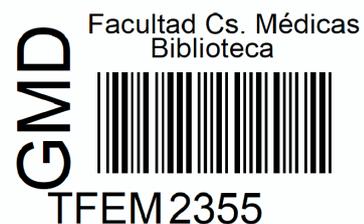


Carrera Universitaria de Posgrado en Dermatología

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
2020



LESIONES PIGMENTARIAS EN VULVA

Autora: Dra. Paula Moretti
Tutora: Dra. Analía Merli
Co-Tutora: Dra. Mariela Galizzi

Índice

| | |
|------------------------------------------------------------|----|
| Introducción..... | 4 |
| Objetivos..... | 7 |
| Color de la piel..... | 8 |
| Hiperpigmentación..... | 14 |
| Anatomía de la vulva..... | 16 |
| Clasificación lesiones pigmentarias de la vulva..... | 17 |
| Lesiones pigmentadas benignas de la vulva..... | 18 |
| Lesiones pigmentadas premalignas-malignas de la vulva..... | 22 |
| Dermatoscopia..... | 29 |
| Biopsia..... | 31 |
| Anatomía patológica..... | 33 |

| | |
|-------------------|----|
| Tratamiento..... | 35 |
| Conclusión..... | 41 |
| Bibliografía..... | 43 |

Introducción

El siguiente trabajo se propone investigar las lesiones pigmentarias en vulva, a fin de lograr un diagnóstico diferencial entre malignas y benignas. Para ello, se analizará el concepto de hiperpigmentación y se orientará hacia la vulva; se buscarán las características anatómo-clínicas de las lesiones, los patrones dermatoscópicos y su tratamiento.

El color de la piel se debe principalmente a la presencia de un pigmento denominado melanina, cuyo papel esencial es proteger el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los queratinocitos de las capas basales de la epidermis frente a los efectos mutágenos de la radiación ultravioleta. Existen dos tipos de melanina: eumelanina y feomelanina. La eumelanina es de color marrón o negro, contienen azufre y es insoluble mientras que la feomelanina es de color rojo-amarillo, contiene mayor proporción de azufre que la anterior y es soluble. [1]

En un mismo individuo, la pigmentación cutánea varía según las regiones anatómicas. Las zonas habitualmente expuestas al sol, como la cara, el dorso de las manos y el escote, así como también los órganos genitales, presentan una pigmentación mayor ya que el número de melanocitos es mayor en estas áreas.[2]

La melanina se sintetiza en los melanocitos a partir del aminoácido tirosina y se transfieren a continuación a los queratinocitos. Cada melanocito interactúa con un número dado de queratinocitos circundantes, existiendo un melanocito por cada 36-40 queratinocitos, conformando así la unidad melánica epidérmica. El número en la superficie cutánea es prácticamente equivalente en todos los individuos. [3] Las diferencias étnicas se relacionan principalmente con el tamaño y la distribución de los melanosomas: más grandes, aislados y presentes en todas las capas de la epidermis en los individuos con piel negra; más pequeños, restringidos a las capas basales y suprabasales en los individuos con piel blanca. La pigmentación de la piel está determinada también por factores genéticos identificados en más de 250 genes en la actualidad. Está regulada por hormonas de acción melanótrofa que actúan de

forma endócrina, parácrina y autocrina, como la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la hormona lipótropa (LPH), la corticotropina (ACTH), el estradiol, etcétera [2,4].

Las alteraciones de la pigmentación según su localización pueden ser generalizadas o localizadas, y en cuanto a presencia o ausencia de melanina pueden resultar hipercrómicas, hipocrómicas o acrómicas.

Los términos de hipermelanosis y de hiperpigmentación suelen utilizarse como sinónimos, lo cual no es correcto. La hipermelanosis es una causa frecuente de hiperpigmentación que refiere a un aumento del contenido de melanina, o a una distribución anormal de ella en la piel y la hiperpigmentación es un término que designa un incremento general de la coloración de un tejido [2,3]

En la vulva, estos fenómenos pueden manifestarse viéndose afectada por alteraciones de la pigmentación en la piel y/o mucosa. La humedad de esta zona muchas veces modifica la sintomatología o la morfología de las lesiones. Por ejemplo, las escamas en las dermatosis escamosas pueden no estar asociadas con escamas clínicamente visibles, o en lesiones que se presentan con bordes bien delimitados pueden ser menos distintivas. [5,6]

El examen de la vulva debe ser exhaustivo teniendo en cuenta que las afecciones de esta zona impactan considerablemente en la calidad de vida de quienes las padecen, afectando la esfera psicológica y psicosexual. Los miedos y tabúes socioculturales que aún existen en nuestro medio y el desconocimiento pueden conducir a la demora diagnóstica y a la automedicación, complicando evolución y tratamiento; además no debe dejar de tenerse en cuenta la asociación con enfermedades sistémicas. [7,8]

La incidencia y la prevalencia de las dermatosis que afectan los genitales femeninos no están bien establecidas, aunque se estima que 1 de cada 10 mujeres tendrá una lesión pigmentada vulvar en su vida, siendo la prevalencia entre 10-12%. [6]

Si bien la gran mayoría de estas lesiones son benignas, deben diferenciarse de las malignas, a saberse: carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular pigmentado y el melanoma. No deben confundirse, además, con otras lesiones pigmentadas como la neoplasia intraepitelial vulvar, Papulosis Bowenoides, lesiones vasculares, comedones, queratosis seborreicas, enfermedad de Addison, lesiones postinflamatorias, lesiones fijas por drogas,

hiperpigmentación fisiológica en personas y en pacientes bajo influencia hormonal, como puede ser el embarazo. [7, 9, 10,11]

Los exámenes clínicos y anatomopatológicos son indispensables para llegar al diagnóstico. La dermatoscopia es una herramienta complementaria para el seguimiento de las lesiones. La biopsia, la única forma de llegar a un diagnóstico definitivo , es de suma importancia para saber elegir el lugar donde se va a tomar la muestra como así también para tener en cuenta el tamaño de la lesión, ya que en general para analizar las lesiones pequeñas se prefiere la biopsia escisional con extirpación completa de la misma.[12,13]

Por medio de una actualización y revisión bibliográfica se expondrán, a lo largo del presente trabajo, las diferentes presentaciones de las lesiones pigmentarias en la vulva.

Objetivos

Objetivo general

- Actualizar bibliografía de lesiones pigmentarias en vulva.

Objetivos específicos

- Analizar conceptos de hiperpigmentación y orientarlo a la vulva.
- Examinar la epidemiología, etiopatogenia y clínica de lesiones pigmentarias en vulva.
- Reconocer e investigar los diagnósticos diferenciales de lesiones pigmentarias en vulva.
- Realizar una descripción de los criterios del examen con dermatoscopia de estas entidades.
- Considerar diferentes terapéuticas.

Color de la piel

El color de la piel depende del color constitutivo, que es la cantidad de pigmento generada por predisposición genética de cada individuo (fototipo) y del color facultativo o inducido que es el otorgado por la exposición directa de la piel a la radiación ultravioleta (RUV). El cambio de color facultativo es reversible, teniendo en cuenta que la piel al dejar de recibir RUV, vuelve progresivamente al color constitutivo. [2]

El color de la piel se debe principalmente a la presencia de melanina; este pigmento es considerado la principal defensa del ácido desoxirribonucleico (ADN) de los queratinocitos presentes en las capas basales de la epidermis frente a los efectos mutágenos de la radiación.

La melanina se produce en los melanocitos, células dendríticas que poseen numerosas prolongaciones citoplasmáticas (dendritas), constituyendo aproximadamente 5% de la población de células epidérmicas [14].

Las células madres de los melanocitos son los melanoblastos, capaces de migrar y de repoblar otros nichos además de la epidermis. Durante el desarrollo embriológico migran desde la cresta neural, localizándose en la capa basal de la epidermis y parte inferior los folículos capilares, donde se encargan de darle el pigmento a la piel y al cabello. También se encuentran melanocitos en el oído interno, el iris, las coroides y el sistema nervioso central (leptomeninges). Este proceso de migración de los melanocitos desde la cresta neural ocurre alrededor de la sexta semana de la embriogénesis [15].

El melanocito posee un núcleo ovoide; su citoplasma contiene orgánulos unidos a las membranas (premelanosomas y melanosomas) en los que se produce y almacena la melanina. De dicho cuerpo celular redondeado parten numerosas prolongaciones ramificadas que se dispersan por el espacio entre los queratinocitos y terminan sobre la superficie de estos. Existe un melanocito por cada 36-40 queratinocitos formando la unidad dermoepidérmica, también llamada unidad epidérmica de melanización. Según Lipsker, el número de estas unidades (36-40) es prácticamente igual en todas las personas. Las diferencias étnicas están asociadas al tamaño de los melanosomas y a la

distribución de los mismos; siendo de mayor tamaño y aislados en las personas con fototipos altos y más pequeños y agrupados en las de piel más clara. [2] Autores como Jairo, Hong, Song, entre otros, a través de evidencias muestran que los melanocitos son factores activos en el sistema inmunitario de la piel, lo que sugiere que no solo son células profesionales productoras de melanina, sino que también son células inmunocompetentes que, junto con los queratinocitos y las células de Langerhans, están organizadas estratégicamente dentro de la epidermis, formando una barrera física que protege la piel [14; 16].

De acuerdo con Lu, Zhu y otros, los melanocitos son células secretoras de moléculas de señalización dirigidas no solo a los queratinocitos, sino también a las células del sistema inmunológico de la piel. [17]

Los melanocitos estimulados liberan factores como citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-10 y TNF- α), quimiocinas (IL8, CCL2), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), catecolaminas, eicosanoides, serotonina, factor estimulante de los melanocitos y óxido nítrico (NO). Algunas sustancias actúan como factores autocrinos: IL-1, IL-6 y TNF- α , que inhiben la melanogénesis, mientras que eicosanoides y hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) incrementan la síntesis de melanina. [18]

Los melanocitos humanos normales expresan receptores Toll-like (TLR), como los TLR 2, 5, 7, 9 y 10. Estos son una familia de proteínas que participan en el reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos PAMPs y del daño celular DAMPs, formando parte del sistema inmunitario innato y la respuesta adaptativa. Ahn y colaboradores en su estudio muestran cómo los TLR en los melanocitos pueden desempeñar un papel importante en la inflamación relacionada con los trastornos pigmentarios, lo que apoya la asociación entre estímulos infecciosos y melanogénesis [19]. También expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II así como moléculas de adhesión intercelular, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y CD40. [16; 17].

El proceso por el cual se sintetiza melanina se denomina melanogénesis, la cual es una sucesión de reacciones catalizadas por diferentes enzimas que transforman la tirosina en pigmentos melánicos. [15]

Antes de adentrarnos en los pasos de la melanogénesis, es importante aclarar que existen dos tipos de melanina, la eumelanina (pigmentos de color marrón o negro) que contienen azufre y la feomelanina (pigmentos de color amarillo, marrón o rojo) que aporta mayor cantidad de azufre que la anterior. La eumelanina se encuentra en la piel, el iris y el cabello, su concentración da la coloración al cabello gris, negro, rubio y castaño, es abundante en la gente con piel oscura. En cambio, la feomelanina produce una tonalidad rosa a roja y se encuentra en grandes cantidades en el cabello rojo y en los labios, pezones, glande y vulva. Ambas derivan de un precursor común, la dopaquinona, que deriva de la oxidación de la tirosina por una enzima denominada tirosinasa.

