

Relato de caso

Autores:

Naja Cardoso Pereira de Santana¹
 Jürg Hafner²
 Martin Kägi³

¹ Clínica privada, São Paulo (SP), Brasil.

² Hospital Universitário de Zurique, Suíça, Departamento de Dermatologia e Cirurgia Dermatológica, Hospital Universitário de Zurique (Universitätsspital Zürich), Zurique, Suíça.

³ Conselho Suíço de Acne da Sociedade Suíça de Dermatologia, Haut-Zentrum Zürich, Zurique, Suíça.

Correspondência:

Naja Cardoso Pereira de Santana
 Alameda dos Aicás, 268 - apto 33
 Indianópolis
 04086-000 São Paulo (SP)
 E-mail: cardoso.naja@gmail.com

Data de recebimento: 04/08/2019

Data de aprovação: 18/12/2019

Trabalho realizado no Hospital Universitário de Zurique (Universitätsspital Zürich) - Zurique, Suíça.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Melanoma desmoplásico simulando queratose actínica: relato de caso

Desmoplastic melanoma simulating actinic keratosis: a case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141434>

RESUMO

O melanoma desmoplásico (MD) representa menos de 4% dos melanomas cutâneos e é caracterizado pela proliferação invasiva de células fusiformes na derme, muitas vezes com neurotropismo. A aparência clínica inespecífica e a ausência de pigmentação geralmente levam a um diagnóstico clínico incorreto. Os autores relatam um caso de MD localizado em campo de cancerização cutânea simulando queratose actínica.

Palavras-chave: Melanoma; Antígenos específicos de melanoma; Histologia

ABSTRACT

Desmoplastic melanoma (DM) represents less than 4% of cutaneous melanomas and is characterized by invasive proliferation of spindle cells in the dermis, often with neurotropism. The nonspecific clinical appearance and the absence of pigmentation usually lead to a clinical misdiagnosis. The authors report a case of DM located in a cutaneous field cancerization simulating actinic keratosis.

Keywords: Melanoma; Immunohistochemistry; Histology

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna que se origina nos melanócitos, células derivadas da crista neural e localizadas na junção dermoepidérmica.^{1,2} Uma variante rara, o melanoma desmoplásico (MD), constitui menos de 4% dos melanomas cutâneos e ainda representa um desafio diagnóstico devido à semelhança clínica e histológica com outras neoplasias fibróticas.^{2,3}

O melanoma desmoplásico, descrito pela primeira vez por Conley *et al*⁴ em 1971, é caracterizado pela proliferação invasiva de células fusiformes na derme, com comprometimento frequente de partes mais profundas e com deposição variável de colágeno no estroma (desmoplasia).^{1,2,5} O MD frequentemente apresenta neurotropismo, com padrão de crescimento semelhante ao neuroma.^{1,6}

Os autores relatam um caso de MD localizado no couro cabeludo de um paciente que recebera diversos tratamentos prévios, inclusive radioterapia, na área atualmente comprometida.

RELATO DO CASO

Paciente branco de 72 anos, do sexo masculino, compareceu à consulta para avaliação, com história de dois meses de lesão assintomática, não pigmentada, no couro cabeludo (Figura 1). O exame físico revelou uma pápula endurecida, mal demarcada, medindo 7mm de diâmetro, localizada no couro cabeludo, próxima à região frontal.

A história dermatológica clínica do paciente é reveladora. Há quatro anos, o paciente encontrava-se em acompanhamento na Clínica de Dermatologia devido a múltiplas queratoses actínicas, carcinomas basocelulares e doença de Bowen no couro cabeludo. Nesse período, o paciente submeteu-se a diversos tratamentos, incluindo procedimento cirúrgico com exérese total de carcinoma basocelular e doença de Bowen, tratamento com gel de mebutato de ingenol, gel de diclofenaco de sódio, laser CO₂ e terapia fotodinâmica. Além disso, o paciente recebeu sessões de radioterapia no couro cabeludo cinco meses antes do surgimento da lesão em questão. A dose total de radioterapia foi de 48Gy (12 aplicações de 4Gy) com 50Kv.

