

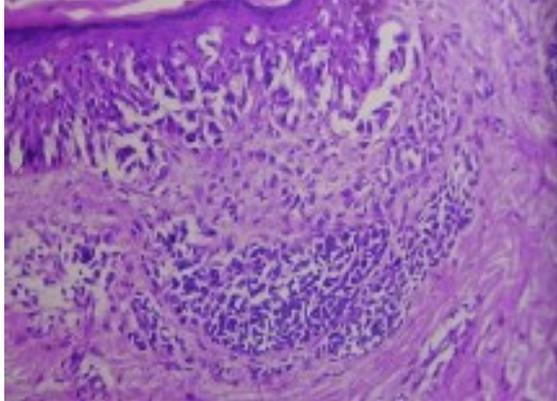
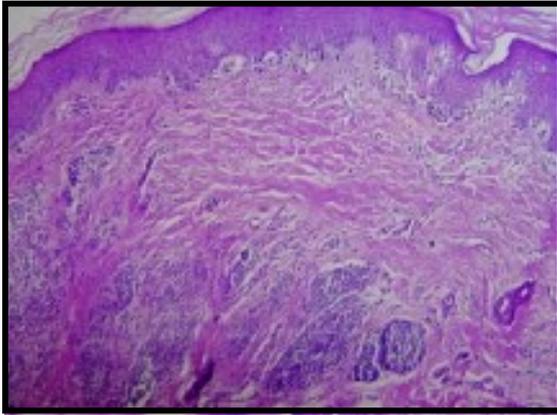
CASO Nº 4: “ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DEL MELANOMA MALIGNO CON ENFASIS EN EL LENTIGO MALIGNO MELANOMA”

Algunos documentos clínicos e histopatológicos presentados en diversos eventos como expositor, como por ejemplo: Curso de Actualización en “Cáncer de la Piel” en homenaje al Dr. Francisco Scannone. Colegio de Médicos del Dtto. Federal, organizado por la Sociedad Venezolana de Oncología y la Sociedad Venezolana de Dermatología, 29 de Octubre de 1983.

Temas expuestos:

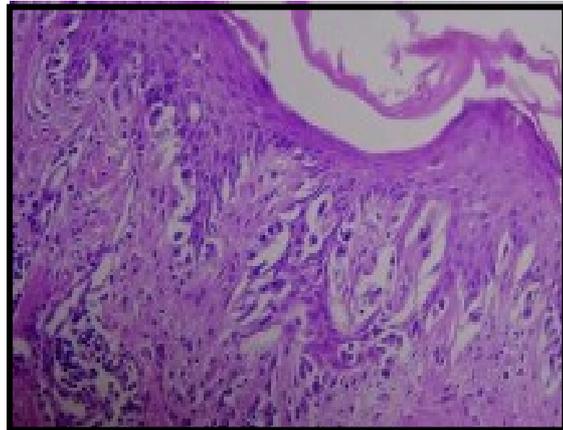
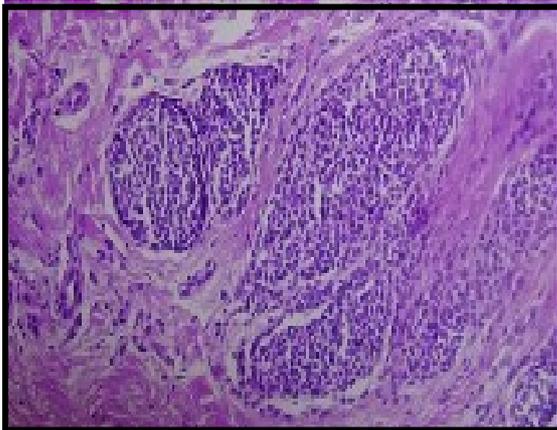
- 1) Aspectos Anatomo-Patológicos de las Queratosis Actínicas.
- 2) Aspectos Anatomo-Patológicos del Melanoma Maligno. (29 de Octubre 1983).

Es materia conocida por todos, la prolongada controversia planteada ente los seguidores de la escuela de Clark WH, Jr. en Pensilvania y las opiniones y observaciones planteadas por el Profesor Bernard Ackerman, en New York respecto a algunos conceptos y términos empleados en materia de melanoma maligno. Discrepancias en conceptos tales como: Nevus Melanocítico Displásico, Displasia, Fases de crecimientos del melanoma maligno, melanoma de desviación mínima, etc. que abordaré en profundidad en otra ocasión. Seguiré la línea de conceptos sostenidos por el grupo de Clark WH, Jr, sin dejar de reconocer los cuestionamientos y conclusiones, a veces muy acertadas, planteadas por el reconocido Dermatopatólogo Profesor Ackerman y su escuela de Nueva York.



C4F1: Melanoma Maligno Diseminativo Superficial y Nevus Melanocítico Intradérmico
Intra-Intradérmico en la profundidad
HE X 10

C4F2: Léntigo Maligno más Nevus Melanocítico
HE X160



C4F3: Melanoma Maligno. Porción del Nevus Melanocítico en la Profundidad. HE 160 X

C4F4: Léntigo Maligno-Melanoma
HE 160 X

Los casos que se presentan (**C4F1, C4F2, C4F3 y C4F4**) corresponden a melanomas malignos en su variedad Léntigo Maligno y Melanoma Maligno Diseminativo Superficial, asociado a un nevus melanocítico en la profundidad. Hay que tener especial cuidado, ya que el melanoma maligno puede presentar un patrón nevoide, con el cual

puede prestarse a confusión. Morfológicamente: 1) Las células névicas profundas al melanoma tumorigénico, pueden estar situadas en la parte profunda de la dermis reticular en un melanoma en fase de crecimiento vertical. 2) Las células névicas son más pequeñas que las células del melanoma tumorigénico. 3) Las células de la porción tumorigénica del MM, tienen núcleos hipercromáticos grandes, con cromatina nuclear agrupada irregularmente y con figuras mitóticas.

