

Histopatogenia de las células névicas intradérmicas. *Abtropfung* versus *Hochsteigerung*

Héctor A. Rodríguez-Martínez,* Abelardo A. Rodríguez-Reyes,** Leonora Chávez-Mercado,***
Dolores López-Vancell,* Ofelia Pérez-Olvera,* Dolores Ríos y Valles-Valles,** Gizela Arcelia Maldonado-Hernández****

RESUMEN

En este ensayo se presenta una revisión histórica de las principales contribuciones que se han hecho para tratar de descifrar la histogénesis de las células névicas intradérmicas (CNI) y la patogenia de los nevos intradérmicos. Las contribuciones van desde el *Abtropfung* o goteo de Unna, pasando por el origen dual (melanocítico y schwanniano) de Masson y el *Hochsteigerung* o ascenso celular de Cramer, hasta la teoría unificadora de Rosai que, por compartir una misma histogénesis en las crestas neurales y presentar una combinación de terminaciones nerviosas periféricas y células neuroendocrinas, agrupa a tres lesiones atávicas. Estas son: los carcinoides de la punta obliterada del apéndice cecal, los paragangliomas gangliocíticos del ámpula de Vater y los nevos intradérmicos de la piel. Además, se recopiló abundante información, aparentemente irrelevante e inconexa, que en conjunto aporta importantes argumentos que contribuyen a resolver el problema. De nuestra revisión sacamos las siguientes tres conclusiones (¿hipótesis?): a) las CNI proceden directa o indirectamente de las crestas neurales y no se originan de los melanocitos de la unión dermoepidérmica por medio de *Abtropfung*; b) los nevos intradérmicos humanos pueden ser considerados como neoplasias organoides benignas de linaje nervioso, de naturaleza hamartomatosa o coristomatosa y de origen atávico; y c) el término de "nevos melanocíticos" es inadecuado para los nevos intradérmicos porque se trata de neoplasias que no tienen su origen en melanocitos y que tampoco están constituidas por melanocitos.

Palabras clave: células névicas intradérmicas, melanocitos, crestas neurales, histogénesis.

ABSTRACT

In this essay we present a historical review of efforts to elucidate the histogenesis of intradermal nevus cells and the pathogenesis of intradermal nevi. These contributions embrace from Unna's *Abtropfung* or dropping off, going through Masson's dual origin (melanocytic and schwannian) as well as Cramer's *Hochsteigerung* or ascension of the cells, up to Rosai's unifying concept of three atavistic lesions originated from the neural crest, which display a combination of peripheral nerve endings and neuroendocrine cells. Such lesions are: carcinoid tumors from the tip of obliterated appendices, gangliocytic paragangliomas of the ampulla of Vater and cutaneous intradermal nevi. Furthermore, abundant information was brought together, apparently irrelevant and disconnected, which as a whole provide important arguments that contribute to solve the problem. From our review, we drew the following three conclusions (hypotheses?): a) intradermal nevus cells originate, directly or indirectly, from the neural crests and not from the dermo-epidermal melanocytes through the *Abtropfung*; b) human intradermal nevi may be considered as organoid benign neoplasms of neural lineage, hamartomatous or choristomatous nature and atavistic origin; and c) it is unwarranted to designate intradermal nevi as "melanocytic nevi", because they are neoplasias which are neither originated from nor composed by melanocytes.

Key words: Intradermal nevus cells, melanocytes, neural crests, histogenesis.

* Laboratorio de Investigaciones Anatomopatológicas "Roberto Ruiz Obregón", Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y Hospital General de México

** Servicio de Patología Oftálmica, Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes

*** Unidad de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM

**** Bronson (Formerly Kissimmee) Animal Disease Diagnostic Laboratory, Kissimmee, FL, USA

No. 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México, D.F.
Correo electrónico: harodriguezm@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre 2011. Aceptado: abril 2012

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Martínez HA, Rodríguez-Reyes AA, Chávez-Mercado L, et al. Histopatogenia de las células névicas intradérmicas. *Abtropfung* versus *Hochsteigerung*. *Patología Rev Latinoam* 2012;(50)3:206-213.

En una publicación clásica, que ha sido multicitada y propensa a recibir diferentes interpretaciones, Unna¹ propuso que las células de la epidermis se desplazan a la dermis por un mecanismo que él mismo calificó de *Abtropfung* (goteo) para dar origen a las células de los nevos (intradérmicos). Como esta propuesta la hizo en 1893, cuando la distinción entre queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel no era conocida, así como tampoco los conceptos de nevo de unión, nevo intradérmico y nevo compuesto, no quedó claro cuáles eran las células que proponía Unna que participaran en dicho *Abtropfung*. Sin embargo, numerosos estudiosos del tema han concluido que Unna se refería a los melanocitos; no obstante que estas células fueron concluyentemente demostradas hasta 1917 cuando, por medio de la reacción de la DOPA, Bloch² demostró la tirosinasa, una enzima indispensable para la síntesis de la melanina y que caracteriza a los melanocitos.

