

STUDII CLINICE, HISTOLOGICE ŞI HISTOCHEMICE ÎN NEVI CELULARI PIGMENTARI ŞI MELANOMUL MALIGN

dr. L. Nüszl, dr. E. Ujváry

Melanomul malign, una dintre tumorile cu evoluţia cea mai dramatică continuă să pună şi în zilele noastre, probleme dificile de diagnostic clinic, histologic şi de tratament.

Varietatea aspectelor clinice şi histopatologice, evoluţia câteodată capricioasă a prognosticului melanoamelor maligne, ne obligă să admitem, că avem încă cunoştinţe precare despre biologia lor. Dar nu este mai puţin adevărat şi faptul că, recunoaşterea potenţialului de malignizare al unui nev celular pigmentar, cit şi instituirea tratamentului în timp util, ar fi putut preveni multe deznodăminte tragice, la care din păcate asistăm şi în prezent.

Pornind de la considerentele enunţate, în lucrarea de faţă ne-am propus prezentarea observaţiilor noastre privind aspectele clinice ale melanomului malign, insistând asupra unor forme clinice atipice, precum şi a reacţiei mastocitare întâlnite în tumorile pigmentare benigne şi maligne.

Material şi metodă

Consideraţiile noastre se bazează pe studiul a 56 melanoame maligne şi 16 nevi celulari pigmentari. Piesele postoperatorii, sau prelevate prin diatermocoagulare, au permis un studiu histopatologic şi histochimic. Astfel recoltate, piesele au fost fixate în formol 10%, prelucrate prin includere în parafină şi colorate cu hematoxilina-eozină. Van Gieson, P.A.S. şi albastru de toluidină (metodă modificată de Nüszl-Kelemen).

Pentru aprecierea cantitativă a numărului mastocitelor s-a folosit un microscop ocular, iar prezenţa mastocitelor în zonele peritumorale şi intratumorale au fost calculate la 1 mm². Observaţiile noastre au fost prelucrate statistic

Rezultate

Din cele 56 de cazuri sexul feminin reprezintă 57%, iar în ceea ce priveşte vârsta se observă o predominanţă a incidenţei peste 40 de ani, atingându-se cifra maximă între 56—70 de ani. Este de remarcat faptul că, în 17% a cazurilor melanomul malign a apărut la persoane între 25—40 de ani.

Localizarea melanoamelor maligne a fost următoarea: globul ocular 16, capăt 4, trunchi 10, membre superioare 6, membre inferioare 10, regiunea amogenitală 1. Localizarea metastazelor în ganglionii limfatici a avut următoarea frecvență: regiunea axilară 3, regiunea inghinală 6.

Din punct de vedere clinic ne referim în special la câteva forme atipice ale melanomului malign, pe care le prezentăm în mod succint.

Obs. 1. — Bolnava K. K., 45 de ani, (F. O. nr. 71/1968) Dg.: *Melanom malign pseudobotriomicomatos*. În 1967 pe degetul IV al piciorului stâng apare o tumoretă pediculată, de culoare roșie-albăstruiie, care în urma unui traumatism a sîngerat abundent și a prezentat o creștere evidentă. Înainte de internare bolnava nu a primit nici un tratament. La examenul clinic doar consistența dură, baza infiltrată și nuanța cenușie ne-a îndrumat spre diagnosticul de melanom malign pseudobotriomicomatos. Ganglionii limfatici regionali și inghinali nu se palpau. Leziunea a fost îndepărtată prin diatermocoagulare, aplicînd postoperator 10 000 r Chaul terapie și 6000 r Rtg terapie profundă pe ganglionii inghinali. Ulterior degetul a fost amputat. De mai bine de 18 luni bolnava este asimptomatică. Dg. histopatologic: melanom malign.

