

Melanoma tipo animal: relato de dois casos

Primeira submissão em 19/04/10
Última submissão em 17/05/10
Aceito para publicação em 01/06/10
Publicado em 20/08/10

Animal type melanoma: a report of two cases

Mariângela Esther Alencar Marques¹; Thamy Yamashita²; Silvio Alencar Marques³; Gisele Alborghetti Nai⁴

unitermos	resumo
Melanoma	Dificuldade potencial no diagnóstico histológico de melanomas é a dificuldade em reconhecer variantes pouco frequentes de melanoma. Entre elas, as mais desafiantes incluem exemplos de melanoma desmoplásico, melanoma nevoide, o chamado "melanoma de desvio mínimo", melanomas com proeminente síntese de pigmento ou "melanoma tipo animal" e o nevo azul maligno. Os autores descrevem dois casos de melanoma tipo animal e discute-se a importância do diagnóstico diferencial clínico-histopatológico nesses casos.
Melanocitoma	
Hiperpigmentação	
Variantes	

abstract

A potential diagnostic pitfall in the histological assessment of melanomas is the difficulty in recognizing unusual melanoma variants. Among them, the most challenging examples comprise desmoplastic melanomas, nevoid melanomas, the so-called minimal-deviation melanoma, melanomas with prominent pigment synthesis or animal-type melanoma, and the malignant blue nevus. Two cases of animal type melanoma are reported and the importance of clinical-histopathological differential diagnosis is discussed.

key words

Melanoma
Melanocytoma
Hiperpigmentation
Variants

1. Professora adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).
2. Patologista; ex-residente do Departamento de Patologia da FMB/UNESP.
3. Professor adjunto do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB/UNESP.
4. Doutora em Patologia; professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE).

Introdução

O melanoma tipo animal ou equino foi descrito pela primeira vez por Dick, em 1832, em cavalos e compreende a presença de nódulos cutâneos de melanócitos densamente pigmentados^(2, 6). Essa neoplasia classicamente se desenvolve em cavalos cinzas e idosos, mas também é descrita em modelos animais não equinos, tais como aqueles induzidos por aplicação tópica cutânea de carcinógenos⁽⁶⁾.

As similaridades entre essas lesões e outras em humanos foram primeiramente reconhecidas por Darier em 1925. Somente poucos casos em humanos já foram descritos na literatura⁽⁶⁾. As lesões são de localização preferencial no couro cabeludo e apresentam-se como placas ou nódulos de coloração azul/negra, refletindo a intensa produção de pigmentos. Há relatos de ocorrência preferencial em jovens de ambos os sexos, mas, com possível ocorrência em pacientes de meia-idade ou mais velhos⁽⁶⁾.

Relatamos dois casos de melanoma tipo animal e discutimos seus possíveis diagnósticos diferenciais.

Relato de casos

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 32 anos de idade, fototipo III, com lesão no couro cabeludo há dois anos. A lesão teve início como mácula enegrecida com crescimento progressivo e, mais recentemente, evolução para formação de nódulo com sangramento ao trauma. No exame dermatológico, apresentava placa enegrecida, de limites precisos, com nódulo na superfície, também enegrecido, pedunculado, com presença de crosta melicérica em área focal (**Figura 1A**). O diagnóstico clínico foi de melanoma nodular.



Figura 1A – Caso 1: placa enegrecida com nódulo pedunculado e crosta melicérica na superfície

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 49 anos de idade, fototipo III, com lesão predominantemente maculosa, enegrecida e extensa existente há 10 anos. Mais recentemente, surgiram pápulas sobre a lesão, na região frontotemporo-occipital esquerda, com crescimento lento e progressivo, que se tornaram mais evidentes por ocasião do início da calvície. Na época, procurou atendimento, sendo a lesão submetida à biópsia por *punch*, com diagnóstico final histológico de melanoma, porém o paciente recusou o tratamento.

