

**ELS ÀCIDS RIBONUCLEIC I DESOXIRIBONUCLEIC
EN LA DISCITOLOGIA DEL MELANOMA MALIGNE**

Comunicació presentada el 18 de març de 1965 pels doctors

XAVIER VILANOVA

Catedràtic de Dermatologia a la
Facultat de Medicina de Barcelona

i

JOAQUIM PIÑOL i AGUADÉ

Professor adjunt de Dermatologia a la
Facultat de Medicina de Barcelona

El diagnòstic clínic del melanoma comporta, àdhuc en els Serveis hospitalaris més especialitzats, un 40 % d'errors, xifra que amb petites diferències va reproduint-se en totes les estadístiques i també en la pròpia. La histopatologia permet de precisar majorment el diagnòstic, però hi ha casos límits en els quals tampoc aquesta prova biològica no és decisiva. Però fins i tot quan el diagnòstic de melanoma maligne sembla indubtable, ni la clínica ni la histopatologia no ens permeten de precisar quins seran els tumors que, fent metàstasis ràpides, se'ns emportaran el malalt ni aquells altres que, contra tota previsió, romandran guarits definitivament. Amb els mitjans de què disposem quelcom se'ns escapa en aquests tumors. La tècnica diagnòstica que adoptem avui necessita anys d'observació abans de poder-la valorar degudament quant a la seva significació pronòstica, però ens ha semblat que obre nous horitzons i que, per tant, valia la pena d'ésser comunicada.

METODOLOGIA

Hem arribat a la metodologia actual després de l'estudi químic-citològic de 119 lesions cutànies valent-nos d'extensions sobre portaobjectes. La tècnica per a dur a terme aquestes extensions es troba detallada en un treball anterior publicat en el «Journal Investigative Dermatology»¹. Sobre aquestes extensions han estat fetes cinc menes de coloracions:

La de Giemsa, tal com és emprada en Hematologia com a control.

La de Feulgen, seguint igualment les normes hematològiques.

La hidròlisi àcida amb ClH i Giemsa (REYNOLDS).

Mètode del verd-metil-pironina (en alguns frotis).

Incubació amb dopa (en alguns frotis).

Aquestes 119 lesions estudiades corresponen als diagnòstics enumerats a la Taula I.

TAULA I

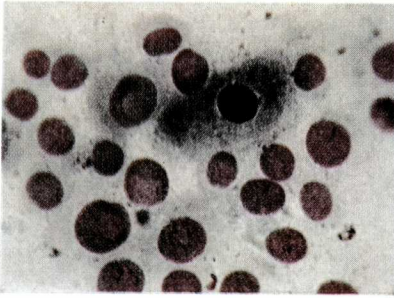
Epiteliomes basocelulars	23
Epiteliomes espinocelulars	11
Queratoacantomes	10
Molluscum contagiosum	1
Berruga seborreica	1
Sarcomes (fibrosarcomes)	5
Granulomes telangiectàsics	4
Melanoma juvenívól	1
Nevus celular	7
Nevus blau celular	1
Nevus neurofibromatós	1
Leiomioma	1
Papiloma de llengua	1
Lupus tuberculós	2
Malaltia de Paget, del mugró	1
Pèmfix	1
Angiosarcoma de Kaposi	1
Micosi fungoide	2
Malaltia de Hodgkin (gangli)	2
Altres reticulosis	3
Reticulosi lipomelànica (gangli)	1
Granuloma maligne facial	1
Metàstasis càncers viscerals a la pell	8
Metàstasis a gangli	2
Melanosis precanceroses	2
Melanomes malignes	20
TOTAL	119

RESULTATS

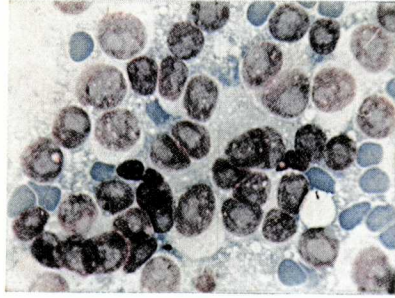
Les anomalies més colpidores observades més sovint i gairebé amb exclusivitat en els melanomes malignes foren:

1) *Nuclis perforats*.— Multiplicitat de nuclèols ensembl amb llurs imatges d'atípia. En un sol nucli podem comprovar l'existència dels forats desiguals corresponents a dos, tres o més nuclèols, o bé formacions nucleolars de volum gegantesc, completament desproporcionades al del nucli que els conté. Altres vegades els nuclèols tenen els límits difosos o irregulars.

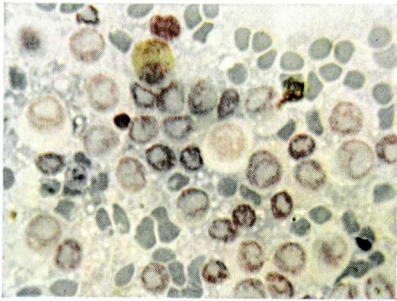
2) *Nuclis anellats*.— Aclariment difós de la part central dels nuclis segurament per expansió irregular de l'àcid ribonucleic nucleolar. La manca de delimitació i la gran quantitat d'espai que arriba a atènyer proporciona uns aspectes en anella o ferradura tan summament peculiars, que arriben fins al punt de permetre el diagnòstic de melanoma a la primera ullada amb l'objectiu de petit augment. En aquesta imatge la cromatina nucleolar queda reduïda a una vora esprimatxada envoltant l'espai clar central.



