

MARKERII IMUNOHISTOCHIMICI ÎN PATOLOGIA TUMORALĂ MELANOCITARĂ CUTANATĂ

MARIANA COSTACHE*, OLGA SIMIONESCU**, MARIA SAJIN**

București

Rezumat

Imunomarcajul este valoros pentru diagnosticul diferențial în cazul unei leziuni acromice, permițând excluderea sau afirmarea naturii melanocitare a tumorii. Tehnica se efectuează pe cupe histologice de parafină. Nu întotdeauna se poate face distincție între benign și malign dar pot fi aduse argumente în plus într-o discuție privind topografia marcajului în contextul leziunii. Se va utiliza o baterie de anticorpi și niciodată un anticorp izolat. Bateria de anticorpi utilă și suficientă pentru diagnosticul melanomului este formată din: S-100, HMB45, MelanA, vimentină, pozitivi și citokeratina negativă.

Cuvinte cheie: imunomarcaj, S-100, HMB45, MelanA, Vimentina, Nestina, Mage, citokeratină, NSE, p-53, ki-67, PCNA, melanom.

Summary

Immunohistochemic technique is value for the differential diagnosis in the acromic lesion case, permitting the exclusion or the affirmation of melanocitar nature of the lesion. The technique is effectuated on paraffin-embedded tissues. Not always can be distinguished the benign form the malign but it can be discussed more about the topography of the marking in the lesion context. It will be utilised a battery of antibodies and never an isolated one. The utile and sufficient battery of antibodies for the melanom diagnosis is composed from: S-100, HMB45, MelanA, vimetin, positive and citokeratin negative.

Keywords: imunomarcaj, S-100, HMB45, MelanA, Vimentina, Nestina, Mage, citokeratină, NSE, p-53, ki-67, PCNA, melanom.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 49-52

Imunohistochimia este o metodă prin care se localizează antigene specifice în țesuturi sau în celule, bazată pe reacții antigen-anticorp și examinare la microscopul optic. Aceasta oferă servicii inestimabile anatomopatologului în patologia tumorală; în cea mai mare parte a cazurilor confirmă un diagnostic evocat de morfologie și reduce considerabil evantaiul de diagnostice diferențiale. Întotdeauna va trebui să

se folosească o baterie de anticorpi și niciodată un singur anticorp pentru a putea confirma un diagnostic; de asemenea în cazul în care există discordanță între imunomarcaj și morfologie, aceasta din urmă va fi privilegiată prin lumina diagnosticului clinic.

Metoda imunohistochimică indirectă pe care o utilizăm în cadrul departamentului de Anatomie Patologică al INCD „Victor Babeș”

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” Catedra de Anatomie Patologică; Spitalul Clinic Colentina; INCD „Victor Babeș”.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” Catedra de Dermatologie.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” Catedra de Anatomie Patologică; Spitalul Clinic Universitar; INCD „Victor Babeș”.

reprezintă un sistem tristadial Avidină-Biotină-Peroxidază al lui Hsu, modificată de Bussolati și Gugliotta, care utilizează cupe histologice de parafină. Metoda este relativ simplă, iar amplificarea semnalului obținut este optimă. Imunomarcajul este foarte important pentru diagnosticul diferențial în cazul unei leziuni melanocitare acromice. Trebuie subliniat faptul că nu întotdeauna se poate face distincție între benign și malign dar pot fi aduse argumente în plus într-o discuție privind topografia marcajului în contextul leziunii. Anticorpii anti-melanom utilizați în laborator sunt: HMB45, Melan-A, S-100, Nestină, MAGE, vimentina, citokeratină, NSE, p-53, ki-67, PCNA (Fig. 1).

HMB45: este pozitiv într-un mare număr de melanoame dar, uneori nu toate celulele tumorale sunt marcate (melanocitele epiteloide au o pozitivitate constantă și intensă în comparație cu melanocitele fuziforme). Uzual HMB45 este negativ în melanomul malign desmoplastic; dar, negativitatea imunomarcajului în cazul acestui anticorp, în contextul unei tumori maligne nu elimină diagnosticul de melanom malign. Melanocitele joncționale dintr-un nev traumatizat, de asemenea melanocitele nevilui albastru celular, ale nevilui Spitz, ale unui nev combinat (asociere în cazul unei leziuni tumorale de aspecte melanocitare benigne diferite: nev nevocelular dermic / compus asociat cu nev albastru comun sau nev nevocelular compus / dermic asociat cu DPN), ale nevilui cu extensie în

profundzime (DPN-deep penetrating nevus) cât și celulele de dimensiuni mari din nevi congenitali au HMB45 pozitiv. Marcajul este citoplasmatic (Fig. 2).

