

Migración de melanocitos dendríticos epidérmicos y colonización de un carcinoma mamario infiltrante

Héctor A Rodríguez Martínez,* Leonora Chávez Mercado,** Abelardo A Rodríguez Reyes,***
Dolores López Vancell,* Ofelia Pérez Olvera,* Armando Medina Cruz,** Rosa María Picaso Hernández****

RESUMEN

Se revisan cuatro tipos de migración de los melanocitos dendríticos de la epidermis, que dan origen a colonización melanocítica. Ésta ocurre en: nevos y melanomas intraepidérmicos, nevos intradérmicos, lesiones y tumores pigmentados de células basaloides, y carcinomas mamarios primarios y metastásicos. Se comunica el caso de un carcinoma ductal infiltrante que se comportó como una lesión pigmentada de la areola y el pezón, la cual se confundió con un melanoma. Se demostró que, en realidad, se trataba de la migración y colonización de melanocitos dendríticos cutáneos al carcinoma, con diferentes técnicas histopatológicas. Se revisan los mecanismos que favorecen una relación simbiótica o equilibrio biológico entre los melanocitos dendríticos, los queratinocitos basales o basaloides y las células epiteliales del adenocarcinoma mamario. Se ha establecido que los dos últimos pueden secretar factores quimiotácticos, melanogénicos, proliferativos (o los tres), capaces de promover la migración de los melanocitos. De éstos, el más importante es, o parece ser, el factor de crecimiento fibroblástico anti-básico (bFGF). La migración y colonización de melanocitos dendríticos a carcinoma mamario, conservando sus características normales, milita en contra de la ampliamente aceptada histogénesis de las células superficiales (A y B) de los nevos intradérmicos, la cual presupone una transformación radical, estructural y funcional, de los melanocitos en células névicas intradérmicas. **Palabras clave:** migración melanocítica, colonización melanocítica, melanocitos epidérmicos, carcinoma mamario, nevos intradérmicos.

ABSTRACT

Four types of migration of epidermal dendritic melanocytes, which give origin to melanocytic colonization, are reviewed herein. They take place in: intraepidermal nevi and melanomas, intradermal nevi, pigmented lesions and tumors composed of basaloid cells, as well as in primary and metastatic breast carcinomas. A case of a ductal infiltrating carcinoma appearing as a pigmented lesion of the areola and nipple, which was misinterpreted as a melanoma, is presented. Migration and colonization of cutaneous dendritic melanocytes to the carcinoma was found to be the cause, which was demonstrated with various histopathological techniques. A revision was made of the mechanisms that support a symbiotic relationship or biologic balance between dendritic melanocytes, basal or basaloid keratinocytes and epithelial cells of breast carcinoma. It has been determined that the last two can secrete chemotactic, melanogenic and/or proliferative factors, capable of promoting the migration of melanocytes. From these, the most important is, or seems to be, the anti-basic fibroblast growth factor (bFGF). Migration and colonization of dendritic melanocytes to breast carcinoma, keeping their normal characteristics, contends against the widely accepted histogenesis of intradermal nevi's superficial cells (A and B), which presupposes a radical transformation, structural as well as functional, of melanocytes into intradermal nevus cells.

Key words: melanocytic migration, melanocytic colonization, epidermal melanocytes, breast carcinoma, intradermal nevi.

* Laboratorio de Investigaciones Anatomopatológicas Roberto Ruiz Obregón, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, y Hospital General de México, OD.
** Unidad de Patología, Hospital General de México, OD, y Facultad de Medicina, UNAM.
*** Servicio de Patología Oftálmica, Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes.
**** Unidad de Microscopía Electrónica, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

148, colonia Doctores, México, DF, CP 06726. Correo electrónico: harodriguezm@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Martínez HA, Chávez-Mercado L, Rodríguez-Reyes AA, López-Vancell D, et al. Migración de melanocitos dendríticos epidérmicos y colonización de un carcinoma mamario infiltrante. *Patología Rev Latinoam* 2011;49(1):43-52.

Correspondencia: Dr. Héctor A Rodríguez-Martínez. Departamento de Medicina Experimental, Hospital General de México. Dr. Balmis

Los trabajos de Pierre Masson¹ contribuyeron a determinar que los melanocitos de la unión dermoepidérmica tienen su origen en las crestas neurales, tanto como lo tienen las neuronas periféricas (ganglios, paraganglios y plexos nerviosos) y las células de Schwann. El planteamiento de Masson quedó confirmado posteriormente con los estudios formales de Le Douarin.² A la lista original, se pueden agregar ahora las células sustentaculares (células parecidas a las de Schwann, en su función) y algunas células neuroendocrinas (probable y directamente las células C de la tiroides, y posible e indirectamente todas las demás células del sistema neuroendocrino difuso³). La colonización cutánea es posible, porque durante la vida embrionaria ocurre una migración masiva de melanocitos desde las crestas neurales hasta la unión dermoepidérmica de toda la piel, y desde este sitio los melanocitos emigran (por medio de invaginación) a los folículos pilosos. Prácticamente, ya nadie pone en tela de juicio esta propuesta histogenética. Pero... ¿Cómo se desplazan los melanocitos desde su origen hasta poblar o colonizar toda la unión dermoepidérmica? Probablemente acompañando en su recorrido a las células de Schwann, cuya función es brindar alojamiento y protección a los axones de los nervios periféricos, incluyendo los cutáneos, suponemos nosotros.

Durante el transcurso de la vida del hombre se pueden presentar, cuando menos, otras cuatro migraciones melanocíticas. La primera ocurre cuando los melanocitos neoplásicos, benignos (nevus de unión) y malignos (melanoma acral lentiginoso *in situ*), migran *motu proprio* dentro de los límites de la epidermis, se “extienden” a los cuellos de los folículos pilosos y a lo largo de los conductos de las glándulas sudoríparas. Aunque por diferentes mecanismos, los melanocitos malignos también emigran cuando infiltran o invaden a prácticamente todos los tejidos extracutáneos, por invasión directa o por metástasis de los melanomas.