I



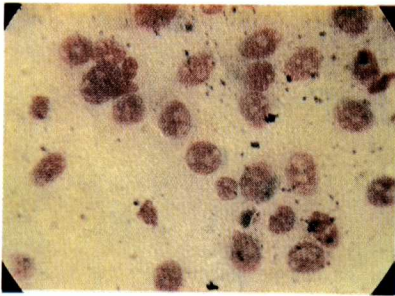
II



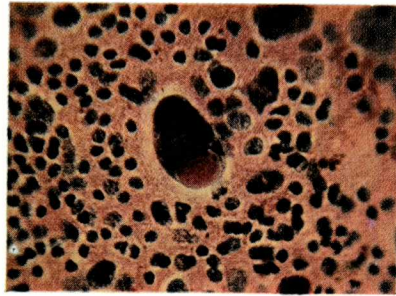
III



IV



V



VI

I. Frotis de melanoma acròmic tenyit amb Dopa-Giemsa. Observem la pastositat de la cromatina i la coloració dels protoplasmes Dopa-positius

III. Frotis de melanoma tenyit amb Feulgen. Espais clars intranuclears. Nuclis gairebé totalment desproveïts de cromatina

V. Hidròlisi amb clorhídric. Frotis de melanoma. S'observa perfectament la multiplicitat dels nuclis gegantins i de forma irregular

II. Frotis de melanoma maligne tenyit amb Feulgen. Espais clars intranuclears característics

IV. Frotis de melanoma. Coloració de Feulgen. Nuclis finestrats

VI. Frotis de melanoma. Coloració amb verd metil-pironina. Les parts tenyides de roig clavell (RNA) gairebé ocupen la totalitat del nucli de l'element neoplàsic situat al centre de la preparació

3) *Nuclis clars.* — Cèl·lules completament clares, és a dir, elements la cromatina dels quals manca o no s'arriba a tenyir amb el Feulgen. Possiblement això és un fenomen que correspon a un grau més avançat de la invasió del nucli pel ribonucleic nucleolar. Si hom té el costum d'examinar preparacions de descitologia cutània acolorides amb el mètode de Giemsa, ha quedat més d'una vegada sorprès de les dificultats per la tinció dels nuclis de moltes cèl·lules en preparacions corresponents a melanomes. Aquestes dificultats s'expliquen en comprovar la quasi total absència o almenys greu deficiència d'àcid desoxirribonucleic en molts dels elements tumorals. Aquest aclariment total és palès en un nombre d'elements variable segons les preparacions. Hi ha frotis en què un percentatge considerable de cèl·lules són de nucli clar.

4) *Nuclis finestrats.* — En altres extensions de melanoma els aclariments nucleolars adopten una distribució diferent, en xarxa de malla ampla i esfilagarsada, en bresca de mel o bé finestrada. Aquestes darreres imatges, però, no són tan característiques del melanoma com les anteriors, car poden trobar-se igualment en ocasions excepcionals en neoplàsies cutànies.

El mètode de Giemsa permet a vegades d'endevinar les observacions anteriors, però aquestes resulten molt més visibles aplicant la tècnica de Feulgen. La hidròlisi amb ClH és també demostrativa, però manta vegada els preparats resulten contrastats en excés o bé plens de precipitats, cosa que en dificulta la lectura.

Tantes dificultats, o més, ofereix el mètode del verd-metil-pironina, que té molts fracassos, bé que en coloracions reeixides, les imatges són d'una brillantor insuperable, mercès al contrast entre el blau del desoxirribonucleic i el roig clavell del ribonucleic.

Les alteracions abans indicades no pogueren ésser comprovades en extensions procedents de nevus. En aquestes lesions només s'evidenciaren nuclèols voluminosos en aquells nevus en ple creixement. Malgrat el volum, els nuclèols dels nevus posseeixen una evident regularitat de forma i una igualtat de volum, en casos de cèl·lules amb més d'un nuclèol, que permeten d'orientar-se cap a l'afirmació de la benignitat de les lesions. En un únic frotis de melanoma juvenívol estudiat en la nostra sèrie no poguérem demostrar trastorns dels àcids nucleics. Les melanosis precanceroses estudiades oferien imatges molt similars a les dels melanomes malignes, bé que menys acusades.

COMENTARI

Aquests resultats semblen indicar que en aquesta mena de neoplàsies cutànies existeixen ja en els tumors primitius unes alteracions quantitati-

ves i qualitatives de l'àcid ribonucleic que són solament comparables a les que trobem en les cèl·lules de Sternberg en els ganglis del limfogranuloma de Hodgkin, o bé excepcionalment en certes metàstasis. Aquest fet explicaria també la gran malignitat inicial dels melanomes i la seva tendència a la ràpida disseminació. Deixant de banda el seu valor diagnòstic, és possible que l'estudi dels àcids nucleics en aquests tumors pugui en l'esdevenidor arribar a donar-nos la mesura del seu pronòstic, ja que és ben conegut que fins ara no hi ha signes clínics que permetin una idea clara de l'evolució que sofriran aquestes neoplàsies. Altrament, tothom està d'acord que no existeixen tampoc alteracions histològiques segures que permetin una gradació pronòstica d'aquestes neoplàsies. És de desitjar, per tant, que el dia de demà s'arribin a efectuar investigacions sobre les possibilitats de citopronòstic en els melanomes, que podrien basar-se en aquesta curta nota que tenim l'honor de presentar avui.