

Melanoma desmoplásico

Desmoplastic Melanoma

Iliana Larissa Méndez Zárate^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-4316-086X>

Oscar Cano Ramón Tobías^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-6585-9321>

Jesús Alejandro Hernández Guzmán^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-1868-539X>

Marisol Rodríguez Touceiro^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-5149-2450>

Ernesto Arteaga Hernández^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-8213-6379>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: zarart@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la importancia del uso de criterios morfológicos en la microscopía convencional y las técnicas de inmunohistoquímica para el diagnóstico y la clasificación de melanomas en el servicio de Anatomía Patológica.

Presentación de caso: Paciente femenina de 77 años que presenta, desde hace 2 años aproximadamente, un crecimiento de una lesión en la parte superior de la espalda, con carácter nodular, de coloración pardo-marrón, heterogénea, y con dolor al tacto. Macroscópicamente, la pieza enviada a patología, era una elipse cutánea de 8 x 8 x 2 cm, con una lesión tumoral central indurada, de coloración pardo-claro, con áreas más oscuras, pétreas, de 1,5 cm x 1 cm, y con bordes quirúrgicos libres de lesión.

Resultados: En el estudio microscópico, se observó un melanoma desmoplásico, por lo que se realizó una inmunohistoquímica de la muestra. Se estudiaron los marcadores Vimentina, Melan-A, Ki-67 y HMB-45. Lo que dio positivo para

Vimentina, con un componente fusocelular positivo también para Melan-A, al igual que para Ki-67; en tanto que HMB-45 fue negativo, pero con un componente epiteliode superficial positivo.

Conclusiones: Las características morfológicas por microscopía convencional e inmunohistoquímica permitieron identificar el Melanoma Desmoplásico; un melanoma reconocido actualmente como una entidad con características clínicas, patogénicas y moleculares distintivas, por lo que repercute en el tratamiento eficaz al paciente.

Palabras clave: melanoma desmoplásico; cicatriz; fusocelular; inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Objective: Demonstrate the importance of the use of a conventional microscopy and immunohistochemical techniques for the diagnosis and classification of melanomas in the service of Anatomical Pathology.

Presentation of case: 77 year-old female that approximately 2 years ago referred the growth of a lesion on the upper part of the back which had a nodular characteristic, heterogeneous coloration with pain to the touch. Macroscopically the sample sent had a size of 5x8x2cm, with a hardened central tumoral lesion with a light brown color with dark brown areas, stony 1.5cm x 1cm with edges free of lesion.

Results: The microscopic study showed desmoplastic melanoma, so immunohistochemistry of the sample was performed. The markers vimentin, melan-A, ki-67 and HMB-45 were studied; it was positive for vimentin, with positive fusocellular component for melan-A, as well as ki-67 with positive fusocellular component and negative HMB-45, presenting positive superficial epithelioid component.

Conclusions: The morphological characteristics by conventional microscopy and immunohistochemistry allow to identify desmoplastic melanoma, currently recognized as an entity with distinctive clinical, pathogenic and molecular characteristics, which has an impact on the effective treatment to the patient.

Keywords: desmoplastic melanoma; scar; fusocellular; immunohistochemistry.

Recibido: 31/03/2022

Aceptado: 19/04/2024

Introducción

El melanoma desmoplásico (MD) es un tipo infrecuente de melanoma, caracterizado, tanto por su peculiar histología como por su comportamiento biológico distinto. Fue descrito por *Conley* y otros,⁽¹⁾ en 1971, como un tumor paucicelular constituido por células fusiformes con poca atipia y un abundante estroma colagenizado. Con una incidencia de 0,4 a 4 % de todas las variantes de melanomas, es 2 veces más frecuente en el sexo masculino. A diferencia de otros melanomas, suele presentarse en edades más avanzadas, entre 66 y 69 años y se ubica predominante en la piel de la cabeza y el cuello.^(2,3,4) El tronco y las extremidades superiores son otros sitios comunes de presentación, mientras que rara vez se afectan los miembros inferiores y las mucosas. Esta distribución apoya la relación propuesta entre este tipo de melanoma y exposición solar.^(5,3)