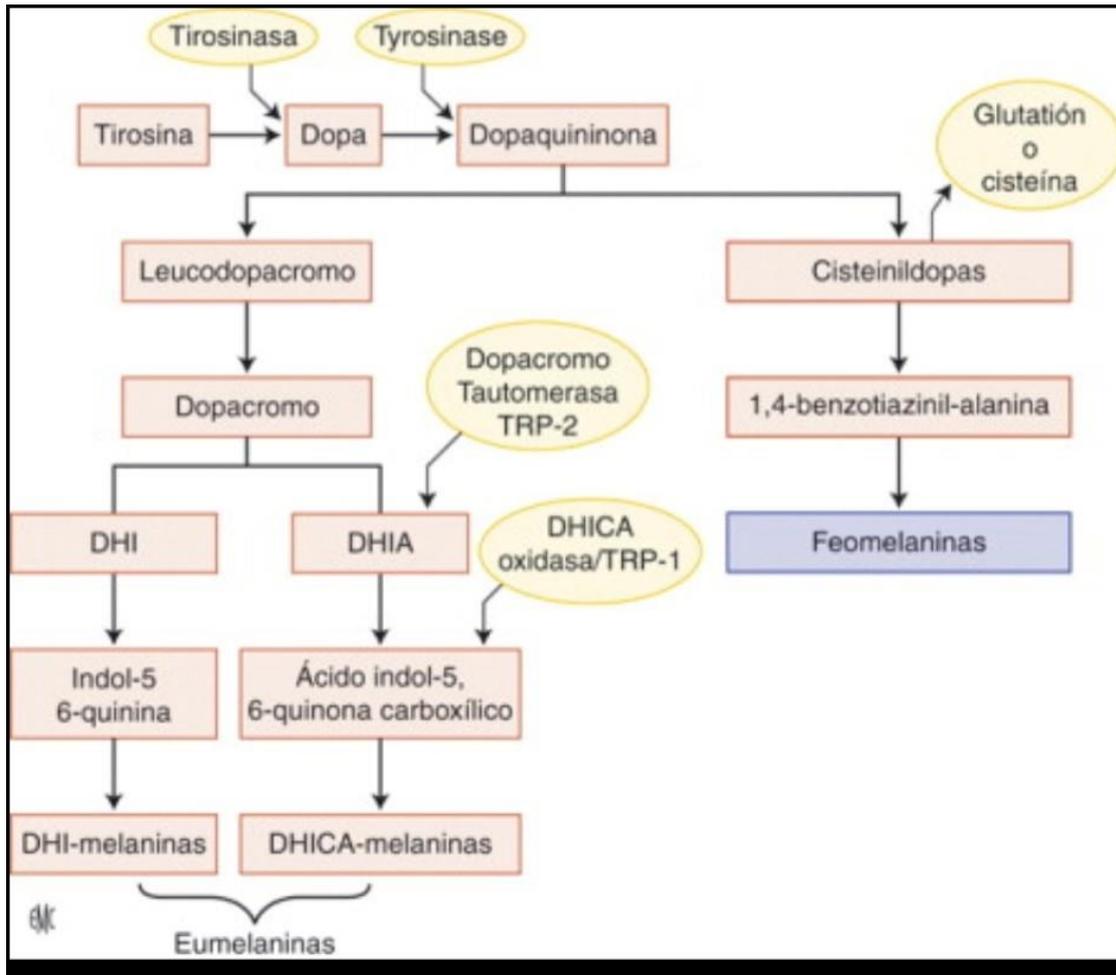
La vía de síntesis de la eumelanina (eumelanogénesis) requiere la presencia de otras tres enzimas, la proteína relacionada con la tirosinasa 1 (TYRP1), la proteína relacionada con la tirosinasa 2 (TYRP2) y la dopacromo tautomerasa (DCT), mientras que la vía de síntesis de la feomelanina (feomelanogénesis) requiere la incorporación de derivados azufrados. Diferentes estudios han mostrado la participación del gen CTNS (cistinosina), localizado en el cromosoma 17 (17p13) en el ser humano, en la síntesis de la melanina [15, 20].

Este proceso comienza en el retículo endoplasmático del melanocito, desde donde vesículas cargadas de proteínas pasan hacia el aparato de Golgi, aquí sufren un proceso de maduración y salen en forma de vesículas pasando a formar parte del sistema endosomal. Las proteínas estructurales comienzan a formar una estructura espiral dentro del endosoma. En esta instancia el melanosoma carece de melanina y enzimas. La principal proteína estructural, responsable de la formación de la estructura espiral, se denomina proteína premelanosoma (PMEL). Al melanosoma comienzan a llegar vesículas del aparato de Golgi cargadas de proteínas que formarán las enzimas. Las enzimas tirosinasa, TRP-1 y TRP-2 son las mejor caracterizadas ya que poseen alrededor de un 40% de homología en su secuencia de aminoácidos. Sin embargo, están codificadas por genes distintos y poseen actividades catalíticas diferentes. La tirosina está codificada por el locus albino presente en el cromosoma 11 en los seres humanos y cataliza las dos primeras reacciones de la vía de síntesis de la melanina; además, es una enzima exclusiva de los melanocitos. [15,21]

Cuando el melanosoma comienza a recibir las enzimas de la vía de síntesis de melanina, la tirosinasa se encuentra en forma de protirosinasa, una versión inactiva de enzima. Tras llegar al melanosoma, la protirosinasa se asociará a las proteínas estructurales (PMEL) y se transformará en tirosinasa, activándose y comenzando a fabricar melanina. Cabe destacar que al melanosoma pueden seguir llegando vesículas cargadas de protirosinasa.

Luego de la descripción recientemente expuesta, nos detendremos en los pasos de la melanogénesis, El primer paso es la oxidación del aminoácido tirosina y es común a la fabricación de todos los tipos de melanina. Se trata de una doble oxidación catalizada por la enzima tirosinasa; la misma se lleva a cabo con consumo de oxígeno y transformará la Tirosina en DOPA (Dioxofenilalanina) y la DOPA en DOPA-Quinona. En este punto la ruta diverge en dos grandes ramas que darán lugar a los dos grandes grupos de melaninas. Por un lado, la DOPA-quinona puede sufrir reacciones que la transformen en intermediarios DOPA-cromo. Los DOPA-cromo pueden seguir dos grandes grupos, transformándose en intermediarios indol o en intermediarios indol ácidos. Ambas ramas de esta primera ruta acabarán confluyendo en la fabricación de las eumelaninas.

Por otro lado, la DOPA-quinona puede reaccionar con otro aminoácido, la cisteína (Cys), que es rico en azufre y dar lugar a Cisteín-DOPA. Sucesivas transformaciones de la Cisteín-DOPA acabarán dando lugar a las feomelaninas (que como derivan de la Cisteín-DOPA, que es rica en azufre, serán también melaninas ricas en azufre). [15,22]



Montaudié, H., Bertolotto, C., Ballotti, R., Passeron, T. Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. *EMC-Dermatol*, 2014, 48(1), 1-11.

A lo largo de todo el proceso de maduración del melanosoma, este va pasando desde zonas centrales de la célula próximas al aparato de Golgi hacia las prolongaciones, donde serán transferidos a los queratinocitos vecinos. El proceso de traspaso se denomina secreción citócrina. Los queratinocitos incorporan una zona de la prolongación del melanocito en la que los melanosomas son especialmente abundantes. Se trata de un sistema con similitudes a la fagocitosis: el queratinocito fagocita una parte de la prolongación del melanocito cargada de melanosomas. De este modo, los melanosomas se van acumulando en el citoplasma de los queratinocitos.

Los melanosomas se localizan encima del núcleo de los queratinocitos, protegiendo su material genético. Este fenómeno no solo sirve para frenar la radiación UV, sino también para absorber las especies reactivas del oxígeno,

intensamente mutágenas, producidas por efecto de los UV. Este fenómeno permitiría proteger el material genético de las células de la epidermis de una degeneración maligna. [15, 23]

Las dos hormonas principales que controlan el proceso son segregadas por la hipófisis, tratándose de la ACTH (adrenocorticotropina) y la MSH (hormona melanocito estimulante), que estimulan la melanogénesis. Estas hormonas pertenecen a una familia de péptidos derivados del precursor proopiomelanocortina (POMC), que no solo son sintetizados en la hipófisis sino también en los queratinocitos epidérmicos. Las radiaciones UV, los esteroides del forbol y las interleucinas inducen la expresión de POMC en los queratinocitos. También está implicada la LPH (hormona lipótropa o lipotropina), que también estimula la melanogénesis. El MIF (factor de inhibición de la MSH, fabricado por el hipotálamo) disminuye su síntesis. [21]

Los estrógenos y gestágenos alteran la secreción, aunque quizás no se trate de acciones directas, sino más bien reacciones cruzadas (actúan sobre otras hormonas que acaban alterando las secreciones de ACTH y MSH), por eso durante el embarazo, la menopausia o después de tumores ováricos son frecuentes las alteraciones en la pigmentación de la piel.

También influye la temperatura: al subir la temperatura, se estimula la melanogénesis. La radiación ultravioleta también la estimula (provoca la pigmentación tardía). Pero, además, la luz ultravioleta estimula la oxidación de la melanina, transformándola en un producto más oscuro (pigmentación inmediata).

Algunos metales pesados, como el arsénico (As), plata (Ag) u oro (Au) pueden combinarse con la melanina, provocando coloraciones características.

En un mismo individuo, la pigmentación cutánea varía según las regiones anatómicas. Las zonas habitualmente expuestas al sol, como la cara, el dorso de las manos, el escote, los pliegues y los órganos genitales, presentan de forma natural una pigmentación mayor. [24]

Hiperpigmentación

La hiperpigmentación puede deberse a un exceso de melanina (hipermelanosis), un depósito cutáneo de hierro (hemosiderosis), un depósito cutáneo de caroteno (carotenodermia) o a un depósito cutáneo de una sustancia habitualmente ausente de la piel (discromía). [1]

Debemos diferenciar si existe variación en la cantidad de melanina, ya que esto puede llevar a una discromía melánica (melanopénica si hay disminución o hipermelanosis/hiperpigmentación, melanótica si hay aumento) o si existe variación en el número de melanocitos activos (melanocitopénicas si están disminuidos o melanocíticas si están aumentados). En algunos casos la alteración de la pigmentación se deberá a otros pigmentos (discromías no melánicas) cuyas tonalidades podrán variar entre el gris, azul o amarillo-naranja.

Hipermelanosis: Es una causa frecuente de hiperpigmentación. Es un aumento del contenido de melanina o una distribución anormal de esta en la piel, lo que originará una pigmentación amarronada, negra o parda; se caracteriza desde el punto de vista histológico por un exceso de melanina y/o de melanocitos. Cuando se depositan en la dermis, los depósitos de melanina poseen una pigmentación gris-azulada [2].

Hiperpigmentación de origen hemático: Se distinguen dos variedades: la estasis intravascular de hemoglobina reducida, que confiere a la piel el color azul oscuro característico de la cianosis, y la extravasación de glóbulos rojos tras la lesión de la pared vascular, que confiere a la piel el color rojo carmín de la púrpura. A continuación, la hemoglobina de los glóbulos rojos se degrada en hemosiderina, que se acumula en la dermis en forma libre y en los macrófagos, lo que confiere a la piel un color amarillo, marrón o dorado típico.

Las hiperpigmentaciones de origen hemático se pueden reconocer por su color ocre o rojizo característico. Sin embargo, inicialmente pueden tener un color rojo oscuro (purpúrico) o amarillo-verdoso, equimótico. Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por la presencia de hemosiderina, que puede demostrarse utilizando la tinción de Perls. En caso de hemosiderosis, casi

siempre existe una hipermelanosis asociada, que contribuye a la hiperpigmentación.