LENTIGO MALIGNO MELANOMA EN CARA SUPEROEXTERNA DE BRAZO IZQUIERDO DE 4, 5 CM Ø EN PACIENTE DE 90 AÑOS (AÑO 2007)



C4F5.

El caso que se presenta (**C4F5**) se trata de un paciente con LMM visto en mi consulta privada en 2007, por presentar lesión en área protegida del sol (hombro izquierdo) en un hombre de 90 años y con una lesión de aproximadamente 8 años de evolución.

Se observa una mácula abigarrada de varios tonos de pigmento, que van desde el color negruzco (mayor carga de pigmento), en el polo pósterio-superior, pasando por varias tonalidades de pardo, y con presencia, al menos clínica, de zonas de regresión (color blanquecinas-grisáceas). Tamaño actual de la lesión, aproximado de 5 cm. de diámetro, bordes irregulares, escotados, y crecimiento aparentemente progresivo, representa el típico cuadro descrito por Hutchinson (HMF), en 1982, como Peca Melanótica.

Aspectos Históricos:

El Léntigo Maligno Melanoma, (**1-5**) referido previamente como Melanosis Circunscrita Preblastomatosa de Dubreuilh (**6,7**). También se

le conoce en Australia y en otras partes del mundo con la designación de peca melanótica de Hutchinson (HMF) (1892) con la publicación de sus dos primeros casos. Subsecuentemente, éste autor reportó otros casos similares, denominándolas “mancha melanótica infectiva” y “lentigomelanosis” (1892, 1894, 1896).

En 1894, Dubreuilh designó casos similares como “léntigo maligna des vieillards” (“léntigo maligno de los viejos”) **(6)**. Para 1912, éste autor había coleccionado 32 casos, designándola posteriormente “mélanose circonscrite précancéreuse” (melanosis precancerosa circunscrita) (MPC), dando una breve descripción de sus hallazgos histopatológicos **(7)**

Mishima en 1960, describió en detalles las características clínicas e histopatológicas de la MPC, separándola del nevus de unión, con el cual fue confundido en una época **(8)**. La afección ha tenido otras designaciones: “Léntigo Infectivo” de Bayet (1895), “melanosis precancerosa” de Miescher (1933, 1936).

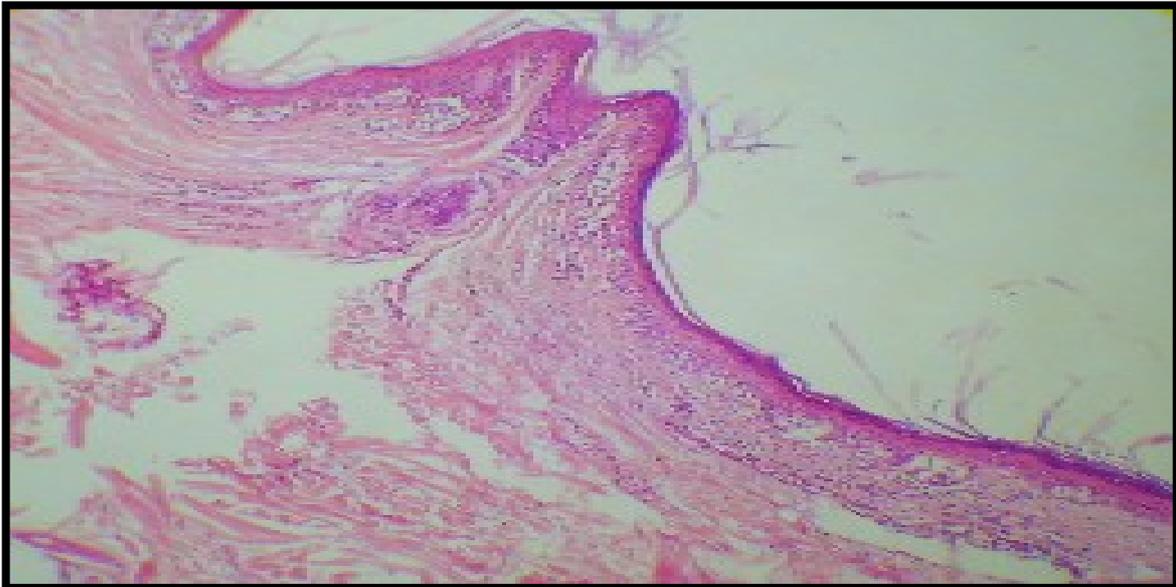
Según Ackerman **(9)**, la evolución de los conceptos del LMM, han sido recogidos en cierta forma en las diferentes ediciones del texto de Histopatología de la Piel de Lever. En la primera y segunda edición (1949 y 1954), Lever no menciona a LM y LMM.

El LMM se presenta en aproximadamente el 10% de los casos de MM. en individuos de edad, predominantemente en piel expuesta al sol (cara), y ocasionalmente, en zona cubierta de brazos (como el caso que se presenta. **(Fig. C4F5)**, espalda y MIs.