Obs. 2. — Bolnavul B. P., 67 de ani (F. O. nr. 49/1967) Dg.: *Melanom malign acromic, simulînd sifilide papuloase*. În luna septembrie 1966 bolnavul observă perianal, scrotal și în regiunea supero-internă a coapsei stîngi apariția unor leziuni papuloase. Diagnosticul de internare: Sifilis secundar recidivant, sifilide papuloase. Clinic se constată leziuni papuloase, bine delimitate, de diferite mărimi, de culoare roșie-gălbuiie, erodate, madidante. Leziunile sînt dure, infiltrate, ușor sensibile. Investigațiile în direcția sifilisului sau a metastazelor cutanate rămîn negative. Se fac 2 biopsii și se constată histopatologic: melanoame maligne acromice. Bolnavul a urmat Chaul terapie. După 7 luni de zile de la debutul bolii sucombă, cu semnele unei insuficiențe circulatorii și respiratorii. Protocol de necropsie (nr. 450/1967) Dg.: melanom acromic perianal cu metastaze multiple ganglionare, inghinale, hilare și hepatice; bronhopneumonie bilaterală.

Obs. 3. — Bolnavul Sz. I., 51 de ani (F.O nr. 705/1969) Dg.: *Melanom malign acromic de aspect sarcomatos-vegetant*. Bolnavul relatează că pe o leziune cutanată preexistentă, pe partea externă a brațului drept, în urma unui traumatism profesional, a apărut o formațiune tumorală care în trei săptămîni a atins mărimea unui ou de rață. La examenul clinic se constată o tumoare, ușor pediculată, de mărimea 4X5 cm, exulcerată, de o consistență musculară, de culoare roșie-închisă, sîngerindă. Ganglionii limfatici regionali nu se palpează. Pe trunchi se găsesc 3 leziuni bine circumscrise, nedureroase, de mărimea 4X4 mm, reliefate, de culoare brună-negricioasă, acoperite de un epiderm de aspect normal. După excizia totală a tumorii de pe brațul drept se aplică Rtg terapie. Dg. histopatologic: melanom malign acromic, tip sarcomatos.

Considerăm de datoria noastră să prezentăm un alt caz de melanom malign, care are un adevărat caracter „iatrogen“.

Obs. 4. — Bolnavul L. F., 36 de ani (F.O. nr. 38/1968) Dg.: *Melanom malign operat, cu metastaze postoperatorii multiple*. În regiunea lombară stîngă bolnavul a prezentat un nev celular pigmentar, iritat de o curea, motiv pentru care a fost îndepărtat chirurgical. După 10 zile, în jurul cicatricei operatorii, apar formațiuni tumorale consistente, de mărimea unor boabe de mei și de linte, izolate, de culoare neagră, urmate de adenopatie axilară. Se internează în serviciul clinicii abia după 5 luni, unde este tratat cu endoxan. Se fac biopsii din metastazele locale și din ganglionii limfatici. Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de melanom malign, forma mixtă.

Examenul histopatologic al nevilor celulari pigmentari a permis următoarea clasificare a cazurilor.

Din cele 16 cazuri ale noastre au fost de tip: joncțional 4, compus 7, intra-dermic 4, și papilomatos 1

Din cele 47 de melanoame maligne primare 27 au fost de aspect cardinomat, 10 de aspect sarcomatos și 10 de formă mixtă. În metastazele ganglionare am pus în evidență un caz de aspect carcinomat, 4 de aspect sarcomatos și 4 de formă mixtă.

Din punct de vedere al cantității pigmentului melanic la melanoamele maligne primare semnalăm 37 de cazuri intens pigmentate, 7 moderat pigmentate și 4 acromice. Evidențiem faptul că, toate melanoamele maligne cu punct de plecare din globul ocular au fost intens pigmentate și 81% prezentau forme mixte sau sarcomatoase.

Studiind cantitativ reacția mastocitară în neviile celulare pigmentare și în melanoamele maligne am obținut următoarele rezultate:

| Nr. caz localizare | Nr.MC./ 1mm ² media | Zone tumorale | Nr. MC. | % | Proporția | |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------|------------|-------|-----------|-------------|
| | | | | | MC. norm. | MC. degran. |
| MM. ocular 16 cazuri | 7.16 | Peri tu. | 6.44 | 69.93 | 17.98% | 82.02% |
| | | Intra tu. | 0.72 | 10.07 | 23.57% | 71.43% |
| MM. piele 31 cazuri | 36.33 | Peri tu. | 28.12 | 77.40 | 22.21% | 77.79% |
| | | Intra tu. | 8.21 | 22.60 | 29.77% | 70.23% |
| MM.metast. 9 cazuri | 7.80 | Peri ggl. | 4.68 | 60.00 | 0.00% | 100.00% |
| | | Intra ggl. | 3.12 | 40.00 | 7.62% | 92.38% |
| Nevi pigm. 16 cazuri | 51.22 | Peri tu. | 32.36 | 63.17 | 43.17% | 56.83% |
| | | Intra tu. | 18.86 | 36.83 | 19.72% | 80.28% |