Después de una larga controversia entre Pierre Masson³ y Arthur C. Allen,⁴ sostenida a mediados del siglo pasado, sobre la histogénesis de los melanocitos de la unión dermoepidérmica de la piel, ésta quedó tentativamente establecida a partir de las crestas neurales. Hipótesis que, por cierto, apoyaba Masson, en tanto que Allen sostenía que los melanocitos se originaban de los queratinocitos epidérmicos. Las pruebas convincentes de que los melanocitos tienen su origen en las crestas neurales fueron aportadas en los trabajos de Mary E. Rawles⁵ mediante el trasplante de tubo neural (crestas neurales incluidas) de ratones embrionarios negros a la cavidad celómica de embriones de pollo Leghorn blancos, y en los de Nicole M. Le Douarin,⁶ quien produjo quimeras pollo-codorniz por medio del trasplante de tubo neural y crestas neurales durante la vida embrionaria de ambas aves.

Masson⁷ propuso los primeros conceptos comprensibles sobre los diferentes tipos de nevo, cuando menos de los que él llamó “celulares”. Sostuvo que las lesiones iniciales de los nevos cutáneos se originan en los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica, que son el lentigo simple y el nevo de unión, las cuales se caracterizan por formar proliferaciones melanocíticas (individuales o en pequeños grupos llamados tecas) localizadas por encima de la membrana basal dermoepidérmica. Los lentigos simples y los nevos de unión afectan principalmente a los niños. Masson señaló⁷ que a partir de estas dos lesiones se iniciaba el goteo de los melanocitos hacia la dermis; o sea

el proceso de migración melanocítica a la dermis conocido como *Abtropfung*, para que los melanocitos migrados se transformaran en las CNI propiamente dichas. Los nevos intradérmicos son los lunares más frecuentes de la piel de los seres humanos⁸ pues cada individuo presenta entre 20 y 30 nevos en la edad adulta. A la presencia simultánea de un componente de unión y otro intradérmico, en la misma lesión, Masson lo consideró como un nevo compuesto. Por tradición, así como porque seguramente corresponden a la misma familia, a estos nevos se les agrupa con los nevos intradérmicos verdaderos, los cuales también son más frecuentes en los adultos.

En relación con la histogénesis de los nevos intradérmicos, Masson⁷ estuvo de acuerdo con la hipótesis de *Abtropfung* de Unna¹ (a partir de los melanocitos epidérmicos), aunque solamente para el origen de las CNI superficiales (A y B). Para las células profundas (C), Masson propuso una estirpe schwanniana o sea a partir de las células de Schwann, las cuales indiscutiblemente se originan de las crestas neurales. A la lesión inicial, intermedia entre el nevo de unión y el nevo intradérmico, Masson⁷ la llamó *nevus incipiens*; sin embargo, y no obstante la autorizada opinión de Masson, no existe un solo trabajo científico que demuestre de manera incuestionable la existencia de *Abtropfung*, aun contando con todas las técnicas de laboratorio actualmente disponibles. Y a propósito de este controvertido tema conviene recordar aquí las sabias palabras de William L. Welch: “*In science, if there is one pitfall more dangerous than another it is that of regarding hypotheses as proven facts*”, las cuales se pueden traducir y reinterpretar así: En la ciencia, el peligro más grande que existe es considerar a las hipótesis como hechos probados.

En 1933 y 1934, Laidlaw y Murray,^{9,10} respectivamente, propusieron que las CNI tienen un origen ancestral en las células que integran las manchas sensoriales de la piel de animales inferiores, tales como los reptiles. Para ellos, el aligátor del sureste de los Estados Unidos (*Alligator mississippiensis*) es el animal que presenta las manchas sensoriales con mayor parecido a los nevos intradérmicos. Como resultado de sus estudios comparativos, practicados tanto con observaciones morfológicas como con tinciones de plata en cortes gruesos, Laidlaw y Murray^{9,10} concluyeron que las células de los nevos intradérmicos no son otra cosa que una recapitulación atávica en los seres humanos de las células de las manchas sensoriales de los reptiles, las cuales podrían haber tomado parte en el proceso de

evolución que dio origen a los folículos pilosos. Una hipótesis complementaria a la anterior, propuesta por Smith y Jones¹¹ en 1966, señala que “los nevos son vestigios filogenéticos de un órgano sensorial pigmentado que existe en los anfibios, el cual pudiera haber estado presente en los ancestros de la raza humana durante el estadio anfibio de la evolución”. Sin embargo, fue Friedrich S. Merkel⁹ quien descubrió desde 1875 las manchas sensoriales en la piel de las ranas; precisamente el mismo anatomista y fisiólogo que descubrió las células neuroendocrinas de la piel que ahora llevan su nombre. Hasta ahora nadie ha sugerido que las células de Merkel participen en la histogénesis de las CNI, tampoco nosotros, no obstante que son de reconocida naturaleza neuroendocrina.