La segunda migración, aceptada por la mayoría de los miembros del “Club de las Células Pigmentadas”, propuesta por Unna⁴ en 1893 y modificada por Masson⁵ en 1951, pero que nosotros no podemos compartir, se presenta presuntamente durante la histogénesis de los nevus intradérmicos. En este caso en particular, se supone que los melanocitos dendríticos, una vez convertidos en las células de los nevus de unión o de las lesiones lentiginosas, por medio de una muy peculiar migración subepidérmica, que

se conoce desde antaño como *abtropfung*, *dropping off* o goteo, se transforman en las células propias (de tipo A y B) de la porción superficial de los nevus intradérmicos, ya que a las células de la porción profunda (de tipo C) se les reconoce un origen schwanniano.^{5,6} De ser cierto este tipo de migración sería el más frecuente, porque el adulto promedio presenta entre 20 y 30 nevus, principalmente intradérmicos. Sin embargo, esta atractiva y popular propuesta histogenética deja sin explicar el origen de las células névicas “intradérmicas” en sitios tan aberrantes como los lechos ungueales, la cápsula de los ganglios linfáticos, las membranas mucosas (como la conjuntiva ocular y la mucosa oral), el tracto uveal y la luz de los vasos hemáticos. Tampoco explicaría cómo es posible que la mitad de un nevo intradérmico se origine en la piel del borde libre del párpado superior y la otra mitad exactamente en el mismo sitio del párpado inferior, quedando las dos partes del nevo en íntima yuxtaposición. ¿Acaso podría ser por una simple casualidad?

La tercera migración melanocítica reconocida de melanocitos dendríticos “normales” y que dan origen a una colonización, se produce en las lesiones y tumores cutáneos que están compuestos por células queratinocíticas de estirpe basaloide. Ésta se presenta regularmente en las queratosis seborreicas pigmentadas,^{7,8} que incluyen al melanoacantoma,^{7,8} y en el carcinoma basocelular pigmentado,^{7,9,10} aunque muy raramente se observa también en el poroma ecrino “pigmentado”.¹¹ Finalmente, para dar lugar al cuarto tipo de migración, como el evento menos frecuente, también se ha descrito una migración de los melanocitos dendríticos al carcinoma mamario que infiltra hasta la vecindad de la membrana basal dermoepidérmica, tanto en tumores primarios¹²⁻¹⁷ como en metastásicos.^{18,19} En este trabajo se presenta un hermoso y convincente caso del cuarto tipo de migración melanocítica en un carcinoma primario de mama, el cual se estudió multidisciplinariamente.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Se comunica el caso de una mujer de 51 años de edad que presentó en la piel de la mama derecha una lesión pigmentada, irregularmente fusiforme, de aspecto jaspeado con predominio del color gris azulado, que medía 6 X 3 cm. La lesión afectaba la areola y el pezón y se extendía verticalmente a la piel vecina. El pezón se encontraba

retraído y había dos pequeñas ulceraciones por encima de él (Figura 1). Detrás de la areola se encontró una masa de tejido neoplásico, de color gris blanquecino y consistencia dura, que midió 4 X 3 X 2 cm. La paciente fue tratada con mastectomía radical, quimioterapia y radioterapia.



Figura 1. Aspecto macroscópico de una lesión pigmentada que afecta a la areola, el pezón y la piel vecina. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 6 de este número.

Estudios histopatológicos

La mama se procesó de acuerdo con procedimientos convencionales. Toda la región que presentaba la lesión cutánea pigmentada y el tumor subyacente se incluyó en cortes; los bloques de parafina correspondientes se cortaron numerosas veces y a diferentes niveles. Todos los cortes se tiñeron con HyE.

Estudios histoquímicos

Otros cortes se procesaron con las tinciones de ácido periódico-Schiff (PAS), con y sin digestión previa con diastasa, azul alciano pH 2.5, hierro coloidal de Mowry y mucicarmín de Mayer, para mucosustancias; así como con las tinciones de plata de Fontana-Masson, methenamina de Jones, Grocott, Warthin-Starry pH 3.2 y Grimelius, para melanina. También se practicaron las tinciones tricrómicas de Masson, Gomori y Gallego. Algunos cortes se decoloraron primero, con permanganato de potasio, y se procesaron después con las mismas tinciones.

Estudios inmunohistoquímicos

Se practicaron reacciones de inmunoperoxidasa con el método de ABC y revelado con diaminobencidina. Origi-

nalmente, se practicaron las siguientes inmunotinciones: HMB45, AE1-AE3, ReEs y RePr; posteriormente, se practicaron las inmunotinciones: AE1-AE3, ACE, AME, HMB45, Melan A/MART-1, PS100 y vimentina.

Estudios ultraestructurales

De un bloque de parafina se obtuvo tejido representativo, el cual se cortó en fragmentos de 1 mm³ que después de desparafinarse se osmicaron a 18°C durante 24 horas. Posteriormente se procesaron de acuerdo con técnicas previamente descritas. Los cortes finos se estudiaron con un microscopio electrónico de transmisión JEM-1200 EX II.

Resultados

En el estudio histopatológico original se consignó que se trataba de un adenocarcinoma ductal infiltrante con pequeñas áreas de carcinoma ductal *in situ* con patrones sólido y cribiforme. Se estableció una suma de Bloom-Richardson de 5 y un grado II. Las inmunotinciones para citoqueratinas (AE1-AE3) y melanosomas (HMB-45) resultaron positivas en las células del adenocarcinoma y en las células pigmentadas, respectivamente. Los núcleos de las células epiteliales neoplásicas mostraron receptores de estrógenos en 70% y de progesterona en 80%. En 4 de 13 ganglios linfáticos axilares, se encontraron macrometástasis.

