

LA HISTOPATOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA NODULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

MSc. Carlos Alberto Blanco Córdova. Esp. I Grado Dermatología. PPU "Dr. Isidro de Armas", Cuba. Email: carlosal@infomed.sld.cu

Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón"

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".

RESUMEN

Introducción: El Melanoma cutáneo es un tumor maligno originado en los melanocitos, cuya incidencia y mortalidad han aumentado en las últimas décadas. Es la causa más frecuente de muerte entre las enfermedades cutáneas, y responsable del 75% de éstas. La mayoría se originan en la piel sana, sobre un nevo u otros órganos. Es una tumoración de alta agresividad y con tendencia a la metástasis linfática o hemática. El Melanoma nodular representa el 15-35% de estos tumores, afectando áreas de piel foto protegidas, con fase de crecimiento vertical, lo cual condiciona su comportamiento tan agresivo y peor pronóstico. El Informe Histopatológico juega un papel fundamental en la orientación médica, y el pronóstico futuro del paciente. Los datos histológicos relativos al grosor de la lesión, (índice de Breslow) nivel de profundidad, (Nivel de Clark), presencia de ulceración, respuesta del huésped al tumor, histotipo de melanoma, etc., se encuentran relacionados con patrones de pronóstico específicos. Estos datos, unidos a los aportados por la clínica, permiten la correcta estadificación del paciente.

Presentación del caso: Paciente de 80 años, con lesión tumoral en pie derecho, asintomática, de cuatro años de evolución, con crecimiento rápido en los últimos tres meses. Se realiza diagnóstico clínico e histopatológico, compatible con Melanoma nodular. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica.

Conclusiones: El Melanoma nodular es un tumor muy agresivo y la supervivencia depende de un diagnóstico precoz, clínico e histopatológico, posibilitando la cura de más del 90% de los casos.

DeCS: Melanoma nodular; tumor maligno; histopatología.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de Melanoma fue realizada en el Papiro de Eber en 1500 aC., y luego por Hipócrates (460-375 a.C). ¹ El Melanoma es una neoplasia maligna que puede presentarse en cualquier tejido al cual hayan migrado células derivadas de la cresta neural (aparato uveal del ojo, mucosa gastrointestinal, genitourinario, etc.). Este tumor se genera en los melanocitos de la capa basal de la epidermis. Estos cuentan con dendritas que se proyectan a las capas superficiales de la epidermis, protegiendo de los rayos ultravioletas, y ejerciendo un rol protector. Paradójicamente los melanocitos son dañados y transformados por el mismo agente para el cual están programados defender. Este cambio puede generar una neoplasia más letal que aquellas para las cuales está programado prevenir. ²

La exposición solar es un factor de riesgo para el desarrollo de Melanoma. Se conoce que el foto daño cutáneo acumulado antes de los 20 años, puede producir cambios irreversibles en el ADN del hombre. Se han detectado alteraciones genéticas en los cromosomas 1, 6, 7, 9, al igual que mutación activa en el Oncogén BRAF donde se reportan del 33%-47% en Melanomas primarios y un 41%-55% en las metástasis de Melanoma. Otros factores incluyen agentes químicos, físicos e inmunológicos.³⁻⁶

En los últimos 50 años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de Melanoma. La incidencia en los Estados Unidos ha aumentado desde 4,5/100.000 habitantes en el año 1970 hasta 11,7 y 15,2/100.000 en los años 2000 y 2006. Las estadísticas indican que 1 de cada 57 varones y 1 de cada 78 mujeres desarrollará un Melanoma a lo largo de su vida. ⁶ Se estiman alrededor 200.000 casos nuevos anuales de melanoma cutáneo, para una tasa de incidencia de 2.9 casos nuevos por 100.000 habitante. En Cuba, la incidencia se ha mantenido estable en los últimos 20 años, con un aumentado discreto en su mortalidad, guardando relación con los fenotipos de piel I y II.