Retornou à consulta após dois anos de ausência, com aumento em extensão da lesão do couro cabeludo e presença de pápulas e nódulos, alguns ulcerados, localizados na região temporo-occipital (**Figura 1B**). Nessa oportunidade, identificou-se a presença de múltiplas lesões maculares e micropapulosas de cor negro-azulada localizadas na região cervical, no tronco e nos braços, e único linfonodo palpável na região supraclavicular esquerda. Foram realizadas biópsias de pele da lesão do couro cabeludo, de pápulas cutâneas enegrecidas do tronco, incluindo região infraclavicular direita, além de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do linfonodo supraclavicular: o diagnóstico de melanoma e de metástase de melanoma foi possível em todos os fragmentos.

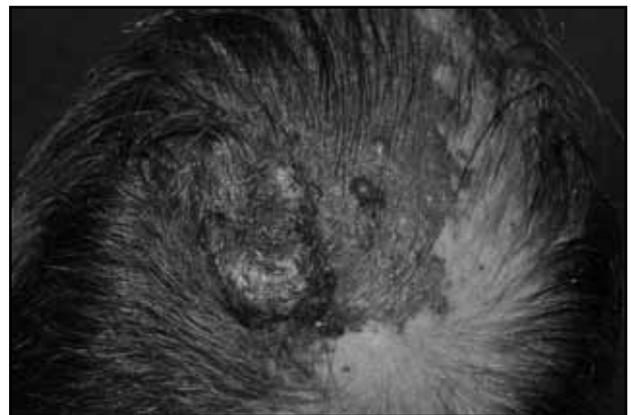


Figura 1B – Caso 2: extensa lesão maculosa enegrecida com algumas pápulas e lesão ulcerada recoberta por crostas, na região frontotemporo-occipital esquerda

O paciente foi submetido à ampla ressecção da lesão do couro cabeludo com enxerto cutâneo. O exame tomográfico não evidenciou metástases viscerais.

Exame microscópico

A análise histopatológica de ambos os casos mostrou aspectos muito semelhantes, caracterizados pela presença de tumores ulcerados e densamente pigmentados constituídos por proliferação de melanócitos epitelioides e fusiformes

comprometendo até a derme profunda e o subcutâneo (**Figuras 2A e 2B**).

O citoplasma das células tumorais apresentava intensa pigmentação melânica que variava de padrão finamente granular a depósitos grosseiros que obscureciam os detalhes nucleares. As células fusiformes apresentavam disposição em fascículos e as células epitelioides esboçavam formação nodular (**Figuras 3A e 3B**).

As células exibiam discreta atipia nuclear, com núcleos regulares, ovais ou redondos, pequenos nucléolos e cromatina delicada (**Figuras 4A e 4B**). As mitoses eram raras na superfície e frequentes na profundidade da lesão. Não se observou invasão vascular em nenhum dos casos.

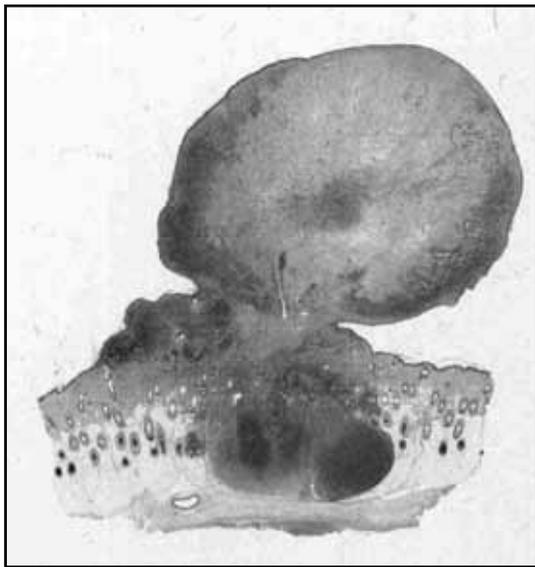


Figura 2A – Caso 1: neoplasias densamente pigmentadas, constituídas por proliferação dérmica profunda de melanócitos comprometendo até o subcutâneo (hematoxilina-eosina, aumento de 10x)



Figura 2B – Caso 2: neoplasias densamente pigmentadas, constituídas por proliferação dérmica profunda de melanócitos comprometendo até o subcutâneo (hematoxilina-eosina, aumento de 10x)

