

Melanoma uveal. Histopatología

Rui Proença, Maria Antonia Saornil Álvarez

INTRODUCCIÓN

Los melanomas uveales se originan en los melanocitos presentes en el estroma de la coroides, cuerpo ciliar e iris. La patología es importante, no solo en la confirmación del diagnóstico de melanoma, sino también en la evaluación del pronóstico del paciente.

Cuando comienzan a crecer en la coroides y cuerpo ciliar producen un nódulo de pigmentación variable (fig. 1). Posteriormente suelen progresar rompiendo la membrana de Bruch, adquiriendo su forma típica en champiñón, que arrastra la retina peritumoral produciendo un desprendimiento de retina (fig. 2). Suelen avanzar hacia el interior del globo ocular, provocando una desestructuración, catarata y empujando el diafragma iris-cristalino hacia la cámara anterior (fig. 3). En su crecimiento pueden invadir los canales emisarios anteriores o posteriores, produciendo extensiones extraoculares a través de canales emisarios (fig. 4).



Fig. 1: Macroscopía de Melanoma nodular.



Fig. 2: Macroscopía de Melanoma poco pigmentado con característica forma de champiñón y desprendimiento de retina peritumoral.



Fig. 3: Macroscopía de Melanoma grande que ocupa la mitad del globo ocular y empuja el diafragma iris cristalino con desprendimiento de retina asociado.

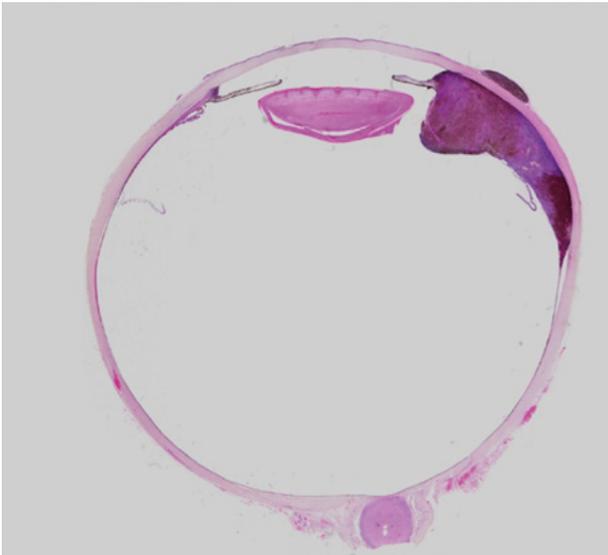


Fig. 4: Micrografía a bajo aumento Melanoma de cuerpo ciliar y coroides con extensión extraocular. (Hematoxilina-Eosina).

Callender en 1931, describió seis tipos histopatológicos distintos de melanoma, sin embargo, en 1983, se simplificó la clasificación, de acuerdo con el tipo celular, en tres categorías: melanoma de células fusiformes, mixto y de células epitelioides, clasificación vigente en la actualidad (tabla 1)(1-3). Aunque los criterios son variables, se considera melanoma fusiforme el que está compuesto por células fusiformes B en >90% y melanoma epitelioides el que está compuesto >90% de células epitelioides, considerándose el resto de los tumores como melanomas mixtos.

Tabla 1: Clasificación de los melanomas de úvea de acuerdo con el tipo celular (3)

| Clasificación de Callender (original) | AFIP |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Melanoma fusiforme A | Nevus de células fusiformes |
| Melanoma fusiforme B | Melanoma de células fusiformes |
| Melanoma mixto | Melanoma mixto |
| Melanoma de células epitelioides | Melanoma de células epitelioides |
| Melanoma fascicular | |
| Melanoma necrótico | |

AFIP. Armed Force Institute of Pathology. Washington, DC.

TIPO CELULAR/CLASIFICACIÓN

Células fusiformes

Las células fusiformes crecen como un sincitio, con una membrana citoplasmática indistinta, y formando fascículos entrelazados de células tumorales (fig. 5). En la clasificación de Callender se dividían en melanomas fusiformes A y B. Las células fusiformes A tienen un núcleo en forma alargada con cromatina finamente dispersa, con nucléolos discretos o ausentes y una línea de cromatina a lo largo (pliegue en la membrana nuclear) (fig. 6). Actualmente son clasificados como nevus de células fusiformes (benignos)(2). Las células fusiformes B crecen como un sincitio, con una membrana citoplasmática indistinta, con núcleos ovales con nucléolos y con cromatina más gruesa (fig. 7).