Nuestros propios estudios produjeron los siguientes resultados. En la zona de la areola y el pezón se encontró un adenocarcinoma ductal infiltrante, el cual estaba formado por trabéculas y glándulas, provistas de una luz de tamaño variable, a expensas de células cúbicas o cilíndricas bajas dotadas de un citoplasma claro. Estas estructuras y sus células resultaron positivas con las tinciones para mucosustancias (hierro coloidal, azul alciano, PAS y mucicarmín), ya fuera en glándulas o en luces inter e intracelulares (Figura 2), y con las inmunotinciones para marcadores epiteliales (AE1-AE3, ACE y AME, Figura 3). Las glándulas estaban inmersas en un estroma fibroso denso, frecuentemente hialinizado, así como en abundante elastosis periductal. El tumor infiltraba extensamente hasta la dermis reticular superficial, además de que en algunas zonas invadía también la dermis papilar, lo cual permite afirmar que en estos sitios la neoplasia llegaba hasta la membrana basal dermoepidérmica. La reacción de la epidermis suprayacente era variable; en general, presentaba acantosis irregular e hiperqueratosis, aunque focalmente estaba adelgazada y ulcerada. En varios sitios la epider-

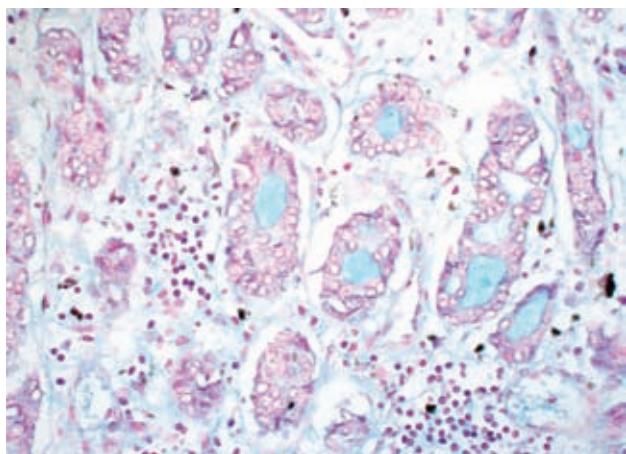


Figura 2. Estructuras glandulares compuestas por células columnares altas y bajas que rodean a lagos de mucosustancias. Hierro coloidal de Mowry.

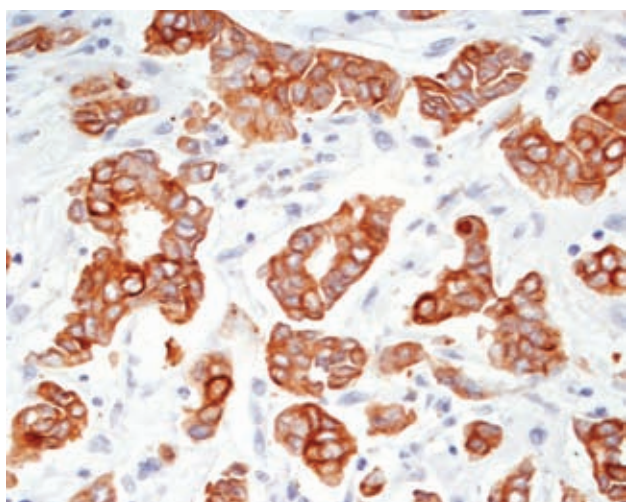


Figura 3. Inmunotinción positiva para citoqueratinas en el citoplasma de las células epiteliales neoplásicas. AE1-AE3.

mis alojaba a nidos de células epiteliales neoplásicas con citoplasma claro, lo que dio lugar a cambios francamente pagetoides. Estas células también resultaron positivas para las mismas tinciones e inmunorreacciones que caracterizaban al adenocarcinoma mamario.

Los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica estaban disminuidos o francamente ausentes, tanto en las tinciones de plata como en las inmunotinciones que se usaron, no obstante que la melanina contenida en el citoplasma de los queratinocitos basales estaba conservada. En cambio, intercalados o entretejidos con las células del adenocarcinoma subyacente, se encontraban numerosos

melanocitos dendríticos dotados de incontables gránulos finos de melanina, todos ellos muy pequeños y del mismo tamaño, como corresponde a las células productoras de melanina (Figuras 4 a 9). En algunos sitios era posible encontrar melanocitos dendríticos casi completos, es decir, dotados de cuerpo y varias dendritas (Figura 7), ya fuera con las tinciones de plata para melanina (Figuras 4 y 5) o con las inmunotinciones para melanocitos (HMB-45, Melan A/MART-1, PS100 y vimentina, Figuras 10 y 11), en tanto que en muchos campos eran más aparentes las dendritas (Figuras 8 y 9). Inesperadamente, encontramos que la tinción de hierro coloidal de Mowry, para mucosustancias ácidas, resultó ser también una excelente tinción para la melanina, pues la tiñe de un color marrón grisáceo, lo cual permite examinar muy bien sus características físicas (Figuras 6 a 9).

Los estudios de ultraestructura demostraron numerosos gránulos de mucosecreción en el citoplasma de las células epiteliales neoplásicas (Figuras 12 y 13), así como melanosomas y gránulos de melanina que corresponden morfológicamente a los que caracterizan a los melanocitos dendríticos epidérmicos “normales” (Figuras 12 y 13) y no a los de algún tipo de nevo o melanoma. En el estroma fibroso peritumoral, se observaron numerosos macrófagos cargados de gránulos de melanina, acumulados en los cuerpos compuestos o fagosomas (que son grandes y de tamaño variable), los cuales son característicos de los melanófagos. Es necesario señalar que se encontraron muy escasos gránulos de melanina en el citoplasma de las células epiteliales neoplásicas (Figura 9). En cuanto a la

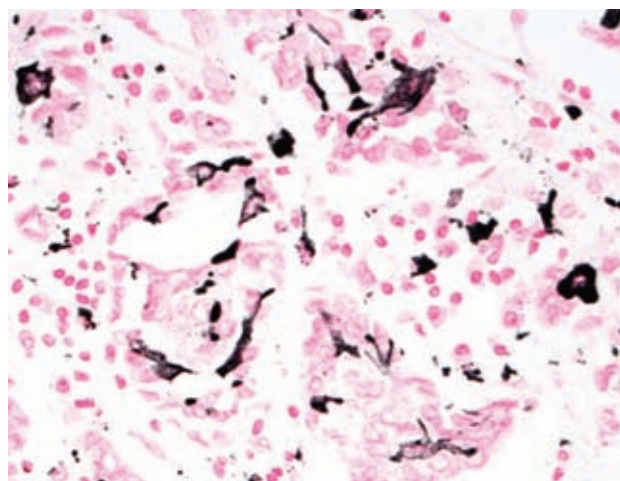


Figura 4. Numerosos melanocitos dendríticos se alojan entre células epiteliales neoplásicas y células inflamatorias. Algunas dendritas aisladas son aparentes. Fontana-Masson-rojo nuclear fuerte.



