

Melanoma Dérmico Hiperpigmentado de bajo grado de malignidad (Melanoma de tipo animal). Reporte de cuatro casos.

Montserrat Molgó¹, Pablo Zoroquiain², Alejandra Jaque¹, Ximena Echeverría¹, Sergio González².

¹Departamentos de Dermatología y ²Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

Resumen

El melanoma animal o hiperpigmentado es un subtipo infrecuente de melanoma con células melanocíticas epitelioides y fusadas muy pigmentadas. Esta entidad sería similar al llamado "melanoma de tipo equino", una forma de melanoma de bajo grado de malignidad que afecta a los caballos grises. Se reportan cuatro casos, tres hombres y una mujer, cuyas edades variaron de 22 a 84 años; el estudio histopatológico confirmó melanoma dérmico hiperpigmentado; dos casos mostraron ganglio centinela positivo y un caso evolucionó con metástasis múltiples. Tres casos están en control o tratamiento sin evidencias de recidiva o metástasis.

El melanoma animal es considerado un subtipo de melanoma de conducta poco agresiva y de mejor pronóstico, pese a su tendencia a las metástasis ganglionares. Los casos presentados mostraron una conducta menos agresiva que la esperada para el espesor de Breslow y estadio clínico en estos casos. Se requieren más estudios para poder identificar variables que permitan predecir el comportamiento biológico y así protocolizar el tratamiento de esta entidad, considerada por algunos como diferente del melanoma.

Palabras clave: melanoma animal, melanoma dérmico hiperpigmentado, melanoma cutáneo.

Summary

Animal type or hyperpigmented melanoma is an infrequent subtype of melanoma with heavily pigmented epithelioid and spindle melanocytes. This entity is similar to the so-called "equine-type melanoma", an indolent variant of melanoma affecting gray horses. We report four cases, three males and one female, whose ages varied from 22 to 84 years; the histopathological study confirmed the diagnosis of hyperpigmented dermal melanoma; two cases showed positive sentinel lymph nodes and one case evolved with multiple metastases. Three cases are in control or under therapy without evidence of recurrences and/or metastases. Animal-type melanoma is considered a subtype of melanoma with indolent behavior and better prognosis, despite its tendency to develop lymph node metastases. The present cases showed a less aggressive behavior than expected for the Breslow's thickness and clinical stage. More studies are needed to identify variables to predict its behavior and propose therapy protocols for this tumor, considered by some authors a different type of melanoma.

Key words: animal-type melanoma, dermal hyperpigmented melanoma, cutaneous melanoma.

Introducción

Existe un grupo particular de tumores melanocíticos intensamente pigmentados, predominantemente dérmicos, que ha sido descrito con diferentes terminologías, incluyendo "melanoma animal", "melanoma sintetizador de pigmento" y "melanocitoma pigmentado epitelioides"¹. A pesar de que algunos autores lo han considerado como un subtipo de bajo grado de

malignidad y con mejor pronóstico que el melanoma convencional, algunas series muestran un alto porcentaje de compromiso nodal (46%-47%)^{2,3} y de metástasis a distancia. Dado el bajo número de casos reportados, el real comportamiento biológico de este subtipo de melanoma no se encuentra del todo aclarado. Se describen cuatro casos que grafican nuestra experiencia con esta entidad.

Correspondencia: Montserrat Molgó N.

Correo electrónico: montsemolgo1@gmail.com

Casos clínicos

Caso 1. Paciente de sexo masculino de 27 años de edad, sin antecedentes mórbidos, que consultó por una pápula azulada-grisácea de 0,5 cm en la cara interna de la pierna derecha, categorizada clínicamente como nevo azul (Figura 1). El paciente volvió a consultar a los dos meses debido a que la lesión presentó un rápido crecimiento y sangramiento espontáneo. A la dermatoscopia se observó una lesión tumoral azul negruzca con halo grisáceo, glóbulos asimétricos de pigmento y algunos hematíes en su superficie. Se indicó extirpación de la lesión con la impresión clínica de angioqueratoma versus melanoma. La biopsia mostró un tumor melanocítico dérmico pigmentado (Figura 2), fusocelular, ulcerado, con atipías y actividad mitótica, con índice de Breslow de 1,5 mm (Figura 3). Los hallazgos correspondieron a melanoma de tipo animal. Se decidió ampliación de márgenes a 2 cm y estudio de ganglio centinela el que resultó negativo. Tras 10 años de seguimiento no ha habido evidencias de recidivas locales ni sistémicas.

