

**INTERRELACIÓN ENTRE HISTOLOGÍA Y
DERMATOLOGÍA, ILUSTRADO MEDIANTE UN CASO
CLÍNICO DE MELANOMA MALIGNO**

Autores:

Grecia María Giniebra Marín¹ Roxana Rivera Rivadulla ² Yaima Gorrín
Díaz³ Carlos Emilio Díaz Domínguez⁴

¹Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y
Dermatología. MsC. en Urgencias Médicas en APS. Profesor Asistente.
Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León
Cuervo Rubio. greciam@infomed.sld.cu. ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-2179-4482>

²Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y
Dermatología. MsC. en Atención integral al niño. Profesor Asistente.
Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León
Cuervo Rubio. roxanarivadulla@gmail.com.
ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-4545-2233>

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y
Dermatología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital
Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. eduard13@nauta.cu.
ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-4685-6472>

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina Legal. Profesor Asistente.
Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Mario Muñoz Monroy.
diazdominguezcarlosemilio@gmail.com.

RESUMEN

Se presenta un caso de una paciente femenina, de 30 años de edad, fototipo IV, sin antecedentes patológicos personales y familiares de interés, de procedencia rural, que presenta lesión pigmentada, de color negro-azulado, localizada en región interna del calcáneo izquierdo, de 5 años de evolución. El estudio histopatológico de la lesión, demostró un Melanoma Maligno. La biopsia incisional estableció el vínculo necesario entre el examen macroscópico y microscópico de la piel, además de la interrelación básico-clínica entre dos disciplinas: Histología y Dermatología respectivamente.

PALABRAS CLAVES: léntigo, acral, lentiginoso, melanoma, estudio histopatológico, biopsia.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es una enfermedad neoplásica derivada de los melanocitos epidérmicos, son células que durante el desarrollo embrionario migraron desde la cresta neural hasta diversos tejidos de origen ectodérmico, donde producen la melanina. Esta enfermedad representa solo el 3 % de los tumores malignos cutáneos, pero es la responsable del 65 % de las muertes por esta causa.^{1, 2}

La primera descripción de melanoma fue realizada en el papiro de Eber en 1500 AC., y luego por Hipócrates (460-375 AC). Esta neoplasia se genera en los melanocitos de la capa basal de la epidermis desde donde se extiende a las capas más superficiales y a la dermis e hipodermis en profundidad. Los melanocitos tienen en su citoplasma gránulos con melanina, la cual es responsable de la pigmentación de los tejidos y además posee propiedades antioxidantes que neutralizan los radicales libres que se producen al interactuar la radiación ultravioleta (RUV) con las células de la epidermis.^{1,2} Estos melanocitos cuentan con proyecciones

citoplasmáticas o dendritas que se proyectan a las capas superficiales de la epidermis protegiendo a células basales y queratinocitos de la acción de la radiación ultravioleta (RUV). 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.^{1, 2}

Afecta a población relativamente joven, es una de las neoplasias que causa más número de años potenciales de vida perdidos por cada muerte. Es considerada una enfermedad de difícil tratamiento por su agresividad y elevada mortalidad; es el tercer tumor más común de piel y el más agresivo de ellos.³

Las tasas de incidencia y de mortalidad por melanoma maligno se han incrementado de manera dramática en el mundo entero durante los últimos años. Globalmente, no es un tumor muy frecuente, representa el 1,6 % del total de cánceres que se diagnostica. Según las estadísticas mundiales publicadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), se estima que el número de muertes por melanoma cutáneo para 2008 fueron 46 090, y que se presentaron 197 402 casos nuevos para el mismo periodo; las tasas estandarizadas de mortalidad e incidencia son mayores en los hombres (0,8/100 000 y 3,1/100 000, respectivamente), en comparación con las mujeres (0,5/100 000 y 2,6/100 000, respectivamente).⁴ La mayor incidencia se encuentra en Australia y Nueva Zelanda, con 30 a 60 casos por 100 000 habitantes, por lo cual ocupa el cuarto lugar en frecuencia en estos países. Las incidencias más bajas de melanoma se han reportado en Italia, Bélgica y Japón, con menos de 10 casos por 100 000 por año.^{4, 5}

En Cuba, la segunda causa de muerte corresponde a los tumores malignos, con una tasa de 216,3 por cada 100 000 habitantes. Se ha reportado un incremento del cáncer de piel, las tasas más elevadas de incidencia de esta afección se muestra en hombres, en relación a

la tasa de fallecidos por esta causa se reporta 4,0 en el 2015 y 4,1 en el 2016.⁵

