

# Melanocitoma epiteliode pigmentado: diagnóstico diferencial y tratamiento

## Epithelioid pigmented melanocytoma: Differential diagnosis and treatment

Francisco Sevilla Chica,\* Laia Bernet,\* Marcos Martínez Benaclocha,\*  
Ana K Ramírez Casadiego,† Cecilia Laguna Argente§

### Palabras clave:

Melanocitoma epiteliode pigmentado, melanoma animal.

### Key words:

Pigmented epithelioid melanocytoma, animal melanoma.

### RESUMEN

El melanocitoma epiteliode pigmentado engloba al melanoma tipo animal, melanoma sintetizador de pigmento y al nevus azul epiteliode. Éste puede ser esporádico o formar parte del complejo de Carney y en conjunto se caracteriza por su gran tamaño, profundidad, moderado pleomorfismo, abundante pigmento y escasez de mitosis. Aunque el melanocitoma epiteliode pigmentado frecuentemente metastatiza en los ganglios linfáticos, tiene mejor pronóstico que los melanomas metastásicos convencionales. Creemos que se trata de un melanoma de bajo grado o un tumor melanocítico *borderline*, cuyo tratamiento podría ser mediante una escisión limitada.

### ABSTRACT

Pigmented epithelioid melanocytoma is a recently entity encompassing synthesizing pigmented melanomas, animal type melanomas and epithelioid blue nevus occurring sporadically or in the Carney complex syndrome, characterized by his great size, deep, low pleomorphism, great amount of pigment and scant mitoses. Although pigmented epithelioid melanocytoma frequently metastasize to the lymph nodes, they have a more favourable outcome than conventional melanomas. We believe they should be considered as melanocytic borderline tumours or low grade melanocytic tumours that could be treated with limited excision.

El melanocitoma epiteliode pigmentado (MEP) es una entidad descrita recientemente por Zembowicz,<sup>1</sup> el cual engloba las lesiones anteriormente denominadas como melanoma de tipo animal o melanoma sintetizador de pigmento<sup>2</sup> y los nevus azules epitelioides,<sup>3</sup> que ocurren tanto en pacientes con el complejo de Carney como de forma esporádica<sup>4</sup> y que, en conjunto, se caracterizan por el gran tamaño que alcanzan, la gran profundidad de infiltración, la gran cantidad de pigmento producido, el moderado pleomorfismo y la escasez de imágenes de mitosis. Característicamente, más de la mitad de los pacientes portadores del complejo de Carney tiene mutaciones del gen PCR K a R 1 localizado en el cromosoma 17q,22-24.<sup>5</sup> A pesar de la frecuencia con la que se han encontrado depósitos de MEP en los ganglios linfáticos regionales,<sup>1</sup> los seguimientos realizados hasta la fecha muestran un mejor pronóstico para los melanomas metastásicos convencionales.<sup>6</sup> Por tanto, creemos que debe ser considerado como un melanoma de bajo grado o un tumor melanocítico *borderline* con

la capacidad para metastatizar en los ganglios linfáticos, pero con escasa diseminación sistémica. En este trabajo presentamos un caso de MEP, a propósito del cual discutimos el diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico y comentamos las opciones terapéuticas.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 49 años de edad con una tumoración melánica fuertemente pigmentada, de color negro, situada en la piel de tórax, de varios meses de evolución. Al estudio macroscópico, se recibió una biopsia fusiforme de piel de 2 x 1.5 x 1.3 cm que incluía una lesión sobrelevada, de 1.1 cm de diámetro máximo y de 4.8 mm de profundidad y que se encontraba muy próxima de los bordes laterales.

En el estudio microscópico se encontraron hallazgos histológicos que mostraron una tumoración melánica que ocupó dermis papilar y reticular profunda llegando al límite del tejido

\* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, España.

† Servicio de Patología, Centro Clínico de Estereotaxia-CECLINES, Caracas, Venezuela.

§ Servicio de Dermatología, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, España.