Figura 5. Cuerpos de melanocitos y dendritas aisladas abrazan a una trabécula glanduloide de adenocarcinoma. Grimelius.

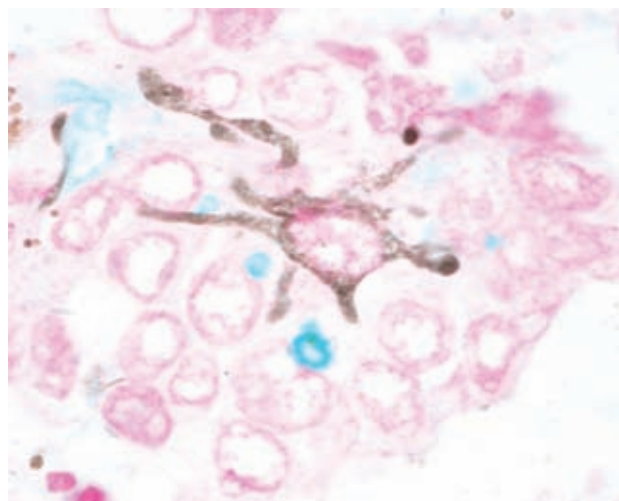


Figura 7. Un melanocito dendrítico colonizador, prácticamente completo, se encuentra alojado en medio de una trabécula de adenocarcinoma. Hierro coloidal de Mowry.

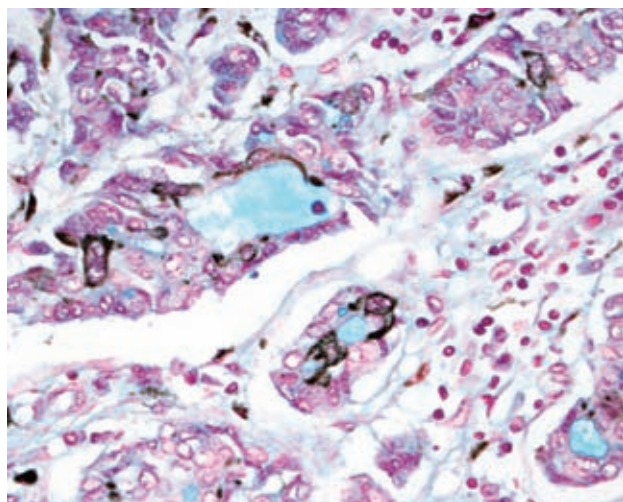


Figura 6. Varios melanocitos dendríticos se encuentran entretejidos con estructuras glandulares de adenocarcinoma. Hierro coloidal de Mowry.

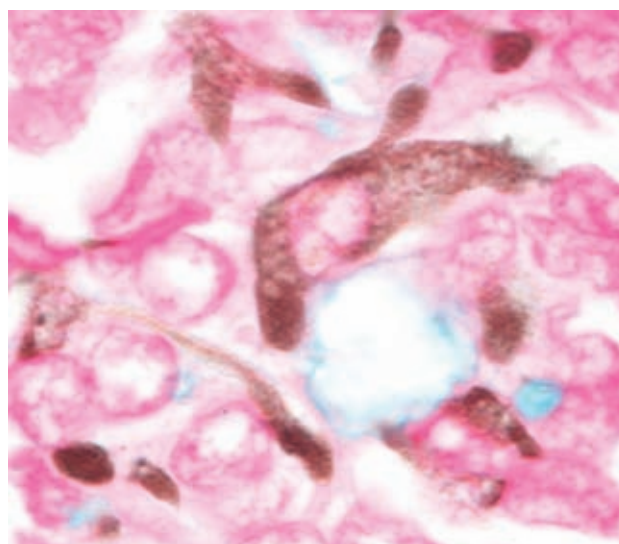


Figura 8. Finos gránulos de melanina hacen patente el cuerpo de un melanocito dendrítico y a varias dendritas aisladas. Hierro coloidal de Mowry.

concentración de la melanina, es decir, la que presentaban los “melanocitos colonizadores” en relación con la que exhibían las células epiteliales neoplásicas, se demostró que siempre existía un gradiente significativo a favor de la que estaba localizada en el citoplasma o pericarion y en las dendritas de dichos melanocitos.

DISCUSIÓN

A la migración de melanocitos dendríticos de origen epidérmico a carcinoma mamario, interpretada por Azzopardi

y Eusebi¹² como un fenómeno que da lugar a una colonización, no se le ha dado la importancia y la interpretación que merece, en cuanto al comportamiento biológico de los melanocitos. De acuerdo con estos autores todo empezó, ni más ni menos, cuando el mismísimo Pierre Masson le envió un caso en consulta al Dr. Fred W. Stewart, el cual presentaba el mismo fenómeno que se ilustra en nuestro trabajo. Desconocemos la interpretación original que le dio el Dr. Masson a su caso. Sin embargo, se conoce