Se constată creșterea numărului mastocitelor în neviile celulare pigmentare și o scădere în melanoamele maligne, în special la cele oculare și în metastazele ganglionare. Numărul mastocitelor este mai ridicat peritumoral și mai scăzut intratumoral, indiferent de natura tumorii pigmentare (vezi graficul nr. 1).

Proporția mastocitelor normale și în degranulare pare să fie un aspect caracteristic. În neviile celulare pigmentare, zona perinevică prezintă o proporție mult mai mare de mastociți normali în comparație cu melanoamele maligne. În metastazele ganglionare, în zona periganglionară toți mastociții prezintă degranulare, iar în interiorul ganglionului degranularea este de 92.38% (vezi graficul nr. 2).

Discuții și concluzii

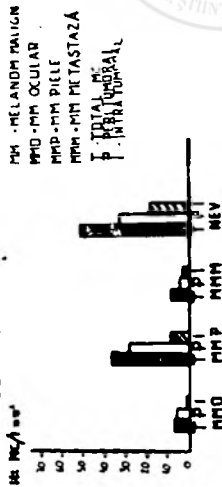
Observațiile noastre privind aspectul clinic al melanomului malign sînt asemănătoare în linii generale cu constatările altor autori (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 18).

Deși incidența maximă a melanomului malign corespunde cu apariția bolii canceroase în general, totuși incidența în proporție de 17% între 25—40 de ani, reprezintă un fapt asupra căruia merită să reflectăm. Relevăm frecvența relativă a cazurilor atipice, sursa erorilor de diagnostic, cu urmări de cele mai multe ori fatale.

Unii autori au stabilit corelații anatomico-clinice în melanomul malign. Longhin C. și colab. (8) apreciază că, prognosticul melano-sarcomului și al melanomului malign formă mixtă este mai sever decît al melanocarcinomului, iar bogăția de pig-

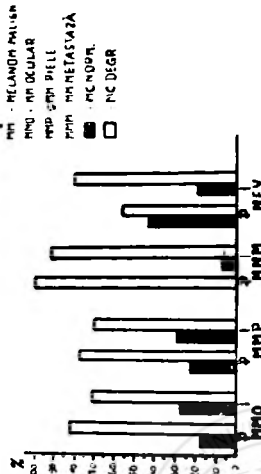
L. NCS-L, E. UJVARY: STUDII CLINICE, HISTOLOGICE ȘI HISTOCHIMICE
 IN NEVIL CELULARI PIGMENTARI ȘI MELANOMUL MALIGN

MODIFICĂRILE CANTITATIVE
 ALE MASTOCITILOR



Graficul nr. 1.

PROPORTIA MASTOCITILOR
 NORMALI ȘI DEGRANULAȚI



Graficul nr. 2.



Fig. nr. 1: Obs. nr. 1. Melanom malign pseudobulbomat. Metastaze locale post operatorii.



Fig. nr. 2: Obs. nr. 4. Melanom malign „iatrogen”. Metastaze locale post operatorii.



Fig. nr. 3: Obs. nr. 2. Melanom malign acromic simulind sifilide papuloase



Fig. nr. 4: Degranularea mastocitelor în zona peritumorală. Colorația albastru de toluidină carbolică. Microfotogramă cu aparat Mc 1. Ob. 90X, Oc. F₁.



Fig. nr. 5: Mastociti în degranulare în vecinătatea melanoblaștilor. Colorația: albastru de toluidină carbolică. Ob. 90X, Oc. F₁.



Fig. nr. 6: Mastociti în apropierea melanoblaștilor prezentind o degranulare de intensitate diferită. Colorația: albastru de toluidină carbolică. Ob. 90X, Oc. F₁.

ment pare a fi un indiciu de „maturitate” a melanomului malign, formele cele mai grave fiind cele slab pigmentate și acromice.