Se reconoce una forma clínica, que consiste en la presencia de un nódulo o placa de color piel, firme, con aspecto de cicatriz, pero sin historia de trauma previo, de varios meses o años de evolución.⁽³⁾ Únicamente, en la mitad de los casos se encuentra una lesión pigmentada cerca de la tumoración o sobre ella, la cual puede representar un lentigo solar o maligno.⁽⁵⁾

Se clasifica el MD en puro o mixto, basado en la proporción del MD frente a la del melanoma no desmoplásico, presente en el tumor infiltrante. EL MD puro, su componente desmoplásico representa más de 90 % del melanoma infiltrante, mientras que, en el MD combinado o mixto, representa menos de 90 %.^(2,3)

Este melanoma se presenta como un tumor constituido, predominantemente, por melanocitos fusiformes amelanóticos, inmersos en un estroma de colágeno abundante. Su aspecto morfológico característico es de una neoplasia dérmica de silueta irregular, con contorno mal definido y paucicelular, en que la densidad melanocítica es escasa o moderada, y predomina el estroma de colágeno. Típicamente, las lesiones tumorales se disponen entre los haces de colágeno de forma aislada y desorganizada. Los melanocitos suelen ser fusiformes y no pigmentados, parecidos a los fibroblastos, con citoplasma y membranas citoplasmáticas mal definidas.⁽²⁾

A través de la inmunohistoquímica (IHQ), se realiza la confirmación diagnóstica. El MD es positivo para Vimentina en 100 % de los casos, y para S100 y Enolasa, en 95 %. El HMB-45 y el Melan A, con mayor frecuencia, son negativos.^(5,7) Existen otros marcadores de utilidad como p1,⁽⁶⁾ WT-1, SOX-10 y nestina.

Concluimos que el panel de IHQ integrado por S100, Vimentina, Enolasa, WT1, SOX10 y nestina, puede constituir el panel óptimo para la combinación de marcadores en IHQ más sensible y específico, disponible para el diagnóstico de MD.^(7,8)

Presentación de caso

Una paciente femenina de 77 años que refiere, desde hace 2 años aproximadamente, un crecimiento de una lesión en la parte superior de la espalda, con carácter nodular, coloración pardo-marrón, heterogénea, y con dolor al tacto. Macroscópicamente, la pieza enviada a patología, era una elipse cutánea, de 8 x 8 x 2 cm, con una lesión tumoral central indurada, coloración pardo-claro, áreas más oscuras, pétreas, de 1,5 cm x 1 cm, con bordes quirúrgicos libres de lesión.

En la muestra analizada, se observó, mediante microscopía convencional, características de Melanoma Desmoplásico con un patrón fusocelular en un estroma con abundante colágeno, neurotrópico en fase tumorigénica, el cual infiltró al tejido celular subcutáneo, con nivel Clark V y espesor de Breslow de 5 mm, pigmentado con infiltrado linfocitario intratumoral, multifocal con invasión perineural, y no tuvo infiltración tumoral de los bordes quirúrgicos (fig. 1 A, B y C).