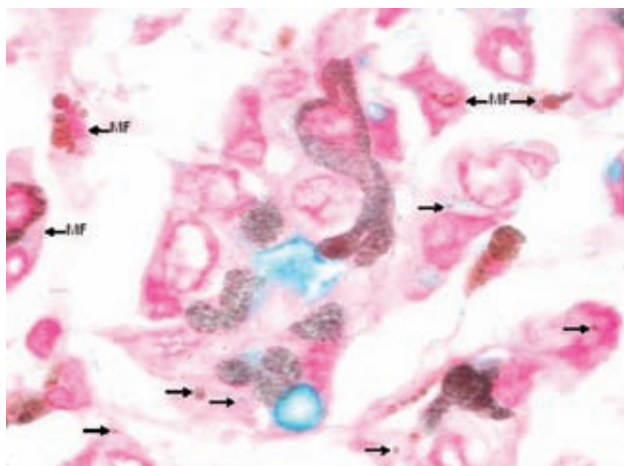


Figura 9. Muy pocos gránulos de melanina se localizan en el citoplasma de las células epiteliales (→), la mayoría de ellos se encuentran alojados en melanocitos dendríticos y en melanófagos (MF→). Hierro coloidal de Mowry.

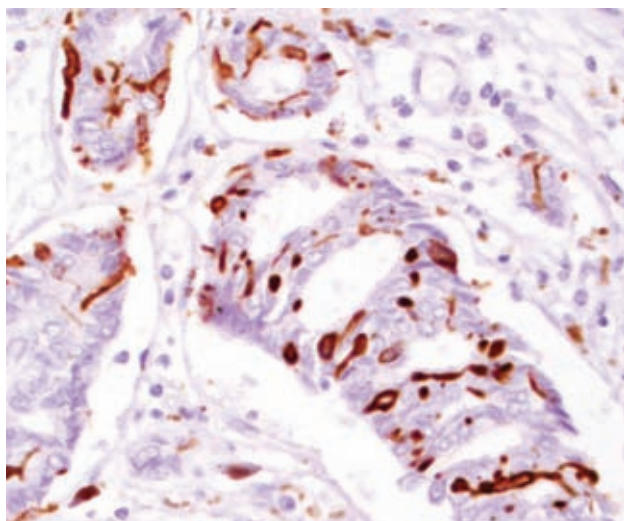


Figura 10. El anticuerpo antimelanosomas HMB-45 devela a un gran número de melanocitos dendríticos que colonizan a varias trabéculas glanduloides de adenocarcinoma.

muy bien la que le dieron McDivitt, Stewart y Berg¹³ en 1968, porque ellos afirmaron: “El melanoma maligno del pezón existe, pero no se le debe confundir con un tipo de carcinoma mamario extremadamente raro, tal como el que nos envió el difunto Pierre Masson. El cual consistió en un adenocarcinoma mamario clásico..., pero que mostraba un gran número de cromatóforos muy pigmentados que estaban presentes también en la piel que acompañaba a la lesión”.

Cabe aclarar que en trabajos no muy recientes de anatomía patológica humana, como el de Zelikson⁹ de 1967, equivocadamente se les llamó cromatóforos a los melanófagos. Actualmente, se conocen como cromatóforos a un conjunto de células que se encuentran en los tegumentos de los anfibios, reptiles y peces, así como de algunos cefalópodos y crustáceos, las cuales se clasifican de acuerdo con el color que reflejan bajo una luz blanca. Así resultan los xantóforos (amarillos), eritróforos (rojos), leucóforos (blancos), cianóforos (azules), iridóforos (iridiscentes) y melanóforos (marrones y negros). Los melanóforos son capaces de concentrar y dispersar su melanina, por medio de filamentos de actina y microtúbulos, obedeciendo a estímulos hormonales y de neurotransmisores; los otros cromatóforos están dotados de diferentes tipos de organelas y tienen la facultad de orientarlas, según les resulte conveniente para el mimetismo, respondiendo al mismo tipo de estímulos. De tal manera que es posible que McDivitt, Stewart y Berg¹³ no hayan interpretado correctamente la migración melanocítica y, por consiguiente, la colonización melanocítica en el carcinoma mamario.

Mucho tiempo después de que el Dr. Stewart estudiara en consulta el caso del Dr. Masson, y de que publicara su comprometedor opinión,¹³ llegó el Dr. Juan Rosai al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York a ocupar el puesto que había sido propiedad del Dr. Stewart por muchos años. Seguramente enterado de la opinión escrita del Dr. Stewart, el Dr. Rosai recuperó los cortes histológicos originales del citado caso y los estudió personalmente. Como resultado decidió tomar una hermosa fotomicrografía a color del fenómeno en discusión y la publicó en su libro de Patología Quirúrgica,¹⁴ con la siguiente leyenda: “Colonización melánica (¿melanocítica?) en carcinoma de la mama, vista con una tinción argentafin”. En el mismo libro¹⁴ y en relación con el carcinoma mamario, comentó el Dr. Rosai: “Ocasionalmente, gránulos intracitoplásmicos de melanina están presentes, una característica que puede resultar en un diagnóstico equivocado de melanoma maligno; estos gránulos probablemente fueron transferidos de los melanocitos vecinos (a las células neoplásicas) por medio de un proceso de citocrinia”. Curiosamente, nuestro caso fue diagnosticado originalmente como melanoma en una biopsia, y sólo se diagnosticó como carcinoma hasta que se estudió el producto de la mastectomía. Sin embargo, después se propuso que la lesión pigmentada correspondía a un nevo, sin es-

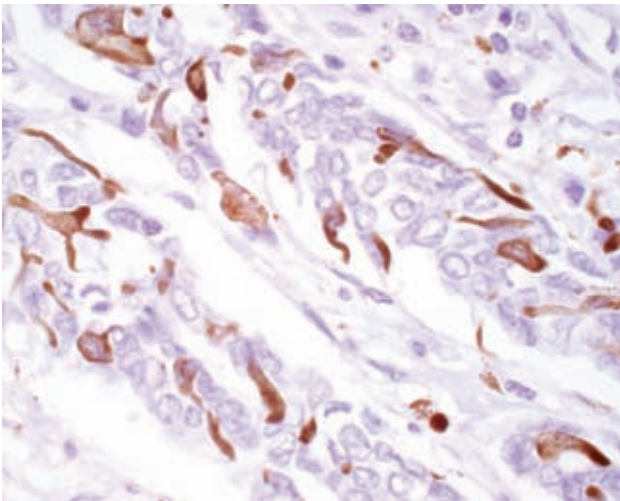


Figura 11. El marcador de la proteína transmembranéa Melan A/MART-1, casi específico para melanocitos normales y melanomas, reacciona positivamente sólo con los melanocitos dendríticos que colonizan al adenocarcinoma.