Si bien el melanoma tiene un pico de presentación entre la quinta y la sexta décadas de la vida, su incidencia en personas de entre 25 y 29 años se ha incrementado como el cáncer más común en este grupo de edad. El 95 % de los casos se originan en la piel, el resto tiene origen en ojos y mucosas (oral, vagina o ano), y del 3 al 10 % de las personas se presentan con enfermedad metastásica sin lesión primaria clínicamente evidente.⁶

El diagnóstico preciso mediante un análisis histopatológico adecuado, es esencial para el manejo clínico. El pronóstico de un paciente con MMC depende de un grupo de variables, y entre ellas la más importante en la lesión primaria es el índice de Breslow o espesor en milímetros del tumor, aunque también existen otros parámetros como son la ulceración, el nivel de Clark, el subtipo histológico, el índice mitótico, la respuesta inflamatoria hospeder-tumor, la regresión tumoral, el tipo de célula neoplásica predominante, la edad, el sexo y la localización del tumor, que pueden representar algún grado de influencia en el pronóstico.^{5,6}

La histología juega un papel fundamental en el diagnóstico del melanoma maligno. El método de referencia en el diagnóstico del melanoma continúa siendo el estudio histopatológico. La descripción histopatológica debe reportar información útil para poder establecer el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento y el pronóstico adecuado del melanoma. Un falso positivo o un falso negativo ocasionan consecuencias iatrogénicas funestas para el paciente.^{7,8}

PRESENTACIÓN DE CASO

Motivo de consulta: lesión pigmentada en pie izquierdo

Historia de la enfermedad actual: Paciente femenina de 30 años de edad, fototipo IV, con antecedentes de salud, que acude a consulta por presentar lesión pigmentada en región interna del

calcáneo izquierdo, de color negro azulado, de bordes bien definidos, de 30mm x10mm de tamaño, con superficie ligeramente elevada, y la paciente refiere que en ese sitio tenía un nevo pigmentado desde la adolescencia, el cual comenzó a modificarse hace 3 años, luego del embarazo. No presenta síntomas acompañantes.

Al examen físico (datos significativos)

Piel: presencia de lesión pigmentada, de 30mm x 10mm de diámetro, de bordes precisos, bien definidos, de superficie ligeramente elevada, con tendencia a la ulceración, de color negro azulado, localizada en la región interna del calcáneo izquierdo. No se palpan adenopatías inguinales.



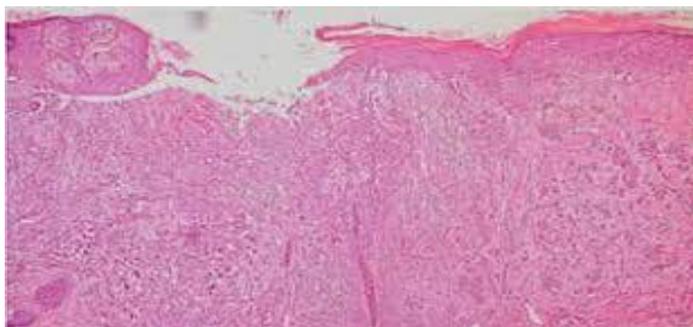
Exámenes complementarios:

- ✓ Hb: 122 g/l
- ✓ Leucocitos: $8 \times 10^9/L$
- ✓ Conteo de plaquetas: $250 \times 10^9/L$
- ✓ Eritrosedimentación: 25 mm/hora
- ✓ Glicemia: 4,7 mmol/l
- ✓ Creatinina: 98

- ✓ VIH: negativo
- ✓ VDRL: negativo
- ✓ USG abdominal: Imagen de litiasis pequeña cercana al cuello vesicular sin que se observen otras alteraciones en HAS .No se observaron adenopatías abdominales ni retroperitoneales.
- ✓ Rayos X tórax: no se observan alteraciones pleuropulmonares. índice cardioraxico normal.
- ✓ Dermatoscopía: presencia de prolongaciones radiales y pseudópodos, puntos y glóbulos negros periféricos y red pigmentada ensanchada.

Se procedió a la exceresis de la lesión y a realizar estudio histopatológico.

El resultado de la Biopsia demostró la presencia de ulceración histológica, que se refiere a la pérdida total de la epidermis y parcialmente de dermis, proliferación de melanocitos epidérmicos atípicos en la capa basal de la epidermis, con una morfología poligonal, hiper cromasia y núcleo angulado.