MelanA: este un anticorp monoclonal ce marchează 80-90% din melanoame; marcajul este citoplasmatic. De subliniat că melanocitele normale cât și unele celule nevice epidermice sau dermice sunt pozitive la imunomarcaj. MelanA este negativ în cazul diferențierii neuroide (neuronevus) și în melanomul cu celule fuziforme sau în cel desmoplastic.

S-100: este anticorpul cel mai vechi și intens utilizat având sensibilitate crescută dar fiind puțin specific; marchează leziunile melanocitare atât benigne cât și maligne, nuclear și citoplasmatic. Sunt foarte rare cazurile când într-o tumoră melanocitară S-100 este complet negativ (ex. unii nevi albaştri celulari).

Nestina: poate fi folosită ca un indicator auxiliar în diagnostic și prognostic; marcajul este citoplasmatic și se exprimă în celulele neuroepiteliale, dar nu se exprimă în celulele mature. În melanom imunomarcajul este pozitiv și este negativ în celulele nevice.

MAGE: pozitivitatea acestui marker este corelată cu stadializarea clinică a tumorii; imunomarcajul este citoplasmatic (Fig. 3).

Vimentina: este exprimată de cea mai mare parte a celulelor de origine mezenchimală dar și de unele celule epiteliale. Ea este pozitivă atât în celulele nevice cât și în cele ale melanomului;

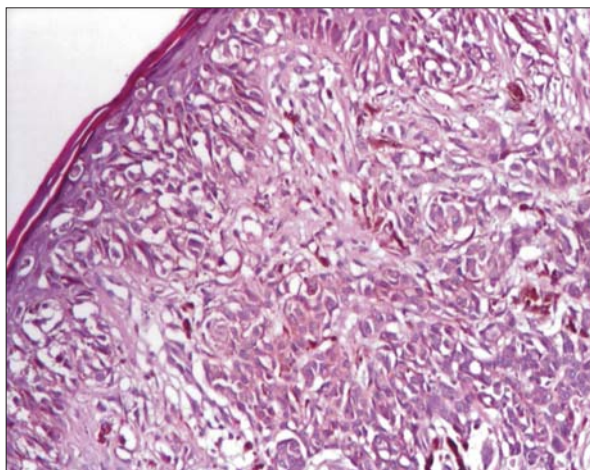


Fig. 1. Melanom malign nodular; (HE 10x)