Hipercarotenemias: Se deben a un depósito exagerado de caroteno en la hipodermis y en la capa córnea, así como a una eliminación de los pigmentos caroténicos por el sebo, tras una hipercarotenemia sanguínea. Es más frecuente en lactantes y niños, sin tener predisposición por raza o sexo. En la mayoría de los casos es debida a la ingesta excesiva de alimentos ricos en betacarotenos; sin embargo, puede asociarse a enfermedades como la diabetes, hipotiroidismo, anorexia nerviosa, enfermedad renal o hepática e hiperlipidemias.

La carotinemia no afecta a la esclerótica ni a la mucosa oral ni vulvar, al carecer estas de estrato córneo [2,25].

Pigmento de origen exógeno: Las discromías de causa exógena son consecuencia de la penetración transcutánea accidental o voluntaria de sustancias no reabsorbibles, o bien de la absorción o la intoxicación por vía sistémica de algunos metales o fármacos [2].

Anatomía de la vulva

El término *vulva* deriva de la palabra latina que significa cubierta. Las primeras enfermedades vulvares fueron descritas por Aricenna en el siglo XI.

La vulva es el conjunto de estructuras que conforman los órganos genitales externos de la mujer y comprende el área topográfica delimitada por el monte de Venus anteriormente, el periné en su parte posterior y los pliegues inguinales a ambos lados. Está compuesta por las siguientes estructuras: labios mayores y menores, vestíbulo, meato uretral, himen, clítoris, glándulas y conductos de Bartholin y Skene y el introito vaginal.

El drenaje linfático es principalmente a la región inguinofemoral, y secundariamente a la región ilíaca externa e interna. Este drenaje se comparte con el tercio inferior del tubo vaginal y la porción más externa del ano. [26]

La piel que recubre la vulva está formada por epitelio estratificado queratinizado derivado del seno urogenital. Hay folículos pilosos y glándulas écrinas, apócrinas y sebáceas asociadas a dichos folículos. Los labios mayores presentan fascículos de músculo liso, poseen melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel, abundantes terminaciones nerviosas y corpúsculos de Meissner, de Merkel, de Vater-Pacini y de Ruffini y Krause [27]. Las afecciones de la vulva impactan considerablemente en la calidad de vida de quienes las padecen, afectando sobre todo el bienestar personal y lo referido a la esfera psicológica y psicosexual.

Las lesiones pigmentadas de la vulva son frecuentes en la población en general. Aproximadamente 1 de cada 10 mujeres tendrá una lesión pigmentada vulvar en su vida. En esta zona adquieren una apariencia diferente tanto macroscópica como histológicamente [6,24].

Clasificación de las lesiones pigmentarias vulvares

Para poder clasificar y desarrollar diagnósticos diferenciales de lesiones con aumento de la pigmentación en la vulva, usaremos el siguiente cuadro.

| Lesiones pigmentarias benignas | Lesiones pigmentarias pre malignas y malignas |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Lentigo | VIN USUAL |
| Melanosis | VIN diferenciado |
| Hiperpigmentación Postinflamatoria | Carcinoma basocelular pigmentado |
| Eritema fijo por drogas | Sarcoma de Kaposi |
| Queratosis seborreica | Enfermedad de Paget vulvar |
| Condiloma acuminado | Melanoma |
| Angioqueratoma | Carcinoma de células escamosas |
| Vulvitis de Zoon | |
| Enfermedad de Addison | |

Lesiones pigmentarias benignas de vulva

Las lesiones hiperpigmentadas que aparecen en la vulva son en su mayoría benignas y existen diferentes diagnósticos a tener en cuenta.

Melanosis el término que se utiliza para las lesiones en las cuales el pigmento melánico está limitado a la capa basal del epitelio escamoso. Representa el 68% de las consultas por aumento de la pigmentación en mujeres en edad reproductiva. [26]

Se presentan como máculas únicas o múltiples asintomáticas y asimétricas, que tienen las siguientes características: color canela a negro, bordes irregulares, variación de color dentro de una misma lesión y de tamaño variable. Su naturaleza macular sin textura es un factor distintivo importante de otras lesiones vulvares.

También la melanosis vulvar puede ocurrir como una **hiperpigmentación postinflamatoria**; se relaciona principalmente con cambios hormonales, uso de anticonceptivos, en el postparto inmediato por traumatismo en porción anterior del vestíbulo. También puede deberse a dermatosis vulvar inflamatoria como un líquen escleroso, datos que se deben buscar en la anamnesis [5; 28]. Pueden aparecer en cualquier zona de la vulva pero afecta principalmente labios menores y los fototipos más altos, III-VI.

El **lentigo** se trata de una mácula hiperpigmentada pequeña, redondeada, de bordes bien definidos, generalmente inferior o igual a 5 mm. [5]

Pueden ser únicas o múltiples, en su mayoría cutáneas. Algunas pueden asociarse a síndromes, como Petz-Jeghers, caracterizado por máculas cutáneas asociadas a pólipos hamartomatosos gastrointestinales; Laugier Hunziker, caracterizada por máculas hiperpigmentadas en mucosa oral y genital, melanoniquia longitudinal; LEOPARD, enfermedad autosómica dominante presente desde la infancia, que se manifiesta con lentiginosis múltiples, anomalías en la conducción cardíaca observables en electrocardiograma, hipertelorismo, estenosis de la válvula pulmonar, órganos genitales anómalos, alteraciones de la musculatura del corazón, retraso en el ritmo de crecimiento y sordera neurosensorial [6,29].

Hay que tener en cuenta que en algunos pacientes aparecen sobre placas de liquen escleroso planteando diagnóstico diferencial con melanoma. [6, 26, 28]

El **eritema pigmentado fijo genital** es una reacción a ciertos medicamentos que puede presentarse como máculas eritematosas, circulares, bien delimitadas, únicas o múltiples, que pueden llegar a formar ampollas y localizarse tanto en piel como en mucosas. Su característica distintiva es la recurrencia en los mismos sitios afectados tras la reexposición al agente causal. Según un estudio retrospectivo que se hizo en Sinaloa, el trimetropin sulfametoxazol sería el principal causante, además de azitromicina, alprazolam, ibuprofeno, diclofenac. [30].

Puede ser asintomática o acompañarse de prurito y/o ardor.

Las queratosis seborreicas pueden encontrarse en toda la piel queratinizada de la vulva y no en mucosa. Son lesiones únicas y pueden asociarse a lesiones en otra parte del cuerpo. Su prevalencia es mayor en mujeres mayores de 55 años, pueden suponer un diagnóstico diferencial complejo con el carcinoma de células escamosas y melanoma sobre todo en mujeres a partir de la sexta década de la vida. [31].

Los **condilomas acuminados hiperpigmentados o verrugas genitales** son la expresión clínica de la infección por determinados tipos de virus del papiloma humano (VPH) considerados de bajo riesgo oncogénico.

Según la Asociación Española de Patología cervical y Colposcopia, la edad de presentación más frecuente en mujeres se observa entre los 20 y 29 años.

Los genotipos 6 y 11 son los responsables del 95% de los condilomas acuminados. Otros genotipos implicados con menor frecuencia son: 8, 13, 30, 32, 42, 43, 44, 54, 55 y 70. Hasta el 20-30% de los casos presentan coinfección por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico. La principal vía de transmisión es el contacto sexual.

En el área vulvar los condilomas acuminados tienen una presentación muy variable. Lo más habitual es encontrar entre 5 y 15 lesiones, aisladas o en placas, de base amplia o pediculadas, con un tamaño de entre 1 y 10 mm cada una, sobreelevadas, con una superficie espiculada o plana. Generalmente, con el tiempo la superficie de las lesiones va perdiendo espiculaciones y tornándose más lisa y redondeada y la coloración pasa de un tono rosado inicial (debido a la hipervascularización) a uno más pigmentado, pudiendo

llegar a hacerse marrones; cuando predomina la queratinización el aspecto se torna blanco grisáceo [32,33].

El **angioqueratoma** es una lesión tumoral. Se trata de malformaciones de vasos constituidas por vasos ectásicos. [34]

Es más frecuente en pacientes de edad avanzada. En jóvenes hay que descartar Enfermedad de Fabry. [35]

Se presenta como pápulas de 1 a 5 mm, de superficie hiperqueratósica, de número variable y su coloración oscila de rojo violáceo a negro. Son asintomáticas, pudiendo sangrar al contacto, sobre todo las de mayor tamaño.

La vulvitis de Zoon es una patología benigna muy infrecuente descrita por Garnier en 1954. Es una inflamación crónica de la mucosa vulvar que afecta a mujeres entre los 28 y 79 años, aumentando la prevalencia a mayor edad. Existen factores predisponentes como infecciones crónicas, sudoración excesiva, pobre higiene y trauma, que desencadenan una respuesta inflamatoria o inmune. Su causa es desconocida.

Se manifiesta como una o más placas eritematosas brillantes, de color rojo oscuro intenso, en ocasiones rojo-pardo-chocolate, o equimótica, con un ocasional punteado purpúrico. [5]

Se localizan en el vestíbulo, epitelio periuretral o labios menores. Suelen ser bilaterales y simétricas, a veces asintomáticas. [36]

Los **nevos** ubicados en regiones específicas del cuerpo como los genitales, se encuentran dentro del grupo denominados nevos de sitios especiales. [37]

Pueden presentarse desde el nacimiento, midiendo desde menos de un centímetro hasta afectar toda el área genital como es el caso de los nevos melanocítico congénitos gigantes. [38,39]

Los nevos histológicamente ubicados en la epidermis se presentan en su mayoría como una mácula o pápula cupuliforme pigmentada, de bordes regulares y delimitados. Se localizan principalmente en labios mayores, menores y capuchón del clítoris. Los nevos intradérmicos se observan generalmente en pacientes premenopáusicas como pápulas de color más claro.

Se describe una variedad especial denominada **nevo melanocítico atípico de los genitales**, que se presentan en sitios anatómicos definidos y tienen

hallazgos histológicos atípicos que llevan a un diagnóstico diferencial con un melanoma o un nevo displásico. [39,40]

Fue descrito por primera vez en 1981 por Friedman y Ackerman cuando vieron una diferencia histológica entre los nevos en pre y postmenopáusicas. [41, 42,43]

Los nevos azules epitelioides son otro tipo de nevos con características histológicas únicas que se pueden encontrar en los genitales, son una variante citológica de nevos azules comunes con hallazgos histológicos distintos, caracterizados por melanocitos epitelioides poligonales cargados de melanina dentro de la dermis. En contraste a lo que se ve en nevos azules, los nevos azules epitelioides demuestran fibrosis dérmica mínima o nula, tampoco muestran maduración en la base de la lesión. Tienen tendencia a ser múltiples, y se asocian al **Síndrome de Carney**, enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante caracterizado por compromiso tumoral del corazón, sistema nervioso central y órganos endocrinos. La presencia de lentiginosis y nevo azul epitelioides en simultáneo con estos tumores es un aspecto importante de esta entidad. La edad de presentación es aproximadamente 20 años. [44,45]

La **Enfermedad de Addison**, dentro de sus manifestaciones clínicas, puede presentar hiperpigmentación vulvar tanto en piel como en mucosa. El dermatólogo puede realizar un diagnóstico temprano puesto que el aumento de la pigmentación puede preceder en meses y años a otros síntomas. Es causada por el efecto de la hormona melanocitoestimulante (MSH) sobre la producción de melanina. Esta hormona se encuentra aumentada en los procesos en los que hay un incremento de la ACTH, ya que ambas hormonas tienen como precursor la proopiomelanocortina.