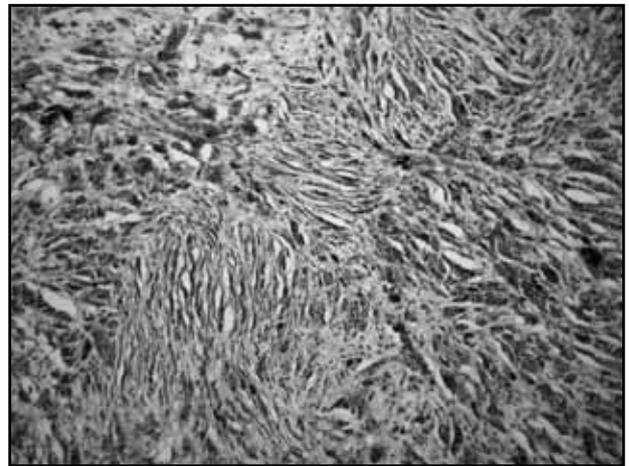


Figura 3A – Células fusiformes dispostas em fascículos (hematoxilina-eosina, aumento de 100x)

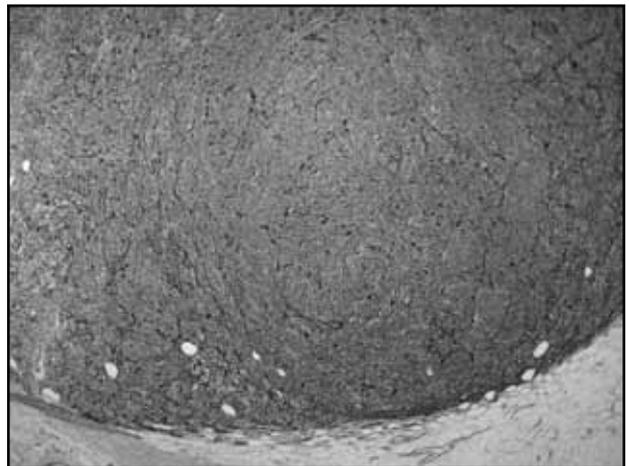


Figura 3B – Células epitelioides em formação nodular (hematoxilina-eosina, aumento de 100x)

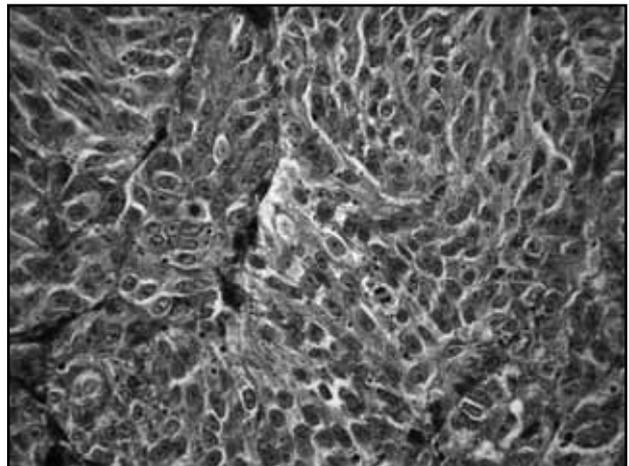


Figura 4A – Caso 1: células com discreta atipia nuclear, núcleos regulares e ovais com pequenos nucléolos e delicada cromatina, densamente pigmentadas (hematoxilina-eosina, aumento de 400x)

O estudo imuno-histoquímico de ambas as lesões revelou positividade difusa para proteína S-100. A marcação com os anticorpos *human melanoma black-45* (HMB-45) e melan A mostrou positividade irregular, com intensa marcação das células das zonas mais profundas do tumor

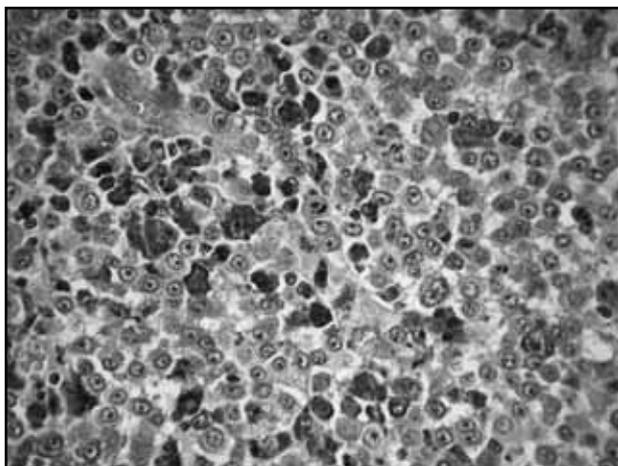


Figura 4B – Caso 2: células com discreta atipia nuclear, núcleos regulares e ovais com pequenos nucléolos e delicada cromatina, densamente pigmentadas (hematoxilina-eosina, aumento de 400x)