Recentemente, havia sido realizada uma biópsia incisiva da lesão, com diagnóstico clínico inicial de queratose actínica. O exame histopatológico evidenciou células fusiformes atípicas com invasão da derme e tecido subcutâneo, com exame imuno-histoquímico difusamente positivo para S100, focalmente positivo para HMB-45 e negativo para Melan-A. Os achados eram sugestivos de melanoma desmoplásico, e o paciente foi encaminhado ao Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário de Zurique.

O paciente foi submetido prontamente à exérese total de urgência com margens laterais de 8mm. O novo exame histopatológico (Figura 2) confirmou o diagnóstico de melanoma desmoplásico, com índice de Breslow de 3,5mm, invasão perineural e margem cirúrgica muito próxima ao comprometimento neoplásico. O PET-CT realizado no pós-operatório não

evidenciou comprometimento linfonodal ou metástases à distância. O paciente foi submetido à nova exérese com margem lateral de 2cm e profundidade até o periósteo, além de biópsia de linfonodo sentinela. A análise histopatológica não mostrou tumor metastático no linfonodo sentinela. O paciente continua em acompanhamento criterioso.

DISCUSSÃO

A maioria dos MDs apresenta-se clinicamente como nódulo, pápula ou placa indolor de consistência firme. Muitas vezes, a pigmentação é rara ou ausente (entre 44,3% e 73%).

A lesão é prevalente em indivíduos idosos do sexo masculino, em áreas com exposição solar crônica, particularmente em cabeça e pescoço, podendo também afetar as mucosas e regiões acrais.^{2,3,5} O MD apresenta comportamento distinto de outras formas de melanoma, devido à tendência de recorrência local e taxas menores de comprometimento linfonodal.^{3,7} O caso em questão está de acordo com o perfil descrito tipicamente em pacientes com MD.

Histologicamente, os MDs são caracterizados por células fusiformes atípicas que invadem a derme e tecido subcutâneo, dispostas em infiltrado único ou fascículos organizados. As células tumorais exibem graus variáveis de neurotropismo, e o estroma fibrótico apresenta padrões variáveis de desmoplasia. Os agregados linfocíticos intratumorais são frequentes.^{1,5}

O MD pode surgir no contexto de uma lesão precursora como lentigo maligno, em 42% dos casos.³ A classificação histopatológica do MD inclui dois subtipos, com base no grau de desmoplasia: MD puro e MD misto. O MD puro tende a conter menos pigmentação clinicamente evidente, além de apresentar desmoplasia proeminente em todo o tumor (>90%) e menos comprometimento linfonodal. O MD misto está mais associado ao lentigo maligno.²



FIGURA 1: Pápula não pigmentada em couro cabeludo

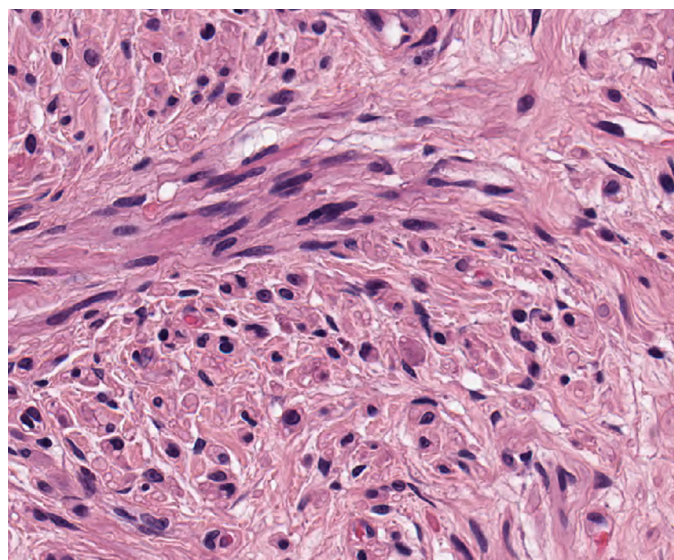


FIGURA 2: Células fusiformes pleomórficas na derme (Hematoxilina & Eosina, 400x)