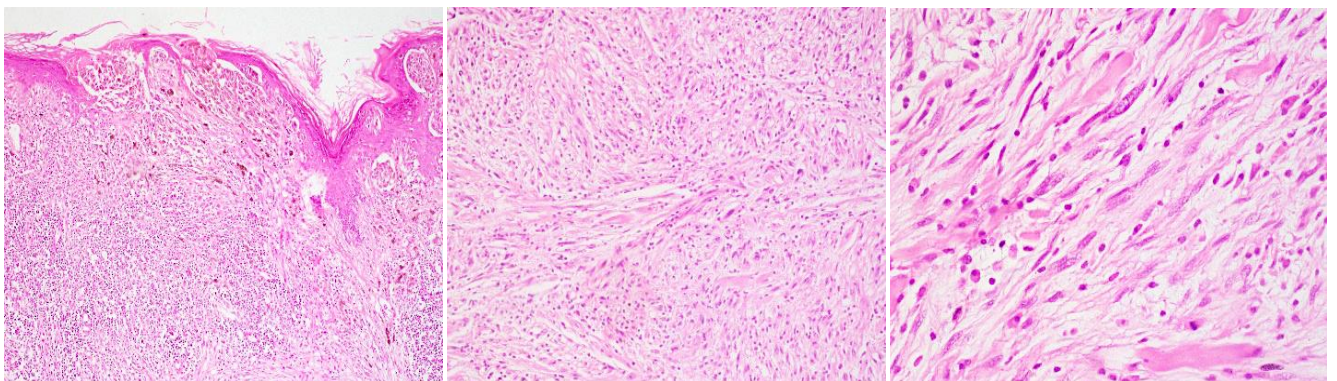


Fig. 1 A) Componente melanocítico epiteloide que forma nidos aglomerados y células individuales, y tienen un aspecto diferente al resto del tumor. En esta zona, se observan melanocitos fusoepteloides que forman nidos o células individuales dentro de la epidermis con células atípicas, pero no son fusocelulares (ver las flechas). El resto es un tumor sólido, pero con patrón fusocelular. Con criterios de malignidad, es la diseminación pagetoide, que es la dispersión de los melanocitos en grupos pequeños a través de la epidermis (H&E 40x). **B)** Vista del centro del tumor, donde se observa un patrón fusicelular entre los haces de colágeno (H&E 200x). **C)** Patrón celular con núcleos fusiformes pleomórficos con nucléolos. Se observan figuras mitóticas entre los haces de colágeno con algunos elementos inflamatorios intratumorales como plasmocitos y células inflamatorias dispersas (H&E 600x).

Ante el diagnóstico sugerido de melanoma desmoplásico, a partir de las tinciones clásicas, se realizó la técnica de IHQ para confirmarlo.

Fueron marcadas como positivas las células con los anticuerpos *Vimentina*; CONFIRM anti-Vimentin (V9) Primary Antibody, *Melan-A*; CONFIRM anti-MART-1/Melan A (A103) Mouse Monoclonal Primary Antibody, *Ki-67*; CONFIRM anti- Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody; y dio negativo para *HMB-45*; Melanoma Triple Cocktail (HMB45+A103+T311) Primary Antibody. Se realizó la IHQ en equipo (VENTANA). Se evidenció que la muestra fue positiva para Vimentina, Melan- A y Ki-67, mientras que fue negativa para HMB-45(fig. 2 A, B, C y D).