Con todos estos elementos Clínicos e histopatológicos, llegamos al diagnóstico de Melanoma lentiginoso acral.

Se procedió inmediatamente a la reintervención quirúrgica, para ampliar los márgenes y se procedió a la exceresis amplia, con

márgenes quirúrgicos de 3 cm, posteriormente se le indicaron estudios de extensión , en busca de posibles metástasis, los cuales resultaron todos negativos por lo cual la paciente actualmente es seguida en consulta multidisciplinaria de Tumores Periféricos de la provincia donde reside.

DISCUSION:

El melanoma es una neoplasia cutánea común que ha alcanzado gran importancia en las últimas décadas debido al aumento en su incidencia y a su comportamiento agresivo, con frecuentes metástasis ganglionares y a distancia. Varios autores plantean que los añosos, habitualmente definidos como aquellos mayores de 65 años, comprenden un 50 % de los pacientes con esta enfermedad. ⁽¹⁾ La edad media de diagnóstico se encuentra entre 50 y 65 años y ha aumentado aproximadamente cinco años en las últimas tres décadas tanto en hombres como en mujeres. ³ Es por ello que conocer la verdadera evolución de esta neoplasia en la población añosa sería de gran utilidad para todo el equipo interdisciplinario tratante de esta enfermedad.^{4, 5}

Existen cuatro subtipos principales de melanoma: el de extensión superficial, es el más frecuente (60 a 70 %), el melanoma nodular (15 a 30 %), el melanoma lentigo maligno (5 %) y el melanoma acral lentiginoso (5 a 10 %). Según algunos autores, el 7 % de todos los melanomas cutáneos se localizan en zonas distales ^{6,8}. Todos los tipos de melanoma maligno se pueden encontrar en zonas distales, pero el subtipo más prevalente es el melanoma acral lentiginoso. Este subtipo aparece en el dorso de las manos y los pies, en las palmas, las plantas, las muñecas, en los tobillos y en la región subungueal ⁸.

El melanoma acral lentiginoso es el subtipo más común de melanoma en individuos no caucásicos; se registra 70 % en personas negras, 40 % en asiáticos, 15 % en hispanos y solo de 2 a 8 % en caucásicos;

sin embargo, no presenta una mayor incidencia global con respecto a los demás subtipos de melanomas citados anteriormente.^{8,9} De hecho, la patogénesis del melanoma acral lentiginoso no está clara, algunos estudios han vinculado la exposición a químicos y las lesiones traumáticas como factores de riesgo en poblaciones caucásicas. Además, en individuos negros, con pigmentación intermedia (latinos y asiáticos), así como en los blancos, el melanoma acral lentiginoso se produce en zonas no expuestas a la luz ultravioleta; es por ello que esta causa podría no ser el factor etiológico más importante para este tipo de melanoma.^{9,10} Ahora bien, la localización de estos melanomas en zonas de apoyo sugiere, que la presión puede tener algún papel etiopatogénico, quizá asociado al calor o a los traumatismos repetidos. Por definición, se encuentra en las regiones distales, como palmas, plantas y lechos ungulares, y se presenta como una mácula o placa pigmentada de coloración oscura y bordes irregulares.¹¹

El melanoma acral lentiginoso se diagnostica con menor frecuencia en estadios tempranos respecto al melanoma lentigo maligno y el de extensión superficial. Este hecho podría ser explicado por varias hipótesis no excluyentes entre sí: un comportamiento biológico más agresivo que en otros tipos de melanoma maligno, falta de conciencia en la población de la posibilidad de que el melanoma se presente en las regiones subungulares o palmo-plantares, presentación clínica distinta a las de otros tipos de melanoma maligno o dificultad para detectar las lesiones por estar ocultas a la vista durante la vida cotidiana o por una menor atención primaria de salud debido al grupo de edad en que se presenta^{10, 11,12.}

La primera descripción de un melanoma acral lentiginoso fue hecha por Redd, *et al.*, en 1976. El primer reporte de casos clínicos fue publicado por Arrington en 1977, con un total de 27 casos, y se

consideró como un subtipo histológico de los melanomas malignos en 1979^{13,14}

Clark *et al.* describieron y propusieron la clasificación de los melanomas según su fase de crecimiento horizontal (radial) o vertical. Aseguraron que los tumores en fase radial no tenían capacidad de metástasis. En el momento del diagnóstico, el melanoma de extensión superficial, el lentigo maligno o el melanoma lentiginoso de las extremidades se pueden presentar en fase de crecimiento radial o vertical, mientras que el melanoma nodular, generalmente, se diagnostica en fase de crecimiento vertical.¹⁵

