

VARIANTES RARAS DE MELANOMA MALIGNO – UM DESAFIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Joana Parente¹, Joana Gomes², Isabel Viana³, Esmeralda Vale⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia/Resident of Dermatology and Venereology, Department of Dermatology and Venereology, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém, Portugal

²Joana Gomes, Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia/Resident of Dermatology and Venereology, Department of Dermatology and Venereology, Hospital Escala Braga, Braga, Portugal

³Isabel Viana, Assistente Hospitalar Graduada, Laboratório de Dermatopatologia/ Graduate Assistant of Dermatology and Venereology, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

⁴Esmeralda Vale, Assistente Hospitalar Graduada Sénior, Laboratório de Dermatopatologia / Dermatologist and Dermatopathologist, Graduate Assistant of Dermatology and Venereology, Head of the Dermatological Center, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: O melanoma maligno pode apresentar uma grande variedade de padrões histopatológicos. Além das formas clássicas de melanoma estão descritas diversas variantes histopatológicas mais raras, tais como polipóide, verrucoso, desmoplásico, mixóide, condróide, de células balonizantes, rabdóide, tipo animal, amelanótico, spitzóide e nevóide. Este trabalho teve como objectivo a caracterização das variantes histopatológicas raras de melanoma maligno observadas no Laboratório de Dermatopatologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa num período de 15 anos (1995-2009). **Material e Métodos:** Foram registadas as seguintes variáveis: idade e sexo do doente, diagnóstico clínico, localização, espessura e nível de Clark do melanoma, presença de ulceração e *follow-up*. As variantes foram agrupadas segundo alterações dos padrões de arquitectura, características citológicas e alterações do estroma. **Resultados:** Foram observadas 87 variantes raras de melanoma, correspondendo a 6,5% do total de melanomas. Verificámos predominância de mulheres no melanoma spitzóide e de homens no melanoma tipo animal. Registámos algumas localizações preferenciais: face no melanoma tipo animal, tronco no melanoma polipóide, membros no melanoma verrucoso e subungueal no melanoma condróide. Identificámos ulceração em 73% dos melanomas polipóides, em 60% dos melanomas verrucosos e em 50 % dos melanomas amelanóticos. Uma taxa de mortalidade mais elevada foi documentada na variante mista polipóide/tipo animal e nos melanomas desmoplásico, polipóide e tipo animal. **Conclusões:** O reconhecimento destas variantes é importante, não só pelo desafio clínico e histopatológico no diagnóstico diferencial com outros tumores cutâneos, mas também pela possível implicação, de algumas destas variantes com comportamento biológico peculiar, no prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias da Pele.

RARE VARIANTS OF MALIGNANT MELANOMA – A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHALLENGE

ABSTRACT – Introduction: Malignant melanoma may present a great variety of histopathological patterns. Besides the classic forms of melanoma, there are a number of variants that have been described, such as polypoid, verrucous, desmoplastic, myxoid, chondroid, balloon-cell, rhabdoid, animal-type, amelanotic, spitzoid, nevoid. The aim of this study was to characterize the rare histopathologic variants of malignant melanoma observed in a Dermatopathology Laboratory in a period of 15 years (1995-2009). **Material and Methods:** Analyzed data included: patient age and sex, clinical diagnosis, melanoma location, Breslow and Clark level, presence of ulceration and *follow-up*. These variants were grouped according to architectural, cytologic and/or stromal changes. **Results:** Eighty-seven rare histopathologic variants of melanoma were observed, corresponding to 6,5% of all melanomas. We have found predominance of females in spitzoid and of males in animal-type melanoma. There were some preferential locations: face in animal type,

Artigo Original

trunk in polypoid, limbs in verrucous, and subungual in chondroid melanoma. We identified ulceration in 73% of polypoid, in 60% of verrucous and 50% of amelanotic melanomas. A higher mortality rate was documented in mixed variant (polypoid/animal-type), desmoplastic, polypoid and animal-type. **Conclusions:** The recognition of these variants is important, not only by the clinical and histopathological challenge in the differential diagnosis with other skin tumors, but also because of the possible implication of some of these variants, with peculiar biological behavior, in the prognosis.