El diagnóstico se confirma con niveles de cortisol bajos (inferiores a 3 µg/dl a las 8 horas) y la determinación de ACTH indicará si es primaria (elevado) o secundaria (normal o bajo). En los casos dudosos, se recomienda realizar la prueba de estimulación con ACTH. [46,47]

Lesiones pigmentarias premalignas y malignas de vulva

La mayoría de las lesiones malignas o precursoras se ven en las últimas décadas de la vida, aunque existen subtipos histológicos que se han descrito en mujeres más jóvenes. Generalmente el diagnóstico se retrasa, llevando a grandes resecciones quirúrgicas innecesarias y/o afectando la calidad de vida de las pacientes.

La **Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN)** se considera la lesión precursora del carcinoma escamoso de vulva. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de la VIN es el único método de prevención secundaria disponible actualmente para evitar el desarrollo de esta neoplasia.

En el año 2015, la Sociedad Internacional para el Estudio de Enfermedades Vulvovaginales (ISSVD) emite la clasificación para lesiones intraepiteliales vulvares que incluyen dos tipos de patrones lesionales de VIN: HSIL (VIN usual), VIN Diferenciado y VIN inclasificado que no puede encasillar en los grupos anteriores, clasificación q se mantiene hasta el día de hoy. [49]

La enfermedad de Bowen (que se manifiesta en mujeres adultas mayores) y la papulosis bowenoide (en mujeres jóvenes), luego del 2014 quedan incluidos dentro del VIN usual.

El **HSIL (VIN usual)** es la neoplasia intraepitelial vulvar más frecuente y en las últimas décadas ha aumentado su incidencia. Está asociado a los genotipos cancerígenos del HPV (mayoría 16 y 18) afecta sobre todo a mujeres jóvenes fumadoras, tiene un bajo potencial de progresión a carcinoma. Existen reportes de regresión espontánea en mujeres menores de 30 años y durante el embarazo [50].

Al examen dermatológico se observan lesiones hiperpigmentadas o hipopigmentadas que varían entre el blanco al gris y desde el rojo al negro. Pueden ser multifocales o únicas, sobreelevadas o planas; pueden hallarse acompañadas con diversos síntomas y de forma diferente en cada paciente. Solo el 50% de las lesiones son sintomáticas. El prurito es el síntoma más frecuente seguido de dolor, escozor, dispareunia o disuria. [48]

Es fundamental para su diagnóstico un examen minucioso con buena iluminación (vulvoscopía).

Las vacunas contra los tipos de alto riesgo del HPV son efectivas en la prevención de HSIL (VIN usual). [49; 50]

El **VIN diferenciado (VINd)** no está asociado a infección viral sino que se asocia a dermatosis vulvares como el liquen escleroso y liquen simple crónico. Rápidamente puede progresar a carcinoma. Generalmente se observa en pacientes mayores de 40 años, no asociada a hábito del tabaco ni a conducta sexual.

La tasa de progresión a cáncer es alta, reportada por Nazac y otros en 40%. [49]

Se presenta como placas engrosadas y su color varía del blanco al marrón, pasando por el rojo y el gris. En algunas ocasiones pueden ulcerarse o erosionar. Suelen acompañarse por prurito, ardor, dolor, dispareunia. [49]

El **carcinoma Basocelular** se origina de las células no queratinizadas de la capa basal de la epidermis. Es poco frecuente en la zona de la vulva, representando el 2-3% de todas las neoplasias vulvares y menos del 1% de los carcinomas basocelulares totales. Generalmente se presenta en mujeres posmenopáusicas y casi siempre se manifiesta como una lesión asintomática, aunque puede causar picazón, dolor y sangrado. [51]

Se localiza principalmente en la región de los labios mayores, aunque algunos casos se han descrito en los labios menores y el clítoris. En general, la lesión es unilateral. Posee una alta capacidad para infiltrarse y una tasa de recurrencia de hasta el 20%, dependiendo del tipo histológico, el tamaño del tumor y el tratamiento elegido. La tasa de metástasis es rara, estimada en alrededor del 0.0028%. [52]

Existe evidencia de que estos tumores tienen una mayor incidencia en las áreas expuestas, normalmente la piel de la cabeza y el cuello, pero la etiología en la zona vulvar es incierta. Montesdeoca y Grandal señalan que puede deberse a exposición a factores químicos como el arsénico, algunas afecciones hereditarias de la piel, como el síndrome de Gorlin y la xerodermia pigmentosa, la irradiación previa, la sífilis, la irritación crónica, traumas, úlceras crónicas, quemaduras, cicatrices y estados de inmunodepresión sistémica [53].

Ramos y colaboradores descubrieron que los cánceres de piel no melanoma que ocurren en áreas del cuerpo protegidas contra el sol se observaron con mayor frecuencia en personas que estuvieron potencialmente expuestas a la radiación UV crónica de baja dosis, determinadas por cuestionario y mediciones ambientales de UV. [54]

McEnery-Stonelake y otros reportaron un caso de una paciente sin antecedentes de cáncer de piel, inmunosupresión ni trauma en el área pero que había estado expuesta a lámpara de calor perineal en zona vulvar 2 a 3 veces al día y hasta 45 minutos por sesión con diagnóstico de carcinoma basocelular confirmado por biopsia. Este caso crea conciencia de que pequeñas dosis del uso de radiación UV y / o infrarroja pueden contribuir a un mayor riesgo de desarrollar carcinoma basocelular en la piel de la vulva protegida contra el sol. [55]

La sospecha clínica es fundamental, Rodríguez Cerdeira y otros autores sugieren que la exploración debe ser minuciosa. Es importante el uso del dermatoscopio o lupa. Las lesiones subclínicas requieren procedimientos especiales para que sean evidenciadas. La prueba citológica exfoliativa es de poca utilidad, por lo tanto, el estudio de la vulva debe efectuarse a través de vulvoscopia simple y dermatoscopia y ampliada por biopsia incisional o escisional de toda presunta lesión. [56]

El **sarcoma de Kaposi** (SK) es una neoplasia vascular, considerada la más común entre los pacientes infectados por el VIH, que se clasifica en 4 tipos diferentes: endémica (africana), iatrogénica (asociada con terapia inmunosupresora), asociada a sida y clásico.

La etiopatogenia no está del todo clara; se sabe que el desarrollo de SK está relacionado con la infección por VIH y con infecciones oportunistas que pueden conducir a la respuesta inflamatoria a tales enfermedades. Entre los agentes infecciosos que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad, se destaca el herpes virus 8 (HHV-8), que se encuentra en más del 90% de las lesiones de KS en individuos con sida. [58]

La localización vulvar es muy poco frecuente pero puede considerarse a la hora de hacer diagnóstico diferencial de las lesiones vulvares, especialmente en pacientes con VIH. Se puede presentar como lesiones papulares y/o nódulos,

que pueden progresar a placas. Es un tumor muy vascularizado, de bordes mal delimitados y márgenes infiltrantes. [59]

La **enfermedad de Paget vulvar** (EPV) es una neoplasia epitelial maligna que representa menos del 1% de todas las neoplasias vulvares y se asocia con otras enfermedades malignas en un 11 - 54% de los casos (mama, vagina, cérvix, útero, ovario, vejiga e hígado). Compromete generalmente a pacientes mayores de 50 años. [60]

Inicialmente, Marchitelli y Bae describen las lesiones como máculas color rojas o rosas intensas y luego pueden volverse de un color más oscuro. Los bordes suelen ser irregulares y sobreelevados con una fuerte demarcación. Suelen acompañarse de síntomas inespecíficos como prurito, ardor y dolor. [61,62]

El **melanoma** es un tumor maligno que afecta a las células melanocíticas. A pesar de que la mayoría de los melanomas se origina en la piel, también podrían crecer en las superficies mucosas o en otros lugares en los cuales las células de la cresta neural han migrado. [63]

El **melanoma maligno vulvar** (MMV) es una patología que debe tenerse siempre en cuenta al observar una lesión pigmentada en la vulva. Se desarrollan de novo (sobre piel sana), o sobre lesiones precursoras (nevus, liquen, cicatriz etc.). La localización más frecuente es en clítoris y labios mayores. Representa el 5% de todas las neoplasias vulvares y se caracteriza por una baja supervivencia, altas tasas de recurrencia y metástasis a distancia, incluso en las primeras etapas. [64]

La tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 58% para el melanoma maligno vulvar, mientras que la tasa de supervivencia a 5 años para el melanoma cutáneo de otras áreas puede llegar al 81%. [65]

Además de las altas tasas de mortalidad, existe una considerable disminución de la calidad de vida debido a síntomas molestos, sangrado, mal olor, disminución de la funcionalidad sexual. La mayoría de las mujeres con MMV son posmenopáusicas y el diagnóstico generalmente se retrasa debido a la ubicación de la enfermedad y por falta de síntomas tempranos. La edad media al diagnóstico es 63 años. [66]

En el pasado, el MMV se agrupaba con otros cánceres vulvares y se clasificaba según la Federación Internacional del Sistema Ginecológico y Obstétrico, que

no refleja el pronóstico para MMV. Actualmente se encuentra dentro de la clasificación de los melanomas cutáneos y de mucosa. [64]

La etiología no parece ser similar a la del melanoma en otras áreas cutáneas, ya que el factor de riesgo más importante es la exposición a la luz UV y la exposición del área vulvar es mínima o nula. Por lo tanto, aunque MMV puede ubicarse anatómicamente en superficie mucosa o cutánea, la opinión de Florine y muchos otros autores es clasificar al MMV como un subtipo distinto del melanoma. Después de diversos estudios se ha sugerido que el melanoma maligno vulvar representa una subclase única, ya que las características moleculares de estas lesiones demuestran que los melanomas del tracto genital femenino difieren en términos de características mutacionales de los melanomas cutáneos y mucosos. [64, 65, 66]

Existen distintas clases de mutaciones en los diferentes tipos de melanoma. Los melanomas cutáneos presentan frecuentemente mutaciones oncogénicas en BRAF, mientras que esta mutación se encuentra raramente en el melanoma mucoso; en este se ha encontrado una mayor proporción de mutaciones y/o incremento en el número de copias de KIT (receptor tirosincinasa). Se conoce relativamente poco sobre las alteraciones moleculares del MMV. Hou y colaboradores compararon los perfiles moleculares entre los subtipos de MMV y melanoma no ginecológico (MNG): se revisaron 2304 muestras con diagnóstico anatomopatológico de melanoma y se compararon 51 MMV con 2253 melanomas no ginecológicos (incluidos cutáneos y mucosos). El estudio reveló que los genes más comúnmente mutados en el melanoma maligno vulvar fueron KIT (9 de 34 tumores; 26.5%) y BRAF (9 de 33 tumores; 27%). De las 6 variantes distintas de BRAF identificadas en MMV, el 50% eran mutaciones del codón 600 de valina (V600), que se conocen como mutaciones activadoras que confieren una mayor sensibilidad a los inhibidores de BRAF. La tasa de mutación KIT fue alta en MMV. [65]

Rouzbhan realizó una revisión retrospectiva de todos los casos de melanoma vulvar y vaginal entre 2002 y 2013. Identificaron 33 melanomas vulvares y 11 vaginales con edades medias de 58 y 61 años, concluyendo que las mutaciones BRAF son poco frecuentes, mientras que las mutaciones C-KIT y NRAS se observan con mayor frecuencia en melanomas vulvares que en

melanomas de otros sitios. Esto es importante a la hora de decidir qué tratamiento inhibitor elegir. [67]

El MMV se puede subclasificar en 3 categorías:

- A. Melanoma de extensión superficial
- B. Melanoma nodular
- C. Melanoma lentiginoso [68]

La guía del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (octava edición del AJCC) recomienda el uso de pautas del melanoma cutáneo para la estadificación del melanoma maligno vulvar, es decir, los métodos de Breslow (grosor del tumor), Clark (histopatología de la piel), ulceración, implicación de ganglio linfático, metástasis a distancia. La tasa mitótica se incluía en la edición anterior pero se omitió en la versión actual. [69]

Najaran y Curry coinciden en incluir a la tasa mitótica. Lo sustentan con un estudio retrospectivo de 100 pacientes con MMV en donde observan que el grosor del tumor y la tasa mitótica predijeron la supervivencia del melanoma. A partir de esto proponen una nueva categoría T basada solo en el grosor del tumor y la tasa mitótica. [70]

Wohlmuth y colaboradores consideran que la tasa mitótica en el caso del MMV es un predictor importante y debe ser informado por separado, a pesar de no ser parte de la última guía del AJCC. [71]

La Asociación española de patología cervical y colposcopia recomienda como pruebas complementarias realizar ecografía inguinal +/- PAAF, marcadores tumorales S-100 y MIA, TC craneal y a valorar otras pruebas según sospecha de afectación como PET-TC, RM y cistoscopia.