Muitas vezes são necessários estudos imuno-histoquímicos para avaliar a espessura tumoral do MD e diferenciá-lo dos simuladores não melanocíticos. O antígeno mais sensível para o diagnóstico do MD é a proteína S100, difusamente positiva na maioria dos casos, embora não seja específica a esta entidade nosológica. A proteína S100 não distingue o MD dos tumores de células de Schwann. Na maioria das vezes, os antígenos de diferenciação melanocítica (HMB-45, gp100, Melan A/ Mart-1, tirosinase e MITF) são negativos.^{2,3} Estudos imuno-histoquímicos recentes demonstraram a expressão de SOX10 em melanomas malignos, inclusive no MD.⁸

No perfil genético, o MD mostra uma diminuição no número de genes envolvidos na síntese de melanina, o que pode explicar o fato de muitas dessas lesões serem amelanóticas.⁹ A neurofibromina-1 é o gene mais frequentemente mutado no MD, e resulta em proteínas não funcionais.¹⁰

A dermatoscopia tem uso limitado devido à sutileza clínica do MD e à escassez de dados sobre as características dermatoscópicas.² Debarbieux *et al* avaliaram seis pacientes com MD, apenas três dos quais apresentavam estruturas melanocíticas. Quanto às lesões amelanóticas, os autores concluíram que a presença de áreas desestruturadas com aspecto branco de tipo cicatricial e padrões vasculares anormais são as principais características preditivas do MD.¹¹

No momento do diagnóstico, a maioria dos MDs apresenta espessura entre 2,0 e 6,5mm, com níveis de Clark IV e V,² características estas que estão de acordo com os achados do caso clínico em questão. A controvérsia persiste em relação ao prognóstico do MD, comparado aos melanomas não desmoplásicos.^{2,3} Carlson *et al* encontraram sobrevida maior aos cinco anos nos tumores MD com espessura maior que 4mm, comparados com os não MD com espessura maior que 4mm (72% versus 37-48%).¹² Uma série grande de casos incluindo tumores de todas as espessuras encontrou uma sobrevida geral no MD semelhante à de pacientes com outros melanomas cutâneos.¹³ A dificuldade de distinção entre as formas pura e mista do MD pode explicar os relatos conflitantes na literatura sobre o comportamento biológico do MD.¹⁴

A primeira linha de tratamento para o melanoma cutâneo primário é o manejo cirúrgico. Nas lesões com espessura de 1-2 mm, são recomendadas margens de 1 a 2cm, enquanto, para lesões acima de 2mm, recomendam-se margens de 2cm.^{1,15} Chen *et al* preferem margens de pelo menos 2cm no MD devido à predileção por recorrência local e ao neurotropismo.²

A recomendação rotineira de biópsia de linfonodo sentinela no MD é questionada por muitos autores, devido ao baixo risco de comprometimento linfonodal e aos benefícios incertos em termos de sobrevida. Alguns autores sugerem que a biópsia pode ser considerada em pacientes com neurotropismo, índice mitótico alto e ulceração.^{1,2}

A metástase sistêmica ocorre em 7 a 44% dos casos de MD, sendo que o pulmão é o órgão mais afetado.^{1,2,16,17} A recorrência local e o tipo histopatológico do MD estão associados ao aumento de risco de metástase à distância.^{2,17} Comparado ao MD puro, os pacientes com MD misto têm risco 3,5 vezes maior de óbito ou metástase.¹⁴