KEY-WORDS – Melanoma; Skin Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Janeiro/January 2012; Aceite/Accepted – Março/March 2012.

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Joana Parente

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém EPE

Avenida Bernardo Santareno

Apartado 115

2000-153 Santarém

Tel: +351 243300231

Fax: +351 243370220

E-mail: parentejoana81@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Constituindo menos de 5% de todos os melanomas^{1,2}, as variantes histopatológicas raras podem mimetizar outros tumores malignos e colocar um importante desafio diagnóstico. Este facto justifica a necessidade do conhecimento das suas características para alicerçar a fundamentação de um diagnóstico precoce, elemento essencial na definição da estratégia terapêutica e do prognóstico.

OBJECTIVO

Pretendemos neste trabalho caracterizar as variantes histopatológicas raras de melanoma maligno diagnosticadas no Laboratório de Dermatopatologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa entre 1995 e 2009.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os registos clínicos dos doentes com o diagnóstico de melanoma maligno efectuado no Laboratório de Dermatopatologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa entre 1995 e 2009, agrupando-se as variantes raras de acordo com *Rongioletti*¹ em: alterações do padrão de arquitectura (polipóide e verrucoso), alterações das características citológicas (amelanótico, balonizante, rabdoide, spitzóide e tipo animal), alterações do estroma (osteocondróide/condróide e desmoplásico) e alterações mistas de padrões de arquitectura e características citológicas (nevóide).

A definição das diferentes variantes está representada na Tabela 1^{1,3-12}.

Em cada variante foram avaliadas características clínicas: idade e sexo do doente, diagnóstico clínico prévio e localização do melanoma, e características histológicas: espessura e nível de Clark do melanoma, presença de ulceração, assim como a evolução.

Tabela 1 - Definição clínico-patológica das variantes de melanoma maligno

Variante de melanoma maligno	Características clínicas	Características histopatológicas
Alterações do padrão de arquitetura		
Polipóide (Fig. 1A)	Nódulo pediculado, crescimento exófito, superfície frequentemente ulcerada e friável ¹	Nódulo pediculado, melanócitos atípicos no nódulo, pedículo e derme, Clark III/IV ¹
Verrucoso (Fig. 1B)	Semelhante a nevo melanocítico intradérmico papilomatoso ou a queratose seborreica ³	Hiperplasia pseudopapilomatosa da epiderme ou hiperqueratose e papilomatose ¹
Alterações das características citológicas		
Amelanótico (Fig. 2A)	Placa ou nódulo eritematoso, frequentemente ulcerado ¹	Proliferação de células fusiformes e epitelióides, sem pigmento, com marcação positiva para proteína S100 ¹
Células balonzantes (Fig. 2B)	-	Agregados nodulares na derme, de células grandes, redondas ou ovais, com citoplasma vacuolizado, constituindo mais de 50 % das células do melanoma ^{4,5}
Spitzóide (Fig. 2C)	Semelhante a nevo de Spitz ¹	Lesão simétrica, circunscrita, hiperplasia da epiderme, mitoses, acentuado pleomorfismo nuclear e nucleolar ^{6,7}
Tipo animal (Fig. 2D)	Placa / nódulo preto ou azulado ⁸	Melanócitos poligonais ou fusiformes, grandes e muito pigmentados com citoplasma abundante rico em melanina ¹
Alterações do estroma		
Osteocondróide (Fig. 3A)	Frequentemente amelanótico, localização subungueal ⁹	Metaplasia osteocondróide ou, mais raramente, apenas condróide ⁹
Desmoplásico (Fig. 3B)	Placa frequentemente amelanótica, áreas fotoexpostas, doentes idosos ^{10,11}	Proliferação de células fusiformes amelanóticas com marcação positiva para proteína S100, agregados linfóides ¹
Alterações mistas de padrões de arquitetura e características citológicas		
Nevóide (Fig. 4)	Semelhante a nevo melanocítico intradérmico simétrico ¹²	Lesão simétrica, circunscrita, mitoses, ausência de maturação ^{1,12}