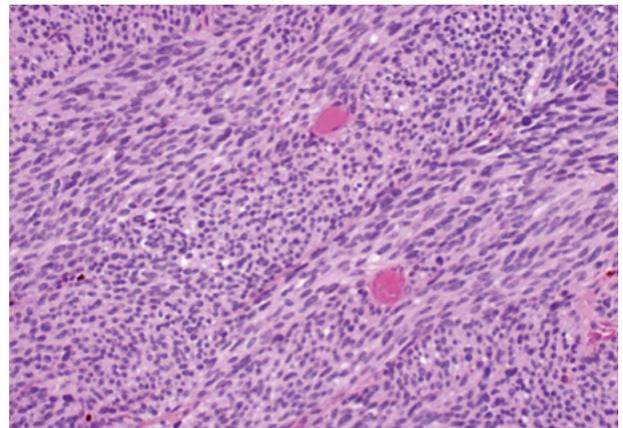


Fig. 5: Micrografía de células fusiformes con núcleo ovalado formando fascículos entrelazados de células tumorales. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

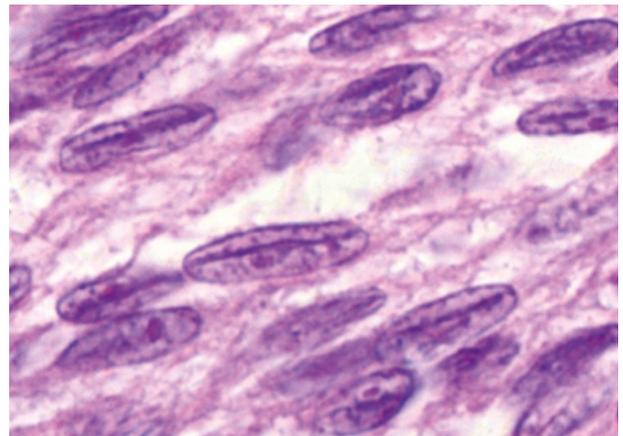


Fig. 6: Micrografía de células fusiformes A con núcleo en forma ovalada y un pliegue en la membrana nuclear. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

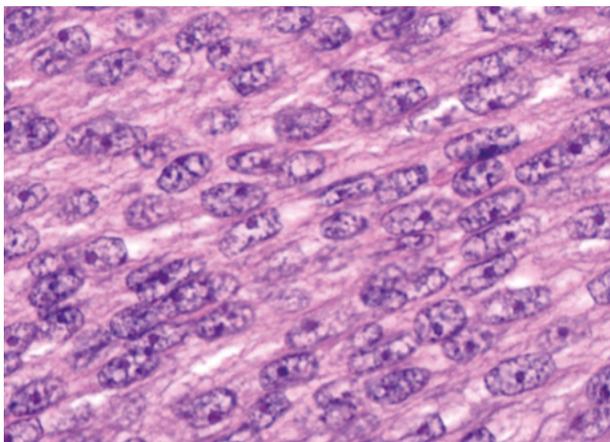


Fig. 7: Micrografía de las células fusiformes B que muestran núcleos ovales con nucléolos y con cromatina más gruesa. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

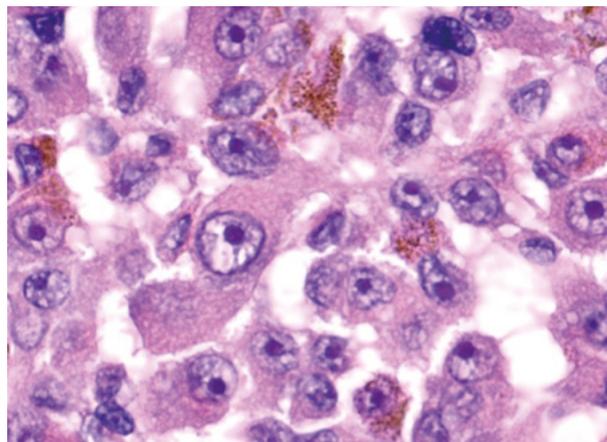


Fig. 8: Micrografía de Melanoma de células epitelioides, poliédricas, con núcleos grandes y con marginación periférica de la cromatina y un nucléolo prominente. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

Células epitelioides

Consisten en células poliédricas, con citoplasma eosinofílico abundante y membrana citoplasmática bien diferenciada. Los núcleos son grandes, redondos u ovales, con marginación periférica de la cromatina y un nucléolo prominente (fig. 8). Estas células son semejantes a células epiteliales, por eso su nombre. Son poco cohesivas teniendo la capacidad de migrar e invadir los vasos sanguíneos. Algunas veces se observan células tumorales gigantes que son células epiteliales altamente anaplásicas (fig. 9). En la tabla 2 se presenta la supervivencia, de acuerdo con el tipo celular del melanoma (AFIP)(4).