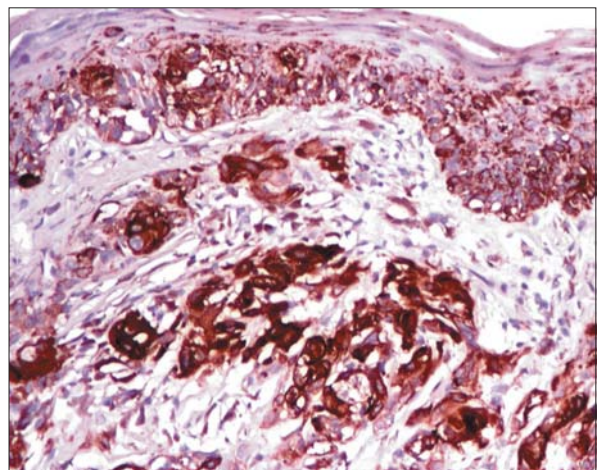


Fig. 2. Melanom malign; HMB45 pozitiv în celulele tumorale, 10x

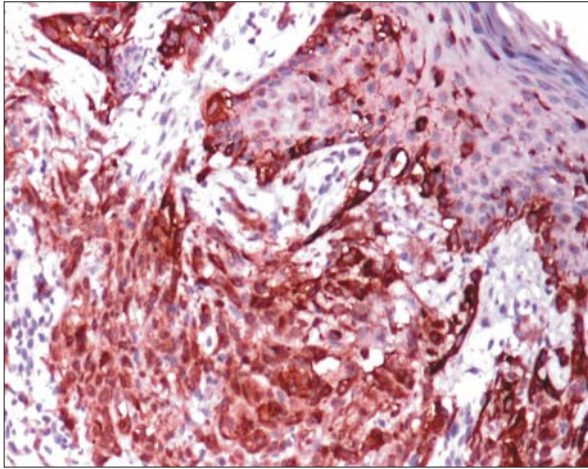


Fig. 3. Melanom malign; MelanA pozitiv în celulele tumorale, 10x

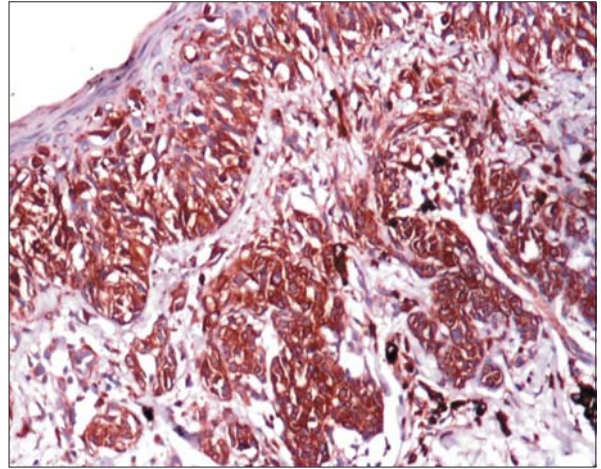


Fig. 4. Melanom malign; vimentină pozitivă în celulele tumorale, 10x

marcajul este citoplasmatic. Imunoreactivitatea intensă pentru vimentină și absența marcajului pentru citokeratină sunt în favoarea diagnosticului de melanom (Fig. 4).

Citokeratina: este negativă în celulele melanoamelor. Au fost raportate cazuri de melanoame maligne ce au prezentat pozitivitate focală pentru acest marker.

NSE (Enolaza Neuron Specifică): este pozitivă în melanoame; marcajul este citoplasmatic. A fost propusă ca marker al diferențierii neurale și neuroendocrine în tumori.

P-53: marcajul este nuclear, iar anticorpul este dirijat împotriva oncoproteinei p-53, cu rol important în controlul proliferării celulare, iar studiul este pentru a avea o oarecare utilitate mai mult în prognosticul decât în diagnosticul diferențial benign / malign. Poate fi intens pozitiv în 30% din melanoame, 7% din nevi Spitz și excepțional în alte tipuri de nevi. Pacienții ce prezintă un melanom intens pozitiv la p-53 vor avea un prognostic mai bun. Un imunomarcaj p-53 în mai mult de 5% din nucleii celulelor tumorale poate fi identificat în nodulul de creștere pe verticală al melanomului malign extensiv în suprafață și în melanomul malign nodular în comparație cu pozitivitate mai mică de 10% în nucleii celulelor tumorale din componenta intraepidermică laterală (faza orizontală de extensie) (Fig. 5).

Ki-67: marcajul este nuclear și în unele cazuri poate să facă diferențierea între benign (mai puțin

de 6-7% din nucleii marcați) și malign (peste 20% din nucleii marcați). Dar există și excepții: în cazul nevului Spitz indicele este crescut iar unele melanoame (ex. melanom spitzoid) pot avea indici scăzuți. În cazul unui nev congenital poate fi suspectată o transformare malignă într-un nodul dermic cu celule atipice ai căror nucleii sunt pozitivi la imunomarcajul cu ki-67. Melanoamele ce prezintă un indice de proliferare > 20% au un prognostic rezervat (Fig. 6, Fig. 7).

PCNA: unul dintre cei mai vechi markeri ai proliferării, utilizat pe cupe de parafină, prezintă un interes scăzut în patologia melanocitară