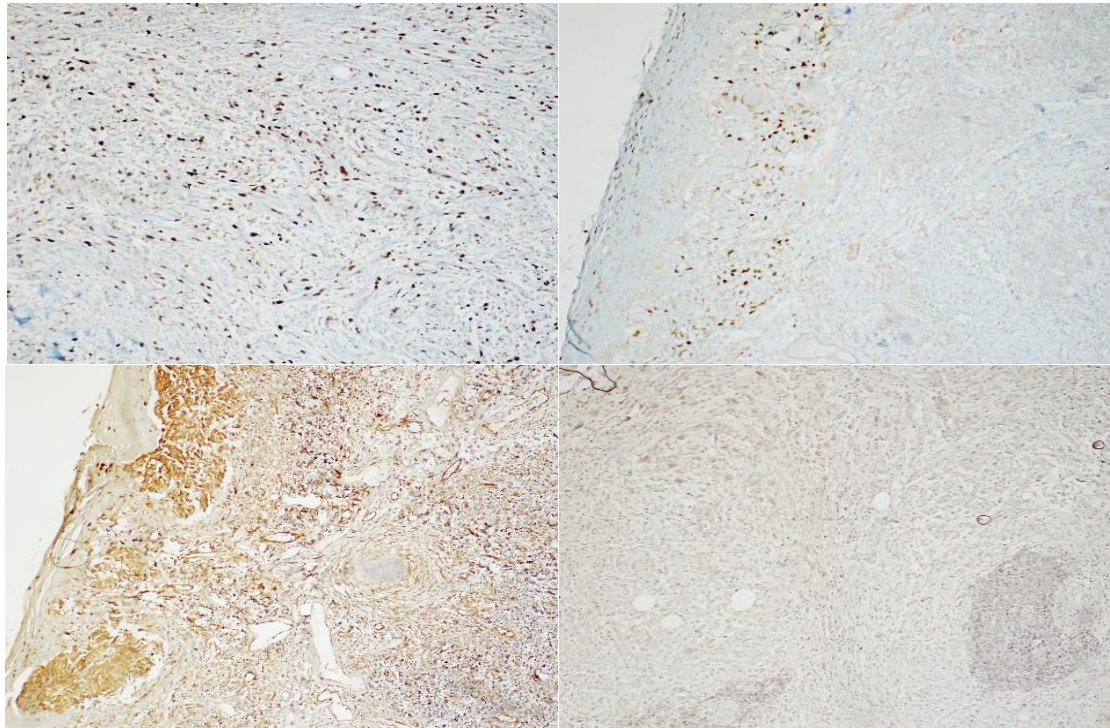


Fig 2 A) (Ki-67 positivo) Ki-67 componente tumoral con más de 20 % de positividad en los núcleos tumorales. **B)** (Melan A positivo) Melan-A con positividad en los núcleos de los melanocitos de componente epidérmico, y débilmente positivo en el componente fusocelular. **C)** (Vimentina positivo) Vimentina positiva en los componentes intraepidérmico y en el componente fusocelular. **D)** (HMB45 Negativo) HMB45 positivo en el componente intraepidérmico de nidos de melanocitos epitelioides y negativo en el componente tumoral fusocelular.

Discusión

La incidencia de este tipo de MD, que se estimó de 0,2 por cada 100 000 habitantes por año, con un incremento de 4,6 % anual, está basada en los datos y estudios del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), en pacientes diagnosticados en Holanda, entre 2000-2014. Este estudio indicó que este patrón de melanoma resulta muy raro, al depender mucho de la experiencia del patólogo en su sospecha y en un correcto diagnóstico posterior.⁽²⁾ Este incremento se atribuyó a la relación del MD con la fotoexposición, el envejecimiento de la población y el mejoramiento en su diagnóstico.

El MD es más frecuente en varones, con una relación hombre-mujer 2:1 aproximadamente ^(1,7). La edad media del diagnóstico se sitúa entre 66-69 años, sensiblemente superior a la considerada para los melanomas no desmoplásicos (MND), los cuales se sitúan alrededor de los 60 años. ⁽²⁾

El melanoma desmoplásico es un tipo de melanoma poco frecuente, con un diagnóstico clínico difícil, caracterizado por una lesión con aspecto de cicatriz, sin antecedente de trauma previo, generalmente, sin cambios en la pigmentación, en el que su diagnóstico es histológico e inmunohistoquímico. ^(5,3)

En el caso presentado, se observaron en la microscopía convencional células fusiformes, en un estroma abundante de colágeno, lo que coincide con lo descrito por *Conley* y otros. ^(1,2)

Este trabajo confirmó el diagnóstico de MD con los marcadores inmunohistoquímicos en HMB45 negativo, y positivo en Vimentina, Ki-67 y Melan-A. En el caso reportado por *Villegas* y otros, ⁽⁵⁾ quienes hacen mención al MD, consideraron positivo para Vimentina y S100, en 100 % de los casos, y para Enolasa específica, en 95 %. Debemos decir que el diagnóstico con los marcadores S100 y Enolasa, no se realizó en este estudio, dado a que actualmente no contamos con ellos en nuestro servicio; sin embargo, aunque son bien necesarios, pudimos concluir el diagnóstico. Usualmente, los marcadores HMB45 y el Melan-A suelen ser negativos en estos tipos de melanomas, pero este estudio resulta de interés, ya que el Melan-A fue positivo. Esto hace afirmar que, dentro de los melanomas dermoplásicos, este caso, en particular, se pudiera considerar como un tumor raro.