Recibido:  
16/Enero/2013.  
Aceptado:  
30/Septiembre/2014.



subcutáneo y que en la parte central protruía y abombaba la epidermis sin ulcerarla. En los bordes laterales de la epidermis se observó una pequeña proliferación de melanocitos con patrón lentiginoso y en tecas, con atipias pero sin mitosis, que afectaba también folículos pilosos, leve fibrosis lamelar, leve infiltrado linfoide y restos de células névicas maduras que formaban parte de un nevus melanocítico displásico compuesto (*Figura 1A-C*).

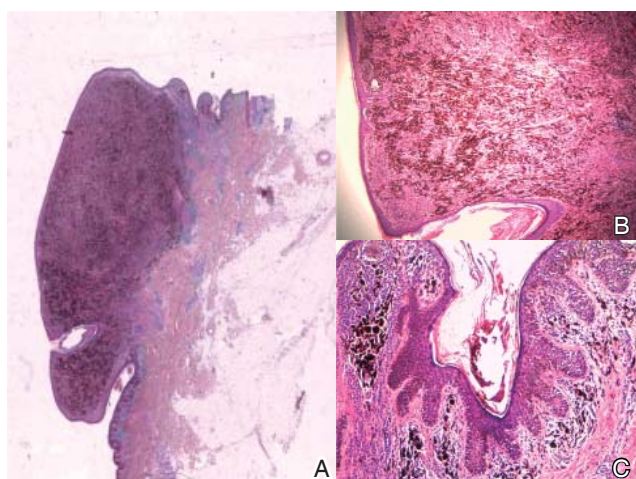
La neoplasia situada en la zona central estaba formada por melanocitos de tipo fusocelular y epitelioides y

algunas células de aspecto dendrítico con moderada atipia citológica y nucléolos llamativos. Se pudo comprobar la gran profundidad que alcanzó la tumoración y la gran cantidad de melanina en granos gruesos, pero sin observarse mitosis en los cortes tratados con permanganato potásico para aclarar la melanina (*Figura 2A-D*). No se observó invasión linfovascular ni invasión del tejido subcutáneo. Las células tumorales, tanto las epitelioides como las fusocelulares, mostraron positividad difusa con HMB 45, Melan A y proteína S 100 y tuvieron una actividad proliferativa valorada mediante Ki 67, de forma focalmente alta, de hasta un 20% (*Figura 3A-D*).

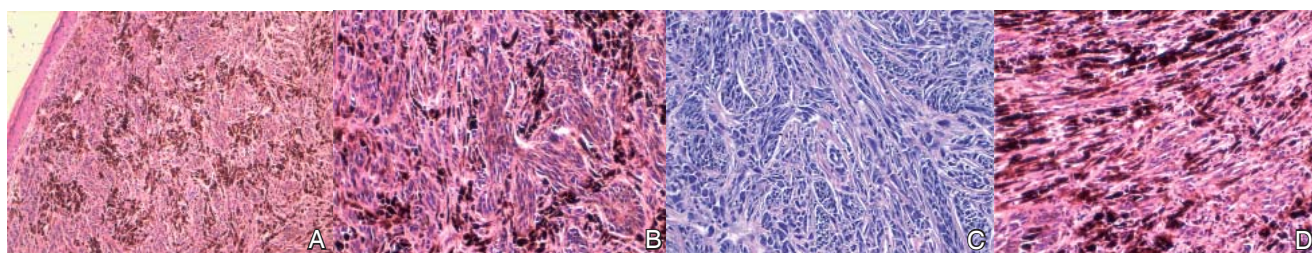
### COMENTARIO

El término melanoma de tipo animal se ha aplicado y utilizado en la literatura patológica humana para aquellos tumores melanocíticos fuertemente pigmentados, cuyo curso clínico es impredecible debido a su similitud histológica con los tumores melanocíticos equinos.<sup>7</sup> Debido a que el número de casos publicados ha sido escaso, el concepto de melanoma de tipo animal en los humanos no fue ampliamente aceptado, cuestionado en sí el término por algunos patólogos por las discrepancias en los diagnósticos.