Nu pare lipsită de interes nici comportarea elementelor celulare și fibrilare din vecinătatea nevilor și melanoamelor maligne. În lucrarea de față ne-am propus urmărirea cantitativă a mastociților atît peritumoral, cît și intratumoral, pentru a vedea mastocitul — acest microlaborator biochimic al țesuturilor — cum se comportă în tumori melanice, benigne și maligne. *Steigleder* (15) consideră că absența mastociților în stroma melanomului malign poate constitui un criteriu de diagnostic. Pe baza rezultatelor obținute, ne atașăm acestei păreri, subliniind faptul că, în melanomul malign atît în stroma tumorală, cît și peritumoral numărul mastociților este mai mic decît în neviile celulare pigmentari (vezi graficul nr. 1).

De asemenea un semn al malignității îl denotă proporția mai mare a mastociților degranulați în zona peritumorală (vezi graficul nr. 2). În neviile celulare pigmentari în zona intratumorală, mastociții prezintă o degranulare în proporție de 80%. Această constatare, aparent paradoxală, o interpretăm prin faptul că, neviile în cauză au fost îndepărtați pentru motivul că prezentau deja semne de activitate (microtraumatisme, lezare cu briciul etc.).

Rolul mastociților, în condițiile fiziologice și patologice ale țesuturilor și implicat ale pielii, este departe de a fi cunoscut în complexitatea lui (13, 14, 19). Fără să tragem concluzii pripite semnalăm doar că, în unii nevi pigmentari care prezentau un potențial de malignizare, precum și în unele melanoame maligne, mastociții au fost în legătură intimă cu celulele nevice, respectiv cu melanoblaștii tumoralii, prezentînd o degranulare de intensitate diferită (vezi fig. nr. 4, 5, 6).

Observațiile noastre confirmă preocupările multor cercetători (1, 3, 12, 15, 19), privind elucidarea rolului mastociților în boala cancerosă și susțin interesul ce se acordă importanței acestor elemente celulare în fiziologia și patologia pielii.

Sosit la redacție : 20 octombrie 1969.

Bibliografie

1. ASBOE-HANSEN G.: *Dermatologia* (Basel), (1964), 128, 1, 51;
2. BALUȘ L.: *Viața med.* (1969), 12, 84;
3. COUPLAND R. E., RILEY J. F.: *Nature*, (1960), 187, 1128;
4. *Dermatologie und Venerologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, IV, (1960), 591;
5. DUMITRESCU A.: *Viața med.* (1969), 12, 853;
6. LONGHIN SC., DIMITRESCU AL., TRIFU P.: *Dermato-venerologie* (1965), 10, 3, 207;
7. LONGHIN SC., DIMITRESCU AL.: *Dermato-venerologie* (1963), 8, 2, 101;
8. LONGHIN C., DUȚU R., SPIRIDON M., ȘANDRU GH.: *Dermato-venerologie* (1967), 12, 3, 193;
9. MELCZER M.: *Präcancerösen und primäre Krebse der Haut*. Akadémiai Kiadó Budapest 1961, 94;
10. NICOLAU ST. G., BALUȘ L.: *Precancerul pielii*, Ed. Acad. R.P.R., 1963, cap. IV, 210;
11. NUSZL I., KELEMEN J.: *Morfologia normală și patologică* (1968), 4, 341;
12. RILEY J. F.: *Experientia* (1968), 24, 18, 1237;
13. SAGHER F., Z. EVEN PAZ: *Mastocytosis and the Mast. Cells*. Ed. S. Karger, Basel, New York (1968);
14. SELYE H.: *The Mast. Cells*. Ed. Buitenworths Washington (1965);
15. STEIGLEDEN G. K.: *Der Hautarzt* (1967), 18, 1, 9;
16. UJVÁRY E., KREPSZ I., SZECSEI Z.: *Consfătuirile Societății de dermatologie 1961, Tirgu-Mureș—Brăila*, 443;
17. UJVÁRY E.: *KREPSZ I.: XIII Congressus Internationalis Dermatologiae*, Springer Verlag, Berlin 1968, 974;
18. VENKEI T., SUGAR I.: *Malignant Tumours of the Skin*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965, 239;
19. WOZNAK I., WRANICZ A.: *Der Hautarzt* (1968), 19, 158.