El Melanoma representa el 2,5% de todos los cánceres y es responsable del 1-2% de las muertes por esta causa constituyendo la causa más frecuente de muerte entre las enfermedades cutáneas ⁵. Un 3% de los pacientes desarrollan Melanomas ocultos. ⁷ El enfermo de Melanoma debe seguir controles médicos periódicos, para detectar una recidiva, o un posible segundo Melanoma (riesgo 70 veces superior). Es la tercera

neoplasia de piel más frecuente y causa el 75% de todas las muertes asociadas a cáncer de piel.^{2, 7, 8}

El Melanoma nodular, es la forma más agresiva, se presenta como una tumoración negra-azulosa saliente o vegetante, ocasionalmente ulcerado, sangrante, con alta tendencia a dar metástasis, invasor desde su inicio, es más común entre la quinta y sexta década de la vida y en algunos casos carece de pigmentación, conocida como Melanoma amelanico,⁹ que cursa con mal pronóstico ya que puede estar oculto, y solo se observan sus metástasis.²⁻⁴

Por otro lado, la histología es una ciencia biológica y médica básica, que estudia la estructura del material biológico, y del modo en que estructural y funcionalmente se interrelacionan los distintos componentes individuales. Las primeras investigaciones histológicas fueron posibles a partir del año 1600, cuando se incorporó el microscopio a los estudios anatómicos, por Marcello Malpighi, quien es el fundador de esta rama. Es una ciencia fundamental para la biología y la medicina, ya que se sitúa en la encrucijada entre la bioquímica, la biología molecular y la fisiología por un lado, y los procesos patológicos y sus efectos por otro. Los progresos alcanzados en ramas como la bioquímica, la fisiología, y la patología, posibilitaron la interacción de estas áreas del conocimiento con la histología, la cual se estudia actualmente en el contexto de la histofisiología, histoquímica, inmunohistoquímica, y la histopatología.¹⁰

El conocimiento histológico es esencial para poder comprender los procesos bioquímicos y fisiológicos, y para formarse una idea sobre como las alteraciones estructurales dan lugar a trastornos funcionales y bioquímicos, cuyo resultado final es la enfermedad. Así, la Anatomía patológica por medio de técnicas morfológicas, se ocupa del estudio de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades.

Los datos histológicos relativos al grosor de la lesión, (índice de Breslow) nivel de profundidad, (Nivel de Clark), presencia de ulceración, respuesta del huésped al tumor, histotipo de melanoma, etc., se encuentran relacionados con patrones de pronóstico específicos. Estos datos, unidos a los aportados por la clínica, permiten la correcta estadificación del paciente. A menudo, los médicos de asistencia no envían los datos suficientes, lo que entorpece el proceso. Por otro lado, y con frecuencia, no se mencionan en el informe del patólogo los datos que permiten clasificar la categoría "T" del sistema **TNM** (espesor del **T**umor, **N**úmero de ganglios positivos, **M**etástasis a distancia).^{11, 12}

El proceso del diagnóstico histopatológico requiere del esfuerzo conjunto del médico que envía la pieza y describe las características clínicas de la lesión, además de otros datos referentes al paciente y de la experiencia y la competencia del anatómo_patólogo que dará la conclusión diagnóstica. Este último, necesita exhibir en ocasiones cierta dosis de humildad para consultar desprejuiciadamente a otros compañeros, ya que en la mayoría de los casos el melanoma representa un diagnóstico difícil.

La histopatología continúa siendo el Gold-Standard en el diagnóstico de melanoma. Ha sido propuesto que el melanoma progresa en dos fases. La primera, llamada de crecimiento radial u horizontal, se caracteriza por un avance centrífugo de melanocitos neoplásicos dentro de la epidermis con infiltración de la dermis papilar en forma aislada o en pequeños nidos. La segunda fase de crecimiento vertical, se caracteriza por la presencia de nidos de melanocitos atípicos más grandes y citológicamente diferentes de su contrapartida intraepidérmica. Esta fase se asocia con la capacidad metastásica del tumor.¹²

Un típico melanoma es asimétrico y mal circunscripto, caracterizado por nidos de melanocitos intraepidérmicos, variables en forma y tamaño. Melanocitos atípicos aislados pueden estar presentes en todo el espesor de la epidermis (siempre sobre la unión dermo-epidérmica) hasta la capa córnea, y predominar sobre los nidos. Estos hallazgos definen un melanoma *in situ*.¹²