En 1965 Yutaka Mishima,¹² utilizando técnicas de ultraestructura e histoquímica enzimática para DOPA, mediante el estudio de prácticamente todas las lesiones pigmentadas compuestas por células de naturaleza melanocítica y/o névica, “neoplásicas y no neoplásicas”, sostuvo la hipótesis de que tanto *Abtropfung* como origen shwanniano serían los mecanismos histogenéticos que toman parte en la génesis de las CNI. Sus estudios, pioneros en el campo de las células pigmentadas (porque utilizó ampliamente la microscopía electrónica de transmisión) apoyaron de cierta manera las ideas de Masson.¹³ Sin embargo, Mishima¹² complicó innecesariamente su propuesta histogenética porque presupuso la participación hipotética de células intermedias, que calificó de neoblastos schwannianos y neoblastos melanogénicos, que no pudieron ser demostradas ni siquiera por él mismo.

Una vez definidos los criterios histopatológicos para el diagnóstico correcto de los nevos de unión, nevos intradérmicos y nevos compuestos (de unión e intradérmicos) humanos,^{7,13} se ha visto que sólo los nevos de unión son frecuentes en los animales inferiores. En consecuencia, los nevos intradérmicos y los nevos compuestos son prácticamente inexistentes en los animales inferiores, particularmente en aquellos que están dotados de pelaje y plumaje. Estos datos han sido bien documentados por autores tan distinguidos como Smith y Jones¹¹ en su libro clásico sobre *Veterinary Pathology*, Moulton¹⁴ en su libro *Tumors in Domestic Animals* y Goldschmidt y sus colaboradores¹⁵ en los trabajos incluidos en la *Histologic Classification of the Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin of Domestic Animals*, publicado por el AFIP en 1998. En cambio, reiterando, cada humano adulto presenta

entre 20 y 30 nevos intradérmicos.^{8,16} Estos hechos obligan a plantear las siguientes preguntas: ¿por qué son tan frecuentes los nevos intradérmicos en los seres humanos y por qué tan raros o inexistentes en la piel de todos los animales inferiores? ¿Podría ser porque no funciona el *Abtropfung* en estas clases de animales, no obstante que su piel es muy rica en melanocitos dendríticos y que sí pueden desarrollar nevos de unión? ¿O será porque no existen las condiciones genéticas necesarias para que funcione este mecanismo histopatogénico en esos animales, específicamente en aquellos que están dotados en forma masiva de pelos o plumas? O será, de plano, porque no existe *Abtropfung* en ninguna especie animal, incluyendo al hombre.

En los seres humanos las CNI han sido encontradas en sitios tan aberrantes y desprovistos de melanocitos dendríticos (en condiciones normales) como: la cápsula de los ganglios linfáticos,¹⁷ los lechos ungueales, las membranas mucosas (como la conjuntiva ocular y la mucosa oral), el tracto uveal del ojo y la luz de los vasos hemáticos,^{8,16} donde sería muy poco probable que el *Abtropfung* participara en su histogénesis. Se podría afirmar, con muy pocas posibilidades de error, que en este conjunto de lesiones se trata de grupos de CNI que se originaron en las crestas neurales sin la intermediación de los melanocitos dendríticos. Además, aunque esta característica no ha sido enfatizada suficientemente, en estos sitios las CNI no se diferencian claramente en células A, B y C y tampoco se disponen de manera organoide (*vide infra*).

Por otro lado, en la piel humana se presentan lunares tan peculiares como el “nevo en beso” o nevo dividido,¹⁸ donde la mitad de un nevo intradérmico se origina en la piel del borde libre del párpado superior y la otra mitad exactamente en el mismo sitio del párpado inferior, quedando en íntima yuxtaposición las dos partes del nevo cuando los párpados están cerrados. Resulta difícil creer que tan raro fenómeno se presente por una simple casualidad. Además, en los nevos subepiteliales de la conjuntiva con frecuencia se encuentran quistes epiteliales inmersos entre las células névicas. Una variedad de nevos intradérmicos se desarrollan asociados a cambios muy importantes de acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, dando lugar a los llamados nevos verrucosos;^{8,16} otros nevos intradérmicos se desarrollan entremezclados con abundantes folículos pilosos (unos cuantos son histológicamente normales, mientras que la mayoría están imperfectamente

formados) y se conocen como nevos pilosos.^{8,16} La composición y organización histológica que presentan estas tres últimas variantes de los nevos intradérmicos sugieren una naturaleza hamartomatosa.¹⁶ Con mucha frecuencia, en los nevos intradérmicos se desarrollan pelos más gruesos y más largos que los que exhibe la piel normal que los rodea. Por otra parte, raramente se presentan grupos de células idénticas a las CNI entre los tejidos anormales que acompañan a los defectos de cierre del tubo neural, como los mielomeningoceles lumbosacros, ya sea solos o acompañados de abundantes folículos pilosos. Una paciente joven presentaba en la región lumbar media, justo encima de una espina bífida oculta, una hermosa cola de caballo.