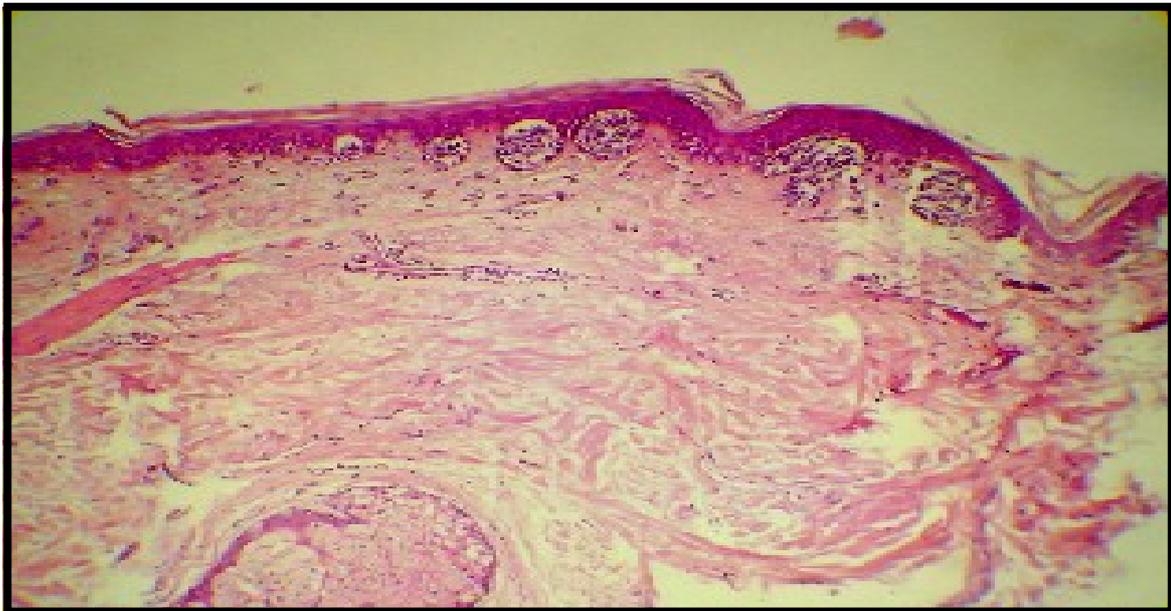
Constituye una magnífica ocasión para profundizar un poco en la evolución biológica del MM y en conocer las distintas controversias que han generado sus diferentes designaciones, desde sus primeras descripciones por el lejano siglo XIX.

Según el grupo de Elder, DE, Elenitsas R, Xu, X (Anatomía Patológica de la Universidad de Pensilvania, Philadelphia), Murphy GF (Patología del Harvard Medical School, Boston MA **(10)**, el término “léntigo maligno”, puede ser relacionado como sinónimo de “léntigo maligno melanona in situ”, para la mayoría de propósitos. No obstante el término “léntigo maligno” es distinguido del MM in situ, por algunos autores.

Las microfotografías que siguen: **(C4F6 a la C4F16)**, corresponden a diferentes facetas y campos histopatológicos de la lesión clínica de LMM **(Fig. C4F5)**.