A medida que el componente invasivo intradérmico progresa, pueden verse nidos de melanocitos atípicos que no disminuyen de tamaño a medida que descienden (ausencia de maduración vista en los nevos). Los cambios intraepidérmicos pueden extenderse lateralmente más allá del sitio de invasión dérmica.¹²

Los nidos de melanocitos en la dermis pueden variar en forma, tamaño, y confluir en ocasiones. Puede observarse un infiltrado linfocitario. Los melanocitos neoplásicos muestran un amplio espectro morfológico que incluye formas redondeadas, poligonales, ahusadas, multinucleadas o dendríticas. Algunas características citológicas son más comunes en ciertas localizaciones, por ejemplo, el hallazgo de melanocitos atípicos con dendritas marcadamente elongadas es muy útil para el diagnóstico temprano de lesiones palmo-plantares. La atipia melanocítica es definida por características nucleares tales como agrandamiento, variabilidad de tamaño nuclear,

irregularidad de forma, basofilia/hipercromatismo, presencia de nucléolos prominentes y figuras mitóticas atípicas.¹²

Clark y McGovern plantean que la variedad nodular, que presentamos en este trabajo, representa entre 15–35% de los Melanomas y afectan áreas de piel foto protegidas. Aparece principalmente en tronco y extremidades, presentando exclusivamente fase de crecimiento vertical, lo cual condiciona su comportamiento tan agresivo y peor pronóstico. Tienen tendencia a la diseminación linfática y hemática, y hasta en el 4% de los casos se descubre por metástasis.^{11, 12}

Se presenta este caso para hacer un llamado de atención sobre la necesidad de la prevención y diagnóstico temprano del Melanoma, clínico e histopatológico, desde la comunidad donde vive el paciente, como única manera de evitar muertes y sufrimientos por esta causa.

PRESENTACION DEL CASO

Motivo de consulta: Lesión elevada en la región lateral externa de pie derecho.

Historia de la enfermedad actual: Paciente de 84 años, sexo femenino, blanca, con antecedentes de presentar una lesión tumoral oscura en la región lateral externa de pie derecho, que aumentó de tamaño lentamente en un período de 4 años. No lesión preexistente. No presentó síntomas subjetivos asociados a dicha lesión, por lo que no le dio importancia, pero sí tuvo crecimiento mas acelerado en los últimos tres meses, motivo por el cual acude a la consulta de Dermatología. La paciente es examinada cuidadosamente, y ante las características de la lesión melanocítica se plantea como diagnóstico presuntivo un melanoma maligno. Se coordina con el departamento de cirugía para realizar exéresis amplia de la lesión y biopsia de la misma.

Antecedentes patológicos familiares y antecedentes patológicos personales: No refiere datos de interés. Interrogatorio por aparatos: Nada a señalar. Hábitos tóxicos: No.

Examen físico general: negativo.

Examen físico dermatológico: Lesión de 3x3 cm de diámetro, color negro, elevado, indurado, con bordes irregulares y superficie rugosa, que se localiza en la región lateral externa de pie derecho (**Figura 1**). No se constatan adenopatías.

Complementarios realizados: Hemograma completo y eritrosedimentación dentro de límites normales, perfil hepático y renal normal. Electrocardiograma: Normal. Rayos

X de tórax: No se observan alteraciones pleuropulmonares. Ultrasonido abdominal: Sin alteraciones.

Se realiza exéresis total de la lesión con un margen de seguridad de 5 mm. El estudio histopatológico informa:

El estudio histopatológico con tinción de hematoxilina y eosina indicó melanoma maligno con nivel Clark IV, índice de Breslow de 6 mm. Melanoma no ulcerado, hiperpigmentado con focos de nevus de unión formado por células pequeñas formando nichos, infiltrando hasta TCS con formación vascular y crecimiento a pared vertical, compatible con Melanoma maligno tipo nodular con resección total del tumor (**Figura 2**).