También existen algunos nevos intradérmicos cutáneos que por herencia se localizan siempre en el mismo sitio (estigmas familiares), generación tras generación, y que morfológicamente son bastante parecidos al resto de los nevos intradérmicos “adquiridos”. Sin embargo, algunos de ellos pueden ser un poco más grandes y más profundos y asociarse a nervios, vasos o anexos cutáneos con menor frecuencia. Es cierto que es posible separar histológicamente a la mayoría de los nevos intradérmicos típicos de la mayor parte de los nevos congénitos verdaderos; en los nevos congénitos verdaderos, la diferenciación a CNI C es florida, mientras que la diferenciación a CNI de tipo A y B es menos significativa o casi inexistente (*vide infra*). Además, en los nevos congénitos se presenta casi siempre una particular y significativa relación hamartomatosa con los nervios, vasos y anexos cutáneos. Sin embargo, también es cierto que existe un porcentaje bajo de nevos intradérmicos que son muy parecidos o indistinguibles de los nevos congénitos, lo cual permite considerar que ambas lesiones están íntimamente relacionadas entre sí y que probablemente se trata de dos variantes histológicas de la misma lesión. Si en realidad hubiera esta relación, como creemos que existe, sería mucho más difícil de concebir que el *Abtropfung* tuviera alguna participación en la histogénesis de los nevos congénitos verdaderos.

Histológicamente, los nevos intradérmicos presentan una morfología organoide, que es muy constante, pues están compuestos por 3 tipos de células, A, B y C que se disponen recordando a un arbusto en florecencia. Las células A son las más superficiales y organoides, representan a las flores y casi siempre están decoradas con melanina; las células B corresponden a las ramas porque crecen formando cordones de células pequeñas, presentan

muy escasa melanogénesis; y las células C forman los troncos y las raíces con células fusiformes y un estroma fibroso, en general carecen de melanina. Algunos nevos son tan neuroides que parecen verdaderos neurofibromas y otros forman corpúsculos táctiles como los de Wagner-Meissner.⁸ Algunos de los componentes que también se pueden encontrar en los nevos intradérmicos son: células névicas multinucleadas o sinciciales, cambios oncocíticos, células névicas abalonadas, formación de seudovasos, fibrosis acentuada, amiloide, elastosis, calcificación, metaplasia ósea, infiltración de tejido adiposo, xantomatización, degeneración mixoide o mucoide del estroma, quistes queratinosos, cuerpos de psammoma y seudovacúolas intranucleares.^{16,26} Algunos o todos estos cambios han sido atribuidos a un complicado proceso de maduración, envejecimiento, diferenciación y organogénesis compleja,²⁶ aunque también han sido considerados como degenerativos. Los nevos intradérmicos pueden involucionar por mecanismos inmunológicos, como sucede con los nevos con halo, y con la vejez pierden su capacidad de sintetizar melanina; además, se ha dicho que al involucionar completamente por la edad se pueden transformar en fibromas blandos. Sin embargo, los nevos “exhaustos” pueden recuperar su capacidad melanogénica con la exposición a la luz ultravioleta, el embarazo, los anticonceptivos orales y la extirpación incompleta.¹⁶ La extirpación incompleta o rasurado también puede inducir actividad de unión en la epidermis regenerada (*vide infra*). Un porcentaje muy bajo de nevos intradérmicos puros puede evolucionar a melanomas malignos, los cuales pueden confundirse con melanomas “melanocíticos” de tipo nevoide.

Encabezada por Stewart F. Cramer, sobre la histogénesis de las CNI se ha propuesto una interesante alternativa a la hipótesis del *Abtropfung*.^{19,20} Los principios fundamentales en que se basa esta hipótesis son: a) profesa que las CNI se originan en las crestas neurales; b) elimina al *Abtropfung* como el mecanismo histopatogénico que da origen a las CNI y a los nevos intradérmicos; c) plantea que los nervios cutáneos, tanto sensoriales como los del sistema nervioso autónomo, sirven como medio de transporte para que los precursores de los melanocitos dendríticos (¿melanoblastos o nevoclastos?) se trasladen desde su origen hasta su destino: la unión dermoepidérmica (y los nevos intradérmicos); d) supone que entre las estructuras de los nervios cutáneos pueden coexistir células pluripotenciales (estaminales, madre o progenitoras) capaces de diferenciarse en células

