

## CASOS PARA EL DIAGNÓSTICO

### Lesión de la mucosa oral negativa para la proteína S100



### S100-Protein–Negative Mouth Lesion

#### Historia clínica

Una mujer de 83 años con antecedentes de fibrilación auricular e hipotiroidismo consultó por una lesión dolorosa y sangrante en el paladar duro, de un año de evolución.

#### Exploración física

Se observó una lesión nodular de 5 cm, rojiza y con ligera pigmentación circundante, localizada en el paladar duro (fig. 1A). No se encontraron adenopatías locorregionales.

#### Histopatología

En el examen histopatológico se observó una proliferación celular submucosa de características atípicas, no pigmentada, compuesta por células de gran tamaño, discohesivas, epitelioides y fusiformes, con núcleos pleomórficos, nucléolos visibles y múltiples figuras mitóticas (fig. 1B–D). Al no tener un patrón morfológico específico, se planteó un diagnóstico diferencial amplio.

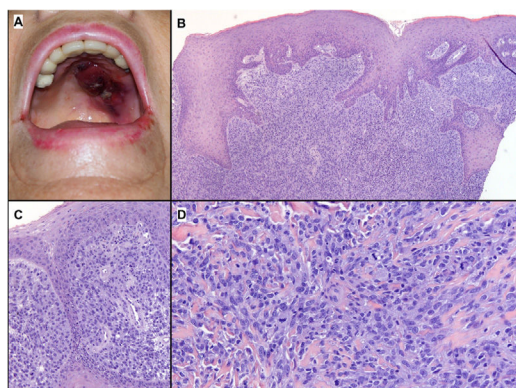


Figura 1

### Otras pruebas complementarias

Se realizó un primer estudio inmunohistoquímico que incluía marcadores epiteliales (queratinas de amplio espectro: CK AE1/AE3), hematológicos (CD20 y CD68), musculares ( $\alpha$ -actina) y melanocíticos (proteína S100). Todos ellos fueron negativos, con un control externo y/o interno positivo adecuados (fig. 2A y B). Se realizó un segundo panel inmunohistoquímico, incluyendo EMA, p40, CK19, CD45, desmina, ERG y SOX10. Las células tumorales presentaron una intensa expresión frente a SOX10 (fig. 2C), por lo que se amplió el estudio observándose expresión difusa de PRAME y HMB45, y positividad focal para Melan-A (fig. 2D–F).

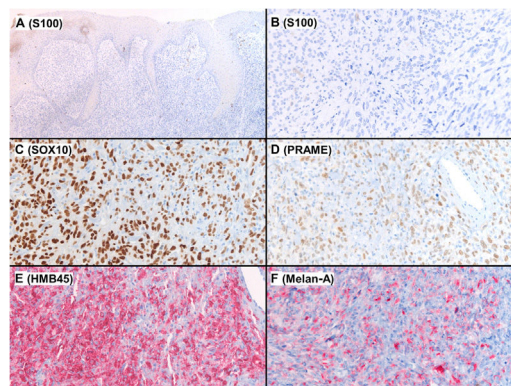


Figura 2

¿Cuál es su diagnóstico?

## Diagnóstico

El diagnóstico histológico definitivo fue de melanoma invasivo de la mucosa oral.

## Evolución y tratamiento

Se realizó estudio molecular con el panel NGS OncoPrint™ Focus (Thermo Fisher Scientific), detectándose ganancias en los genes *KIT* (4q12) y *CDK4* (12q14.1), sin mutaciones ni fusiones de las regiones de ADN y ARN estudiadas.

En la PET-TC realizada en el estudio de extensión se observaron nódulos pulmonares bilaterales con actividad metabólica. La paciente no inició tratamiento oncológico, puesto que tuvo una rápida progresión de la enfermedad y falleció 2 meses después del diagnóstico.

## Discusión

El melanoma de la mucosa oral (MMO) es una neoplasia infrecuente que representa entre el 0,2 y el 0,5% de todas las neoplasias orales y el 1% de los melanomas<sup>1</sup>. Las localizaciones más afectadas son el paladar duro y la encía maxilar y mandibular<sup>2,3</sup>. En comparación con su homólogo cutáneo, el MMO ocurre en pacientes de mayor edad (alrededor de la quinta década) y es más frecuente en personas de raza blanca que en tipos de piel más oscuros, aunque con una predisposición menor que el melanoma cutáneo<sup>2</sup>.

La presentación clínica más común es una lesión plana o nodular asintomática que puede tener lesiones satélites<sup>1,3</sup>. Los MMO suelen estar pigmentados de forma uniforme o heterogénea. Sin embargo, también puede presentarse como una lesión amelanótica en el 10-30% de los pacientes. Pueden tener ulceración y hemorragia, sobre todo en fases tardías<sup>1,2</sup>.

Una búsqueda bibliográfica reciente mostró 2 series de casos en las que se informó de un caso de MMO con inmunohistoquímica negativa para la proteína S100 en cada una de ellas<sup>4,5</sup>. Prasad et al. informaron de un caso negativo en una serie de 35 pacientes<sup>4</sup>. El tumor fue positivo para el resto de los marcadores realizados (T311, A103, HMB45 y D5) y la sensibilidad de cada marcador fue, respectivamente, de 94, 85, 71 y 74%. Yu et al. informaron de una serie de 6 casos de MMO con un tumor negativo para la proteína S100, que también fue negativo para Melan-A y positivo para HMB45<sup>5</sup>. En este estudio la sensibilidad de HMB45 fue del 100% y de Melan-A del 67%.

En cuanto al perfil molecular del MMO, las alteraciones en el número de copias y las amplificaciones son un hallazgo común, incluyendo las amplificaciones de 4q12 (*KIT*) y 12q14 (*CDK4*) presentes en el caso<sup>6</sup>.

En conclusión, la expresión de la proteína S100 para el diagnóstico del MMO muestra alta sensibilidad, pero puede ser negativa hasta en un 3% de los casos. Por lo tanto, en el estudio inicial de un tumor maligno poco diferenciado de esta región, se recomienda testar más de un marcador melanocítico para poder excluir el diagnóstico de melanoma con seguridad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Pedro Jares su colaboración en el estudio molecular del caso y al Dr. Carles Martí la aportación de datos clínicos relevantes.

## Bibliografía

- Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *Oral Oncol.* 2007;43:116–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.04.001>.
- Maymone MBC, Greer RO, Kesecker J, Sahitya PC, Burdine LK, Cheng AD, et al. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:59–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.060>.
- Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fossati P, Gatta G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:136–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.019:136-52>.
- Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:782–7, <http://dx.doi.org/10.1097/0000478-200106000-00010>.
- Yu CH, Chen HH, Liu CM, Jeng YM, Wang JT, Wang YP, et al. HMB-45 may be a more sensitive marker than S-100 or Melan-A for immunohistochemical diagnosis of primary oral and nasal mucosal melanomas. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:540–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00340.x>.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135–47, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050092>.

K. Saez de Gordo\*, L. Alos y R. Albero-González

*Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), Hospital Clínic, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [saezdegord@clinic.cat](mailto:saezdegord@clinic.cat)  
(K. Saez de Gordo).