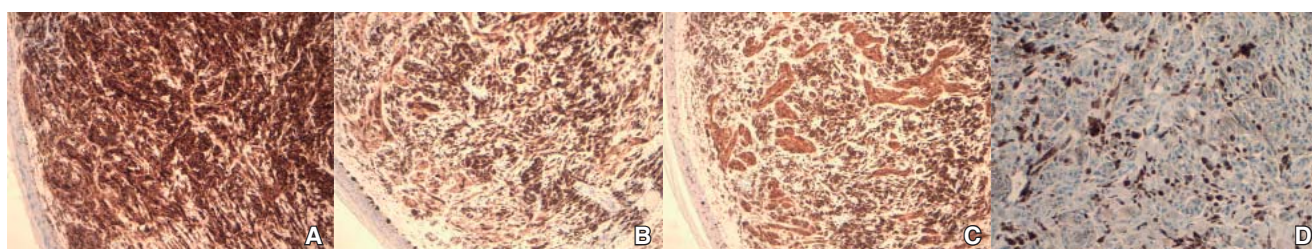
Resulta especialmente difícil el diagnóstico diferencial con el nevus azul epiteliode, inicialmente descrito en pacientes con el complejo del síndrome de Carney,<sup>8</sup>



**Figura 1.** Diferentes características macro-microscópicas del tumor.



**Figura 2.** Diferentes características histológicas con los distintos patrones morfológicos.



**Figura 3.** Perfil inmunohistoquímico del tumor. A) HMB 45, B) Melan A, C) Proteína S100, D) Ki 67.

pero también encontrados esporádicamente fuera del complejo.<sup>4</sup> Posteriormente, se agrupó a este tipo de tumores como tumor melanocítico sintetizador de pigmento,<sup>9</sup> el cual fue reemplazado por el término más apropiado de melanocitoma epiteliode pigmentado (MEP).<sup>1</sup> Presentamos un caso que creemos cumple las características histológicas de MEP, a propósito del cual hacemos una revisión de las características histológicas y clínicas de esta entidad.

Las características histológicas comunes a estas lesiones<sup>1,10,11</sup> fundamentalmente serían las siguientes: presencia de importante cantidad de pigmento, localización dérmica con frecuente extensión subcutánea a lo largo de las estructuras anexiales, frecuente hiperplasia de la epidermis por encima del tumor, en algunos casos con presencia de zona de Grenz, existencia de tres tipos principales de células (fusiformes, algunas con largos procesos pseudodendríticos, epitelioides pequeñas con citoplasma fuertemente pigmentado, epitelioides grandes con grandes núcleos vesiculares, macronúcleos eosinofílicos, citoplasma perinuclear claro y anillo periférico con pigmentación melánica, siendo éstas menos frecuentes pero las más específicas), membrana nuclear prominente, núcleo vesicular en las células epitelioides pequeñas y en las fusiformes y baja actividad mitótica.

Aunque histológicamente el MEP se definía por criterios bastante estrictos como la ausencia de componente intraepidérmico y por la presencia de una proliferación que ocupa toda la altura de la dermis e incluso el tejido celular subcutáneo, formado por sábanas y nódulos confluentes constituidos por células poligonales, fuertemente pigmentadas que predominan sobre los melanófagos y un número variable de células fusiformes, en la serie de Zembowicz fueron descritos casos frecuentes con un componente neoplásico de unión menor, casos con componente de unión tipo de nevus de unión dermoepidérmica, casos de nevus combinado, e incluso casos que sugerían la presencia de origen en nevus congénito.<sup>1</sup>

El MEP afecta fundamentalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes, pero puede ocurrir en un amplio grupo de edad y tampoco tiene predilección étnica, pudiendo localizarse en cualquier área, incluso en zonas genitales y mucosas, lo que sugiere que la exposición al sol no parece ser un factor de riesgo mayor en su patogénesis.

Las observaciones morfológicas sugieren que el MEP es un tumor peculiar que puede ocurrir tanto en el contexto del complejo del síndrome de Carney como incluso, más frecuentemente, de forma esporádica.