de Schwann, células perineuriales, melanocitos y, aunque parezca inverosímil, también en CNI; *e*) considera que entre las células perineuriales pueden existir permanentemente células de tipo estaminal, que pueden diferenciarse en melanocitos epidérmicos, destinadas en un principio a la colonización epidérmica y después a la reposición de melanocitos; *f*) estima que entre las células perineuriales se pueden encontrar células de tipo estaminal, que pueden transformarse en auténticas CNI, sin pasar por una diferenciación melanocítica; *g*) propone²⁰ que las diferenciaciones contempladas en *c*, *d*, *e* y *f* sean llamadas “vía de diferenciación melanocítica” (*melanocytic differentiation pathway* o MDP); *h*) afirma que hasta los melanocitos que integran el componente de unión, de los nevos compuestos, son producto o resultado de la vía de diferenciación melanocítica; *e i*) recomienda que para este mecanismo histogenético de las CNI, diametralmente opuesto al *Abtropfung* y por indicar “un ascenso de las células”, se emplee el término *Hochsteigerung*.¹⁹ A nosotros nos parecen esencialmente aceptables los planteamientos generales comprendidos en la(s) hipótesis del *Hochsteigerung*. Sin embargo, no estamos de acuerdo con que el componente de unión de los nevos de unión y de los nevos compuestos sea el resultado final de la “vía de diferenciación melanocítica” de Cramer, sino que son cambios neoplásicos benignos *in situ* de los melanocitos dendríticos regionales, concurrentes y simultáneos con la formación del nevo. Nuestra opinión se basa en los siguientes hechos: los nevos de unión sí son frecuentes en aquellos animales que en general no desarrollan nevos intradérmicos;^{11,14,15} cuando se extirpa incompletamente o se rasura un nevo intradérmico puro se puede inducir una nueva actividad de unión en la epidermis suprayacente que se regenera; y en que la ultraestructura de los melanosomas es completamente diferente en las células de los nevos de unión y en las CNI (*vide infra*).

Azzopardi y Eusebi²¹ describieron la migración de melanocitos dendríticos de origen epidérmico a un adenocarcinoma mamario y la interpretaron como un fenómeno que produce una colonización. Este mismo fenómeno había sido observado primero por Masson y McDivitt, Stewart y Berg²² y posteriormente por Sau y cols.,²³ Fernández-Figueras y cols.,²⁴ Saitoh y cols.²⁵ y Rodríguez-Martínez y cols.,²⁶ quienes también lo interpretaron como una migración de los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica a un adenocarcinoma ductal infiltrante primario de la mama, dando lugar a una colonización he-

terotópica. Posteriormente, Poiarés-Baptista y Abreu de Vasconcelos²⁷ y Gadkari y cols.²⁸ documentaron el mismo fenómeno en las metástasis cutáneas de carcinomas mamaros. Azzopardi y Eusebi²¹ 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. Ellos mismos²¹ demostraron la colonización melanocítica en grupos de células neoplásicas que invadían vasos linfáticos, aunque no la encontraron en las metástasis ganglionares. Rodríguez-Martínez y cols.²⁶ también demostraron la colonización melanocítica en trombos de células neoplásicas; sin embargo, tampoco hallaron la colonización melanocítica en las metástasis ganglionares de su propio caso.

Otras migraciones melanocíticas reconocidas, de melanocitos dendríticos normales que dan lugar a colonización, son las que se presentan en lesiones y tumores cutáneos compuestos por células de estirpe basaloide, como las queratosis seborréicas pigmentadas,^{29,30} incluido el melanoacantoma,³⁰ y el carcinoma basocelular pigmentado.^{29,31,32} Excepcionalmente, también se observa la colonización en el poroma ecrino pigmentado³³ y en carcinomas epidermoides *in situ* e infiltrantes. Las queratosis seborréicas y los carcinomas basocelulares pigmentados, así como los casos de migración y colonización melanocítica a carcinoma mamario, en tumores primarios²¹⁻²⁶ y metastásicos,²⁷⁻²⁸ en donde los melanocitos dendríticos producen melanosomas de tipo epidérmico y practican la citocrinia con las células epiteliales asociadas, aportan un fuerte argumento a favor de la hipótesis que establece que: cuando los melanocitos dendríticos epidérmicos migran a la dermis lo hacen como tales y no transformándose en células névicas (CNI),²⁶ como supuestamente ocurre en el *Abtropfung*.

Los estudios de histoquímica enzimática de Rodríguez-Martínez y McGavran,³⁴ así como los de otros,³⁵ han demostrado que la reacción de la DOPA es positiva en los melanocitos y en las CNI de tipo A y B, en tanto que es completamente negativa en las células de tipo C; por el contrario, la reacción histoquímica para demostrar colinesterasa resulta positiva en las CNI de tipo C, mientras que es negativa en los melanocitos dendríticos y en las CNI superficiales (A y B).^{8,35} Se han publicado numerosos estudios de ultraestructura que tampoco han logrado resolver la histogénesis de las CNI ni la patogenia de los nevos intradérmicos. Así, se ha demostrado que, a diferencia de los melanocitos dendríticos,³⁴ las

CNI carecen de dendritas, presentan una lámina basal circundante,^{12,36} sus melanosomas son muy pequeños y de forma completamente esférica¹² (se parecen más a gránulos neuroendocrinos que a los melanosomas de los melanocitos) y su matriz proteica (o sea la estructura fina del premelanosoma) es poco aparente o si acaso se reduce a la melanización de un nucleóide. Aquellos autores que favorecen la hipótesis del *Abtropfung* afirman que los cambios radicales de la morfología de los melanosomas, de los melanocitos que presuntamente se transformaron en CNI, se deben a cambios en el microambiente. A nosotros nos parece incorrecta esta explicación y, si no: ¿por qué no cambia la estructura de los melanosomas en las otras migraciones y colonizaciones melanocíticas? Además, en las metástasis de melanoma maligno: ¿por qué no se transforma la morfología de los melanosomas cuando las células se exponen a todos los microambientes posibles de los tejidos que reciben las metástasis?