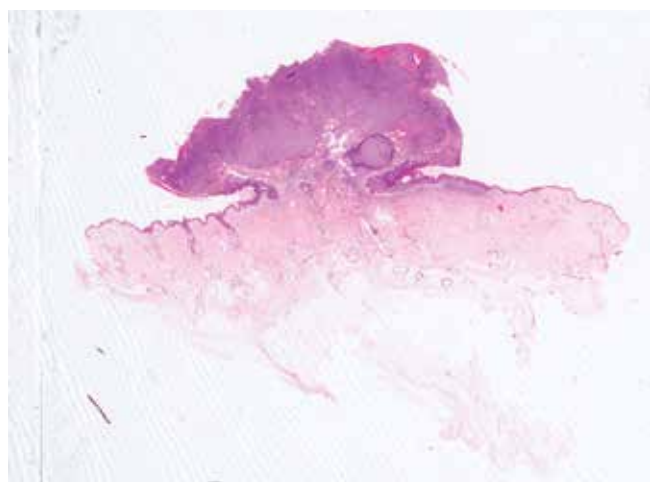


Fig 1A - Melanoma polipóide: padrão de crescimento exófito com nódulo conectado à pele por pedículo (H&E).

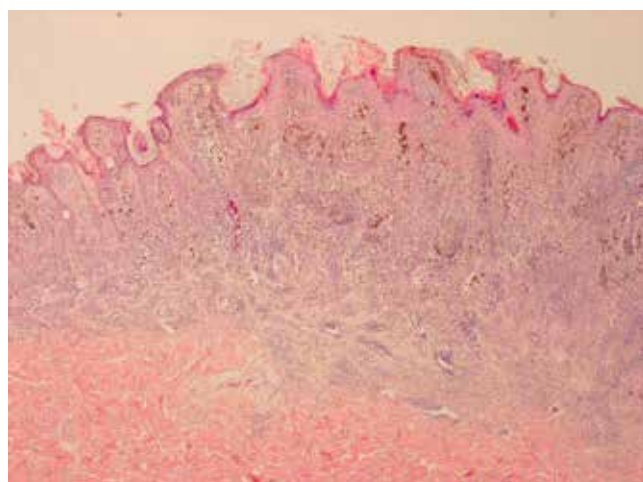


Fig 1B - Melanoma verrucoso: papilomatose e hiperqueratose (H&E).

Artigo Original

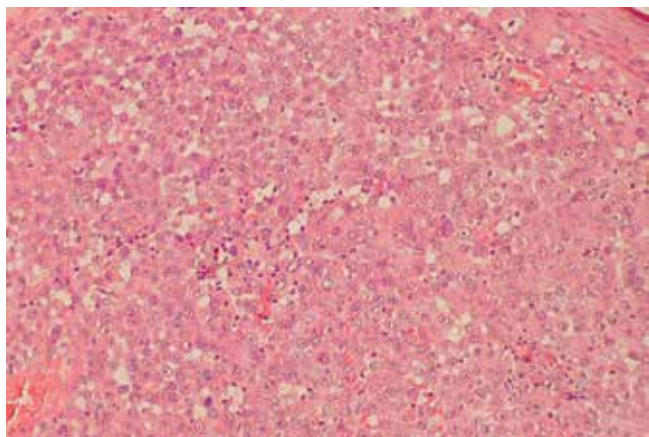


Fig. 2A - Melanoma amelanótico: proliferação de células epitelióides (H&E).