Es importante tener en cuenta la mayor predisposición de las paciente que padecen liquen escleroatrófico (LE) a desarrollar MMV. Hieta y colaboradores, a través de un análisis entre 249 mujeres con diagnóstico confirmado por biopsia de LE, comprobaron que el riesgo de padecer melanoma vulvar es mucho mayor en estas pacientes que en la población general. Se ha demostrado que los nevos melanocíticos que aparecen sobre LE contienen abundante melanina, expresan difusamente HMB-45 y tienen un mayor índice de Ki-67. [72]

En el caso de mujeres embarazadas, los estudios prospectivos no han mostrado cambios significativos en MMV durante el embarazo, excepto en mujeres diagnosticadas con síndrome de nevo displásico. [73]

Driscoll y Grant-Kels sugirieron que un nevo melanocítico cambiante durante el embarazo no debe considerarse fisiológico. Se indica biopsia al igual que en las mujeres que no están embarazadas. [74]

El **Carcinoma de Células Escamosas (CCE)**, es el cáncer más frecuente que aparece en la vulva. Los factores de riesgo incluyen aumento de la edad, afecciones inflamatorias de la vulva e inmunodeficiencia. Su lesión precursora es la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciado (VINd) y en menor medida VINusual.

Afecta mayormente a mujeres en la sexta a octava década de la vida, solo el 20% de los casos se producen en mujeres menores de 50 años aunque existen reportes en mujeres más jóvenes. Gómez y colaboradores identificaron un caso de una paciente de 34 años sin antecedentes de jerarquía con diagnóstico de CCE vulvar confirmado por biopsia. [75,76]

La mayoría de los tumores son unilaterales pero según Marchitelli en su libro *Enfoque interdisciplinario de vulva*, existen casos de presentación bilateral.

La lesión puede presentarse como una placa blanquecina, rojiza o marrón parduzca. Pueden crecer endofíticas e infiltrarse en tejido circundante, o exofíticas y formar un tumor visible. Puede presentarse con síntomas acompañantes como prurito, dolor, irritación o ser asintomático. [77]

Debe realizarse biopsia para confirmar sospecha clínica.

Las imágenes por TC o PET-TC y MRI son útiles para delinear el alcance de la enfermedad. En casos con sospecha de invasión en la vejiga o el recto, se debe realizar una cistoscopia y / o proctoscopia. Debido a su asociación con la infección por VPH, se recomienda un examen pélvico con inspección de la vagina, citología cervical y colposcopia de la vulva, la vagina y el cuello uterino. [75,78]

Dermatoscopia

La dermatoscopia es un método complementario de la exploración clínica que ha demostrado mejorar el diagnóstico para lesiones pigmentadas. Una de las ventajas es que se trata de un método no invasivo, rápido e instantáneo y podemos ver la lesión completa, ayudándonos de este modo a elegir el lugar en donde tomar la biopsia.

Existen diferentes algoritmos diagnósticos para estudiar lesiones pigmentadas. Según Horacio Cabo en su libro *Dermatoscopia*, el más utilizado es el algoritmo en dos etapas. En la primera etapa, intentamos discernir si la lesión es de origen melanocítico o no; en la segunda, tratamos de diferenciarla en benigna, sospechosa o maligna. [78]

Las estructuras dermatoscópicas específicas de lesión melanocítica son red pigmentada, glóbulos, pigmentación azul homogénea, proyecciones radiales. Si no encontramos ninguna de ellas, buscamos estructuras características de queratosis seborreica, carcinoma basocelular o lesiones vasculares. [79]

Según Blum, no se recomienda el primer paso del algoritmo para lesiones en la mucosa, ya que la mayoría de las lesiones pigmentadas vulvares son no melanocíticas y podrían mal clasificarse llevando a errores diagnósticos y de tratamiento. [79]

Podemos usar el algoritmo para evaluar lesiones en piel pilosa de la región genital como monte de venus y labios mayores.

En la segunda etapa podemos emplear diferentes algoritmos para reconocer si se trata de una lesión benigna o maligna. El más utilizado es la Regla del ABCDE (Stolz), también podemos usar la regla de los 7 puntos (Argenziano), Análisis de patrones (Pehamberger), Método de los 11 puntos (Menzies) y Regla de los 3 puntos (Soyer). [78]

Vaccari y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 14 casos de diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma vulvar en estadios tempranos con un breslow menor a 0,5, centrándose en las principales características dermatoscópicas de los mismos. Observaron que el sitio más afectado fueron los labios menores. En etapa temprana exhibe

características dermatoscópicas que son más típicas de melanomas cutáneos con breslow mayor a 1mm con patrón reticular atípico, puntos irregulares de color negro-marrón, sin estructura, vasos atípicos, estructuras azul-blancas, áreas rojas, áreas grises y áreas de regresión. [80]

Blum informó los resultados de un estudio lanzado por la Internacional Dermoscopy Society, en donde reveló que la presencia de azul, gris o el color blanco fue la pista más fuerte para diferenciar lesiones malignas de lesiones benignas en la vulva, y la combinación de al menos uno de estos tres colores tuvo una alta precisión diagnóstica. [79]

Rogers y Pulitzer citan un estudio en el que 6 de los 8 melanomas (75%), tenían patrones multicomponentes, presentaban múltiples colores y velos azul-blancos. [81]

Biopsia

Muchas veces es necesario el estudio anatomopatológico ante la sospecha clínica de una lesión pigmentada en la vulva mediante la toma de biopsia.

Especialmente, deben realizarse en las lesiones clínicamente sospechosas de malignidad: asimetría, bordes irregulares, variación de color, cambio rápido de crecimiento y/o lesiones que no se resuelven después de tratamientos estándar.

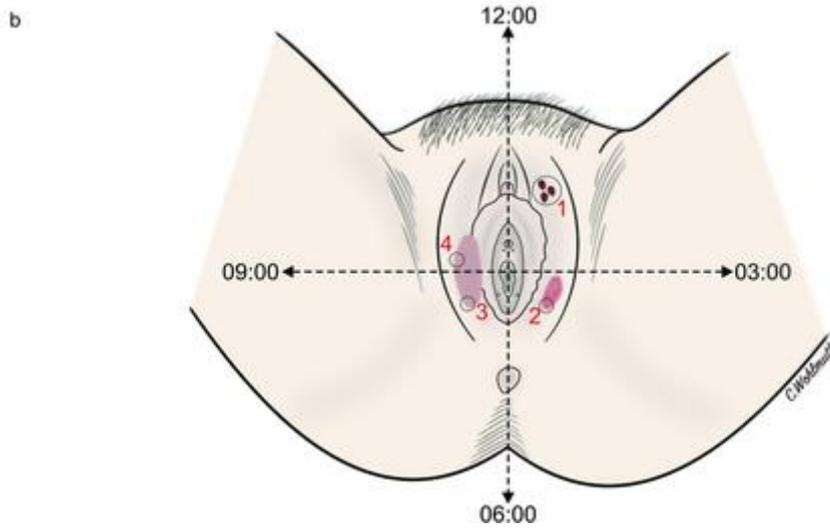
En la zona de la vulva la piel es muy laxa, fina y posee escaso tejido subcutáneo, por esto Ferrario recomienda estirar la piel adyacente a la lesión para que la tensión estabilice la zona, no se arrugue o rompa al realizar la biopsia. Cuando no existe sustento anatómico debajo de la piel como en labios menores y mayores, se debe tomar la piel adyacente con una maniobra de pinza digital: con ambos dedos de la mano se eleva la piel que se va a biopsiar, permitiendo fijar la lesión y separarla de los planos profundos. En los labios menores puede utilizarse la pinza de chalazión para estabilizar la piel o, si no se dispone de esta, puede colocarse debajo de la zona un bajalengua de madera. [82]

La Asociación Española de Patología Vulvar indica realizar la biopsia previa infiltración de anestesia local en forma de pequeño habón por debajo de la lesión. Para ello puede utilizarse la pinza sacabocados, el punch dermatológico de Keyes, el bisturí o las tijeras. La muestra debe incluir tejido subcutáneo. [50] Para el escaso sangrado que produce, Marchitelli y Ferrario están de acuerdo en que puede controlarse con solución de percloruro de hierro o de Monsel (subsulfato férrico), nitrato de plata, electrocoagulación y excepcionalmente mediante puntos de sutura. Cuando las lesiones son difusas o multifocales se recomienda tomar biopsias de diferentes localizaciones. [83,84]

Se recomienda realizar los cortes en forma vertical por las líneas de tensión y las ramas vasculares que se orientan en ese mismo sentido.

Es difícil colocar apósitos y vendaje en la vulva. Se debe colocar compresa, que puede ser sujeta con la ropa interior. Ferrario sugiere colocar antibiótico tópico diario antes de colocar la compresa. [83]

Los sitios de biopsia deben informarse utilizando la posición exacta, tomando como referencia las agujas del reloj con la distancia desde línea media y el introito vaginal, así como describiendo la ubicación anatómica [85].



Wohlmuth, C., Wohlmuth-Wieser, I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. JDDG, 2019;17(12), 1257-1276.

Anatomía patológica

En este apartado desarrollaremos las características anatomopatológicas para poder diferenciar las lesiones pigmentarias en vulva. Este paso es de fundamental importancia ya que confirma el diagnóstico clínico y define el tratamiento a seguir.

La melanositis vulvar histológicamente presenta aumento de la melanina en la capa basal con melanocitos normales o levemente aumentados, elongación de las crestas y presencia de melanofagos sin signos de atipia. [26, 27]

En caso de eritema fijo por drogas, se observa degeneración hidrópica de la capa basal, incontinencia del pigmento, acumulaciones de material eosinófilo (llamados cuerpos coloides de Civatte) y ampollas subepidérmicas en algunos casos. [30]

En la vulvitis de Zoon se observa un denso infiltrado en banda compuesto en su mayoría por células plasmáticas, atrofia epidérmica variable, proliferación vascular con extravasación de eritrocitos, depósitos de hemosiderina y ausencia de atipias celulares o mitosis. [36]

El Vin usual mostrará la proliferación atípica de células escamosas, sobre todo en la región basal y parabasal donde la atipia es marcada. El epitelio superficial generalmente contiene coilocitos atípicos. Se observa paraqueratosis, y/o hiperqueratosis, con núcleos hiper cromáticos aumentados de tamaño.