Los marcadores inmunohistoquímicos, Proteína S100B, HMB45, Melan A/MART-1 y MITF (que fueron creados para marcar melanocitos y sus melanomas) dan resultados positivos en los melanocitos dendríticos y en las CNI de tipo A y B, mientras que dan resultados negativos en las CNI de tipo C. Por el contrario, los marcadores inmunohistoquímicos para los tejidos nerviosos como el AHMY1 y la Proteína S100 A6 (antígenos que se encuentran asociados a las células de Schwann) son positivos en las CNI de tipo C, en tanto que resultan completamente negativos en los melanocitos y en las CNI de tipo A y B.^{35,37}

Se ha demostrado que tanto los queratinocitos como las CNI expresan el factor de crecimiento fibroblástico antibásico (bFGF), un reconocido agente mitógeno melanocítico que no producen los melanocitos maduros.²⁰ Es probable que el factor de crecimiento fibroblástico antibásico, el factor de crecimiento semejante a la insulina I y el factor de crecimiento nervioso, sean responsables de la migración melanocítica normal desde la dermis hasta la epidermis, a través de la membrana basal dermoepidérmica. Asimismo, se ha señalado que también es muy probable que estos mismos factores sean responsables de la migración de melanocitos dendríticos maduros, a través de la misma membrana basal y en sentido opuesto, para encontrarse con las células epiteliales reactivas o neoplásicas de las queratosis seborreicas pigmentadas y de los carcinomas basocelulares y mamarios pigmentados, cuando la concentración de estos factores es mayor en

las células de estas lesiones y neoplasias que en los queratinocitos epidérmicos normales. Por otra parte, cruzar la membrana basal dermoepidérmica no representa un simple desplazamiento físico sino que implica un proceso dinámico de lisis y síntesis de sus componentes, como la colágena tipo IV, laminina, fibronectina, BM-1 proteoglicano y tenascina; así como de la acción de proteasas.²⁰ De igual manera, la diferenciación terminal y permanencia de los melanocitos dendríticos maduros en el estrato basal de la epidermis depende de una relación simbiótica que establecen con los queratinocitos basales, por medio de moléculas como E-cadherina, integrinas, fibronectina y cinasa de adhesión focal, entre otras.²⁰ Consecuentemente, para descifrar la verdadera dirección de la migración melanocítica, indispensable para apoyar ya sea el *Abtropfung* o el *Hochsteigerung*, se requiere de desentrañar la compleja interacción que existe entre varias células y tejidos y entre numerosos factores y mecanismos normales y patológicos.

Los estudios de biología molecular de los nevos intradérmicos han demostrado^{35,38,39} bajos niveles de inactivación asimétrica del cromosoma X, inestabilidad microsatelital y pérdida de heterozigocidad de HUMARA (*human androgen receptor*). Sin embargo, los nevos intradérmicos carecen de las extensas delecciones cromosómicas que les son características a los melanomas, que en general se originan de melanocitos dendríticos epidérmicos, lesiones lentiginosas y nevos originados en melanocitos, como los nevos de unión, los nevos displásicos y los nevos de Spitz. Entre las delecciones más frecuentes de los melanomas están: pérdidas de 9p y 10q. El locus CDKN2A parece ser el blanco primario de las delecciones de 9p, que codifica los genes supresores de tumores p16INK4A y p14ARF. No obstante, la inactivación asimétrica del cromosoma X, que Indsto y cols.³⁸ encontraron en 16 de 20 nevos (80%) puede ser indicativa de que los nevos intradérmicos corresponden a proliferaciones monoclonales y que, por ende, las CNI sí pueden ser consideradas de naturaleza neoplásica. Este concepto ha sido apoyado³⁵ con el hallazgo de que casi todos los nevos son clonales porque sufren mutaciones que activan los oncogenes BRAF y NRAS. Esta activación podría señalar³⁵ que debería existir una tendencia a la activación de la proteína mitogénica activada del ciclo de las cinasas (MAP) que conduzca a una proliferación de las CNI. Sin embargo, parece que este cambio no se presenta en las CNI porque el estímulo proliferativo se encuentra inactivado en las células névicas

benignas, ya que presentan altos niveles de los supresores de tumores p16 (CDKN2A) e IGFBP7.

Aquellos investigadores que, por haber demostrado marcadores melanocíticos en CNI, infieren que los melanocitos son los padres de las CNI o que las CNI son hijas de los melanocitos, se olvidan de que no sólo padres e hijos sino que también los hermanos, los primos hermanos y los nietos (todos descendientes de las crestas neurales) comparten material genético y que por ende también comparten algunos de los marcadores que el ADN codifica. Apropiadamente, la etimología latina de atavismo es *atavus*, que significa tatarabuelo. Sin embargo, por suerte, también existen diferencias, estructurales y funcionales, que utilizadas en conjunto pueden ser cruciales para la separación de melanocitos dendríticos y CNI maduras.