La medida del índice de Breslow se realiza con un ocular calibrado, midiendo en forma vertical el grosor del melanoma, desde la capa granulosa de la epidermis hasta donde se observen células tumorales en profundidad. Si la epidermis está ulcerada, la medición debe realizarse desde la base de la úlcera y desde la capa granulosa y deben informarse las dos medidas.¹⁵

Los melanomas invaden la dermis papilar inicialmente, esto corresponde al nivel de Clark II. En este nivel, su capacidad de producir metástasis es mínima. En 40% a 50% de los melanomas los fenómenos de regresión se presentan en esta fase. El fenómeno de regresión se observa al microscopio en tres etapas: la primera consiste en la destrucción de las células del melanoma por el infiltrado mononuclear que las rodea; la segunda consiste en la pérdida de los mononucleares y el inicio de fibroplasia, y la tercera es la fibrosis tumoral ya establecida; en las tres etapas es común la presencia de melanófagos.¹³ Esta regresión puede ser parcial, focal o multifocal y raramente es completa. Cuando el tumor invade por completo la dermis papilar y llega al límite de la dermis papilar/reticular, las células tienden a confluir y forman placas o nódulos o pequeños nidos celulares individuales. Este modelo histológico constituye el nivel de Clark III y marca el inicio de la fase

de crecimiento vertical. La secuencia de invasión a la dermis reticular y a la hipodermis corresponde a los niveles de Clark IV y V.^{13, 16}

El número de mitosis por mm² se debe estimar con un método de calibración estándar por patólogos entrenados. Se puede considerar de manera general que un mm² equivale de 3 a 10 campos de 40X.¹⁷

Diferentes estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria del huésped se correlaciona con su pronóstico.¹²

Se pueden reportar tres tipos de respuesta: "ausente", cuando existe infiltración local alrededor del tumor pero sin infiltrar o traspasar el tumor; "débil", cuando se presenta infiltración escasa focal en la base y el interior del tumor e "intenso", si se presenta un infiltrado denso en toda la base y el interior del tumor.^{11, 17.}

En una placa histológica se puede observar la aparición de nódulos conformados por células tumorales mayores de 0,05 mm en la dermis y la hipodermis, separados del tumor principal, que se denomina microsateletosis.¹⁷

Los Melanomas con componente lentiginoso se caracterizan por la proliferación de melanocitos epidérmicos atípicos en la capa basal de la epidermis, con una morfología poligonal, hiperchromasia y núcleo angulado.¹⁵ Se puede observar gran compromiso de los apéndices cutáneos. Como estos tumores se presentan en sitios crónicamente expuestos al sol, se observa elastosis solar acentuada. Cuando se localizan en regiones de las extremidades, se observa hiperplasia epidérmica. Son característicos los melanocitos en estallido de estrella, los cuales son melanocitos gigantes multinucleados a lo largo de la membrana basal que se encuentran en 85% de los casos de lentigo maligno. La progresión a la fase de crecimiento vertical se distingue por la formación de un nódulo o fascículo dérmico, con predominio de células fusiformes y respuesta muy notoria del estroma.^{12, 13,14}

La mayoría de melanomas no requiere de marcadores de inmunohistoquímica para su diagnóstico. Sin embargo, algunos subtipos, como los melanomas de células fusiformes, el melanoma amelanótico y los melanomas metastáticos, requieren de dichos estudios para su diagnóstico exacto. Los anticuerpos vimentina y S100 se encuentran virtualmente en todas las lesiones melanocíticas (melanomas y nevus melanocíticos). Ningún anticuerpo nos permite diferenciar una lesión benigna de una maligna; todos los reportes de inmunohistoquímica deben ser evaluados a la luz de la clínica y las características morfológicas del tumor.¹⁸

El tratamiento del melanoma acral lentiginoso es complejo, debido a la dificultad para obtener los márgenes adecuados y a la deficiencia funcional o mutilación que se puede originar en la ampliación. Estas áreas tienen de 2 a 5 veces más recurrencia en comparación con otras por los pequeños márgenes utilizados.¹⁹