En el Vind se observan células escamosas bien diferenciadas con atipia limitada a la capa basal y leve distorsión de la maduración. En la superficie se encuentra hiperqueratosis o paraqueratosis. [49]

La enfermedad de Paget vulvar se caracteriza por células con un citoplasma pálido y un núcleo grande con nucleolo prominente, llamadas células de Paget, productoras de mucina, con pronunciada atipia, pleomorfismo y mitosis frecuente. Es importante excluir invasión, dado que esta no es infrecuente, involucrando estructuras anexas como folículos pilosos y conductos écrinos. La invasión se caracteriza por la presencia de células de Paget infiltrando más allá de la membrana basal. La inmunohistoquímica permite distinguir la enfermedad primaria de la secundaria, y descartar otros diagnósticos. [60]

Los nevos pueden exhibir características histopatológicas inusuales que imitan nevos displásicos y melanoma, tal como asimetría, patrones de anidación irregulares, diseminación pagetoide, atipia citológica y, raramente, actividad mitótica. Es importante que los dermatólogos y dermatopatólogos sean precisos al identificar estos nevos para evitar el sobretratamiento y/o las escisiones grandes e innecesarias, ya que en su gran mayoría se trata de lesiones benignas.

Histológicamente se caracteriza por ser compuesto, bien circunscrito y simétrico. Son lesiones nodulares con un llamativo aumento en la celularidad y en la pigmentación. A nivel de la unión dermoepidérmica hay atipia de los melanocitos aislados que va de leve a severa. Los nidos están irregularmente distribuidos en la unión dermoepidérmica y pueden fusionarse formando puentes, tomando aspecto fusiforme u oval con orientación paralela a la membrana basal. No se identifican mitosis en la dermis reticular ni formas atípicas y hay maduración citológica en profundidad. El infiltrado linfocítico puede ser leve o denso. Para hacer un diagnóstico diferencial con el melanoma hay que tener en cuenta parámetros arquitecturales y citológicos. En el nevus genital atípico, los parámetros a considerar son tamaño pequeño, ausencia de hombro epidérmico y de componente lentiginoso en la epidermis, poca migración pagetoide, componente simétrico en la unión dermoepidérmica y en la dermis. En cuanto a los criterios citológicos se debe tener en cuenta que en el nevus celular genital atípico las células névicas atípicas son siempre superficiales, hay maduración citológica hacia la profundidad, pocas mitosis y si están presentes siempre son superficiales y hay ausencia de necrosis [42].

Cuando se trata de una lesión maligna, se debe tener en cuenta: tipo de tumor, profundidad de la invasión (medida desde la unión epitelial-estromal de la papila dérmica adyacente hasta el punto más profundo de invasión por el tumor), grado tumoral, medición histológica de márgenes libres y declaración de si el tumor está completamente extirpado, presencia o ausencia de invasión del espacio perineural o vascular, entorno del epitelio escamoso adyacente (por ejemplo VINd), liquen escleroso y cambios asociados al HPV. [86]

Tratamiento

En las lesiones benignas el tratamiento es conservador siendo fundamental el control y el seguimiento. Para definir la periodicidad de dichos controles se tendrán en cuenta las características de la lesión, la edad de la paciente y los antecedentes personales y /o familiares.

En algunos casos, como ser en el angioqueratoma, la queratosis seborreica se puede considerar realizar electrocoagulación, laser CO2, criocirugía. Pueden tener recidiva. [31,34]

Si hay grandes molestias locales y la lesión no está erosionada, son útiles los corticoides tópicos de alta potencia, aplicando muy poca cantidad de una a dos veces por día, tal el caso de la vulvitis de Zoon, en que Botro y colaboradores han utilizado para su tratamiento propionato de clobetasol 0.05%, con muy buena respuesta y sin recurrencia; o en el eritema fijo por drogas. En este último, además, se debe evitar la ingesta de los agentes responsables evaluando la relación costo-beneficio. [36, 6]

Renaud-Vilmer y colabores, entre otros autores, recomiendan la resección del lentigo en mujeres jóvenes si el seguimiento no es posible, y sistemáticamente en mujeres mayores de 40 años. [5]

Para el tratamiento del condiloma existen múltiples opciones, que van desde la abstención terapéutica a la combinación de varias modalidades. No hay evidencia científica que demuestre que un tratamiento es claramente superior a otro. Por tanto, el tratamiento debe ser siempre individualizado teniendo en cuenta la historia natural del proceso, edad, localización y cantidad de lesiones, los posibles efectos adversos, la tasa de curación y las posibilidades de recidiva. Las distintas terapéuticas aplicadas para los condilomas hiperpigmentados son:

Podofilina: impide la proliferación celular al inhibir la mitosis y la síntesis de ADN. Se aplica dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de un periodo de descanso de cuatro días en áreas menores a 10cm². No usar en embarazadas ni en mucosas.

Ácido tricloroacético 70%-90%: destruye los condilomas por coagulación química de las proteínas y daño directo del ADN viral. Se aplica 1 vez por

semana o cada 15 días en consultorio médico. No se aconseja en condilomas voluminosos. Se puede utilizar en mucosas y en embarazadas.

Imiquimod 5%: Fármaco inmunomodulador que incrementa la respuesta inmune local mediada por interferón y otras citoquinas. Aplicar tres veces por semana no consecutivos durante un máximo de 16 semanas.

Cirugía escisional: No se considera el tratamiento de elección en condilomas del área anogenital. Su uso estaría justificado cuando fallo de los tratamientos previos, condilomas de gran volumen que requieren tratamientos combinados, ante la sospecha de neoplasia intraepitelial o invasora que haga necesario el estudio histológico de las lesiones.

También pueden usarse tratamientos destructivos como la crioterapia, laser CO2, electrocoagulador. [32, 33]

Para las lesiones premalignas y malignas el tratamiento se lleva a cabo de manera interdisciplinaria y por lo general la cirugía es de primera elección, a excepción del vin usual donde existe la posibilidad de tratamiento local y en el sarcoma de Kaposi que se realiza en conjunto con infectología, usando tratamiento antirretroviral adecuado para VIH, esteroides sistémicos (prednisona 0,5-1 mg/kilo/día) y lidocaína tópica para aliviar dolor. [59, 60].

No existe un tratamiento ideal para las pacientes con VIN, aunque sí existen recomendaciones específicas que orientan la conducta terapéutica. Los principales objetivos que debe perseguir el tratamiento son: prevenir la progresión a carcinoma invasor, curar o paliar los síntomas, evitar las recidivas, preservar la anatomía y la funcionalidad vulvar. **Toda lesión de VIN usual debe considerarse premaligna y en consecuencia ser tratada siempre.** La excepción a esta regla es la paciente embarazada, ya que estas lesiones suelen remitir en el lapso que va desde el parto hasta 1 año después; si persiste más de un año deben ser tratadas. La alta incidencia en mujeres jóvenes y su baja progresión a carcinoma ha llevado a realizar tratamientos lo más conservadores posibles.

Las terapias tópicas están indicadas en el tratamiento de VIN usual, en caso de lesiones unifocales o multifocales aisladas de forma única, o en combinación con terapias escisionales o destructivas una vez descartada la invasión oculta. Estos tratamientos hasta la fecha no están aprobados por la

FDA (Food and Drug Administration) pero existen suficientes estudios controlados que demuestran su eficacia por lo que la ISSVD (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) avala su uso. Estas terapias son:

Imiquimod 5%: considerando la edad de aparición, ante ausencia de sospecha de enfermedad de mayor jerarquía este es el tratamiento inicial. Se aplica poca cantidad sobre la lesión por la noche 3 veces por semana dejándola actuar al menos 8 horas, lavando muy bien por la mañana hasta la desaparición de la lesión, no pudiéndose extender más allá de 16 semanas. Se controla para evaluar eficacia, tolerancia y posibles efectos adversos (irritación, prurito, ardor, erosiones). Suele remitir luego de 1 semana de suspender tratamiento y se puede retomar después.

5-Flúorouracilo (5-FU): Produce una descamación química de la VIN. La posología más utilizada consiste en la aplicación de una capa fina de 5-FU al 5% sobre la lesión (evitando el resto de la vulva) 1-2 veces al día durante 6-10 semanas. Las pacientes comienzan a tener respuesta inflamatoria en 2 semanas. Se recomienda realizar controles cada 4-6 semanas durante el tratamiento. Pueden ocurrir diferentes respuestas locales de los tejidos como eritema, edema, descamación de la piel y dolor significativo. En caso de efectos locales importantes, se puede reducir su aplicación a una vez por semana. Después de la finalización del tratamiento, la curación del tejido se completa en 4-6 semanas.

Terapia Fotodinámica: utiliza 5-aminolevulinico (ALA), que en combinación con la luz genera muerte celular. Se utiliza en lesiones focales. Las tasas de erradicación se reportan en un 40-60 %, pero faltan estudios que demuestren eficacia y seguridad. [49,50]

Se proponen controles cada 6 meses por 2 años y a partir de ahí anuales de por vida.

En los casos de vin diferenciado el tratamiento siempre es quirúrgico, pudiéndose realizar la resección con bisturí, escisión electroquirúrgica en asa (LEEP), o láser CO₂, dejando margen lateral de 5mm y llegando hasta tejido celular subcutáneo.

Se debe realizar un seguimiento cada 6 meses inicialmente y luego de forma anual según la opinión del comité del American Congress of Obstetricians and Gynecologists [ACOG]. [49,50]

Para tratar el carcinoma basocelular la elección, según lo definido por los Criterios de Uso Apropiado de Mohs, es la cirugía micrográfica de Mohs y el seguimiento postoperatorio. Otra opción es realizar una escisión local amplia con márgenes libres. En pacientes que desarrollan tumores más grandes y diseminación linfática, se debe realizar una linfadenectomía. Cuando la cirugía está contraindicada, se pueden usar otros tratamientos, como legrado, electrocoagulación, crioterapia, radiación, láser de CO₂, terapia fotodinámica o aplicación tópica de imiquimod [51, 53].

En la enfermedad de Paget el tratamiento puede ser ablativo o escisional, dependiendo de la extensión y terreno del paciente. La escisión es lo más frecuente, pero determina importante morbilidad y mutilación, con posible pérdida de función. Una alternativa es la técnica microquirúrgica de Mohs. Un metaanálisis realizado por Bae y colaboradores en 2013 con 90 casos de Enfermedad de Paget extramamaria, de los cuales 21 eran casos de Paget vulvar, mostró una tasa de recurrencia baja con esta técnica (12.2%) [62].