Los hallazgos dermatoscópicos mostraron un patrón vascular polimorfo en algunas áreas del borde del tumor y patrón multicomponente en el centro, caracterizado por color azul, negro, café oscuro, rojo y velo azul-blanco.

Confirmado el diagnóstico en el Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo", se remite al servicio de Oncología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

DISCUSIÓN

La exposición a la luz solar es posiblemente el agente externo más importante, unido al fototipo de piel I y II. En este caso la localización del tumor se encontró en un área foto protegida, característica de esta variante de Melanoma, y tampoco se recogió antecedente de lesión névica o cicatricial preexistente. Otros factores que se han asociado a la aparición de esta patología son los estrógenos, los contraceptivos hormonales, las irradiaciones, la dieta y la luz fluorescente.¹²

En la epidemiología del Melanoma maligno se han encontrado múltiples factores controvertidos y variables. Las personas más frecuentemente afectadas son los caucásicos de piel blanca, cabellos rubios y ojos claros.¹² En este caso la paciente a pesar de no ser de cabellos rubios clasifica dentro de este grupo de riesgo.

Los nevus adquiridos o congénitos son lesiones tumorales cutáneas precursoras del Melanoma, aspecto que no se ajusta al caso presentado.^{3, 4, 7} El Melanoma afecta por igual a ambos sexos. Puede ocurrir en cualquier edad aunque generalmente afecta a personas mayores. La edad promedio de presentación es a los 53 años. En un 6-12% de los pacientes afectados existen antecedentes familiares de Melanoma.⁴

El Melanoma tiene un comportamiento biológico característico con un crecimiento intraepidérmico (radial) y un crecimiento dérmico (vertical). En la fase de crecimiento

dérmico, como lo es nuestro caso, el Melanoma tiene capacidad de producir metástasis. El desarrollo de estas, es resultado de una serie de eventos que incluyen la existencia de células separadas del tumor primario, la invasión de la membrana basal, la migración hacia la circulación sanguínea o linfática, vía por la cual producen invasión en otros órganos.⁶

En 2002, el American Joint Committee on Cancer desarrolló un sistema TNM de estadiaje del melanoma. De acuerdo a éste, la profundidad en milímetros y la ulceración son los principales determinantes pronósticos en los melanomas localizados (estadios I y II), el número de metástasis ganglionares, la carga tumoral y la ulceración son los predictores más potentes de la sobrevida de los pacientes en estadio III y el sitio anatómico de las metástasis a distancia son el factor pronóstico más significativo en los pacientes en estadio IV. En pacientes con melanomas precoces de grosor inferior a 1,01 mm, la supervivencia a los 10 años es del 93%. La sobrevida a 5 años de los pacientes con metástasis ganglionares clínicamente aparentes es de 20% aproximadamente, mientras que en los pacientes con ganglios clínicamente negativos, patológicamente positivos es del 50%.¹²

Los datos histológicos relativos al grosor de la lesión, (índice de Breslow) nivel de profundidad, (Nivel de Clark), presencia de ulceración, respuesta del huésped al tumor, histotipo de melanoma, etc., se encuentran relacionados con patrones de pronóstico específicos. Estos datos, unidos a los aportados por la clínica, permiten la correcta estadificación del paciente. De ahí, la importancia capital de la histopatología en estos casos. Pese a que la mayoría de los melanomas son diagnosticados sólo con la histología, en ciertos casos (melanoma de células fusiformes, amelanótico o metastático) la inmunohistoquímica también es una herramienta auxiliar útil para éstos diagnósticos.¹¹

Dependiendo en qué fase de crecimiento o invasiones se encuentre el tumor, cambia de forma significativa el pronóstico así como si la enfermedad es local o presenta ya afectación linfática o visceral. La utilización sistemática de los criterios clínicos resumidos en el acrónimo ABCD (Asimetría; Bordes irregulares; Coloración heterogénea; Diámetro mayor de 6mm), es útil para discriminar entre las lesiones benignas y aquellas sospechas. Las lesiones de piel pueden estar asociadas a metástasis linfáticas regionales, y en los pacientes con Melanoma tienen un valor pronóstico en relación a la supervivencia. Teniendo en cuenta la variante de Melanoma

nodular presentado, muy invasivo y metastizante, con afectación linfática y hemática, el pronóstico es considerado muy reservado.^{6, 7}

