 204-207.
49. **Fletcher CDM.** Angiofibroblastoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3), 78-79.
50. **Boyraz B, Tajiri R, Alwaqfi RR, et al.** Vulvar angiofibroblastoma is molecularly defined by recurrent MTG1-CYP2E1 fusions. *Histopathology* 2022; 81(6): 841-846.
51. **Tajiri R, Shiba E, Iwamura R, et al.** Potential pathogenetic link between angiofibroblastoma and superficial myofibroblastoma in the female lower genital tract based on a novel MTG1-CYP2E1 fusion. *Mod Pathol* 2021; 34(12): 2222-2228.
52. **Mariño-Enríquez A, Fletcher CD.** Angiofibroma of soft tissue: clinicopathologic characterization of a distinctive benign fibrovascular neoplasm in a series of 37 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(4): 500-508.
53. **Bekers EM, Groenen PJTA, Verdijk MAJ, et al.** Soft tissue angiofibroma: Clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 14 cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56(10): 750-757.
54. **Balachandran K, Allen PW, MacCormac LB.** Nuchal fibroma. A clinicopathological study of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(3): 313-317.
55. **Shek TW, Chan AC, Ma L.** Extranuchal nuchal fibroma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(7): 902-903.
56. **Rekhi B, Folpe AL, Yu L.** Superficial CD34-positive fibroblastic tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3), 114-115.
57. **Carter JM, Weiss SW, Linos K, DiCaudo DJ, Folpe AL.** Superficial CD34-positive fibroblastic tumor: report of 18 cases of a distinctive low-grade mesenchymal neoplasm of intermediate (borderline) malignancy. *Mod Pathol* 2014; 27(2): 294-302.
58. **Anderson WJ, Mertens F, Mariño-Enríquez A, Hornick JL, Fletcher CDM.** Superficial CD34-Positive Fibroblastic Tumor: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study of 59 Cases. *Am J Surg Pathol* 2022; 46(10): 1329-1339.
59. **Puls F, Carter JM, Pillay N, et al.** Overlapping morphological, immunohistochemical and genetic features of superficial CD34-positive fibroblastic tumor and PRDM10-rearranged soft tissue tumor. *Mod Pathol* 2022; 35(6): 767-776.
60. **Perret R, Michal M, Carr RA, et al.** Superficial CD34-positive fibroblastic tumor and PRDM10-rearranged soft tissue tumor are overlapping entities: a comprehensive study of 20 cases. *Histopathology* 2021; 79(5): 810-825.
61. **Lao IW, Yu L, Wang J.** Superficial CD34-positive fibroblastic tumour: a clinicopathological and immunohistochemical study of an additional series. *Histopathology* 2017; 70(3): 394-401.