(**Figura 5**, imagens A e B), infiltrando a derme e o tecido celular subcutâneo. No caso 2, o marcador de proliferação celular (Ki-67) foi positivo e com imunomarcagem em mais de 5% das células em toda a lesão. Nas áreas tumorais, de aspecto expansivo, com formações nodulares da derme e subcutâneo, a imunomarcagem representou até 30% das células tumorais (**Figura 5**, imagens C e D). No caso 1, houve positividade para Ki-67 em menos de 5% das células.

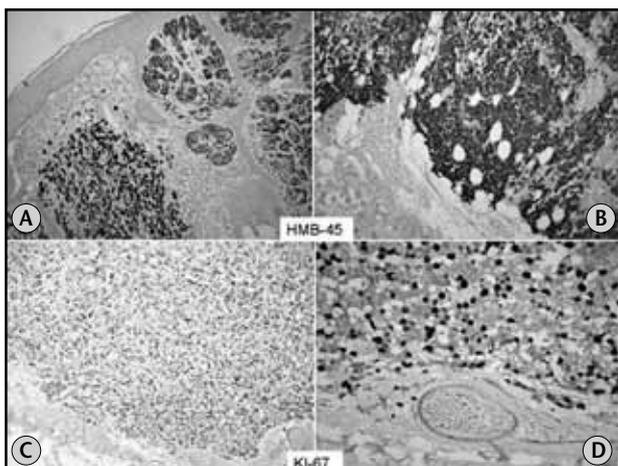


Figura 5 – Caso 2: imunomarcagem para HMB-45; (A) células superficiais marcadas (aumento de 100x); (B) células marcadas na profundidade do tumor (aumento de 200x). Imunomarcagem com Ki-67: notar o grande número de células marcadas na profundidade da lesão (A: aumento de 100x; B: detalhe da marcação nuclear pelo anticorpo, aumento de 400x)
HMB-45: human melanoma black-45.

Discussão

Melanomas do tipo animal são uma variante rara de melanoma com achados clínicos e histopatológicos distintos e peculiares. Tal variante faz parte de subgrupo que se caracteriza por proliferação tumoral de melanócitos com síntese exuberante de pigmento⁽⁶⁾.

Alguns autores preferem o termo “melanocitoma epitelióide pigmentado” para designar os casos de tumores melanocíticos *borderlines* ou melanomas de baixo grau, como nevo azul epitelióide e melanoma do tipo animal^(2, 3, 12). Estudos com avaliação genética mostram que o melanoma do tipo animal observado no homem difere do correspondente à doença melanocítica de equinos. O que favorece a ideia de que o termo “melanoma do tipo animal” seja equivocada para essa proliferação melanocítica no homem, sendo, portanto, melhor designação “melanocitoma epitelióide pigmentado”⁽¹³⁾. Outros autores recomendam o uso deste último termo apenas quando a lesão combinar características de melanoma do tipo animal e nevo epitelióide pigmentado⁽⁵⁾.

Em equinos, esse tipo de melanoma afeta predominantemente períneo, vulva, pênis, glândula mamária, face interna dos lábios e meato auditivo externo⁽²⁾. Em humanos, não há predileção por etnia, sexo ou local^(2, 12) e não há casos descritos na mucosa oral⁽⁴⁾. A maioria dos pacientes tem menos de 30 anos, sugerindo incidência maior na população mais jovem^(6, 8). Não há relação com síndrome do nevo displásico familiar, exposição solar, pacientes com complexo de Carney ou com história familiar de melanoma⁽⁶⁾. Nos casos relatados neste artigo, ambos os pacientes tinham acima de 30 anos, o que difere da média de idade preferencial para os melanomas tipo animal, mas nenhum dos indivíduos apresentava história familiar de melanoma.