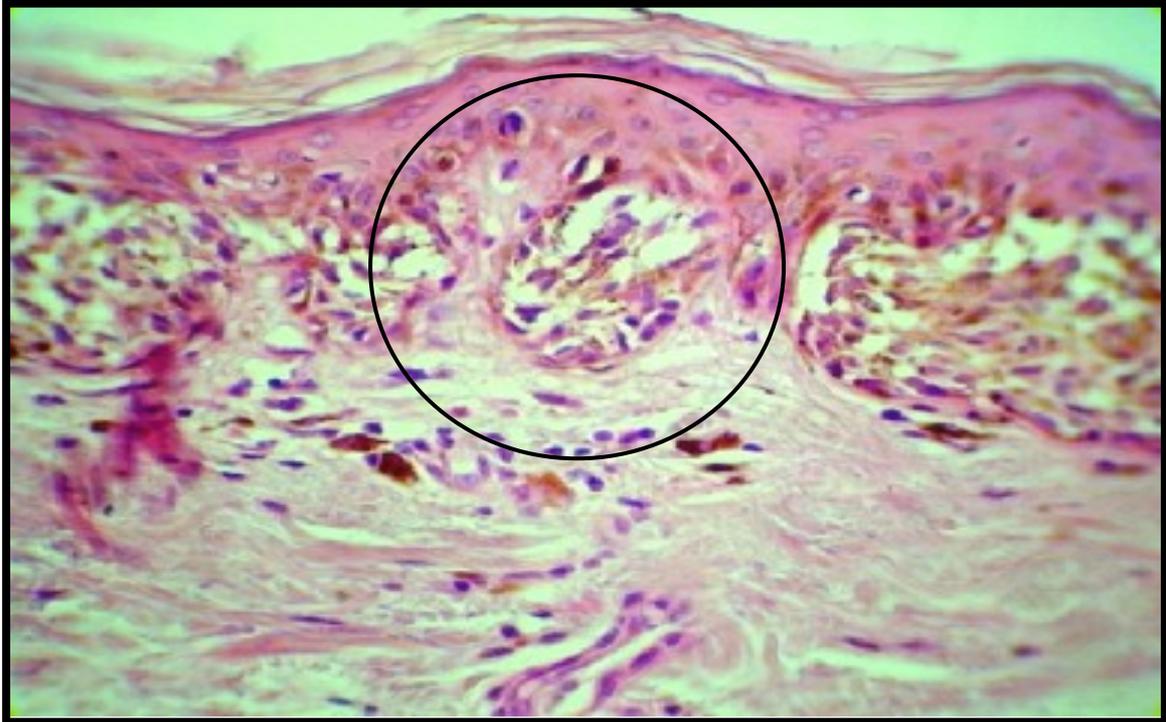


C4F6

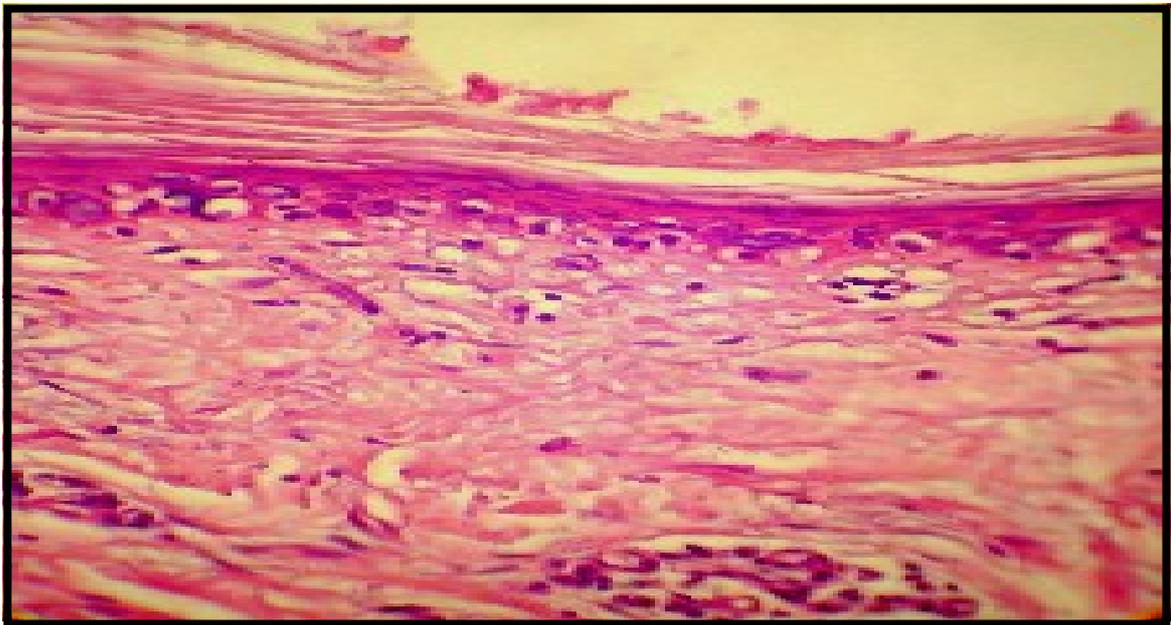


C4F7

Las fotografías **C4F6** y **C4F7** muestran en forma panorámica (2,5 X) HE, la disposición intraepitelial de los melanocitos neoplásicos, configurando el típico LMM aparentemente sin microinvasión, al menos en los cortes examinados hasta el momento por el Dr. G. Planas G.



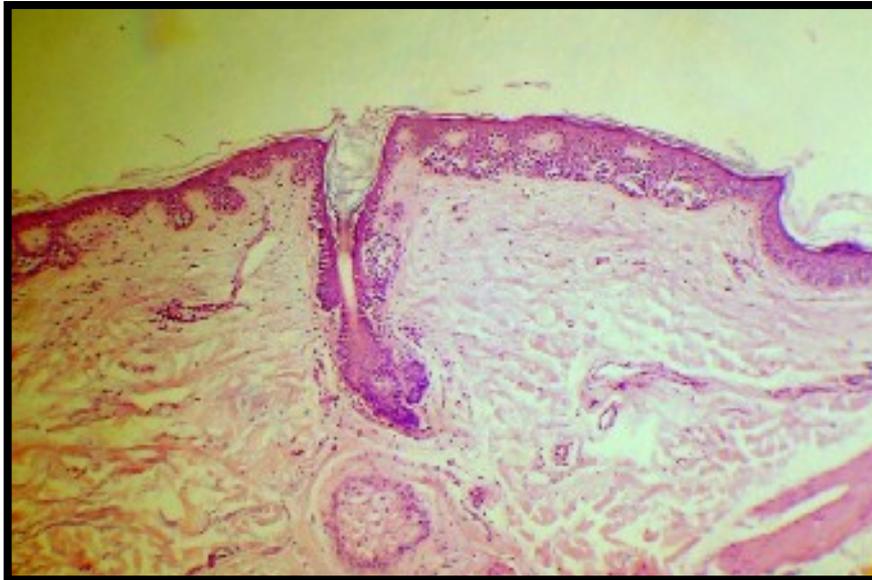
C4F8: Esta microfotografía muestra el sector medianamente pigmentado de la lesión: tecas y melanocitos atípicos no equidistantes *in situ*. Atipia citológica.



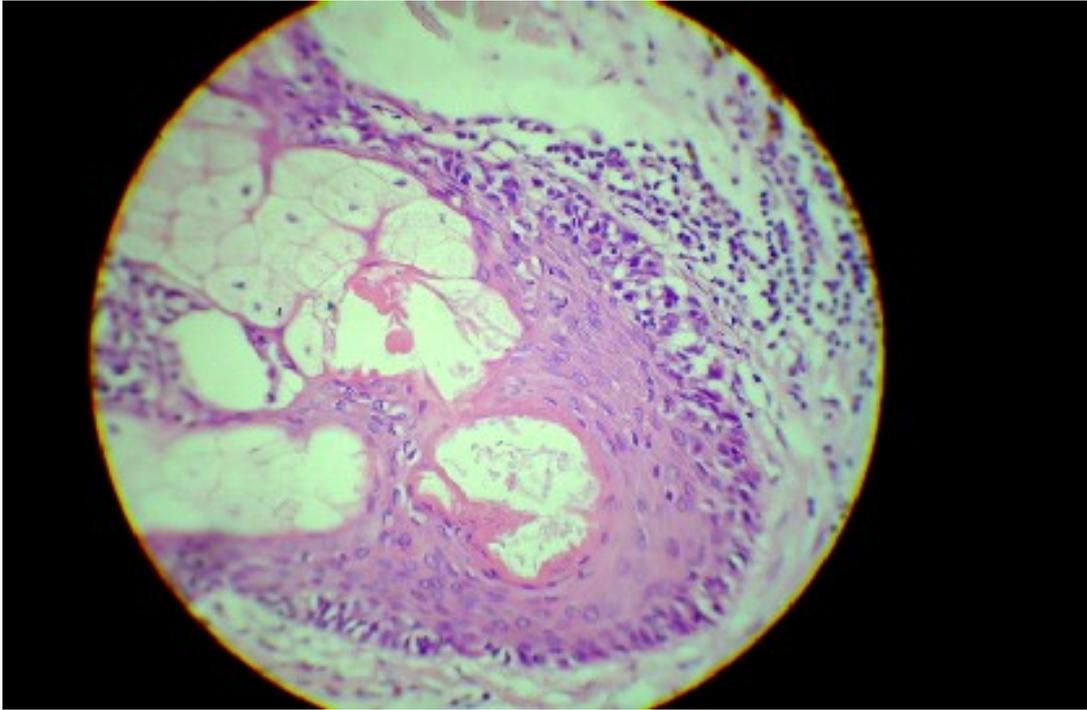
C4F9: Otra sección del corte, donde se observan la disposición lineal de melanocitos atípicos “pagetoides”, a lo largo de la basal. **Es la etapa inicial, precoz en la formación del LMM in situ.** El epitelio es adelgazado, rectificado y atrófico. Elastosis del colágeno y dilataciones telangiectásicas. Escaso infiltrado inflamatorio.