La evidencia disponible hasta el momento indica que la biopsia del ganglio centinela (BGC), es el factor independiente pronóstico (sobrevivencia) más poderoso, permitiendo además una estadificación apropiada, lo que influye en decisiones terapéuticas como uso de tratamientos adyuvantes. Existen tres estadios clínicos: el estadio I cuando hay lesión cutánea, sin ganglios palpables y es aquí donde tenemos a nuestro caso. Los porcentajes de supervivencia de acuerdo con el nivel de invasión en profundidad o grosor de la nomenclatura, se emplean sólo para este estadio. En el estadio clínico II hay lesión cutánea y ganglios palpables, y en el III hay metástasis viscerales diseminadas, con una supervivencia muy baja.^{4, 6, 12, 13}

El tratamiento del Melanoma primario consiste en la extirpación quirúrgica amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 1-5 mm de piel normal, proceder que se le realizó a nuestro paciente con un margen de 5 mm.⁸ La paciente se mantiene en seguimiento cada 6 semanas el 1er año, cada 3 meses el 2do año, cada 6 meses durante 3 años y anual a partir de los 5 años.

CONCLUSIONES

- A pesar de que la tasa de incidencia del Melanoma maligno está creciendo rápidamente en muchos países, el pronóstico está mejorando, al iniciar el tratamiento en etapas más precoces de la enfermedad.
- La histopatología es una herramienta fundamental, junto a la clínica, para el diagnóstico y pronóstico del Melanoma.
- La supervivencia del Melanoma maligno está estrechamente relacionado con el tamaño y profundidad del tumor primario, pero su baja curabilidad, con el diagnóstico tardío (niveles IV y V de Clark).
- La detección precoz requiere de acciones preventivas que deben dirigirse tanto a la población general como a la población médica.
- La educación sanitaria a la población general exige conocer que todo lunar o zona pigmentada, que cambia de color o de forma, que sangra, se irrita o ulcera, requiere la consulta médica inmediata, teniendo en cuenta que muchas veces cursa de forma asintomática.
- La primera barrera de salud, el Médico General Integral, debe estar familiarizado con el diagnóstico del Melanoma maligno e interconsultar rápidamente al enfermo

con el dermatólogo, para evitar sufrimientos y muertes en la familia, por esta causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Priario Julio C. Historia del melanoma maligno en uruguay. Rev. Méd. Urug. [revista en la Internet]. 2005 Dic [citado 2014 oct. 5]; 21(4): 255-268. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2005v4/art2.pdf>
2. Lavanderos F, Jorge, Pérez P, Juan Antonio, Jeria N, Sicylle et al. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. Cuad. cir. (Valdivia). [online]. 2010, vol.24, no.1 [citado 05 oct. 2014], p.47-56. Disponible en la World Wide Web: http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-28642010000100008&lng=es&nrm=iso
3. Maia M, Russo C, Ferrari N, Ribeiro MCS de A, Santos ABOS. Reflexões em relação à epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil. An Bras Dermatol. 2005; 77:163-70.
4. De la Fuente-García, Alberto, and Jorge Ocampo-Candiani. "Melanoma cutáneo." *Gac Méd Méx* 146.2 (2010). [citado 2014 oct. 05], disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2010/gm102i.pdf>
5. Carlos Ferrandíz. Dermatología Clínica. Ed. Mosby/Doyma libros, S.A, Madrid, España, 1996.p. 321.
6. Wong, Heidi García, Zenaida González Rodríguez, Margarita López Vergara. Melanoma en la región frontal. Hospital Docente Clínico Quirúrgico, La Habana, Cuba. Rev fdc, vol. 6, No. 2, feb 2012 [Revisado 5 oct 2014]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol6_2_12/fdc01212.htm
7. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin. 2010; 60 (5):301-16.
8. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. J Am Acad Dermatol. 2009; 60 (5):719-35.
9. Riera-Leal L, Riera-Leal A, Quiñones-Venegas R, Ferrusco-Ontiveros MR, y col. Melanoma nodular hipomelanótico. Dermatol. Rev. Mex. 2012; 56 (3): 209-212.