As lesões se apresentam classicamente como placas ou nódulos negroazulados, medindo, em média, 1 cm de diâmetro, podendo atingir até 10 cm, e geralmente apresentam longo tempo de evolução, caracterizando-se como tumor de comportamento indolente⁽⁶⁾. Um dos pacientes descritos (caso 2) apresentava lesão maculosa, provavelmente de longo tempo de duração, evidenciada e valorizada pelo aparecimento da calvície, e que evoluiu para lesão tumoral de grande diâmetro. Esse tempo de evolução e o comportamento mais agressivo nos meses recentes, inclusive com metástases para linfonodos regionais e a distância para a pele, podem explicar o alto índice proliferativo encontrado nesse caso específico, o que é pouco comum nos melanomas tipo animal.

O melanoma tipo animal é constituído por proliferação celular dérmica profunda (média da medida da espessura de Breslow de 3,3 mm), observando-se melanócitos epitelióides ou fusiformes densamente pigmentados⁽¹²⁾. Infiltração pagetoide e hiperplasia da epiderme podem ser observadas⁽⁶⁾. Tipicamente, o citoplasma das células tumorais apresenta deposição de pigmento que varia de depósitos finamente granulares de melanina marrom clara

a depósitos grosseiros de coloração marrom escura que obscurecem os detalhes nucleares⁽⁶⁾. A população de células fusiformes está comumente disposta em fascículos e as células epitelioides ou poligonais dispõem-se em arranjo nodular⁽⁶⁾. A atividade mitótica é muito pequena, a resposta inflamatória do hospedeiro é mínima, a invasão intravascular não é observada⁽⁶⁾ e ulceração e necrose ocorrem em raros casos⁽¹²⁾. Requena *et al.*⁽⁹⁾ descreveram um caso com áreas de regressão na junção dermoepidérmica e na derme papilar, o que é incomum. Ambos os casos aqui descritos apresentavam ulceração superficial.

Na maioria dos casos, as células mostram discreta atipia nuclear, núcleos regulares, ovais ou redondos, com moderada anisonucleose, pequenos nucléolos e cromatina delicada^(1, 6). Núcleos bizarros e anaplasia não são achados comuns nesse subtipo, exceto nos depósitos metastáticos. A pista mais importante para a suspeita diagnóstica de melanoma do tipo animal é o borramento da arquitetura dérmica por áreas confluentes de proliferação melanocítica⁽⁶⁾. As células tumorais têm a tendência de infiltrar a derme adventícia às estruturas anexiais e foliculares⁽⁶⁾, como observado nos casos aqui descritos.

O padrão histológico típico do melanoma tipo animal não apresenta fase de crescimento radial tal qual o melanoma nodular. Disseminação pagetoide pode ser observada na porção central da lesão, na epiderme que recobre a área acima do envolvimento dérmico maciço⁽⁶⁾. Relato de melanoma tipo animal *in situ* é raro, com apenas um caso descrito na literatura⁽⁸⁾.

Os diagnósticos diferenciais do melanoma tipo animal incluem: (a) nevo penetrante profundo, caracterizado por proliferação dérmica difusa composta por pequenos ninhos e fascículos de melanócitos pálidos, ovóides ou epitelioides; (b) nevo azul celular, que é constituído por ninhos de células com núcleos monótonos, redondos ou ovais, com cromatina branda e dispersa e abundante citoplasma claro com bordas bem definidas, que, tipicamente, assume a forma de altere verticalmente orientado. Os focos de proeminente síntese de pigmento são identificados nas áreas hipocelulares; (c) nevo azul com hiperplasticidade, que se assemelha ao nevo azul comum, mas contém fascículos celulares com células fusiformes amelanóticas ou paucimelanóticas. Esse subtipo não é tão volumoso quanto o nevo azul celular e não tem a configuração de altere; (d) nevo epitelióide densamente pigmentado, geralmente bem circunscrito, com bordas arredondadas ou em cunha, e as células melanocíticas, quando visíveis, apresentam citomorfologia benigna; (e) nevo azul maligno, no qual há tipicamente, na profundidade, proliferação melanocítica consistente com nevo azul celular, em geral localizada lateralmente ao componente maligno. Observam-se fascículos ou