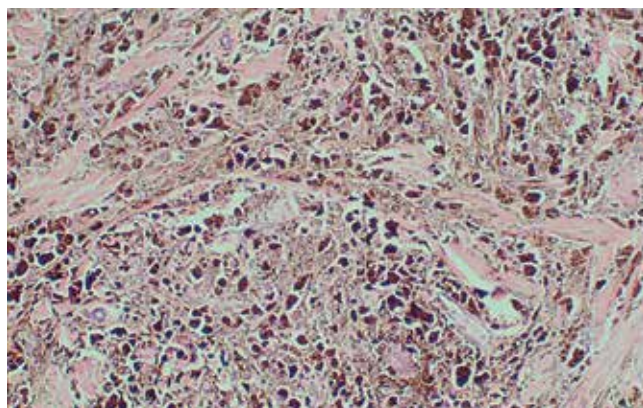


Fig. 2D - Melanoma tipo animal: melanócitos grandes poligonais, muito pigmentados com citoplasma rico em melânica (H&E).

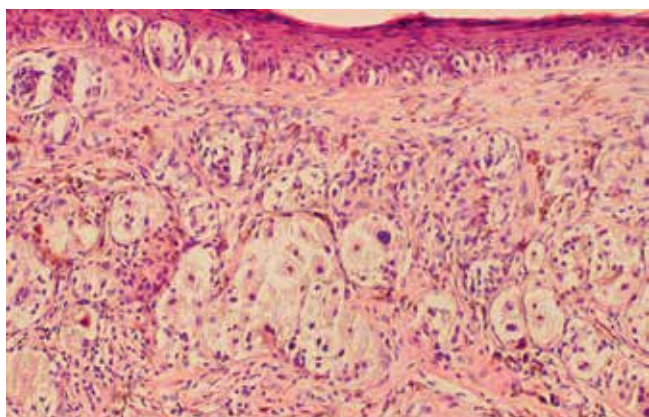


Fig. 2B - Melanoma de células balonzantes: células grandes, redondas com citoplasma vacuolizado (H&E).

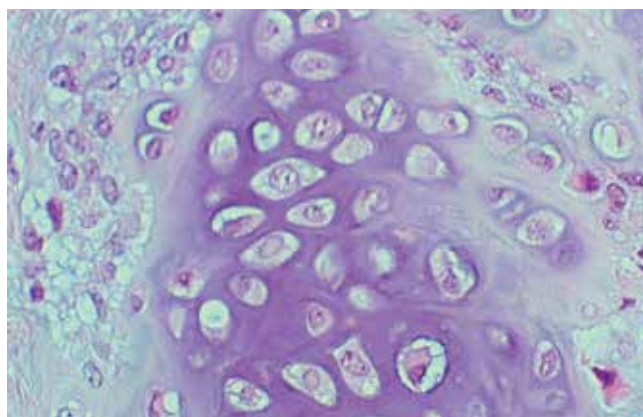


Fig. 3A - Melanoma condróide: agregados de condrócitos atípicos numa matriz condróide (H&E).

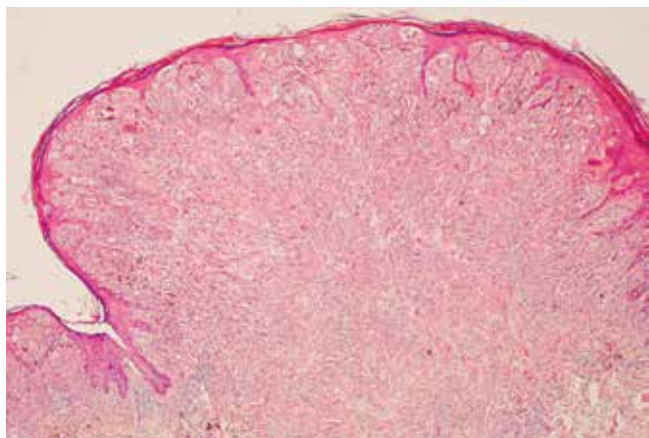


Fig. 2C - Melanoma spitzóide: lesão simétrica, bem circunscrita, com hiperplasia da epiderme (H&E).