Melanoma mixto

Contiene una mezcla de células fusiformes y epitelioides (fig. 10).

Melanoma necrótico

Una necrosis significativa es rara en melanomas, pero a veces, un tumor suele ser demasiado necrótico para ser clasificado según el tipo celular. Los melanomas necróticos tienen peor pronóstico y pueden presentarse con signos inflamatorios.

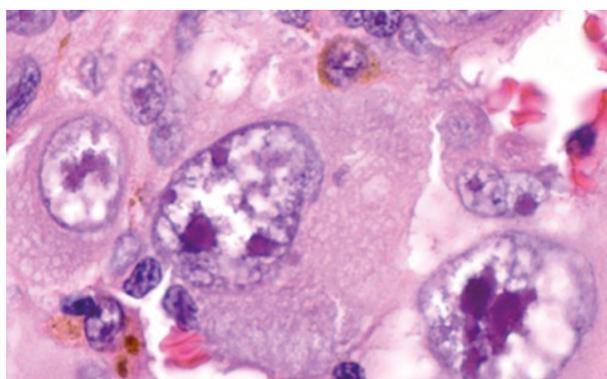


Fig. 9: Micrografía de células tumorales gigantes, que son células epitelioidales altamente anaplásicas. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

Tabla 2. Supervivencia de acuerdo con el tipo celular del melanoma (AFIP)(4)

| Tipo celular | Supervivencia 5 años | Supervivencia 10 años | Supervivencia 15 años |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Nevus de células fusiformes | 100% | 100% | 100% |
| Melanoma fusiforme | 90% | 79% | 72% |
| Melanoma epitelioides, mixto o necrótico | 58% | 44% | 37% |

3432 pacientes. AFIP. Armed Force Institute of Pathology, Washington, DC.

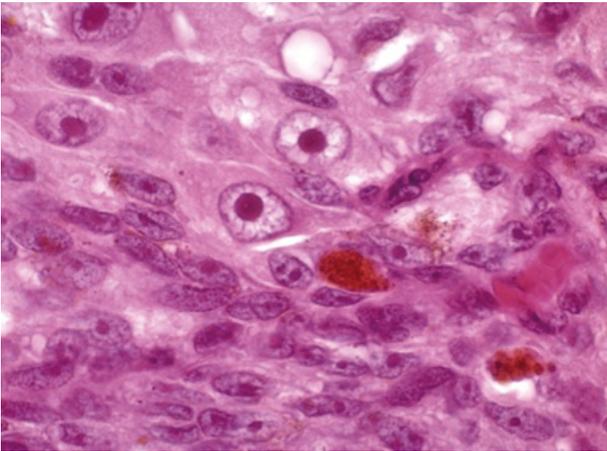


Fig. 10: Micrografía de Melanoma mixto, conteniendo una mezcla de células fusiformes y epitelioides. (Tinción Hematoxilina-Eosina).

CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

Para confirmar el diagnóstico de melanoma se usa un panel de anticuerpos contra la proteína S100, el Melan-A y el HMB45, debido a la falta de especificidad adecuada y sensibilidad de un único marcador. Sin embargo, el HMB45 junto con el Melan-A son considerados los marcadores más sensibles en la práctica clínica (fig. 11)(5).

TAMAÑO DEL TUMOR

El tamaño histológico del tumor es tan importante como el tipo celular como factor pronóstico. Sin embargo, los melanomas suelen ser difíciles de

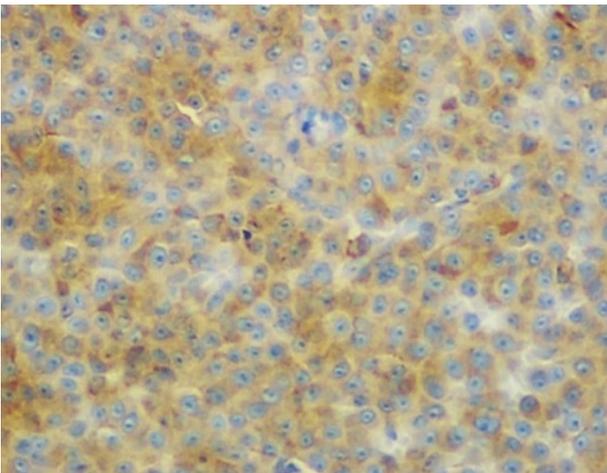


Fig. 11: Inmunohistoquímica para HMB45. Las células positivas se visualizan teñidas de color marrón.

medir ya que, dependiendo del tallado, la superficie del corte puede no coincidir con las mayores dimensiones del tumor. El diámetro mayor del tumor (*Largest Tumor Diameter LTD*) es el mejor indicativo del pronóstico (fig. 12)(tabla 3)(4).

OTRAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Pigmentación

Los melanomas pueden ser desde muy pigmentados a amelanóticos y presentan variaciones de pigmentación en distintas partes del tumor. El grado de pigmentación no parece tener relevancia respecto al pronóstico.

Tamaño y variación del tamaño del nucléolo

Las células de los melanomas de úvea suelen tener nucléolos discretos que se observan con la hematoxilina-eosina, pero se ven mejor con técnicas argénticas después de realizar técnicas de despigmentación. Los nucléolos grandes y la media de los nucléolos más grandes están asociados a un peor pronóstico (6,7).

Figuras mitóticas

La mayoría de los melanomas uveales tienen un crecimiento lento, con pocas figuras mitóticas. Pero la actividad mitótica influye el pronóstico.

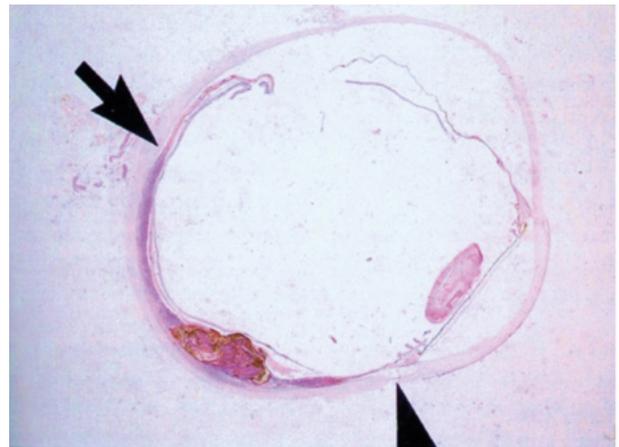


Fig. 12: Melanoma difuso con diámetro mayor del tumor (LTD) > 15 mm que es un indicador pronóstico. Las puntas de flecha señalan los límites de la base del tumor.

Tabla 3. Supervivencia de acuerdo con el mayor diámetro tumoral (LTD) del melanoma (AFIP) (4)

| Tamaño | Dimensiones | Supervivencia 5 años | Supervivencia 10 años | Supervivencia 15 años |
|---------|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Pequeño | <11 mm | 86% | 76% | 70% |
| Medio | 11-15 mm | 66% | 51% | 43% |
| Grande | >15 mm | 56% | 41% | 35% |

3432 pacientes, AFIP, Armed Force Institute of Pathology, Washington, DC.

Antígenos de proliferación celular

El ciclo de proliferación de las células tumorales suele ser identificado por varios anticuerpos, como el *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA) y el antígeno Ki-67 (fig. 13), muy utilizados en la evaluación de los melanomas de úvea. Un mayor número de células inmunopositivas está asociado a un peor pronóstico (8).

Infiltración melanocítica y melanofágica

Los melanomas de úvea contienen un número variable de linfocitos y macrófagos infiltrantes que se identifican bien con inmunohistoquímica. El número de células inmunopositivas, linfocitos o macrófagos, se correlacionan con un riesgo aumentado de metástasis (9,10).

Patrones de la matriz extravascular

Los patrones de la matriz extravascular, antes designados por asas (*loops*) y redes (*networks*) por Folberg (11), tienen valor pronóstico. Esta matriz extravascular puede ser identificada con coloraciones, siendo la técnica del ácido periódico de Schiff sin contraste, la más utilizada. Folberg et al. identificaron nueve patrones de matriz extravascular, que pueden coexistir combinados en un melanoma. Las asas (*loops*) y particularmente las redes (*networks*) son los que están asociados a un riesgo aumentado de metástasis (fig. 14).