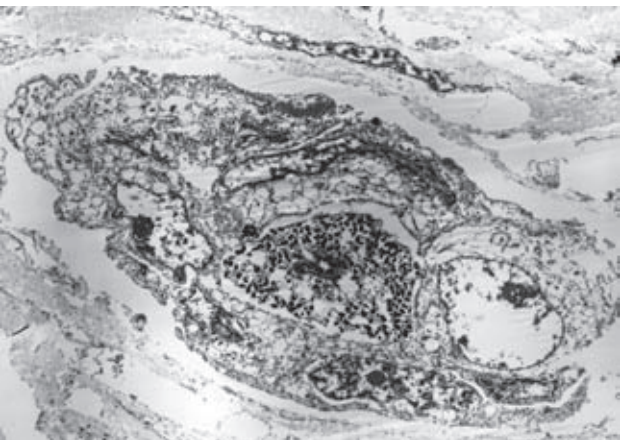


Figura 12. Un melanocito, caracterizado por sus gránulos de melanina, se encuentra rodeado por varias células epiteliales neoplásicas, identificadas por los gránulos de mucosecreción.

pecificar el tipo histológico. La interpretación diagnóstica que se maneja en este trabajo es responsabilidad de uno de nosotros (HARM).

Según Masson,¹ los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica, como una función normal, les “inyectan” la melanina que producen a los queratinocitos basales de la piel, principalmente a través de las dendritas, y al fenómeno le llamó citocrinia. Casi todos los miembros del “Club de las Células Pigmentadas” aceptamos la hipótesis de Masson, aunque quizá sea mejor ahora considerar que se trata de un proceso de transferencia

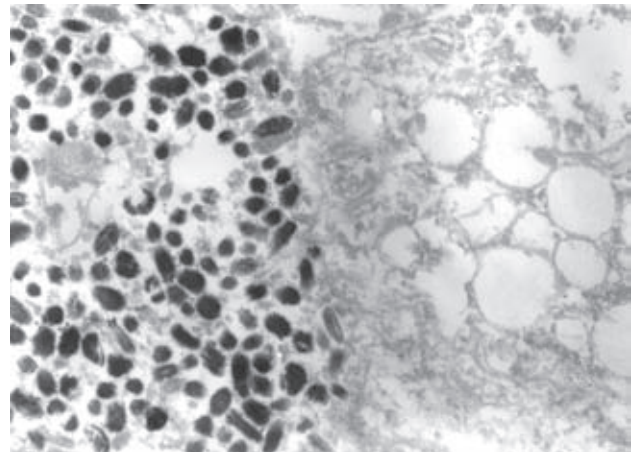


Figura 13. Porciones de un melanocito y de una célula epitelial. En el primero se observan diferentes grados de maduración de los melanosomas, así como una morfología idéntica a la que caracteriza a los melanocitos epidérmicos.

(exocitosis más fagocitosis) y no de una inyección de melanina. Sin embargo, Cruickshank y Harcourt²⁰ descartaron la citocrinia y propusieron que el traspaso de melanina ocurre cuando los queratinocitos fagocitan las porciones terminales de las dendritas de los melanocitos. Ninguna de las dos hipótesis cuenta con un apoyo científico incontrovertible. Pero no existe la menor duda de que las dendritas les permiten a los melanocitos entrar en contacto íntimo con numerosos queratinocitos, y a los queratinocitos con varios melanocitos a la vez. Sin embargo, qué difícil resultaría, aun contando con estudios ultraestructurales de primera, demostrar que a los queratinocitos basales les es posible fagocitar la porción terminal de las dendritas para obtener suficiente melanina como para pigmentar toda la porción apical de sus citoplasmas. Realmente, después de una buena asoleada o de un tratamiento radioterapéutico formal, los queratinocitos tendrían que fagocitar muchas dendritas para pigmentarse, y los melanocitos tendrían que ser reconocidos como “células mutiladas” y en constante regeneración. Y nos parece que no es así, porque en estas dos situaciones los melanocitos lucen muy saludables.

Lo que sí parece que es real es que los casos de Masson,¹³ Azzopardi y Eusebi,¹² Sau y col.,¹⁵ Fernández-Figueras y col.,¹⁶ Saitoh y col.¹⁷ y el nuestro representan ejemplos de que ha ocurrido una migración de los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica a un adenocarcinoma ductal infiltrante primario de la mama, lo que da lugar a una colonización heterotópica. Poiaraes-Baptista y Abreu de Vasconcelos¹⁸ y Gadkari y col.¹⁹ tuvieron la oportunidad

de documentar el mismo fenómeno en carcinomas mamaros metastásicos a la piel. Además, Azzopardi y Eusebi¹² encontraron migración melanocítica en 14 de 20 casos en donde el carcinoma mamario infiltrante primario llegaba hasta las inmediaciones de la membrana basal dermoepidérmica, aunque para demostrar el fenómeno debieron apoyarse en las tinciones de Fontana-Masson y Schmorl. Solamente en dos casos la habían podido identificar previamente con H y E. Estos mismos autores¹² supusieron que para que se presentara la migración melanocítica era necesario que el tumor mamario “abriera una brecha” a través de la membrana basal dermoepidérmica; sin embargo, descartaron de su estudio los casos que presentaban enfermedad de Paget obvia. Ellos mismos¹² demostraron la colonización melanocítica hasta en grupos de células neoplásicas que invadían vasos linfáticos, aunque no la encontraron en las metástasis ganglionares. A nosotros también nos fue posible demostrar la colonización melanocítica en trombos tumorales alojados en vasos linfáticos, pero tampoco pudimos encontrarla en los cuatro ganglios linfáticos que presentaron metástasis, ni aun con la ayuda de varias tinciones de plata para melanina.