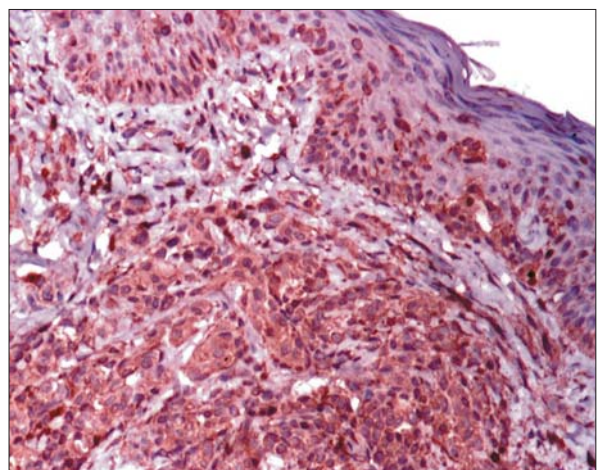


Fig. 5. Melanom malign; p-53 pozitiv în nucleii unor celule tumorale, 10x

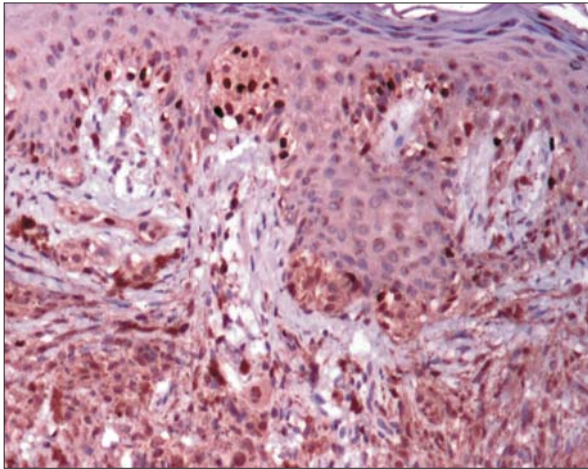


Fig. 6. Melanom malign; ki-67 pozitiv în nucleii unor celule tumorale, 10x

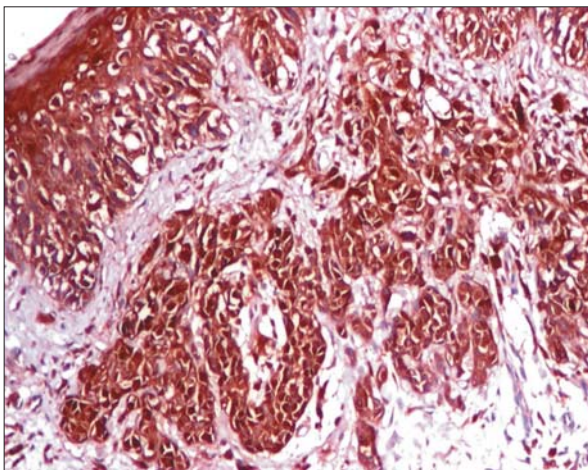


Fig. 7. Melanom malign; S-100 pozitiv în celulele tumorale, 10x

Bateria de anticorpi utilă și suficientă pentru diagnosticul melanomului este alcătuită din: **S-100, HMB45, MelanA, vimentină, pozitivi și citokeratina negativă.** Dacă tumora este intens pigmentată se recomandă să se folosească un

chromogen roșu pentru a se putea diferenția diversele populații tumorale și să se aprecieze mai bine dezordinile arhitecturale.

În practică, în marea majoritate a cazurilor, diagnosticul unei tumori melanocitare (pigmentată sau acromică) nu necesită decât o bună colorație standard (HE), dacă există activitate de joncțiune. Imunohistochimia este utilă în cazul tumorilor melanocitare acromice pentru a putea fi etichetată corect histogeneza; dacă există discordanță între imunomarcaj și morfologie, aceasta din urmă va fi privilegiată prin lumina diagnosticului clinic.

Intrat în redacție: 12.4.2007

Bibliografie

1. Banerjee SS, Harris M, Morphologic and immunophenotypic variation in malignant melanoma, *Histopathology* 2000, 36: 387-402
2. Bergman R, Azzam H, Sprecher E, et al, A comparative immunohistochemical study of MART-1 expression in Spitz nevi, ordinary melanocytic nevi and malignant melanoma, *J. Am. Acad. Dermatol* 2000, 42:496-500
3. Chen YT, Stockert E, Jungbluth. Serological analysis of Melan-A (MART-1), a melanocyte-specific protein homogeneously expressed in human melanomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 5916-5919
4. Dabbs D, Diagnostic Immunohistochemistry-second edition 2006, Churchill Livingstone, 162-179.
5. Florenes VA, Holm R, Myklebost O, et al, Expression of the neuroectodermal intermediate filament nestin in human melanomas, *Cancer Res* 1994, 54: 354-356
6. Shabrawi-caelen LE, Kerl H, Cerroni L, Melan-A: not a helpful marker in distinction between melanoma in situ on sun-damaged skin and pigmented actinic keratosis. *Am.J. Dermatopathol* 2004; 26: 364-366.
7. Wick MR, HMB45: a clue to the biology of MM?, *J. Cutan. Pathol* 1991; 18: 307-308.