Otras alteraciones patológicas

En los tejidos circundantes al melanoma pueden observarse alteraciones, como degeneración

de las capas externas de retina y del epitelio pigmentado de retina en el vértice del melanoma. La aparición de pigmento naranja (macrófagos cargados de lipofusina) indica crecimiento activo de la

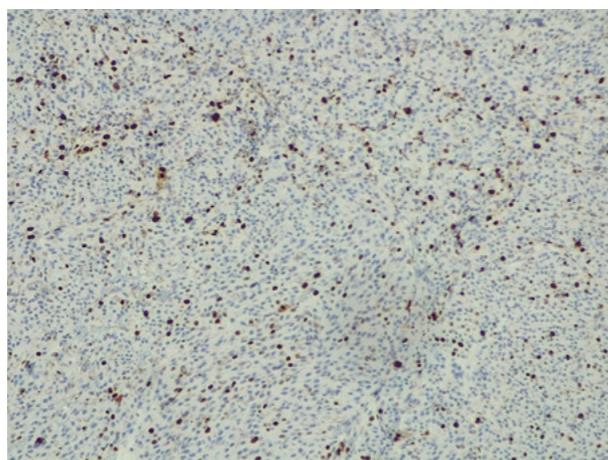


Fig. 13: Inmunohistoquímica para el Ki67. Los núcleos de las células teñidas positivas se visualizan de color marrón oscuro.

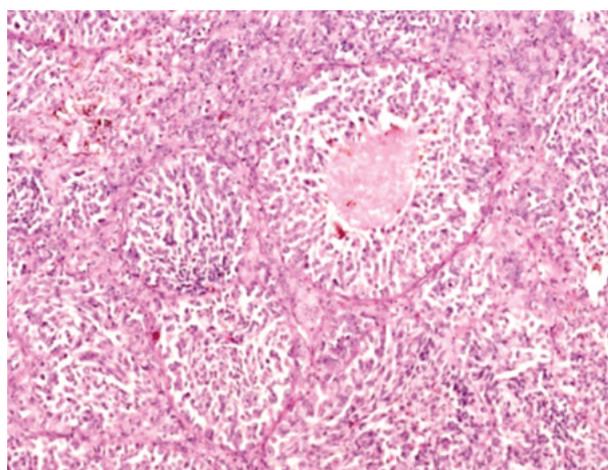


Fig. 14: Micrografía mostrando patrones de la matriz extravascular, designados como asas (*loops*) y redes (*networks*), mediante tinción de PAS con valor pronóstico.

lesión, pero no es patognomónico de melanoma. Los desprendimientos exudativos de retina son muy frecuentes.

La invasión retiniana es común, así como la siembra epirretiniana, pero la perforación retiniana es rara. La invasión del nervio óptico es rara y ocu-

rrer con más frecuencia en el patrón de crecimiento difuso.

La extensión extraescleral ocurre en cerca de 13% de los casos de melanoma, tras la invasión a lo largo de los canales emisarios esclerales y de las venas vorticosas.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los melanomas uveales se originan en los melanocitos de la uvea.
- Tienden a crecer de forma nodular hacia el interior del globo, en la coroides al crecer rompen la membrana de Bruch y suelen adquirir una forma típica en champiñón.
- La extensión extraocular se produce generalmente a través de canales emisarios.
- Los tipos celulares son: Fusiforme A y B y epitelioides.
- Según su composición celular se clasifican en: Fusiformes, epitelioides y mixtos.
- El tamaño del tumor, el tipo celular y la extensión extraocular se encuentran entre los factores pronósticos histopatológicos más relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callender GR. Malignant melanocytic tumors of the eye. A study of histologic type in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1931; 36: 131-140.
2. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary Body. *Am J Ophthalmol.* 1978; 86(4): 557-564.
3. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE and Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol.* 1983; 96: 502-509. 1983.
4. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. . Uveal melanoma: Location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Human Pathology.* 1982; 13(2): 123-132.
5. Burnier MN, Jr., McLean IW and Gamel JW. Immunohistochemical evaluation of uveal melanocytic tumors Expression of HMB-45, S-100 protein, and neuron-specific enolase. *Cancer.* 1991;68(4) 809-814
6. Moshari A, McLean IW. Uveal Melanoma: mean of the longest nucleoli measured on silver-stained Sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(6): 1160-1163.
7. McLean IW, Keefe KS, Burnier M. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size. *Ophthalmology.* 1997; 104(5): 777-80.
8. Al Jamal RT, Kivela T. KI-67 Immunopositivity in choroidal and ciliary body melanoma with respect to nucleolar diameter and other prognostic factors. *Curr Eye Res.* 2006; 31(1): 57-67.
9. Whelchel JC, S E Farah SE, I W McLean IW, M N Burnier MN. Immunohistochemistry of infiltrating lymphocytes in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34(8): 2603-6.
10. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A; Kivelä T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68+ Cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jun; 42(7): 1414-21
11. Folberg R, Rummelt R, Parys-Van Ginderdeuren, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, Gruman LM. (The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1993; 100(9): 1389-98.