Después de hacer una revisión crítica del sistema celular endocrino difuso, de los tumores que de él se derivan y de su origen en las crestas neurales, el Dr. Juan Rosai⁴⁰ concluyó que los carcinoides de la punta obliterada del apéndice cecal, los paragangliomas gangliocíticos del ápula de Vater y los nevos intradérmicos cutáneos tienen un origen común en las crestas neurales y que corresponden a estructuras vestigiales de naturaleza atávica. En las tres lesiones Rosai encuentra un denominador común: una proliferación subyacente de células fusiformes semejantes a las de Schwann (células C, en el caso de los nevos intradérmicos), asociadas a células de carcinoide (ampliamente reconocidas como neuroendocrinas), a células ganglionares y a células neuroendocrinas productoras de polipéptido pancreático, y a CNI de tipo A y B (productoras de melanina), respectivamente. Señaló que el parecido de las CNI a las células del carcinoide de la punta obliterada del apéndice cecal propició que algunos autores se refirieran a los carcinoides como nevos apendiculares. Sobre las tres neoplasias que componen la teoría unificadora de Rosai⁴⁰ se puede comentar (¿conjeturar?): a) que son necesariamente atávicas; b) que son hamartomatosas o coristomatosas; c) que uno de sus componentes es de linaje nervioso inequívoco y d) que el otro componente, aunque de naturaleza neuroendocrina (porque sus células son productoras de serotonina, polipéptido pancreático y melanina), tiene un origen indirecto en las crestas neurales, ya que no están plenamente identificadas las células inmediatas de las que se originan. Como corolario de sus observaciones, Rosai⁴⁰ comenta que: nada es casual en biología celular (o como dijera Albert Einstein: “Dios no

juega a los dados”); la histología estática todavía nos puede enseñar algo sobre la función; y la anatomía patológica aún puede arrojar luz sobre la anatomía normal correspondiente. Rosai⁴⁰ nos recuerda que Masson pronosticó que: “la patología continuará iluminando a la biología”. Estamos de acuerdo con este brillante vaticinio, pues el estudio de las enfermedades con frecuencia abre caminos insospechados para descifrar morfología y función normales, así como mecanismos de enfermedad que hasta ahora nos son desconocidos: como aquellos que generan a los atavismos, los cuales seguramente son más importantes y numerosos de lo que uno puede imaginar.

Para resolver la histopatogenia de las CNI, en parte, se necesita demostrar que los nevos intradérmicos corresponden, tanto morfológica como funcionalmente, a estructuras organoides de naturaleza nerviosa, que presentan en su composición a células semejantes a, o relacionadas con, las células de Schwann y/o las células sustentaculares, que alojan axones en su citoplasma y que éstos se relacionan entre sí por medio de vesículas sinápticas. Y aún así, quedaría todavía mucho por resolver para tratar de contestar una pregunta importante: ¿podrían, acaso, los nevos intradérmicos corresponder a estructuras de origen atávico de los corpúsculos sensoriales cutáneos de los anfibios y los reptiles?

Es necesario resolver la verdadera histogénesis de los nevos intradérmicos para evitar que se les siga considerando también como “nevos melanocíticos”, ya que su origen no está en los melanocitos dendríticos de la unión dermoepidérmica sino en células névicas derivadas, directa o indirectamente, de las crestas neurales. Nos abstenemos de proponer nombres para estas hipotéticas “células névicas o nevoblastos” para no provocar más confusiones en un tema que ya de por sí es tan controvertido. Pero mientras tanto, es necesario tomar en cuenta que ya existen suficientes argumentos para que los nevos intradérmicos sean reconocidos desde su inicio como neoplasias benignas por ser de linaje nervioso, naturaleza hamartomatosa o coristomatosa y origen atávico; así como porque corresponden a proliferaciones celulares monoclonales que presentan inestabilidad de su genoma. Y quedaría todavía por resolver: ¿cuáles son los mecanismos genéticos que codifican, encienden, controlan, modulan y ponen en marcha a los diferentes tipos de atavismos, tanto morfológicos como funcionales?

Muy probablemente, en los secretos genéticos que codifican a estos misteriosos atavismos, que en el caso particular de las CNI se expresan con una gran frecuencia

en el hombre, así como en los secretos biológicos de los agentes que coadyuvan a que se manifiesten, radica la auténtica histogénesis de las CNI y la patogenia de los nevos intradérmicos.