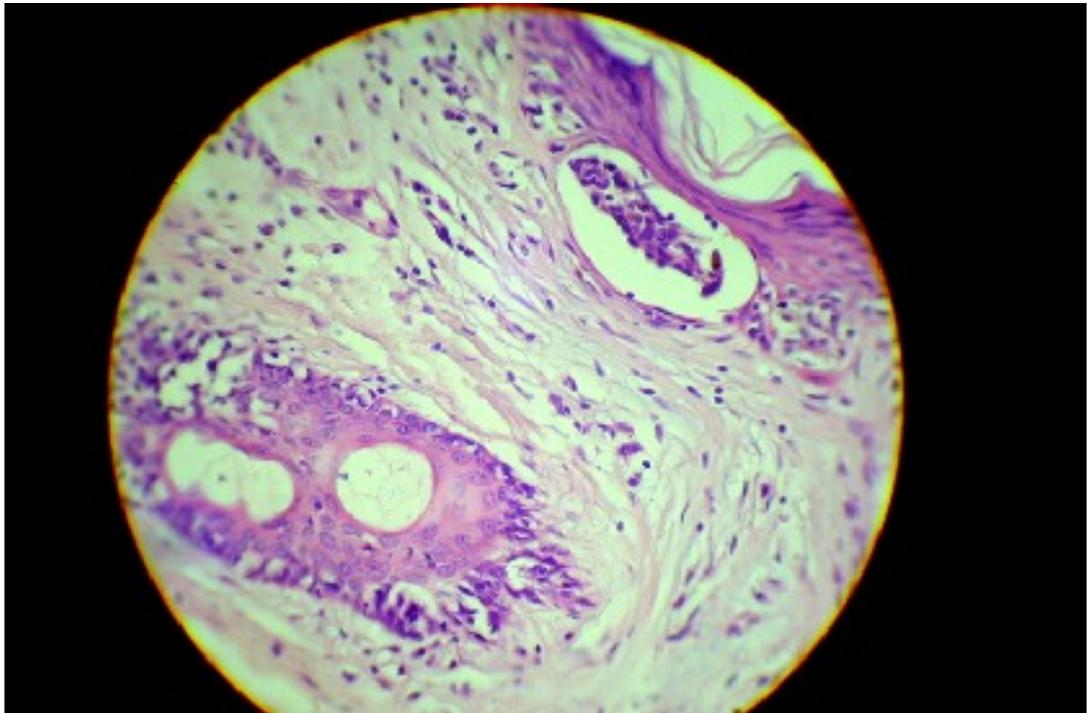
C4F10: Panorámica de LMM, donde se observa formación de teclas melanocíticas atípicas en la basal, invasión al borde externo de la unidad pilo-sebácea y focos de infiltrado inflamatorio linfocitario liquenoide. Este infiltrado de células T, se hace más evidente en la medida que las formaciones de teclas epitelioides y fusiformes adquieren mayor tamaño, como una forma de reacción del huésped ante la presencia del tumor.



C4F11: En el LMM, predomina un epitelio adelgazado con tendencia a la atrofia pero pueden presentarse áreas de acantosis discreta que van en relación directa con la proliferación y multiplicación de células neoplásicas solitarias y en teclas, es decir, con un aumento de la fase de crecimiento radial intraepitelial. Esta proliferación melanocítica puede extenderse a anexos cutáneos, tanto sudoríparos como pilosos.

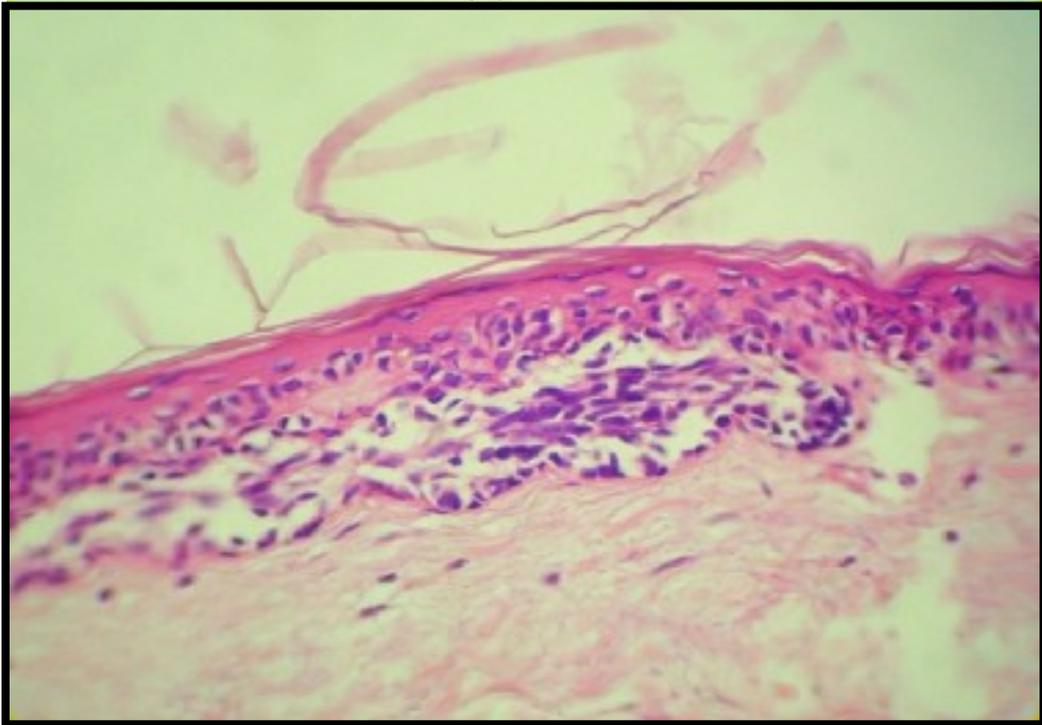


C4F12. Detalle de la invasión al epitelio de la unidad pilo-sebácea. Obsérvese la presencia de linfocitos T, invadiendo la pared folicular y entremezclándose con los melanocitos atípicos como una clara manifestación de defensa del huésped.