nódulos de células fusiformes ou epitelioides marcadamente pleomórficas, células gigantes bizarras, numerosas figuras de mitoses anormais (média de 8-9 por mm²), áreas de necrose e de invasão vascular. O componente juncional está tipicamente ausente⁽⁶⁾. Ocasionalmente, o nevo azul maligno está sobreposto a nevo de Ito ou de Ota pré-existente; (f) melanoma com regressão e proeminente acúmulo de melanófagos, que apresenta padrão característico de fibrose delicada em meio a matriz edematosa que contém escassas células mononucleares e proeminentes vênulas, alongadas frequentemente em arranjo perpendicular à epiderme. Embora os melanófagos assumam arquitetura globular semelhante ao melanoma tipo animal, não apresentam atipias celulares e muitos têm aspecto reniforme. O pigmento de melanina é grosseiro e irregularmente distribuído no citoplasma dos melanófagos. A imuno-histoquímica pode confirmar a origem histiocítica dos melanófagos^(5, 6).

Embora existam casos de melanomas tipo animal com arquitetura envelada ou estoriforme ao pequeno aumento, o tumor de Bednar (dermatofibrossarcoma *protuberans* pigmentado) não é um diagnóstico diferencial a ser considerado, pois esse tumor não é capaz de produzir melanina suficiente para obscurecer os achados nucleares. Na dúvida, as células no tumor de Bednar apresentam imunomarcação para o anticorpo CD34⁽⁶⁾.

Alguns autores têm relatado casos de melanoma tipo animal originado em lesão precursora sugestiva de nevo azul celular⁽⁶⁾. Acreditamos que o caso 1 do presente relato possivelmente seja originado em nevo azul, pelo fato de a distribuição nodular das células predominar na base da lesão. Há aparente relação entre melanoma tipo animal e nevo azul, sugerindo a existência de precursor histogenético comum, denominado melanócito dendrítico dérmico. Talvez os melanomas do tipo animal possam ser considerados como forma agressiva de melanocitose dérmica com potencial de metástase⁽⁶⁾.

As células do melanoma tipo animal demonstram típica positividade para proteína S-100, vimentina, HMB-45 e Melan-A⁽⁷⁾. A utilização de substâncias descolorantes para remoção da melanina não é recomendada, pois pode prejudicar e mesmo causar a perda da marcação com anticorpos Melan-A e HMB-45⁽⁶⁾. Uma alternativa é a contracoloração com Giemsa, em substituição à hematoxilina de Harris, habitualmente utilizada, que cora a melanina em azul esverdeado⁽¹⁰⁾.

A investigação da isoforma pi da glutatona S-transferase, família de enzimas envolvida na progressão tumoral, revelou que sua expressão nuclear está diminuída em melanomas do tipo animal quando comparada à expressão em melanomas em geral⁽⁷⁾.

A expressão da subunidade reguladora 1alfa (R1alfa), codificada pelo gene PRKAR1A, está ausente na maioria dos melanomas tipo animal, mas não nos melanomas equinos e em outras lesões melanocíticas, como nevo azul celular, nevo azul maligno e outros tipos de melanoma. Nos melanomas tipo animal há extensiva perda da heterozigiosidade para o locus 17q22-24, mas não mutações no gene PRKAR1A, enquanto em outros melanomas essa perda é menor que 7%⁽¹³⁾.

Como poucos casos de melanoma do tipo animal foram descritos, seu comportamento biológico é incerto⁽⁶⁾. Pacientes parecem manifestar uma fase longa e indolente da doença. Poucos casos apresentam metástases para linfonodos regionais e pele adjacente após um ano da excisão cirúrgica. Um terço pode apresentar metástases sistêmicas para baço, fígado, medula óssea e parótida, e raros pacientes morrem da doença^(2, 6, 11). Na maioria dos casos de melanoma tipo animal, a evolução é menos agressiva que nos melanomas nodulares ou extensivos superficiais em fase vertical de crescimento com parâmetros histológicos similares (invasão profunda na

derme e perda de resposta do hospedeiro)⁽⁶⁾. O paciente do caso 2 apresentava metástase para linfonodo regional (supraclavicular esquerdo) e sistêmica cutânea (pápulas cutâneas enegrecidas múltiplas), possivelmente por ter negligenciado o tratamento ao se recusar a realizar a excisão cirúrgica no ato diagnóstico, dez anos antes da consulta atual. Nesse caso, apesar da fase avançada da doença, com evolução pela história clínica maior que dez anos, não apresentava metástases para vísceras, possivelmente devido à tendência de evolução lenta que caracteriza esse tipo de melanoma.