As diretrizes atuais não são claras em relação ao papel preciso da radioterapia (RT) em pacientes com MD. Alguns estudos afirmam que a RT adjuvante pode ser válida em pacientes de MD com alto risco de recorrência local¹⁸ ou com MD localmente recorrente, tumores residuais volumosos, MD com comprometimento perineural ou com margens cirúrgicas estreitas.² Vongtama *et al* recomendam radioterapia adjuvante pós-operatória como parte do tratamento do MD.¹⁹ Dados recentes sugerem que a RT adjuvante melhora o controle local em pacientes com características adversas, embora não tenha impacto significativo na sobrevida geral aos cinco anos.²⁰ No caso relatado aqui, embora o paciente tivesse recebido radioterapia no sítio de aparecimento da lesão antes do diagnóstico, não podemos afirmar que a RT tenha sido um fator de risco paradoxal para o MD.

Recentemente, pesquisadores demonstraram que pacientes com MD localmente avançado ou metastático apresentavam taxa de resposta alta a agentes imunoterápicos como anti-PD1 e/ou anti-PD-L1. Comparada aos melanomas não MD, foi observada uma expressão mais elevada de PD-L1 no MD.¹⁷ Ao contrário do melanoma cutâneo, as mutações genéticas como BRAFV600E e c-KIT raramente são encontradas no MD. Ainda não está claro se tratamentos sistêmicos como vemurafenibe e ipilimumabe resultam em sucesso terapêutico no MD.²

CONCLUSÃO

O MD ainda representa um desafio diagnóstico, devido à sua apresentação clínica. Ainda há muita controvérsia em relação ao prognóstico e à melhor abordagem terapêutica nesses pacientes, inclusive quanto ao papel da radioterapia. São necessários mais estudos para entender melhor esta variante rara de melanoma. ●

REFERÊNCIAS

1. Ferreira FR, Ferrari B, Acedo LMS, Ujihara JED, Lira MLA, Mandelbaum SH. Desmoplastic melanoma: a diagnostic challenge. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(2):184-7.
2. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):825-33.
3. Paschoal FM, Yamada VL, Enokihara MMSS, Machado Filho CDS. Desmoplastic melanoma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(1):1-7.
4. Conley J, Latterly R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*. 1971;28(4):914-36.
5. Godoy GP, Gomes DQC, Pereira JV, Figueiredo RLQ, Nonaka CF, Miguel MCC. Desmoplastic melanoma of the lower lip: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(5):e64-9.
6. Reed JG, Leonard DD. Neurotropic melanoma: a variant of desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1979;3(4):301-11.
7. Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiGaudio DJ, Bite U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg*. 2001;182(6):590-5.
8. Tacha D, Qi W, Ra S, Bremer R, Yu C, Chu J, et al. A newly developed mouse monoclonal SOX10 antibody is a highly sensitive and specific marker for malignant melanoma, including spindle cell and desmoplastic melanomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):530-6.
9. Busam K, Zhao H, Coit DG, Kucukgol D, Jungbluth AA, Nobrega J, et al. Distinction of desmoplastic melanoma from non desmoplastic melanoma by gene expression profiling. *J Invest Dermatol*. 2005;124(2):412-8.
10. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1357-62.
11. Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopy of desmoplastic melanoma: report of six cases. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):360-3.
12. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer*. 1995;75(2):478-94.
13. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer*. 1998;83(6):1128-35.
14. Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ, Nobrega J, Hawkins WG, Coit DG, et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1518-25.
15. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Hood AF, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):1032-47.
16. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):673-8.
17. Ochoa EC, Joseph RW. Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(3):205-7.
18. Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Baley G, Smithers M. Desmoplastic melanoma: The role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg*. 2008;78(4):273-6.
19. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck*. 2003; 25(6):423-8.
20. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, Parker D, Lawson DH, Delman KA, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(1):35-41.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Naja Cardoso Pereira de Santana |  ORCID 0000-0003-0978-0616

Contribuição no artigo: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Jürg Hafner |  ORCID 0000-0002-4571-1143

Contribuição no artigo: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Martin Kägi |  ORCID 0000-0002-5526-3145

Contribuição no artigo: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.