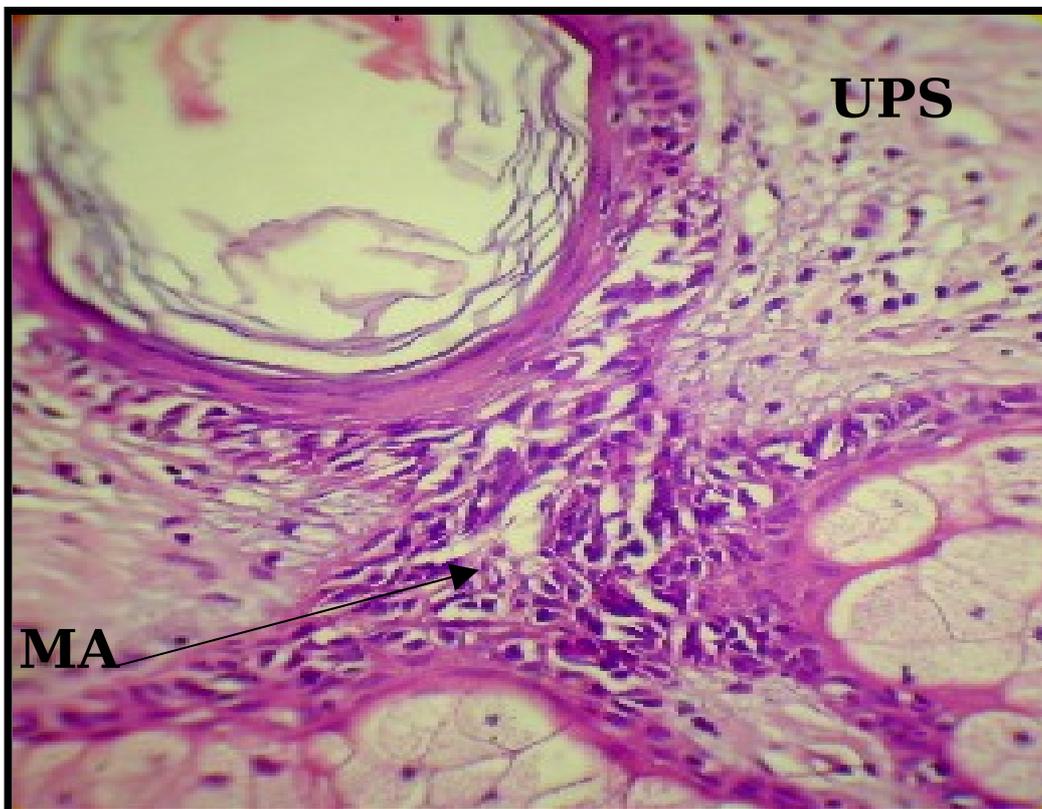


C4F13: Detalle del compromiso pilo-sebáceo y del epitelio superficial. En el LMM sucede igual presentación al que observamos con la Enfermedad de Bowen y con la Enfermedad de Paget Extramamaria,

con respecto a la invasión de los anexos. Por ello es muy importante diferenciar estas tres entidades y precisar su localización *in situ*.