O tratamento recomendado é a completa excisão da lesão com margens de 1 a 2 cm e investigação de metástases para linfonodos regionais, com avaliação do linfonodo sentinela, e para órgãos a distância^(1, 6).

O melanoma animal é uma neoplasia melanocítica rara, de evolução indolente. Estudos genéticos, como a perda de expressão de R1alfa, oferecem teste diagnóstico de utilidade para ajudar a distinguir melanoma do tipo animal das lesões benignas simuladoras histologicamente.

Referências

- ANTONY, F. C.; SANCLEMENTE, G.; SHAIKH, H. *et al.* Pigment synthesizing melanoma (so-called animal type melanoma): a clinicopathological study of 14 cases of a poorly known distinctive variant of melanoma. *Histopathology*, v. 48, n. 6, p. 754-62, 2006.
- HOWARD, B.; RAGSDAL, B.; LUNDQUIST, K. Pigmented epithelioid melanocytoma: two case reports. *Dermatol Online J*, v. 11, n. 2, p. 1, 2005.
- ITO, K.; MIHM, M. C. Pigmented epithelioid melanocytoma: report of first Japanese cases previously diagnosed as cellular blue nevus. *J Cutan Pathol*, v. 36, n. 4, p. 439-43, 2009.
- KUMAR, S. K.; SHULER, C. F.; SEDGHIZADEH, P. P. *et al.* Oral mucosal melanoma with unusual clinicopathologic features. *J Cutan Pathol*, v. 35, n. 4, p. 392-7, 2008.
- KUTZNER, H.; SCHÄRER, L.; REQUENA, L. Epithelioid and hyperpigmented melanocytic tumors: an overview. *Pathologie*, v. 28, n. 6, p. 411-21, 2007.
- MAGRO, C. M.; CROWSON, A. N.; MIHM JR, M. C. Unusual variants of malignant melanoma. *Modern Pathology*, v. 19, p. S41-70, 2006.
- ORLANDI, A.; COSTANTINI, S.; CAMPIONE, E. *et al.* Relation between animal-type melanoma and reduced nuclear expression of glutathione S-transferase pi. *Arch Dermatol*, v. 145, n. 1, p. 55-62, 2009.
- PUNJABI, S.; WRIGHT, C.; TEIXEIRA, F. *et al.* Intraepidermal animal-type melanoma. *Int J Dermatol*, v. 45, n. 8, p. 957-9, 2006.
- REQUENA, L.; DE LA CRUZ, A.; MORENO, C. *et al.* Animal type melanoma: a report of a case with balloon-cell change and sentinel lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol*, v. 23, n. 4, p. 341-6, 2001.
- SÁLVIO, A. G.; MARQUES, M. E. A. Imuno-histoquímica para a identificação de células neoplásicas no infiltrado ativo de melanomas finos. *J Bras Patol Med Lab*, v. 42, n. 2, p. 143-8, 2006.
- VEZZONI, G. M.; MARTINI, L.; RICCI, C. A case of animal-type melanoma (or pigmented epithelioid melanocytoma?): an open prognosis. *Dermatol Surg*, v. 34, n. 1, p. 105-9, 2008.
- ZEMBOWICZ, A.; CARNEY, J. A.; MIHM, M. C. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol*, v. 28, n. 1, p. 31-40, 2004.
- ZEMBOWICZ, A.; KNOEPP, S. M.; BEI, T. *et al.* Loss of expression of protein kinase a regulatory subunit 1alpha in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol*, v. 31, n. 11, p. 1764-75, 2007.

Endereço para correspondência

Gisele Alborghetti Nai
Departamento de Patologia – UNOESTE
Rua José Bongiovani, 700
CEP: 19050-680 – Presidente Prudente-SP
Tel.: (18) 3229-1059
e-mail: patologia@unoeste.br