Caso 2. Paciente masculino de 84 años de edad, sin antecedentes de interés. Presentó cuadro de dos años de evolución caracterizado por un nódulo negruzco de 1,5 cm, asintomático, localizado en la mejilla izquierda, de crecimiento rápido los últimos meses (Figura 4). Se sospechó lesión melanocítica maligna y se realizó biopsia escisional de la lesión. El estudio histopatológico informó tumor nodular dérmico (Figura 5) con melanocitos epiteloideos y fusados, atípicos, núcleos pleomórficos, citoplasma intensamente pigmentado, Breslow 14 mm, sin ulceración ni mitosis (Figura 6). El diagnóstico fue de melanoma dérmico pigmentado de tipo animal. El estudio de diseminación a distancia resultó negativo y el estudio de linfonodo centinela resultó positivo. Se decidió ampliar la extirpación de la lesión para obtener márgenes de 2 cm. Posteriormente se inició terapia con interferón 2alfa, actualmente en curso.

Caso 3. Mujer de 22 años de edad con un nódulo ulcerado en una pierna de 1 cm, negruzco, de tiempo de aparición no precisado aunque reciente. La biopsia mostró melanoma dérmico hiperpigmentado, de 2 mm de espesor y nivel IV de Clark. Se realizó linfadenectomía inguinal y pelviana que fueron negativas. Luego de dos años de seguimiento no se ha evidenciado recidiva local ni metástasis.

Caso 4: Hombre de 53 años que consultó por lesión pigmentada en un hombro de 1,5 cm, negruzca. La biopsia demostró un melanoma dérmico hiperpigmentado con un índice mitótico de 6 mitosis por mm². El índice de Breslow fue de 4 y el nivel



Figura 1

Pápula azul grisácea, de 0,5 cm, en cara interna pierna derecha.

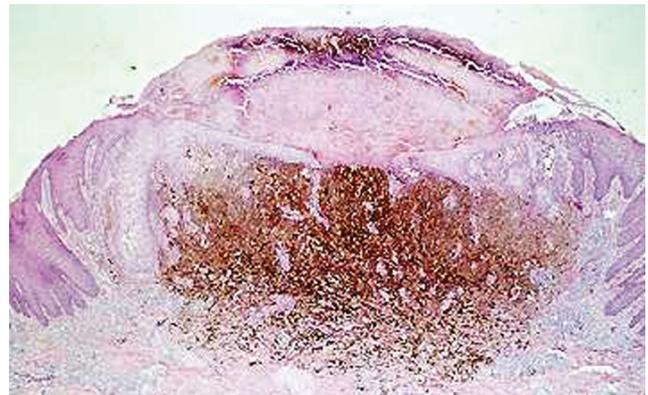


Figura 2

Tumor dérmico ulcerado, intensa y difusamente pigmentado, HE 40x.

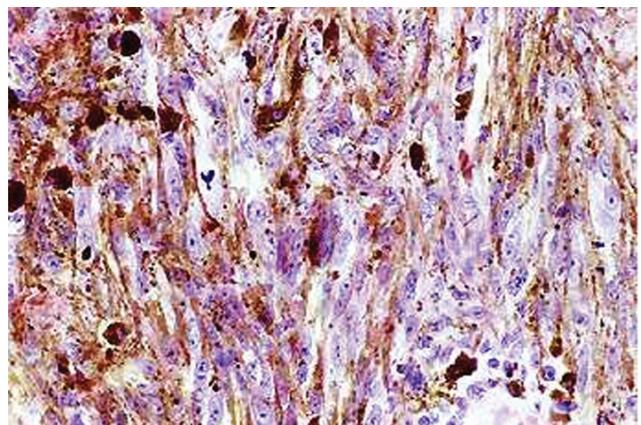


Figura 3

Células fusiformes, marcadamente pigmentadas, con núcleos atípicos y mitosis. HE, 200x.



Figura 4

Tumor negro-azulado, bien delimitado, de 1,5 cm. Adenopatías regionales negativas.

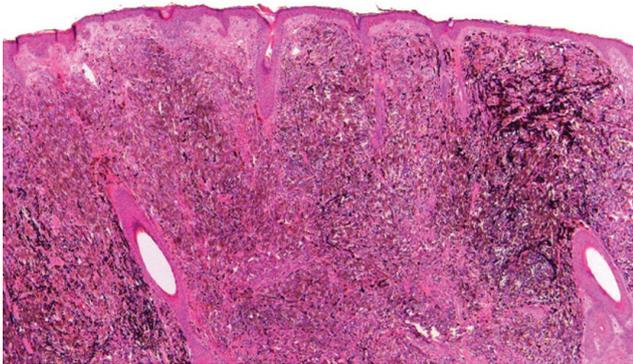


Figura 5

Tumor dérmico difuso compuesto por melanocitos intensamente pigmentados. HE, 40x.