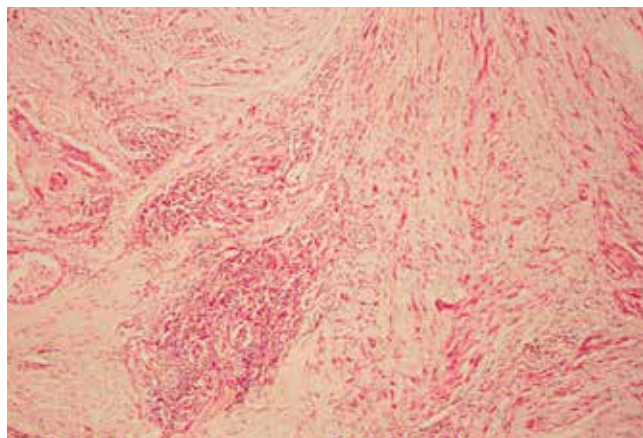


Fig. 3B - Melanoma desmoplásico: proliferação de células amelanóticas, agregados linfóides (H&E).

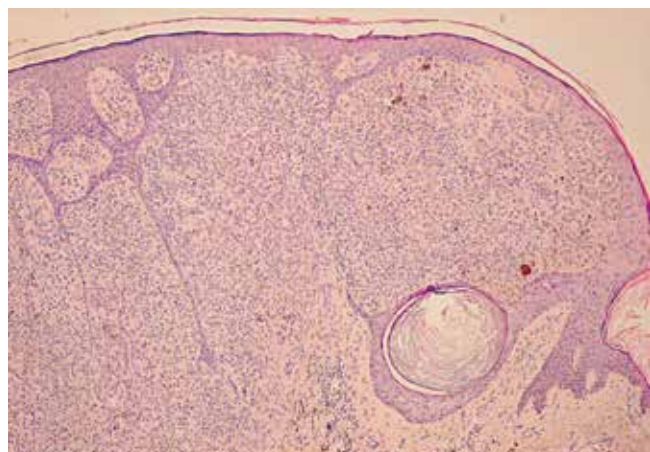


Fig 4 - Melanoma nevíde: arquitetura semelhante a nevo melanocítico intradérmico, ausência de maturação, mitoses (H&E).

RESULTADOS

No período em que decorreu o estudo foram diagnosticados 1334 melanomas, dos quais 87 (6,5%) eram variantes raras.

Registámos 38 casos de melanoma polipóide, 5 de melanoma verrucoso, 4 de melanoma amelanótico, 4 de melanoma de células balonizantes, 7 de melanoma spitzóide, 7 de melanoma tipo animal (3 com componente parcial, 4 com componente total), 2 de melanoma condróide, 7 de melanoma desmoplásico (3 com componente parcial, 4 com componente total), 5 de melanoma nevíde.

As características de cada uma destas variantes encontram-se representadas na Tabela 2.

Foram ainda observados 8 casos de combinação de diferentes variantes: polipóide/animal (n=4),