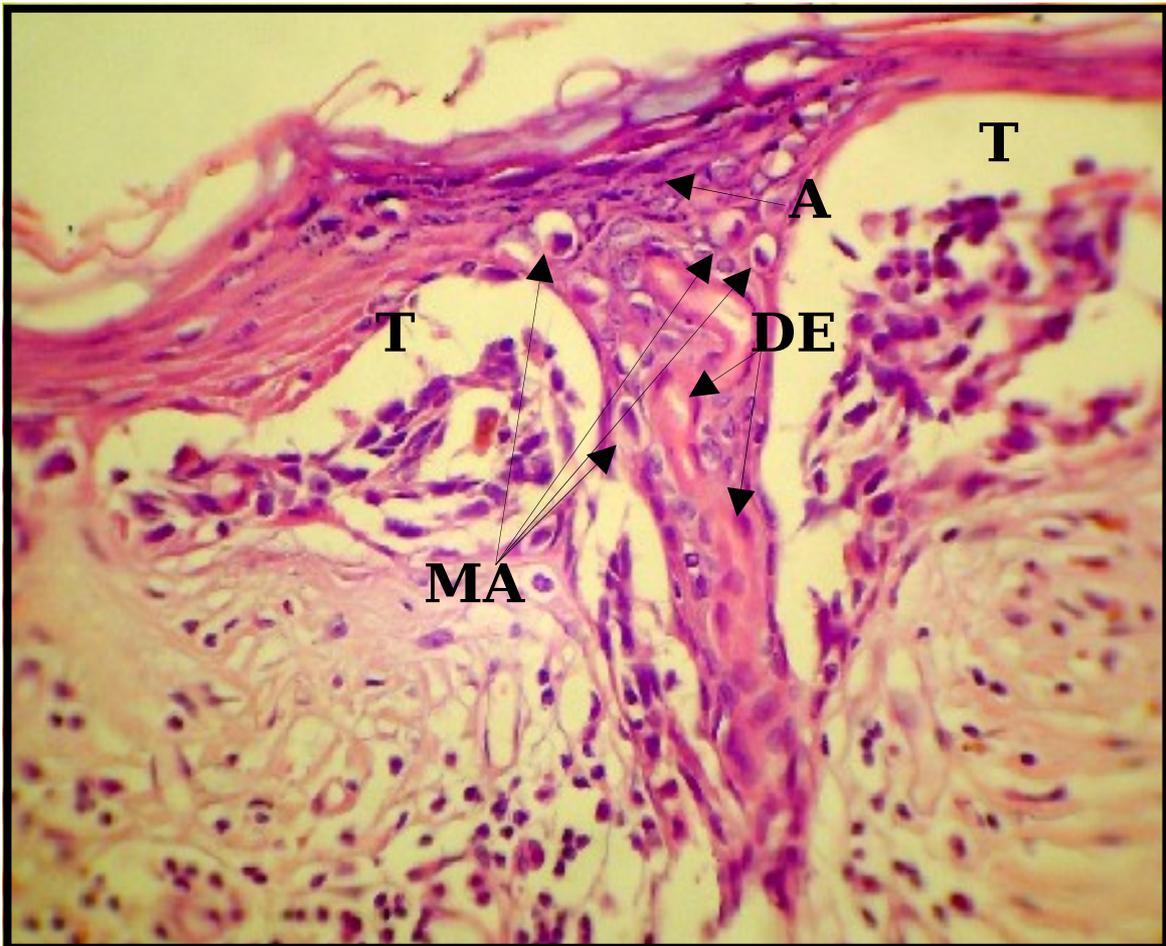


C4F14: Esta teca extendida horizontalmente paralela a la superficie epitelial, aparentemente de ubicación en dermis superficial, conserva su conexión con el epitelio y la membrana basal, la delimita por su porción inferior, de modo que se conserva *in situ*.



C4F15

C4F15: UPS: Invasión a la unidad pilo-sebácea, mostrando en el 1/3 superior lo que correspondería al infundibulum piloso y en el 1/3 inferior, la porción de la glándula sebácea. **MA:** Melanocitos atípicos invadiendo el epitelio folicular y suplantando en forma de teclas y de células epitelioides-fusiformes individuales, al epitelio normal. Colágeno con alteraciones elastóticas y discreto infiltrado linfo-plasmocitario. La patología se localiza "*in situ*".

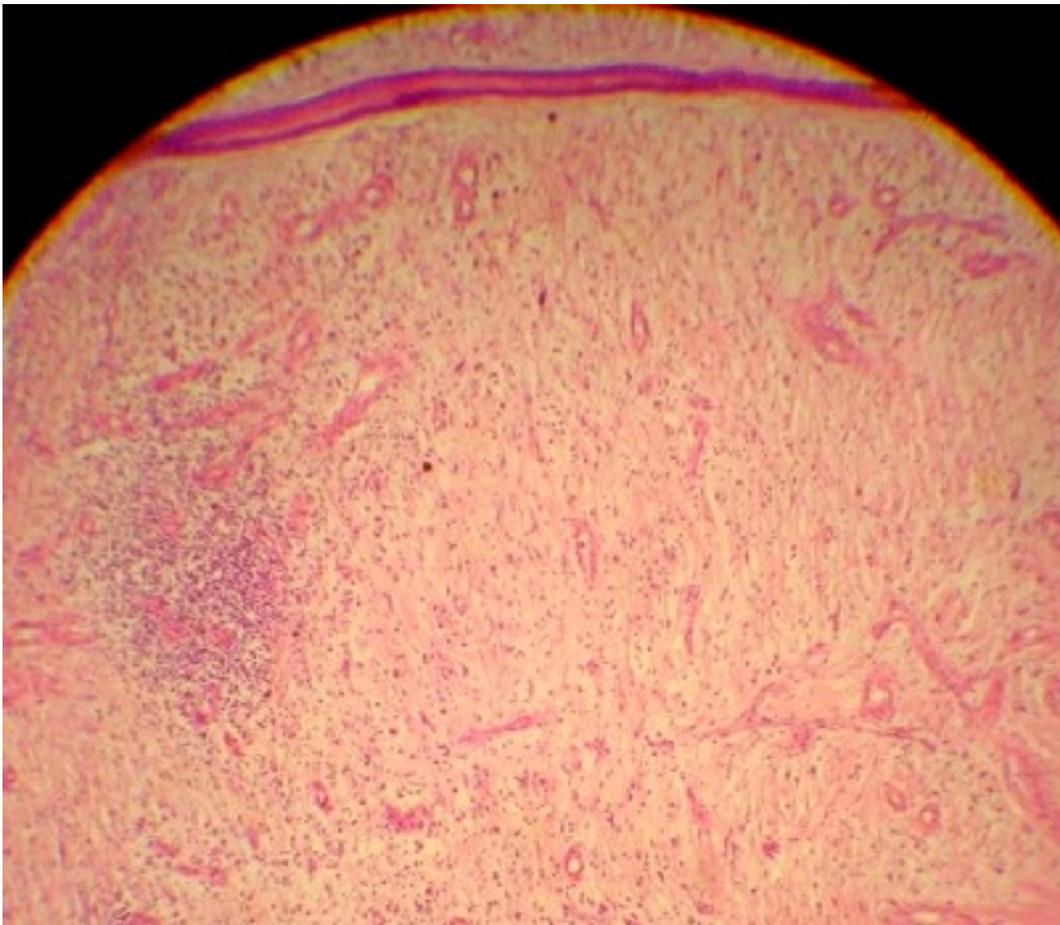


C4F16

Porción correspondiente a **la invasión neoplásica en la unidad sudorípara**. **MA:** Melanocitos atípicos epitelioides descendiendo a través del epitelio que recubre la "porción en espiral, intraepitelial del ducto sudoríparo" (**DE**), en su emergencia a la superficie cutánea

A: Acrosirigium. **T:** teclas melanocíticas compuestas por melanocitos neoplásicos epitelioides y fusiformes, delimitando lateralmente la unidad sudorípara. En la dermis superior se observan vasos telangiectásicos, edema del colágeno, signos de elastosis e infiltrado inflamatorio discreto, mixto, linfo-histiocitario con escasos plasmocitos. Esta fotografía muestra el confinamiento de las células neoplásicas dentro del epitelio, por tanto, su localización "*in situ*".

FENÓMENO DE REGRESION EN MELANOMA MALIGNO



El fenómeno de regresión es común en MM. Usualmente es observada en el compartimiento no tumorigénico (RGPR), o Fase de Crecimiento Radial del MM. Es definida como un área focal en la cual hay una delicada fibroplasia de la dermis papilar, a menudo asociada a vasos dilatados y con melanóforos ocasionales y linfocitos. Se observan células de MM en el epitelio y/o dermis papilar (en uno o ambos sectores), pero excepcionalmente dentro del área de regresión.