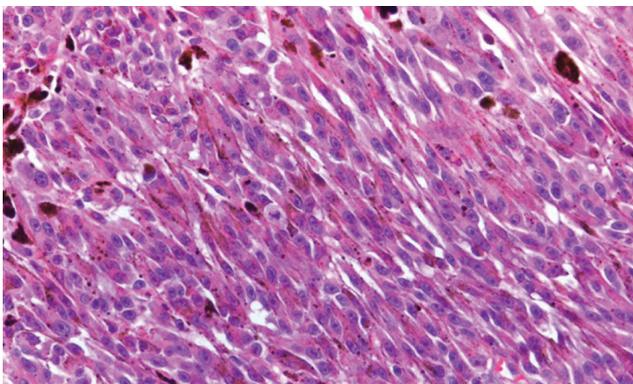


Figura 6

Melanocitos fusados y epiteloideos atípicos, núcleos pleomórficos, citoplasma difusamente pigmentado. HE, 200x.

de Clark IV. El estudio de linfonodo centinela fue positivo para metástasis nodal de melanoma. La disección axilar demostró metástasis en uno de veinte linfonodos. Cuatro meses después se evidenció recurrencia local en forma de satelitosis y metástasis nodulares dérmohipodérmicas en la zona escapular y esternal.

Discusión

El melanoma animal es un subtipo de melanoma infrecuente, cuyo nombre surgió en 1832 a raíz de similitudes anatómopatológicas con melanomas poco agresivos muy pigmentados de caballos grises viejos⁴. Con el tiempo otros autores propusieron el término “melanoma sintetizador de pigmento” o “melanocitoma pigmentado epiteloideo” dada la similitud clínica con los nevos azules epiteloideos presentes en el complejo de Carney². Sin embargo, dadas sus características clínicas y anatomopatológicas, hoy en día algunos autores proponen llamarlo melanoma dérmico hiperpigmentado de bajo grado de malignidad (MDH)⁵.

Este tumor se presenta en un amplio rango de edad, desde la infancia a la vejez, y afecta por igual hombres y mujeres, con cierta tendencia a la aparición en pacientes jóvenes. La mayoría son nódulos o placas azuladas negro-azulas, generalmente mayores de 1 cm, localizadas en cabeza, cuello, dorso del tronco o piernas. La ulceración es infrecuente y no se encuentran lesiones precursoras.

Histopatológicamente el MDH es un tumor dérmico compuesto por nidos de melanocitos intensamente pigmentados, frecuentemente dispuestos en haces con un patrón nodular, que puede incluso invadir la hipodermis. Citológicamente las células tienen núcleos redondos a ovalados, moderada anisonucleosis, pequeño nucléolo y cromatina fina. Generalmente no se observan infiltración vascular ni ulceración. Pueden haber melanófagos, pero característicamente presenta un mínimo componente inflamatorio linfocítico. La epidermis generalmente se encuentra intacta, aunque puede haber hiperplasia pseudoepteliomatosa^{5,6}.

El diagnóstico diferencial considera nevo azul epiteloideo, nevo azul celular, nevo azul maligno y metástasis de melanoma, procesos que pueden presentarse como tumores dérmicos pigmentados similares al MDH. En el melanoma, a diferencia del nevo azul, se observan atipia celular y nuclear en forma de membranas nucleares gruesas, cromatina agrupada, pleomorfismo y nucléolo prominente; por otro lado el melanoma metastásico tiende a ser más dermo-hipodérmico y con extensas áreas de necrosis⁷.

Dada la baja frecuencia de este tumor, su comportamiento biológico no se encuentra completamente definido. Algunos reportes afirman que el comportamiento de estos melanomas es poco agresivo y tendrían mejor pronóstico que el melanoma convencional. Zembowicz *et al*² luego de analizar 41 casos, reportaron metástasis a linfonodos en 46% de los pacientes y una metástasis hepática sin recidivas luego de su resección. No se han descrito desenlaces fatales en ninguno de los pacientes ni recurrencias locales^{2, 8, 9}.

En cuanto al pronóstico, en nuestra serie se ha observado en todos un comportamiento biológico poco agresivo, similar a lo descrito en la literatura²⁻³, sin embargo, cabe señalar que en los pacientes jóvenes existe una menor tendencia a la metástasis en linfonodo centinela (LNC), lo que difiere a lo observado en melanomas clásicos, ya que en estos casos los jóvenes tienen una tendencia mayor a presentar linfonodos positivos y lo que es más extraño es que tienen un mejor comportamiento biológico¹⁰. Ludgate *et al*³ hipotetizan que la menor probabilidad de metástasis en LNC se debe a un mejor sistema inmune de los jóvenes; nosotros diferimos, ya que de ser así en los melanomas clásicos debiese ocurrir lo mismo. Creemos que se debe a que el MDH, a pesar de sus similitudes morfológicas con el melanoma clásico, es una entidad biológica diferente. Otro hallazgo que apoya nuestra teoría es la descripción de pérdida de la subunidad regulatoria 1 alfa de la proteína quinasa A en el MDH, mediante técnica inmunohistoquímica¹⁰. Por el contrario, los casos de melanoma clásicos y nevos sí presentan expresión de esta proteína.