Tabela 2 - Caracterização das variantes histopatológicas de melanoma maligno

	Polipóide	Verrucoso	Amelanótico	Células balonizantes	Spitzóide	Tipo animal	Condróide	Desmoplásico	Nevíde
Homens	25	3	1	3	1	7	-	3	2
Mulheres	13	2	3	1	6	-	2	4	3
Média etária (anos)	58,6	53,4	72,5	63,8	42,8	68,6	54	69,6	31,8
Diagnóstico clínico de melanoma	26	3	-	3	1	4	1	3	2
Localização									
Face	6	-	2	-	1	4	-	2	1
Pescoço	1	-	-	-	-	-	-	-	2
Tronco	19	-	1	2	2	-	-	2	2
Membro superior	5	3	1	2	2	-	1 (dedo)	1	-
Membro inferior	7	2	-	-	1	2	1 (dedo)	2	-
Indeterminada	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Espessura (mm)									
Mínima	2	1,75	4,72	0,75	0,9	1,3	-	1,1	0,6
Máxima	17	4,25	> 11	0,95	4	12	>5	8	4
Nível de Clark									
I	1	-	-	-	1	-	-	-	-
II	4	-	-	1	-	-	-	-	-
III	15	-	1	2	4	2	-	1	4
IV	17	4	2	-	1	4	-	2	1
V	11	1	1	-	1	1	1	4	-
Não avaliável	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Ulceração	28	3	2	-	1	1	1	1	-

Artigo Original

polipóide/fusiforme (n=2), polipóide/rabdóide (n=1) e polipóide/nevóide (n=1).

A hipótese clínica de melanoma maligno foi colocada em 47 doentes (54%).

Foi possível obter informação sobre a evolução e sobrevida de 43 doentes (49%), variando o período de seguimento entre 4 e 10 anos. Registou-se uma taxa de mortalidade relacionada com a doença de 27 % no melanoma polipóide (n=3), de 25% no melanoma tipo animal (n=1), de 60% no melanoma desmoplásico (n=3) e de 100% na variante mista polipóide/animal (n=3). Objectivaram-se recidivas locais em 2 casos de melanoma desmoplásico e num caso de melanoma condróide. Nos melanomas spitzóide, de células balonizantes e nevóide não se registaram óbitos ou recidivas.

DISCUSSÃO

As variantes histopatológicas raras de melanoma maligno constituíram 6,5% de todos os melanomas diagnosticados no período considerado, ocorrendo em doentes de ambos os sexos e na idade média de vida. Embora não existam estudos similares em que tenham sido avaliadas estas variantes em conjunto, esta prevalência é semelhante à referida na literatura^{1,2}.

Sendo uma situação pouco frequente, é todavia importante o seu reconhecimento face às dificuldades de diagnóstico que coloca, como fica expresso no facto de só em 54% dos doentes ter sido colocada a hipótese clínica correcta.

O conjunto das variantes observadas neste estudo, em que se destacou a frequência com que o melanoma polipóide foi observado (53%), revelou-se muito heterogéneo nas características que foram avaliadas. Foi possível no entanto comprovar alguns factos que outros trabalhos têm referido, relativamente às diversas variantes.

No que diz respeito à distribuição pelo sexo e à semelhança do que é referido na literatura^{12,13}, verificou-se uma maior frequência das variantes polipóide e tipo animal no sexo masculino e spitzóide no sexo feminino. Também a distribuição pelos grupos etários dos melanomas spitzóide, nevóide e desmoplásico foi a habitualmente descrita, com os dois primeiros a serem diagnosticados em doentes mais jovens e o último em idades mais avançadas^{1,10,12}.

Relativamente à localização, a nossa série confirmou a predilecção do melanoma polipóide pelo tronco, do melanoma verrucoso pelos membros e do

melanoma condróide pela região subungueal^{3,9,13}. Não encontramos referências à localização preferencial do melanoma de tipo animal pela face.

Em concordância com alguns estudos observámos espessuras mais elevadas (média >3,5mm) no melanoma polipóide¹⁴, amelanótico, desmoplásico^{15,16} e condróide⁹, e mais baixas (média <2mm) no melanoma de células balonizantes, spitzóide¹² e nevóide¹⁷.

Registou-se franca predominância dos níveis III e IV de Clark no melanoma polipóide, do nível III no melanoma spitzóide e nevóide, do nível IV no melanoma verrucoso e tipo animal e do nível V no melanoma desmoplásico.

A presença de ulceração foi de 74% na variante polipóide, 60% na verrucosa e de 50% na variante amelanótica, valores também coincidentes com os de outros trabalhos publicados^{14,18}.