Solari y Fleitas sostienen que en los casos en que se trate de enfermedad no invasora, el tratamiento médico con Imiquimod 3 veces por semana durante 3 meses es una buena opción. [63]

Actualmente en el MMV la escisión completa sigue siendo la mejor opción. Wohlmuth y colaboradores recomiendan para melanoma in situ la escisión con margen de 0.5–1.0 cm, 1 cm para Breslow menor o igual a 1mm, 1-2 cm para Breslow de 1.01–2 mm y 2-3 cm para un grosor de Breslow igual o mayor de 2.01 mm. En aquellos de menos de 1 mm se debe considerar si existen factores de riesgo adicionales, como ser: tasa mitótica alta, ulceración o edad menor de 40 años. [71]

Datos retrospectivos indican que no hay beneficio para los enfoques quirúrgicos más radicales en comparación con los procedimientos locales con los márgenes quirúrgicos mencionados anteriormente. De hecho, la supervivencia específica de la enfermedad fue peor, pero esto es probablemente atribuible al hecho de que se realizaron procedimientos más radicales en casos con enfermedad avanzada. [84,85]

El tratamiento médico del melanoma ha cambiado drásticamente con el uso de los inhibidores CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK. [87]

Se ha demostrado mejor supervivencia en pacientes tratadas con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab como tratamiento adyuvante. [76]

Dangelo y colaboradores realizaron un análisis de seis ensayos clínicos, en donde de 121 pacientes con melanoma de mucosa avanzado metastásico 86 pacientes recibieron monoterapia con nivolumab y 35 pacientes combinaron nivolumab e ipilimumab. El estudio demostró una mejor supervivencia libre de progresión y perfiles de seguridad. [88]

Hamid y colaboradores obtuvieron datos similares a Dangelo en un análisis de 84 pacientes con diagnóstico de melanoma en mucosas en donde estaba incluida la vulva, mostraron que el pembrolizumab proporcionaba una actividad antitumoral duradera con un beneficio clínicamente relevante en una mediana de tiempo de respuesta de 2,8 meses.[89]

Debido al número relativamente alto de mutaciones KIT en melanoma vulvovaginal, los inhibidores de la tirosina quinasa pueden ser una opción de tratamiento. En dos ensayos de fase II, imatinib tuvo una alta tasa de respuesta en pacientes con melanoma de la mucosa que albergaba una mutación KIT. [90]

Wong y Wohlmuth coinciden en que todas las mujeres con MMV mayor a 1 mm de profundidad de invasión deben someterse a biopsia de ganglio centinela. [85,75]

De acuerdo con Faries y Wohlmuth, la disección inmediata de los ganglios linfáticos no aumenta la supervivencia específica entre pacientes con melanoma y metástasis de ganglio centinela, por lo tanto creen que la disección completa de los ganglios linfáticos inguinofemorales puede ser omitido. [91,75]

En CCE, los tumores diagnosticados temprano pueden tratarse con resección de la lesión con al menos 1 cm de margen, con tasas de supervivencia a los cinco y diez años alrededor del 100% y 94,7%, respectivamente. Los tumores de 2 cm con invasión de al menos 1 mm pueden requerir vulvectomía parcial o total, con disección de ganglios linfáticos ipsilaterales o bilaterales. Dado que la diseminación linfática es el factor pronóstico más importante, el estudio

histopatológico de los ganglios linfáticos regionales es esencial en casos de tumores invasivos. [92]

La evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos debe realizarse para lesiones con una profundidad de invasión > 1 mm. [93]

Si el tumor es unifocal, tiene un diámetro de menos de 4 cm y los ganglios linfáticos son clínicamente negativos, la Guía Nacional de la Sociedad Alemana de Ginecología y Obstetricia recomienda la biopsia de ganglio centinela. [94]

Para la enfermedad localmente avanzada, Wohlmuth y Koh coinciden en recomendar la radioquimioterapia primaria después del tratamiento quirúrgico. [75,88]

El cemiplimab, bloqueador de PD-1, ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el CCE cutáneo metastásico, sin embargo, faltan datos sobre el CCE vulvar. [95]

Shield reportó que se obtuvieron excelentes resultados con 2 ciclos de pembrolizumab en paciente con diagnóstico CCE y cree que se justifica la realización de estudios futuros para evaluar el papel de los inhibidores PD - 1 / PD - L1 en el CCE vulvar. [96]

Conclusión

A partir de dos pacientes que llegaron en simultáneo a nuestro hospital por lesión pigmentada en vulva de varios meses de evolución sin ser examinadas en ninguna consulta dermatológica anterior surge la inquietud de investigar más este tipo de lesiones y destacar la importancia de un examen físico adecuado de las áreas genitales planteándose diagnósticos diferenciales en sitio de zonas especiales, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

Los términos de hipermelanosis y de hiperpigmentación suelen utilizarse como sinónimos, lo cual no es correcto. La hipermelanosis es una causa frecuente de hiperpigmentación, este término implica un aumento del contenido de melanina o una distribución anormal en la piel. La hiperpigmentación es un término que designa un incremento general de la coloración de un tejido.

A pesar de que la gran mayoría de estas lesiones son benignas, como ser: queratosis, lentigo, hiperpigmentación fisiológica, vulvitis de Zoom -entre otras-, deben diferenciarse de las malignas como el carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular pigmentado y el melanoma maligno, ante los cuales es importante un diagnóstico temprano.

Para lograr el diagnóstico diferencial de estas debemos tener en cuenta antecedentes personales y familiares, edad, forma de presentación y recordar que las lesiones pigmentadas en la piel y mucosas de los genitales en su mayoría son menos típicas morfológicamente que en la piel extragenital.

Frente a lesiones que aparecen de novo, rápido crecimiento, bordes mal definidos, síntomas acompañantes como sangrado, prurito intenso, dolor, y sobre todo en mujeres mayores de 45 años, debe realizarse biopsia.

En el caso del MMV, es indispensable tener en cuenta que los factores de riesgo son distintos al melanoma cutáneo, ya que no tiene este relación con la exposición a la luz ultravioleta sino que surge a través de diferentes alteraciones genéticas moleculares. Por lo expuesto, coincido con la opinión de Florine y muchos otros autores en clasificar al melanoma vulvar como una entidad distinta del melanoma de la mucosa.

La dermatoscopia es una herramienta de gran ayuda a la hora del diagnóstico y podemos utilizar el algoritmo en dos etapas. En la primera etapa intentamos discernir si la lesión es de origen melanocítico o no y luego la diferenciamos en benignas, sospechosas o malignas. Las estructuras dermatoscópicas específicas de lesión melanocítica son red pigmentada, glóbulos, pigmentación azul homogénea y proyecciones radiales. Al encontrar algunas de estas estructuras definimos a la lesión como melanocítica y, si no encontramos ninguna, buscamos estructuras características de queratosis seborreica, carcinoma basocelular o lesiones vasculares. En la segunda etapa podemos emplear diferentes algoritmos para reconocer si se trata de una lesión benigna o maligna. El más utilizado es la Regla del ABCDE (Asimetría, Bordes, Color, Diámetro, Evolución). La Internacional Dermoscopy Society reveló que la presencia de azul, gris o el color blanco fue la pista más fuerte para diferenciar lesiones malignas de lesiones benignas en la vulva, y la combinación de al menos uno de estos tres colores a lo largo zonas sin estructura tuvo una alta precisión diagnóstica.

Se debe realizar biopsia en las lesiones de sospecha clínica de malignidad que presenten asimetría, bordes irregulares, variación de color, cambio rápido de crecimiento, lesiones que no resuelven después de tratamientos estándar.

Es importante el seguimiento y control de las lesiones pigmentarias benignas. En el caso de la mayoría de las lesiones pigmentaria malignas el tratamiento de elección es la cirugía. Coincidimos con la mayoría de los autores en que siempre que sea posible se debe lograr la preservación de la piel, pero esto debe equilibrarse con el riesgo de lesiones invasoras, que ponen en riesgo la vida de la persona. En el constante avance de la medicina se encuentran en estudio la posibilidad de la aprobación para tratamiento con inhibidores PD - 1 / PD - L1 para carcinomas vulvares como ya lo está aprobado para otros carcinomas.

Bibliografía

1. Goldsmith, L., Katz, S. Enfermedades y trastornos de los genitales femeninos (Cap 78) en Fitzpatrick, Dermatología en medicina general (8va edición), España: Ed. Medica Panamericana , 2014, tomo I, 878-892.
2. Lipsker, D., Lenormand, C. Hiperpigmentaciones. EMC - Dermatología, 2017, 51 (3), 1–14.
3. Bastonini, E., Kovacs, D., Picardo, M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. Ann Dermatol. 2016; 28(3): 279–89.
4. Perez, D., Forero, O. Máculas hiperpigmentadas en la piel y las mucosas, Dermatología Argentina, 2017, Vol. 23 , 2: 104-106.
5. Renaud-Vilmer, L., Dehen, C., de Belilovsky, B. Patología vulvar, EMC – Dermatología, 2015, 49 (3):1761-2896.
6. Nellar M. F., Curmona M. C., Garay I. S. Lesiones pigmentadas de la vulva. Arch. Argent. Dermatol. 2013; 63:137-142.
7. Santana C. Trabajo de Fin de Grado Universidad de Valladolid Grado en Medicina Curso 2016-2017 Patología no infecciosa de la vulva.
8. Barchino Ortiz, L., Ochaita, P. L., Domínguez M.C., et al. Afectación vulvar como signo de enfermedad sistémica. Piel (BARC). 2015; 30: 650-658.
9. Muñoz, E. V. F. y col. Eritema pigmentado fijo genital; Rev. Cent. Dermatol. Pascua, 2011, Vol. 20, 91-98.
10. Aguilar Naville, S, Di Martino Ortiz, B; Enfermedad de Bowen de localización inusual; An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) 2019, 52, 2: 53-58.
11. Theillac, C. , Cinotti, E.; Malveyh, J. Evaluation of large clinic all y atypical vulvar pigmentation with RCM: atypical melanosis or early melanoma? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(1): 84 -92.
12. Dobrosavljevic, D., Brasanac, D. Ringlike pattern as a dermatoscopy sign for vulvar melanosis does not preclude asynchronous existence of vulvar melanoma. JEADV, 2019, 33 310-347.

13. Cengiz F. P., Wellenhof R. H. Dermoscopic and Clinical Features of Pigmented Skin Lesions of the Genital Area. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(2): 178–83.
14. Cifuentes-Tang, L; Jairo, V. La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea, *Dermatol Rev Mex*, 2019, 63(5): 534-538.
15. Montaudié, H., Bertolotto, C., Ballotti, R.; Passeron, T. Fisiología del sistema pigmentario. *Melanogénesis*. EMC - Dermatología, 2014, 48 (1) 1–11.
16. Hong, Y., Song B, Chen HD, Gao XH. Melanocytes and skin immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc*; 2015, 17(1):37- 9.
17. Lu, Y., Zhu, W.Y., Tan, C., Yu, G.H.; Gu, J.X. Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002, 15(6): 454-60.
18. Maranduca, M. A., Branisteanu, D., Serban, D. N., Branisteanu. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Onco let*, 2019, 17(5)4183-4187.
19. Ahn J.H., Park T.J., Jin S.H., Kang H.Y. Human melanocytes express functional Toll-like receptor 4. *Exp Dermatol*. 2008; 17(5):412-417.
20. Pillaiyar, T., Manickam, M., Jung, S. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cel Sig*, 2017, 40 (2) 99-115.
21. Carranza Romero, C.; López-Bran, E. Alteraciones de la pigmentación. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditada*. 2018 12(48), 2854–2863.
22. Aris, M. Origen del melanocito normal y maligno *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 2009, 43(3), 333-337.
23. Goldsmith, L., Katz, S., *Biología de los melanocitos*, cap 72, Fitzpatrick, *dermatología en medicina general* (8va edición), España, Ed. Medica Panamericana, 2014, tomo I, 765-780.
24. Salvio, G. Lesões pigmentadas da vulva; *Boletim informativo do GBM*, 2014, 67:1-4.