Azzopardi y Eusebi,¹² Poiares-Baptista y Abreu de Vasconcelos¹⁸ y Gadkari y col.¹⁹ demostraron, morfológicamente y con tinciones para melanina, que en la epidermis suprayacente al fenómeno había ausencia o disminución de los melanocitos dendríticos regionales. Nuestros estudios, con varias tinciones de plata para melanina e inmunotinciones para melanocitos, confirmaron también este hallazgo, no obstante que la melanina de los queratinocitos basales parecía estar bien conservada. Esta ausencia o disminución les permitió a ellos inferir que los melanocitos epidérmicos habían migrado desde la unión dermoepidérmica hasta las estructuras del adenocarcinoma mamario (glándulas y trabéculas) para colonizarlas. Nuestros resultados nos permitieron llegar a las mismas conclusiones.

Teniendo en cuenta que una colonización semejante se presenta en las lesiones y tumores constituidos por células basaloides,⁷⁻¹¹ parecidas a, o derivadas de queratinocitos basales, se puede considerar que a los melanocitos dendríticos les resulta conveniente vivir en una relación simbiótica, o como dijera Mishima y Pinkus⁷ en un “equilibrio biológico”, con los queratinocitos basales o basaloides. Fernández-Figueras y col.¹⁶ señalaron que esta convivencia o simbiosis sugiere que los queratinocitos basales producen factores quimiotácticos, melanogé-

nicos, proliferativos (o los tres) para los melanocitos. Por consiguiente, parece lógico suponer que este mismo tipo de factores y agentes favorecen también la relación simbiótica que se establece cuando se aproximan entre sí las células del carcinoma mamario y los melanocitos dendríticos. Saitoh y col.¹⁷ especularon que, como las células pigmentadas corresponden a melanocitos dendríticos, deberían encontrarse un o unos factores de crecimiento melanocítico o agentes mitógenos (o ambos) en las células tumorales del carcinoma mamario. Así, les fue posible demostrar a Saitoh y col.¹⁷ que las células neoplásicas producen el factor de crecimiento fibroblástico anti-básico (bFGF), y que no producen el factor de crecimiento epidérmico (EGF) ni el factor anti-células estaminales (SCF).

Por otra parte, en la enfermedad de Paget se presenta una migración y colonización de células epiteliales carcinomatosas “al interior” de la epidermis,^{14,21} principalmente sobre el estrato basal y sus melanocitos; en tanto que en el fenómeno que aquí se analiza, son los melanocitos los que emigran a la dermis y colonizan a las células del carcinoma mamario. Es muy probable que estos dos hechos indiquen que son los mismos factores o agentes los que permiten o favorecen la convivencia o relación simbiótica que se puede establecer entre los melanocitos dendríticos, los queratinocitos basales y las células del adenocarcinoma mamario. Azzopardi y Eusebi¹² se preguntaron si esta “afinidad” podría tener su origen en el hecho de que la glándula mamaria, histogenéticamente, corresponde a una glándula sudorípara apocrina modificada.

Es muy importante reconocer que en todos los procesos conocidos de migración y colonización “heterotópicas” de melanocitos dendríticos,⁷⁻¹⁹ los melanocitos conservan sus propiedades morfológicas y funcionales. Cuando migran los melanocitos continúan siendo dendríticos (Figura 7) y poseen gránulos de melanina, así como sus precursores (premelanosomas y melanosomas) (Figuras 10 y 13), con las mismas características morfológicas que las de sus semejantes (¿o predecesores?) de localización epidérmica (Figura 13). De acuerdo con lo que se observa en las lesiones y tumores basaloides pigmentados,⁷⁻¹¹ así como en los carcinomas mamaros primarios y metastásicos,¹²⁻¹⁹ los melanocitos dendríticos “colonizadores” siguen siendo capaces de desarrollar sus funciones principales, es decir: producir melanina generosamente y practicar la citocrinia, aunque de forma muy limitada en el caso de los carcinomas mamaros (Figura 9).

Entonces, preguntamos nosotros ¿Cómo se puede aceptar que solamente en el caso de los nevos, principalmente los intradérmicos, a los melanocitos dendríticos les sea posible *convertirse* primero en las células de los nevos de unión o de las lesiones lentiginosas, y *migrar y transformarse* después en las células névicas intradérmicas, con todos los cambios morfológicos y funcionales que este singular proceso implica?^{6,22} La primera *conversión* nos parece aceptable (como un proceso independiente), porque posiblemente es de naturaleza neoplásica (o *quasi*); mientras que la segunda *migración y transformación* nos parece muy poco probable, porque supuestamente implica un complicado proceso de maduración, envejecimiento, diferenciación o compleja organogénesis (o todas).^{5,6} Porque a nadie, que sepamos nosotros, se le ha ocurrido sugerir que a los melanocitos dendríticos dermoepidérmicos maduros (o sea normales) les sea posible *transformarse* directamente en las células névicas intradérmicas superficiales (A y B). Sin embargo, es posible que se argumente que se trata de *melanoblastos* o *nevoblastos* con aspecto de melanocitos dendríticos, pues para todo existe siempre una salida.

Las queratosis seborreicas^{7,8} y los carcinomas basocelulares pigmentados,^{7,9,10} así como los casos de migración y colonización melanocítica a carcinoma mamario, en tumores primarios¹²⁻¹⁷ y metastásicos,^{18,19} incluyendo el nuestro, en donde los melanocitos dendríticos producen melanomas de tipo epidérmico y practican la citocrinia con las células epiteliales asociadas, ofrecen también un fuerte apoyo a la hipótesis de que cuando migran los melanocitos dendríticos migran como tales y no transformándose en células névicas. En otros trabajos presentaremos más argumentos científicos en contra de la teoría histogénica del *abtropfung*, *dropping off* o goteo (de las células A y B), para poder ofrecer, finalmente y como una alternativa viable, una hipótesis sobre el probable origen histogénico de todas las células névicas intradérmicas y, por consiguiente, de las de los otros nevos que probablemente corresponden a la misma familia.