Estudios recientes han confirmado que muestran frecuente pérdida de expresión de la subunidad reguladora 1 ALFA (R1pi) de la proteína quinasa A, producto de un gen mutado en familias con el síndrome de Carney.<sup>5</sup> La vía de señalización del AMP cíclico está críticamente involucrada en la regulación de la proliferación melanocítica y la síntesis de pigmento. Así pues la pérdida de expresión de R1 alfa es consistente con su papel en la patogénesis de MEP y ayuda a explicar la pigmentación oscura de este tumor.<sup>5</sup> Además, diferentes estudios confirman que en el MEP existe una reducida expresión de glutatión S transferasa 1 (GST), que se encuentra aumentada, por otra parte, en el melanoma convencional. De forma significativa, se ha observado que no existe pérdida de R 1 alfa en los nevus azules.<sup>5</sup> Como hemos dicho con anterioridad, el concepto de MEP engloba al nevus azul epiteliode y al llamado melanoma de tipo animal, resultando un tanto controvertido debido al distinto comportamiento biológico de estas lesiones, ya que no hay evidencia, por el momento, de que hayan ocurrido metástasis en los casos diagnosticados como nevus azul epiteliode, y sin embargo, sí ocurren con frecuencia en los casos de melanoma de tipo animal, hasta en un 46% de los casos han ocurrido metástasis en ganglios linfáticos locales, reportado también en la serie de Zembowicz.<sup>1</sup> No obstante, no se han encontrado criterios histológicos suficientes capaces de diferenciar estos casos, ni ha habido diferencias histológicas significativas en los casos de MEP entre el tumor inicial y la metástasis. Los datos de seguimiento hasta la fecha publicados en el trabajo de Mandal,<sup>6</sup> cuyo seguimiento medio ha sido de 67 meses, demuestran que la extensión de MEP más allá de los ganglios linfáticos locales es rara, y que el pronóstico es significativamente más favorable que el del melanoma convencional.

Por otra parte, el MEP no es el único ejemplo de tumor melanocítico recurrente o metastatizante con pronóstico favorable. Se han publicado casos de nevus benignos de Spitz metastatizantes<sup>12</sup> y melanomas spitzoides.<sup>13</sup> Sin embargo, las características histológicas del nevus de Spitz y MEP son diferentes, mostrando los primeros, en los casos atípicos, mayor pleomorfismo, atipia, número de mitosis, y generalmente sin pigmento y componente intraepidérmico. Es interesante señalar que los hallazgos indican que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos en MEP no implica un curso clínico maligno, ni siquiera en los dos casos descritos en la literatura donde al desarrollar metástasis hepáticas se tuvo un desenlace fatal.<sup>14,15</sup>



Desde el punto de vista histológico, el MEP debe diferenciarse también de algunos tumores melanocíticos dérmicos pigmentados, especialmente variantes del nevus azul. El MEP y nevus azul celular común comparten algunas características arquitecturales y la presencia de células fuertemente pigmentadas y células dendríticas. Sin embargo, las características epitelioides y nucleares del MEP son útiles para diferenciarlos. En el nevus azul también faltan característicamente las células epitelioides claras y pigmentadas del MEP (probablemente algunos de los casos diagnosticados como nevus azul metastatizantes deberían ser clasificados como MEP). Por otra parte, el nevus azul maligno es clásicamente definido como un melanoma maligno desarrollado a partir de un nevus azul preexistente u originado en el sitio de escisión de un nevus azul previo y típicamente muestra marcado pleomorfismo nuclear, hiper cromasia, nucléolos eosinofílicos prominentes y clara actividad mitótica, incluyendo formas atípicas. La necrosis también es común. Otra entidad que debe ser mencionada en el diagnóstico diferencial es el nevus penetrante profundo, que aunque muestra características arquitecturales y citológicas similares al MEP como suelen ser tumores intensamente pigmentados con extensión perianexial e incluso al tejido subcutáneo, las características citológicas del nevus penetrante profundo en el componente dérmico, muestran células epitelioides similares a las células epitelioides tipo A del nevus común y las células pigmentadas suelen ser más bien macrófagos acompañando a los nidos de melanocitos, faltando característicamente los tres tipos de células de MEP.