O número reduzido de casos sobre os quais foi possível obter informações sobre a evolução, não permitiu aferir de forma fundamentada sobre a mortalidade associada às diferentes variantes.

Esta situação também se verifica quanto à análise das recidivas. Salientamos contudo uma taxa de recidiva de 29 % no melanoma desmoplásico, o que está em concordância com trabalhos que revelam que as recidivas locais nesta variante ocorrem em 25 e 82% dos casos, na maioria dos casos por excisão incompleta do melanoma ou por envolvimento peri-neural característico desta variante^{12,19,20}.

CONCLUSÕES

A série que apresentamos confirma que as variantes histopatológicas são raras e constituem uma pequena percentagem dos melanomas.

O facto de somente em cerca de metade dos casos ter sido colocada a hipótese clínica correcta é bem revelador do importante desafio diagnóstico que muitas vezes colocam e ilustra a importância do seu conhecimento do ponto de vista clínico e histopatológico para o correcto diagnóstico diferencial com outras neoplasias cutâneas.

BIBLIOGRAFIA

1. Rongioletti F, Smoller BR. Unusual histological variants of cutaneous malignant melanoma with some clinical and possible prognostic correlations. *J Cutan Pathol*. 2005; 32(9):589-603.

2. Perniciaro C. Dermatopathologic variants of malignant melanoma. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(3):273-9.
3. Steiner A, Konrad K, Pehamberger H, Wolff K. Verrucous malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1988; 124(10):1534-7.
4. Peters MS, Su WP. Balloon cell malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13:351-4.
5. Kao GF, Helwig EB, Graham JH. Balloon cell malignant melanoma of the skin. A clinicopathologic study of 34 cases with histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural observations. *Cancer.* 1992; 69(12):2942-52.
6. Crotty KA, Scolyer RA, Li L, Palmer AA, Wang L, McCarthy SW. Spitz naevus versus Spitzoid melanoma: when and how can they be distinguished? *Pathology.* 2002; 34(1):6-12.
7. Fabrizi G, Massi G. Spitzoid malignant melanoma in teenagers: an entity with no better prognosis than that of other forms of melanoma. *Histopathology.* 2001; 38(5):448-53.
8. Richardson SK, Mihm MC, Tannous ZS. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, 'equine type' melanoma. *J Cutan Pathol* 2000; 27:570.
9. Ackley CD, Prieto VG, Bentley RC, Horenstein MG, Seigler HF, Shea CR. Primary chondroid melanoma. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28:482-5.
10. Rogers RS 3rd, Gibson LE. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(4):362-6.
11. Anstey A, McKee P, Jones EW. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathological study of 25 cases. *Br J Dermatol.* 1993; 129(4):359-71.
12. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2009; 27(6):564-87.
13. Knezevic F, Duancic V, Sitic S, Horvat-Knezevic A, Benkovic V, Ramic S et al. Histological types of polypoid cutaneous melanoma II. *Coll Antropol.* 2007; 31(4):1049-53.
14. Kiene P, Petres-Dunsche C, Fölster-Holst R. Pigmented pedunculated malignant melanoma. A rare variant of nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 1995; 133(2):300-2.
15. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2005; 152:673-8.
16. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer.* 1995; 75(2):478-94.
17. Wong TY, Duncan LM, Mihm MC Jr. Melanoma mimicking dermal and Spitz's nevus ("nevoid" melanoma). *Semin Surg Oncol.* 1993; 9(3):188-93.
18. Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL. Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Semin Oncol.* 1982; 9(4):442-7.
19. Egbert B, Kempson R, Sagebiel R. Desmoplastic malignant melanoma. A clinicohistopathologic study of 25 cases. *Cancer.* 1988; 62(9):2033-41.
20. Smithers BM, McLeod GR, Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg.* 1992; 16(2):186-90.