REFERENCIAS

1. Unna PG: Naevi und Naevokarzinome. *Berl Klin Wochenschr* 1893;30:14-16.
2. Bloch B: Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. *Arch Dermat u Syph* 1917;124:129-208.
3. Masson P: Pigment cells in man: The biology of melanomas (Publicación Especial). *Ann N Y Acad Sci* 1948;4:15-51.
4. Allen AC, Spitz S: Histogenesis and Clinico-pathologic Correlation of Nevi and Melanomas. Current Status. *Arch Dermat & Syph* 1954;69:150-171.
5. Rawles ME: Origin of pigment cells from the neural crest in the mouse embryo. *Physiol Zoo* 1947;20:248-266.
6. Le Douarin N: Cell migration in early vertebrate development studied in interspecies chimaeras. En *Embryogenesis in mammals*. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier Excerpta Medica - North Holland, 1976, pp. 71-101.
7. Masson P: My conception of cellular nevi. *Cancer* 1951;4:9-38.
8. Rosai J: Nevi. En *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Tenth edition. Mosby, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2011. pp. 151-153.
9. Laidlaw GF, Murray MF: Melanoma studies. Theory of pigmented moles. Their relation to evolution of hair follicles. *Am J Pathol* 1933;9:827-838.
10. Laidlaw GF, Murray MF: Theory of pigmented moles (Addendum). *Am J Pathol* 1934;10:319-320.
11. Smith HA, Jones TC: Melanomas. En *Veterinary Pathology*. 3a. Ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1966. pp. 249-252.
12. Mishima Y: Macromolecular changes in pigmentary disorders. *Arch Dermat* 1965;91:519-557.
13. Masson P: Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1926;3:417-453 y 657-696.
14. Moulton JE: Melanocytic Tumor. En *Tumors in Domestic Animals*. 3a. Ed. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, Londres, 1990. pp. 75-82.
15. Goldschmidt MH, Dunstan RW, Stannard AA, et al: Histologic Classification of the Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin of Domestic Animals, WHO Histological Classification, Segunda Serie, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1998.
16. McKee PH, Calonje E, Granter SR: Melanocytic Nevi. En *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 3a. Ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2005. pp. 1241-1308.
17. Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H: Nevus cell aggregates associated with lymph nodes. Estimated frequency and clinical significance. *Cancer* 1977;39:164-171.
18. Mc Donnell PJ, Mayou BJ: Congenital divided naevus of the eyelid. *Br J Ophthalmol* 1988;72:198-201.
19. Cramer SF: The Origin of Epidermal Melanocytes. Implications for the Histogenesis of Nevi and Melanomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:115-119.
20. Cramer SF: The Melanocyte Differentiation Pathway in Spitz Nevi. *Am J Dermatopathol* 1998;20:555-570.
21. Azzopardi JG, Eusebi V: Melanocyte colonization and pigmentation of breast carcinoma. *Histopathology* 1977;1:21-30.
22. McDivitt RW, Stewart FW, Berg JW: Paget's Disease. En *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Breast, 2nd Series, Fascicle 2*, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1968. pp. 18-22.
23. Sau P, Solis J, Lupton GP, et al: Pigmented Breast Carcinoma. A Clinical and Histopathologic Simulator of Malignant Melanoma. *Arch Dermatol* 1989;125:536-539.
24. Fernández-Figueras MT, Puig L, Casanova JM, 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.
25. Saitoh K, Saga K, Okasaki M, et al: Pigmented primary carcinoma of the breast: a clinical mimic of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;139:287-290.
26. Rodríguez-Martínez HA, Chávez Mercado L, Rodríguez-Reyes AA, et al: Migración de Melanocitos Dendríticos Epidérmicos y Colonización de un Carcinoma Mamario Infiltrante. *Patología Rev Latinoam* 2011;49:43-52.
27. Poiarés-Baptista A, Abreu de Vasconcelos A: Cutaneous pigmented metastasis from breast carcinoma simulating malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1988;27:124-125.
28. Gadkari R, Pangarkar MA, Lele VR, et al: Florid Melanocytic Colonization in a Metastasis of Breast Carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1997;41:1353-1355.
29. Mishima Y, Pinkus H: Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. *Arch Dermatol* 1960;81:539-550.
30. Schlappner OLA, Rowden G, Phillips TM, et al: Melanocanthoma: Ultrastructural and immunological studies. *J Cutan Pathol* 1978;5:127-141.
31. Zelickson AS: The pigmented basal cell epithelioma. *Arch Dermatol* 1967;96:524-527.
32. Bleehen SS: Pigmented basal cell epithelioma. *Br J Dermatol* 1975;93:361-370.
33. Rosai J: Eccrine poroma. En *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Tenth edition. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby, 2011; pp. 137-138.
34. Rodríguez HA, McGavran MH: A modified DOPA reaction for the diagnosis and investigation of pigment cells. *Am J Clin Path* 1969;52:219-227.
35. Elder DE, Murphy GF: Common acquired melanocytic nevi. En *Melanocytic Tumors of the Skin*. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 2010. pp. 15-82.
36. Yaar M, Woodley DT, Gilchrist BA: Human nevocellular nevus cells are surrounded by basement membrane components. Immunohistochemical studies of human nevus cells and melanocytes in vivo and in vitro. *Lab Invest* 1988;58:157-162.
37. Fullen DR, Reed JA, Finnerty B, et al: 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.
38. Indsto JO, Cachia AR, Kefford RF, et al: X Inactivation, DNA Deletion, and Microsatellite Instability in Common Acquired Melanocytic Nevi. *Clin Cancer Res* 2001;7:4054-4059.
39. Saida T: Histogenesis of Congenital and Acquired Melanocytic Nevi: A Unifying Concept. *Am J Dermatopathol* 2006;28:377-379.
40. Rosai J: The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011;24:S53-S57.