En conclusión, el MEP muestra características clínico-patológicas diferentes con una buena supervivencia, que parece diferenciarlo claramente del melanoma convencional. Sin embargo, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos aconseja no considerarlo, en absoluto, como un nevus convencional. Por lo tanto, sería mejor considerar a esta entidad como una proliferación melanocítica encuadrada en una categoría intermedia capaz de metastatizar a los ganglios linfáticos regionales, pero con rara diseminación sistémica y con curso clínico generalmente indolente. La adopción de un nuevo esquema diagnóstico, en consonancia con la biología de los tumores del tipo nevus/melanocitoma/melanoma, podría ofrecer un mejor marco para el conocimiento diagnóstico de las proliferaciones melanocíticas difíciles, tales como el nevus penetrante atípico, las variantes de nevus azules o los tumores de Spitz atípicos, de todos los cuales, en alguna ocasión, se han publicado casos con metástasis, aunque asociadas con pronóstico favorable.<sup>12,13</sup> Por tanto, el tratamiento indicado ante este tipo de entidad podría ser una escisión completa con márgenes probablemente no tan amplios como para el melanoma convencional, y la realización de una biopsia del ganglio centinela en aquellos casos no relacionados con el cuadro o en el contexto del síndrome de Carney.

Correspondencia:

**Dr. Francisco Sevilla Chica**

E-mail: sevilla\_fra@gva.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zembowicz A, Carney JA, Mihm CMJ. Pigmented epithelioid melanocytoma, a low grade melanoma indistinguishable from animal type melanoma and epithelioid nevus. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 31-40.
2. Crowson AN, Magro CM, Mihm CMJ. Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: "animal type" melanoma a clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol*. 1999; 30: 543-550.
3. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous schwannoma. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 259-272.
4. O'Grady TC, Barr RJ, Billman G, Cunningham BB. Epithelioid blue nevus occurring in children with no evidence of Carney complex. *Am J Dermatopathol*. 1999; 21: 483-486.
5. Zembowicz A, Knoepf SM, Bei T, Stergiopoulos S, Eng C, Mihm MC et al. Loss of expression of protein kinase a regulatory subunit 1 alpha in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1764-1775.
6. Mandal RJ, Murali R, Lundquist KF, Ragsdale BD, Heenan P, McCarthy SW et al. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1778-1782.
7. Levene A. Disseminated dermal melanocytosis terminating in melanoma: a human condition resembling equine melanocytic disease. *Br J Dermatol*. 1979; 101: 197-205.
8. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenaj BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine over activity. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64: 270-283.
9. Zembowicz A, Mihm C. Pigmented synthesizing melanocytic tumor animal/equine-type melanoma): a low-grade melanoma with marked resemblance to epithelioid blue nevus (Abstract). *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 590.
10. Fossati L. Melanoma de tipo animal. *Dermatol Argent*. 2010; 16: 354-358.

11. Park HY, Gilchrist BA. Signaling pathways mediating melanogenesis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999; 45: 919-930.
12. Smith KJ, Barret TL, Skelton HG, Lupton GP, Graham JH. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol*. 1989; 13: 931-939.
13. Wong TY, Suster S, Duncan LM, Mihm MC Jr. Nevroid melanoma: a clinicopathological study of seven cases of malignant melanoma mimicking spindle and epithelioid cell nevus and verrucous dermal nevus. *Hum Pathol*. 1995; 26: 171-179.
14. Cecchi R, Rapicano V. Pigment synthesising (animal-type) melanoma with satellite metastasis. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 335-336.
15. Vezzoni JM, Martini L, Ricci C. A case of animal-type melanoma (or pigmented epithelioid melanocytoma?): an open prognosis. *Dermatol Surg*. 2008; 34: 105-110.

www.medigraphic.org.mx