Ludgate *et al*³, en un análisis de 22 pacientes con melanoma animal, observaron que a menor edad, menor probabilidad de encontrar ganglios centinela positivos y que por ende éste podría tener distintos comportamientos biológicos según la edad. Ellos también encontraron metástasis en ganglios en el 47% de los pacientes versus un 20% reportado para melanomas convencionales mayores de 1 cm². Sin embargo, se debe destacar que el espesor máximo según Breslow promedio de estos pacientes era de 3,45 mm y que los melanomas convencionales mayores de 3 mm tienen ganglios positivos hasta en el 55% de los casos¹¹. En esta serie se encontraron dos pacientes con metástasis regionales, ninguno con desenlace fatal, con un promedio de seguimiento de 17,6 meses. No hubo factores predictores de metástasis. Los autores sugieren que el melanoma animal podría ser biológicamente menos agresivo que el subtipo convencional y con un mejor pronóstico, pero esto debe ser corroborado por futuros estudios que tengan un mayor número de pacientes y seguimientos más prolongados.

El segundo y cuarto caso de nuestra serie, a pesar de tener características histopatológicas de peor pronóstico como linfo-

nodo centinela positivo, alto índice mitótico y elevado índice de Breslow, han permanecido sin enfermedad metastásica visceral y con una sobrevida global mayor de 5 años. Al parecer estos indicadores de malignidad "clásicos" no tendrían una buena correlación con la progresión ni la sobrevida, ya que nuestro segundo caso, pese a tener un Breslow de 14 mm ha mantenido una sobrevida libre de enfermedad durante 10 años de seguimiento.

El MDH es un subtipo de melanoma con abundantes depósitos de melanina. A pesar de similitudes con un tipo particular de melanoma presente en los equinos, la evidencia actual indica que este tumor sería más bien una entidad anatomo-patológica distinta. El supuesto comportamiento benigno de estos tumores ha hecho que algunos investigadores sugieran que este tumor no requiere de tratamiento agresivo y que la terapia coadyuvante sería innecesaria. Sin embargo, según la interpretación de la evidencia actual, se sugiere que todos los casos sean extirpados con márgenes apropiados y realizar ganglio centinela a los tumores con Breslow de 1 mm o más, o con factores adversos como úlcera o índice mitótico sobe 1/mm². Si el ganglio centinela resulta positivo, se recomienda el uso de interferón-2-alfa^{11,12}.

Referencias bibliográficas

1. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(1): 31-40.
2. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Rees R, Sabel MS, et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):129-136.
3. Darier J. Le melanome malin mesenchymateux ou melanosarcome. *Bull Assoc Fr Cancer.* 1925; 14:221-49.
4. Mooi WJ, Kraus ZT. Pathology of melanocytic disorders. Londres, UK: Hodder Arnold, 2nd ed. 2007.
5. Antony FC, Sanclemente G, Shaikh H, Trelles AS, Calonje E. Pigment synthesizing melanoma (so-called animal type melanoma): a clinicopathological study of 14 cases of a poorly known distinctive variant of melanoma. *Histopathology.* 2006; 48(6):754-762.
6. Massi G, LeBoit PE. Histological diagnosis of nevi and melanoma. Darmstadt, Alemania: Steinkopf Verlag 2004.
7. Kazakov DV, Rutten A, Kempf W, Michal M. Melanoma with prominent pigment synthesis (animal-type melanoma): a case report with ultrastructural studies. *Am J Dermatopathol.* 2004; 26 (4): 290-297.
8. Requena L, de la Cruz A, Moreno C, Sangüenza O, Requena C. Animal type melanoma. A report of a case with balloon-cell changes and sentinel lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol.* 2001; 23(4):341-346.
9. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer.* 2007; 109(1): 100-108.
10. Zembowicz A, Knoepp SM, Bei T, Stergiopoulos S, Eng C, et al. Loss of expression of protein kinase a regulatory subunit 1alpha in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(11): 1764-1775.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355(13):1307-1317.
12. Zembowicz A, Scolyer RA. Nevus/Melanocytoma/Melanoma. An emerging paradigm for classification of melanocytic neoplasms? *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135: 300-6.