Existen otros marcadores de IHQ como p75, WT-1, SOX-10, S-100 y nestina, que constituyen el panel más completo, con la combinación de inmunotinción más sensible y específica, disponible para el diagnóstico de MD, según lo reportado por *Plaza* y otros, ⁽⁸⁾ pero, en nuestro hospital, no se realiza, ya que no tenemos los elementos necesarios; sin embargo, de poseerlos ayudarían a diagnosticar con mayor exactitud esta difícil patología.

Existen los métodos moleculares de diagnóstico que emplean la Reacción en cadena de la polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT, del inglés Real Time - Polymerase Chain Reaction) y las técnicas de secuencia de nueva generación (NGS del inglés, Next Generation Sequency) para la detección de mutaciones, asociadas a diferentes genes. Estas técnicas son más complejas y costosas que la IHQ, pero permiten llegar a una mejor clasificación de este tipo de tumores, lo cual repercute en la selección de una terapia individual y específica, empleada, actualmente, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR, del inglés quantitative RT -PCR).

Esta es más sensible que la histología para detectar células de origen melanocítico, pero por su alto costo, se prefiere el diagnóstico histopatológico complementado con el apoyo de IHQ, como lo encontrado en la bibliografía.^(7,8)

Conclusiones

Las características morfológicas por microscopía convencional e inmunohistoquímica permiten identificar el melanoma desmoplásico, un melanoma reconocido actualmente como una entidad con características clínicas, patogénicas y moleculares distintivas, por lo que repercute en el tratamiento eficaz al paciente.

Referencias bibliográficas

1. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic, malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*. 1971;28(4):914-36. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1971\)28:4<914:aid-cncr2820280415>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1971)28:4<914:aid-cncr2820280415>3.0.co;2-e)
2. Boada Garcia A, Quer Pi-Sunyer A, Richarz N, Jaka-Moreno A. Actualización en el diagnóstico y manejo del melanoma desmoplásico. *Journal of medical-surgical dermatology and venereology*. 2022 [acceso 03/11/2021];113(1):47-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731021002295?via%3Dihub>
3. Simionato C, Minaudo C, Mosquera T, Marini M, Saponaro A, Vigovich F. Melanoma Desmoplásico Mixto. *Casos Clínicos*. 2020 [acceso 03/11/2021];80(3):280-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442943/>
4. Huayllani MT, Sisti A, Restrepo DJ, Boczar D, Cochuyt JJ, Spaulding AC, Bagaria SP, *et al*. Desmoplastic Melanoma: Clinical Characteristics and Survival in the US Population. *Cureus*. 2019;11(6):e4931. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.4931>
5. Villegas JI, Jaramillo Ayerbe F. Melanoma desmoplásico. *rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dematol*. 2006 [acceso 24/04/2024];14(4):413-5. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/506>

6. Tejera-Vaquerizo A, Fernández-Figueras MT, Santos-Briz A, Ríos-Martín JJ, Monteagudo C, Fernández-Flores A, *et al.* Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2021;112(1):32-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.002>
7. Reiman HM, Goellner JR, Woods JE, Mixer RC, Kay PA, Pinheiro AD. Tumors and Tumorlike Conditions of the Skin. En: Rosai and Akerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition; 2018.
8. Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, Sanguenza M, Mackinnon A, Suster D, *et al.* Desmoplastic melanoma: an updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. J Cutan Pathol. 2006;43(4):313-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/cup.12654>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Iliana Larissa Méndez Zárate: Redacción del manuscrito, edición de imágenes y búsqueda de bibliografía.

Oscar Ramón Cano Tobías: Revisión del manuscrito, corrección y búsqueda de bibliografía.

Jesús Alejandro Hernández Guzmán: Revisión del manuscrito, corrección y publicación en la plataforma de la revista.

Marisol Rodríguez Touceiro: Realización de los procesamientos de la biopsia y la técnica de IHQ

Ernesto Arteaga Hernández: Asesoría y aprobación final del manuscrito.