Históricamente, el tratamiento de elección del melanoma lentiginoso acral fue, sin lugar a dudas, la amputación del miembro o dedo afectado; sin embargo, en los últimos años, se emplean técnicas más conservadoras que permiten obtener márgenes amplios sin necesidad de amputaciones y sin alterar el pronóstico en comparación con la cirugía radical.¹⁷ En una pequeña serie de casos de un estudio realizado en 2007, Tseng observó que, cuando el grosor de Breslow era menor de 1,5 mm, el melanoma lentiginoso acral tenía una menor tasa de metástasis ganglionar, por lo cual sugirió que estaría indicada la escisión local amplia con márgenes de un cm.^{16,17} La cirugía micrográfica de Mohs se considera el tratamiento de elección para el melanoma acral lentiginoso, puesto que permite extirpar la lesión completa y preservar la mayor cantidad posible de tejido sano, aunque tiene como limitación que, en nuestro país, son pocos los centros que puedan ofrecer dicha técnica quirúrgica, además del costo requerido.^{19,20}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Moya Peñafiel J. Melanoma maligno cutáneo en una mujer indígena del municipio de Alto Baudó, Chocó, Colombia. *Medicas UIS*. 2014 ; 27 (1):59-68.
2. Rodríguez Morales JR, Ibáñez Carrillo E, Vázquez Estévez U. Melanoma lentiginoso acral: a propósito de un caso. *Medicentro Electrónica*[revista en Internet]. 2014 [cited 15 Jun 2018] ; 18 (4) : [a p r o x . 5 p] . A v a i l a b l e f r o m : http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432014000400010.
3. Blanco Córdova CA. Melanoma nodular en borde de pie. *Rev Ciencias Médicas* [revista en Internet]. 2015 [cited 15 Jun 2017] ; 18 (2):[a p r o x . 9 p] . A v a i l a b l e f r o m : http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000200016&lng=es.
4. Lavanderos F, Pérez JA, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir (Valdivia)*. 2015 ; 24 (1): 47-56.
5. Tamayo JE, Chávez Valera PL, Moh-Fadel SH. Aspectos clínicos epidemiológicos del melanoma maligno cutáneo. Hospital "Celia SánchezManduley". 2011-2012. *Revista MULTIMED*[revista en Internet]. 2014 [cited 23 Feb 2017] ; 18 (3) : [a p r o x . 9 p] . A v a i l a b l e f r o m : <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul143a.pdf>.
6. Estévez J, Acosta A, Díaz S, Calderón A, Buitagro G. PET-CT en pacientes con melanoma cutáneo maligno. *Revista Colombiana de Cancerología* [revista en Internet]. 2015 [cited 23 Feb 2017] ; 15 (1): [aprox. 8p]. Available from

:<http://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/ii/S0123901513700416/first-page-pdf>.

7. Martínez Escribano J, Piñero Madrona A, Torre de Minguela C, Ródenas López J. Melanom cutáneo. Guía Clínica Práctica. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social. Servicio Murciano de Salud; 2016.

8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba. La Habana: Grupo Nacional de Estadística; 2016.

9. Cueto Eduarte I. Anuario estadístico de salud. Cienfuegos 2014. Medisur [revista en Internet]. 2015 [cited 23 Ene 2018] ; 13 (6): [aprox. 70p].

A v a i l a b l e f r o m :

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3140/1934>.

10. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. Cirugía y Cirujanos. 2016 ; 84 (1): 77-84.

11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 62(1):10-29.

12. Slingluff CI, Flaherty K, Rosenberg SA. Cutaneous melanoma. En: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p. 1643-91.

13. Priario JC. Historia del melanoma maligno en Uruguay. Rev Méd Urug. 2005 [citado 8 Sep 2015]; 21(4).

14. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. 2019; 27(1):3-9.

15. García Wong H, González Rodríguez Z, López Vergara M. Melanoma maligno en la región frontal. Rev fdc. 2015 [citado 8 Sept 2016]; 6(2).
16. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhackle CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. Int J Dermatol. 2016; 41(9):557-62.
17. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet. 2015; 365(9460):687-701.
18. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. Br J Dermatol. 2016; 155(3): 561-9.
19. Nestle FO, Halpern AC. Neoplasm of the skin. In: Dermatology. 2th ed. Madrid: Mosby; 2018. p. 1745-69.
20. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. Int J ClinOncol. 2015; 10(6):391-7.