25. Romero, C. C., López-Bran, E. Alteraciones de la pigmentación. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2018 12 (48) 2854-2863.
26. Parra, V. Lesiones pigmentadas benignas, cap 12. *Enfermedades de la vulva*, Argentina, 1Ed.2018, 1, 173-177.
27. Geneser, F. Órganos de la reproducción, cap.22. *Histología 3ª ed.* España. Ed Medica Panamericana, 2001, 635-637.
28. Haugh, A.M., Merkel E.A., Zhang B; Bublely JA. A clinical, histologic, and follow-up study of genital melanosis in men and women. *JAAD*, 2017. 76 (5) 836-840.
29. Tello Flores, M.C., Kochubei Hurtado, A; Síndrome de Laugier-Hunziker, *Med Cutan Iber Lat Am* 2015; 43 (3): 233-235.
30. Muñoz E.V.F. y col. Eritema pigmentado fijo genital; *Rev Cent Dermatol Pascua*, 2011, 20(3), 91-99.
31. Ruiz-Villaverde, R., Martínez-Lopez, A, Durá, E Queratosis seborreica vulvar: imitadora de melanoma. *Piel*, 2017, 32(8), 526–528.
32. AEPCG-Guía: Condilomas acuminados. Publicaciones AEPCG, noviembre 2015.
33. Montull, L., Casanova, J.M. Infecciones víricas. Molluscum contagiosum, herpes simple genital, papilomavirus humanos (verrugas anogenitales) y hepatitis B y C, *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 2020,27 (3), 20-30.
34. Venkatesan, A. Pigmented Lesions of the Vulva, *Dermatologic Clinics*.2010, 28(4)795-805.
35. Martínez, M.J y col. Enfermedad de Anderson Fabry: reporte de un caso. *Arch Argent Dermatol*; 2015, 65(6) 211-214.
36. Botros, S.M., Dieterich, M., Sand, P.K., Goldberg RP. Successful treatment of Zoon's vulvitis with high potency topical steroid. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006; 17 (2): 178-179.
37. Parra V. *Dermatología: guías de actualización clínica*. Cap. 87. *Patología de la vulva*. Río de Janeiro, AC ; 2015, 657-666.

38. Ahn, C. S., Guerra, A., Sangüeza, O. P. Melanocytic Nevi of Special Sites. *Am J. Dermatol.* , 2016, 38(12), 867–881.
39. Chan M.P., Zimarowski M.J. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol.* 2015; 42 (8): 510-518.
40. Carlson J.A., Mu X.C., Slominski A., Melanocytic proliferations associated with lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2012; 138: 77–87.
41. Monteagudo Barreto, M., Monteagudo de la Guardia, L.A. y col. Nevus melanocítico vulvar en una niña. Presentación de una paciente. *Acta Méd del Centro.* 2013,7(4).
42. Goyal, M., Kriplani, A., Mahey, R., Giant congenital melanocytic nevus presenting as a huge vulvar mass: A rare case. *J ob y gynec,* 2017, 56(1), 109.
43. Harvey, N. T., Wood, B. A. A practical approach to the diagnosis of melanocytic lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine,* 2019,143(7), 789-810.
44. Del Castillo-Cabrera, S. y col. Complejo de Carney: reporte de un caso. *Dermatol Peru* 2016; 26 (1) 21-22.
45. Fontana, M. S.; Vallejos, J. Hiperpigmentación cutánea y mucosa por enfermedad de Addison autoinmune. *Dermatol Arg,* 2018,24(3), 156-158.
46. Alemparte Pardavila E, Martínez Melgar J.L., Piñeiro Sande N, Castellano Canda P, Enfermedad de Addison: el reto de un diagnóstico precoz. *An Med Interna* 2015; 22, 332-334.
47. Bodelon, C.; Madeline, M. y col. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in United States? *Cancer Causes y Control* 2009; 20 (9):1779-82.
48. Nazac, A. y Louis-Sylvestre, C. Neoplasias intraepiteliales de la vulva. *EMC - Ginecología-Obstetricia,* 2016, 52 (3), 1–5.
49. Cararach Tur, M, Ordi Maja, J y col. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Guía AEPCC,* 2015, 1-39.
50. Vieira, G. y col. Carcinoma basocelular de la vulva: una presentación rara de una enfermedad común. *Ginecol. obste Mex.* . 2018, 86 (1) .267-271.

51. Estrada, V.M., Vidrio, R.M.G., Ramos Garibay, A.R., Luna AE. Carcinoma basocelular ulcerado de vulva: presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pas* 2018; 12 (3): 123-6.
52. Montesdeoca G.E., Grandal T.G., Hervas I.M., García E.R., Carcinoma basocelular de vulva. *Prog Obstet Ginecol* 2014, 57(4) ,169-171.
53. Ramos J., Villa J., Ruiz A., Armstrong R., Matta J. UV dose determines key characteristics of melanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(12): 2006–2011.
54. McEnery-Stonelake, M. E., Clark, M. A.; Vidimos, A. T. Vulvar basal cell carcinoma arising in the setting of repeated perlamp exposure. *JAAD case reports*, 2020,6(2), 103–105.
55. Sayre R.M., Dowdy J.C., Poh-Fitzpatrick M. Dermatological risk of indoor ultraviolet exposure from contemporary lighting sources. *Photochem Photobiol.* 2004; 80(1):47–51.
56. Rodriguez Cadeira, M.C., Gonzalez Guerra, E. y Col; Cancer de vulva. *Dermatol*, 2008 4:5-13.
57. Errichett, E. y Col. Primary Classic Kaposi's Sarcoma Confined to the Vulva in an HIV-Negative Patient. *Ann Dermatol*, 2015,27(3) 336-337.
58. Barroso dos Reis, H.L., de Carvalho Ferreira, D., Tosato Boldrini. Genital Kaposi sarcoma in a HIV and syphilis co-infected patient: case presentation. *BMC Infect Dis* 2019,19 (1) 1-3.
59. Dos Reis, H, Barroso, L. y Col. Genital Kaposi sarcoma in a HIV and syphilis co-infected patient: case presentation. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1) 1-3.
60. Solari, M., Fleitas, F., Caserta, B., & Scasso, S. Enfermedad de Paget vulvar: a propósito de un caso. *Archivos de Ginecología y Obstetricia*, 2019,57(2), 83-96.
61. Marchitelli, C. Anatomía descriptiva y funcional de la vulva , Enfermedades de la vulva , Argentina, Ed. Journal, 2018, cap 14,215-228.
62. Bae, J. M., Choi, Y. Y., Kim, H. y col. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J am Acad Dermatol.* 2013, 68 (4), 632-637.

63. Șandru, F, Dumitrașcu, M. C., Teodorescu, C., Miulescu, R. G., Petca, Y Col. Vulvar Melanoma therapeutic considerations. *J Rom of Clin Res*, 2020, 3(1) 8-13.
64. Florine L. Boer, Mieke L.G. ten Eikelder, Ellen H. y col. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature, *Cancer Treatment Reviews*, 2019, 73, 91-103
65. Hou, J.Y., Baptiste, C., Hombalegowda, RB y Col. Melanoma vulvar y vaginal: una subclase única de melanoma mucoso basada en un análisis molecular exhaustivo de 51 casos en comparación con 2253 casos de melanoma no ginecológico. *ACS journals*, 2017, 123, 1333-1344.
66. Saglam O, Messina J, Naqvi SMH, Teer JK, Lee J, Zhang Y, Melanoma del tracto genitourinario femenino: análisis de mutaciones con correlación clinicopatológica; Una experiencia de una sola institución. *Melanoma Res*. 2018; 28: 586–91.
67. Rouzbahman, MD; Kamel-Reid, S. Melanoma maligno de vulva y vagina, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2015, 19(4) ,350-353
68. Silva Merino, G., Astorga Navarro, M. y Col. Melanoma vulvar en una paciente de la tercera edad. *MEDISAN*. 2019, 23(3), 509-516
69. Gershenwald J. E., Hess K. R. y Col. Melanoma of the skin. In: *AJCC cancer staging manual*, 8th ed. American Joint Committee on Cancer; 2017. p. 563–88
70. Nagarajan, P., Curry, J. L. y Col. Tumor Thickness and Mitotic Rate Robustly Predict Melanoma-Specific Survival in Patients with Primary Vulvar Melanoma: A Retrospective Review of 100 Cases. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2017, 23(8), 2093–2104.
71. Wohlmuth, C., Wohlmuth-Wieser, y col. Malignant Melanoma of the Vulva and Vagina: A US Population-Based Study of 1863 Patients. *Am J Dermatology*, 2019, 1-11.
72. Hieta, N., Kurki, S. y Col. Association of Vulvar Melanoma with Lichen Sclerosus. *Act Dermato-Vener*, 2019 99(3) 339-340.

73. Yang, X., Wang, Y., Zhang, W.; Huang y Col. Melanoma vulvar primario en una mujer embarazada de 27 años: informe de un caso y revisión de la literatura, *Rev Int Dermatología y Venereología*. 2019, 2 (1) 47-50.
74. Driscoll, M. S., Grant-Kels, J. M. Nevi y melanoma en la mujer embarazada. *Clin Dermatol* 2009; 27 (1) 116–121.
75. Wohlmuth, C., Wohlmuth-Wieser, I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *JDDG*, 2019, 17 (12), 1257-1276.
76. Gómez-Alarcón, A., Gómez-García M.T. y col. Vulvar squamous cell carcinoma in young women with HPV negative. *Ginecol Obstet Mex*. 2016; 84(3)172-179.
77. Preti, M. Cáncer de vulva, cap 15. Enfermedades de la vulva, un enfoque interdisciplinario. 1° ed., Argentina, edit Journales. 2018, 229-243.
78. Cabo, H. Localizaciones especiales cap 11. Dermatoscopia, 2° ed, Argentina, ediciones Journal, 2016, 291-301.
79. Blum, A., Simionescu, O., Argenziano, G., Dermoscopy of Pigmented Lesions of the Mucosa and the Mucocutaneous Junction: Results of a Multicenter Study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011; 147(10):1181–1187.
80. Vaccari, S., Barisani, A., Salvini, C. y col. Thin vulvar melanoma: a challenging diagnosis. Dermoscopic features of a case series. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2020, 45(2), 187-193.
81. Rogers, T., Pulitzer, M., Marino, M y col. Early diagnosis of genital mucosal melanoma: how good are our dermoscopic criteria? *Dermatology Practical and Conceptual*, 2016, 6 (4) ,43-46.
82. De carli, E, Jaled, M. Regiones especiales cap 11, Dermatología quirúrgica y estética. 1° ed, Argentina, Journal, 2014, 75-88.
83. Lopez de Secco, G, Marchitelli, C. Metodología diagnóstica cap 2, Enfermedades de la vulva, 1° ed, Journal, 2018, 7-11.
84. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR et al. Vulvar Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15, 92–120
85. Alcantar, J. M., Chuang, F. y col. Management of Vaginal Mucosal Melanoma. *Proceedings of UCLA Health*, 2020, 24.

86. Rogers, L., Cuello, M. A. Cáncer of the vulva. *International J of Gynecol and Obst*, 2018, 14 (3), 4-13.
87. Qurrat, U., Bharati, R. A. Rare Case Report: Malignant Vulvar Melanoma. *In J Gyn Onc*, 2020, 18 (1) 1-4.
88. D'Angelo, S. P., Larkin, J. y col. Eficacia y seguridad de nivolumab solo o en combinación con ipilimumab en pacientes con melanoma de la mucosa: un análisis agrupado. *J Clin Oncol* 2017; 35: 226–35.
89. Hamid, O., Robert, C. y col. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *British J of cancer*, 2018, 119(6), 670–674.
90. Wong, S. L., Faries, M. B. y col. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018; 36:399–413.
91. Faries, M. B., Thompson J. F. y Col. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376:2211–2.
92. Michels, I., Tonello, C. y Soares, C. Squamous cell carcinoma of the vulva diagnosed by a dermatologist. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2019 94 (6) 771-772.
93. Bogani, G., Cromi, A., Serati, M. y Colaboradores. Predictors and patterns of local, regional, and distant failure in squamous cell carcinoma of the vulva. *Am J of clinical oncol*, 2017, 40 (3) 235-240.
94. Schnürch, H. G., Ackermann, S., Alt-Radtke, C. D., Angleitner, L., Barinoff, J., Beckmann, M. W. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. *Guide DGGG*, 2019, 79 (10), 1060-1078.
95. Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341–51.
96. Shields L. B. E., Gordinier M. E. Pembrolizumab in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Case Report and Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest* 2019; 84, 94, 8.