Para terminar, es necesario agregar que en la piel de la región mamaria se pueden originar verdaderos melanomas malignos.^{13,23,24} Sin embargo, los “melanomas puros” que supuestamente se originaron en el tejido mamario mismo, de acuerdo con Rosen,²³ dejan muchas dudas. En el tejido mamario, no obstante, se pueden originar nevos azules ordinarios, que no representan un problema diagnóstico,

así como nevos azules celulares, que se pueden confundir con melanomas malignos.²⁵ Otras neoplasias malignas que se prestan a diagnóstico diferencial con el verdadero melanoma son: los tumores con diferenciación divergente a carcinoma y a melanoma,^{24,26} el carcinoma metaplásico con diferenciación melanocítica de uno de sus componentes,²⁷ y el carcinoma mamario que presenta gránulos citoplasmáticos de lipofucsina.²⁸

REFERENCIAS

1. Masson P. Pigment cells in man: The biology of melanomas (publicación especial). Ann NY Acad Sci 1948;4:15-51.
2. Le Douarin N. Cell migration in early vertebrate development studied in interspecies chimaeras. In: Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, North Holland: Elsevier Excerpta Medica, 1976;p:71-101.
3. Rosai J. An evolutionary view of neuroendocrine cells and their tumors. Int J Surg Path 2001;9:87-92.
4. Unna PG. Naevi und Naevo-karzinome. Berl Klin Wochenschr 1893;30:14-16.
5. Masson P. My conception of cellular nevi. Cancer 1951;4:9-38.
6. Fullen DR, Reed JA, Finnerty B, McNutt NS. S100A6 preferentially labels type C nevus cells and nevic corpuscles: additional support for Schwannian differentiation of intradermal nevi. J Cutan Pathol 2001;28:393-399.
7. Mishima Y, Pinkus H. Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. Arch Dermatol 1960;81:539-550.
8. Schlappner OLA, Rowden G, Phillips TM, Rahim Z. Melanocanthoma: Ultrastructural and immunological studies. J Cutan Pathol 1978;5:127-141.
9. Zelickson AS. The pigmented basal cell epithelioma. Arch Dermatol 1967;96:524-527.
10. Bleehen SS. Pigmented basal cell epithelioma. Br J Dermatol 1975;93:361-370.
11. Rosai J. Eccrine poroma. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby; 2004:140.
12. Azzopardi JG, Eusebi V. Melanocyte colonization and pigmentation of breast carcinoma. Histopathology 1977;1:21-30.
13. McDivitt RW, Stewart FW, Berg JW. Atlas of tumor pathology, tumors of the breast. 2nd series, Fascicle 2, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1968:22.
14. Rosai J. Paget's disease. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby; 2004:1813-1814.
15. Sau P, Solis J, Lupton GP, James WD. Pigmented breast carcinoma. A clinical and histopathologic simulator of malignant melanoma. Arch Dermatol 1989;125:536-539.
16. Fernández-Figueras MT, Puig L, Casanova JM, Musulén E, et al. Pigmented epidermotropic ductal carcinoma of the breast in a male. Ultrastructural evidence of melanocytic colonization and melanin transfer to the tumor. J Cutan Pathol 1995; 22:276-280.

17. Saitoh K, Saga K, Okasaki M, Maeda K. Pigmented primary carcinoma of the breast: a clinical mimic of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;139:287-290.
18. Poiaries-Baptista A, Abreu de Vasconcelos A. Cutaneous pigmented metastasis from breast carcinoma simulating malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1988;27:124-125.
19. Gadkari R, Pangarkar MA, Lele VR, Bobhate SK, Kher AV. Florid melanocytic colonization in a metastasis of breast carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1997;41:1353-1355.
20. Cruickshank CND, Harcourt AS. Pigment donation. *In vitro. J Invest Dermatol* 1964;42:183-184.
21. Culbertson JD, Horn RC. Paget's disease of the nipple: review of 25 cases with special reference to melanin pigmentation of "Paget cells". *Arch Surg* 1956;72:224-231.
22. Mishima Y. Macromolecular changes in pigmentary disorders. *Arch Dermatol* 1965;91:519-557.
23. Rosen PP. Malignant melanoma and melanocytic lesions of the mammary skin and breast. In: Rosen PP, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 2ª ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:899-904.
24. Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, Gales T, et al Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast. A report of two cases. *Cancer* 1996;78:2515-2525.
25. Rodríguez HA, Ackerman LV. Cellular blue nevus: clinicopathologic study of forty-five cases. *Cancer* 1968;1:393-405.
26. Nobukawa B, Fuji H, Hirai S, Kumasaka T, et al. Breast carcinoma diverging to aberrant melanocytic differentiation: a case report with histopathologic and loss of heterozygosity analyses. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1280-1287.
27. Ruffolo EF, Koerner FC, Maluf HM. Metaplastic carcinoma of the breast with melanocytic differentiation. *Mod Pathol* 1997;10:592-596.
28. Shin SJ, Kanomata N, Rosen PP. Mammary carcinoma with prominent cytoplasmic lipofuscin granules mimicking melanocytic differentiation. *Histopathology* 2000;37:456-459.

La Asociación Mexicana de Patólogos A.C.,
El Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos A.C. y
Patología Revista Latinoamericana
Lamentan profundamente el sensible fallecimiento del

Dr. Juan E Olvera Rabiela

Acaecido el 20 de marzo de 2011 en la Ciudad de México.
El Dr. Rabiela fue miembro fundador de la AMP, de la SLAP, del COMMAP
y de nuestra revista, entrañable maestro y colega

Descanse en Paz