10. Perera Duque Clara, Rodríguez Pérez Irene, Iglesias Ramírez Belén Z., Pomares Bory Eduardo de J. HISTOLOGIA I Y BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR COMO ANTECEDENTES DEL PROYECTO DE PROGRAMA DE MORFOFISIOLOGIA I. Rev haban cienc méd [revista en la Internet]. 2008 Sep [citado 2014 Oct 05]; 7(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000300011&lng=es.
11. García, M. D. L. C. O., Medina, E. A. G., Méndez, A. N. M., Reigosa, E. R., & Figueroa, A. J. Algunas reflexiones sobre el Melanoma Cutáneo en Cuba. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2014 oct. 05]; 51(2): Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2_2_08/fdc04208.htm
12. Mordoh, Ana. Clínica del melanoma. Acta bioquím. Clín. Latinoam., La Plata, v. 43, n. 3, sept. 2009. Accedido en 05 oct. 2014. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572009000300006&lng=es&nrm=iso
13. LAVANDEROS F, Jorge, PEREZ P, Juan Antonio, JERIA N, Sicylle *et al*. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad. cir. (Valdivia)*. [online]. 2010, vol.24, no.1 [citado 05 Octubre 2014], p.47-56. Disponible en la World Wide Web: http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-28642010000100008&lng=es&nrm=iso >.ISSN 0718-2864.
14. Hind Selman-Housein Bernal Katty, Tárano Quintero Giselle, Morales Pérez Iosmill, Alfonso Sabatier Carlos, Hernández Bernal Francisco. Tumor gigante en un paciente con melanoma. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2014 oct. 05]; 51(2): 183-190. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000200009&lng=es.

ANEXOS



Fig.1.

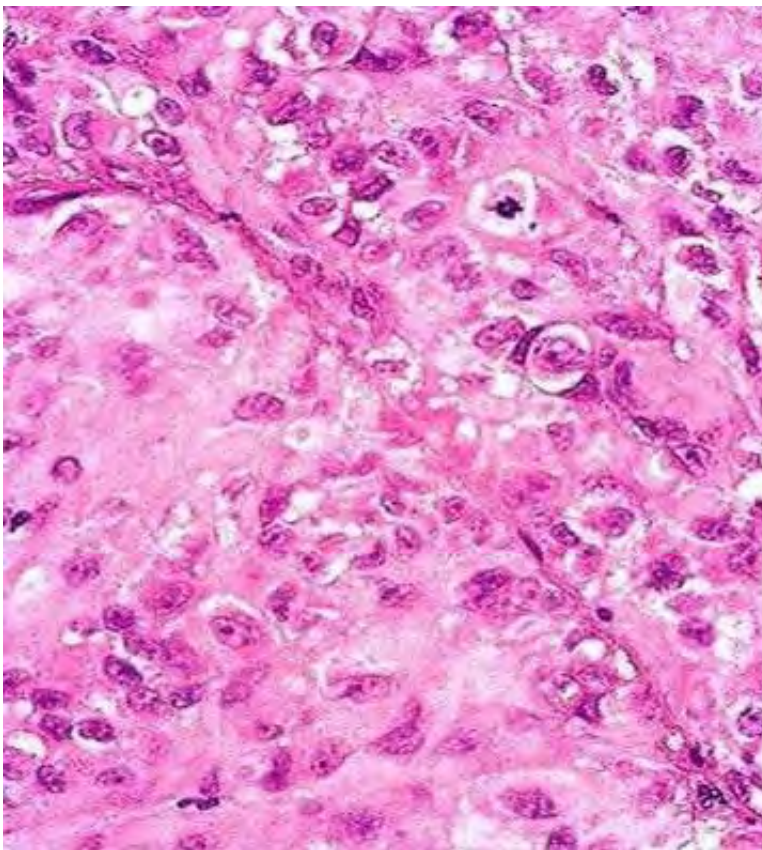


Fig. 2