Parajódicamente, la RGPR, ha sido asociada en algunas series con peor pronóstico (**11-15**), quizás explicable porque un mayor componente dérmico patológico, había estado presente y tal vez la Mts habían ocurrido antes de que se instalara la RGPR. No se ha logrado coincidencia de criterios entre observadores, para tomar a la RGPR como atributo pronóstico.

Es importante señalar que los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) (**11, 16, 17**) en la fase de crecimiento vertical del MM (VGRP), son diferentes de los involucrados en la regresión inmunológica (VGPR). Estos últimos son asociados con ratas aumentadas de sobrevivencia (**11**).

En la fase de VGP, la regresión (**Fig. C9F11**), representa evidencia residual de nódulo tumoral preexistente. Este fenómeno ha sido referido como “Melanosis Tumoral” (**18**). Hallazgos similares se han observado en CBC y otras lesiones pigmentarias de la piel.

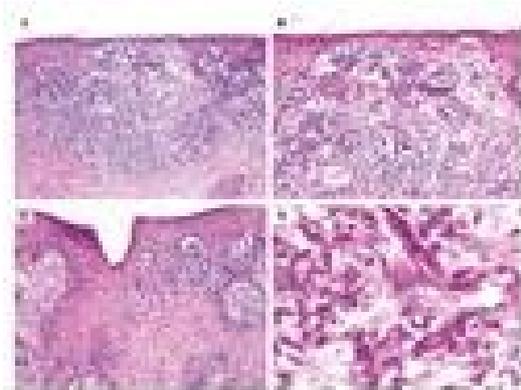
Guitart y col (**11**) investigaron 43 casos, con énfasis histopatológico en MM finos metastizantes. Se encontró que 42% de los casos de MM finos, presentaban una regresión extensa frente a 5% en grupos controles. Otro estudio (**13**), evaluó 103 pacientes con MM finos con IB menor de 0,76 mm.; 30 presentaron evidencias de regresión, 6 habían fallecido por Mts (25%). Es de notar que estos casos fatales, presentaban regresión mayor al 77%. Los restantes 24 pacientes, con regresión parcial, inferiores al 50%, seguían vivos a los 3 años. En ninguno de los 73 pacientes con MM finos SIN EVIDENCIA HISTOLOGICA DE REGRESION, produjeron Mts.

Referencias:

- 1) Hutchinson. J. Melanosis often not black: melanotic whitlow. Br. Med. J. 1:491,1886
- 2) Hutchinson J. On Cancer. Arch. Surg. 4:61-65, 1892
- 3) Hutchinson J. On tissue dotage. Arch. Surg (London) 3:315-322, 1892
- 4) Hutchinson J. Lentigo-Melanosis. A further report. Arch. Surg. (London) 5:253-256. 1894
- 5) Hutchinson. J. President's address at the Third International Congress of Dermatology. Arch. Surg (London) 7:279-317, 1896
- 6) Dubreuilh. MW. Lentigo malin des vieillards. Société de Dermatologie 4 août, 1894
- 7) Dubreuilh. MW. De la mélanose circonscrite précancéreuse. Ann. Dermat. Syph. 3:129, 205, 1912
- 8) Mishima, Y. Melanosis circumscripta precancerose (Dubreuilh). A non-nevoid premelanoma distinct from junction nevus. J Invest Dermat. 34:361-375, 1960
- 9) Ackerman A.B and Daniel Su WP: The histology of Cutaneous Malignant Melanoma (in) Malignant Melanoma (eds): Kof AW, Bart RS, Rodríguez-Sains RS, Ackerman AB. Masson Publishing USA, Inc, 1979, pages 25-147.
- 10) Elder D.E, Elenitsas R, Murphy GF, Xu X. Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma (in).Lever's Histopathology of the Skin. (Editor-in-Chief: David E. Elder, Associate Editors: Elenitsas, Rosalie, Johnson, B.L,Jr, Murphy GF) Lippincott Williams& Wilkins, Ph, USA, 9TH Edition, 2005, pages 715-803
- 11) Clark WH Jr, Elder DE, Guerry DIV, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1893-1904

- 12) Sondergaard K, Hou Jensen K. Partial regression in thin primary cutaneous malignant melanoma clinical stage I. A study of 486 cases. *Virchows Arch (A)* 1985;408:241-247
 - 13) Ronan SG, Eng AM, Briele HA et al. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol* 1987; 123:1326-1330
 - 14) Prehn RT. The paradoxical association of regression with a poor prognosis in melanoma contrasted with a good prognosis in keratoacanthoma. *Cancer Res* 1996;56:937-940
 - 15) Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanoma: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:603-608
 - 16) Kornstein MJ, Brooks JS, Elder DE. Immunoperoxidase localization of lymphocyte subsets in the host response to melanoma and nevi. *Cancer Res* 1983; 43: 2749-2753
 - 17) Spagnoli GC, Schaefer C, Willmann TE, et al. Peptide-specific CTL, in tumor -infiltrating lymphocytes from metastatic melanoma expressing MART-1/ Melan-A, gp 100 and tyrosinase genes: a study in an unselected groups of HLA-A2,1-positive patients. *Int J Cancer* 1995;64:309-315
 - 18) Baar RJ. The many face of completely regressed malignant melanoma. In: LeBoit PE, ed. *malignant melanoma and melanocytic neoplasmas*. Philadelphia. Nandley & Belfus, 1994:359-370.
-

Finalmente, les invito a visitar el siguiente caso relacionado y muy interesante:



<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/3/285>

**Case 2-2007: A 49-Year-Old Woman with a Pigmented Lesion on
the Arm**

Thompson JF, Hodi FS, Zembowicz A

N Engl J Med 356:285, January 18, 2007 *Case Records of the
Massachusetts General Hospital*