

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i6.9328>

Melanoma nodular con metástasis cerebrales

Nodular melanoma with brain metastasis.

Dayana Arellano Navarrete,¹ María Fernanda Corona Rosas²

ANTECEDENTES

Entre los tres tipos de cáncer de piel ocasionados por fotoexposición solar crónica (epitelioma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma maligno) se sabe que el basocelular es el más frecuente; no obstante, el melanoma tiene peor pronóstico.

El melanoma es una neoplasia originada de melanocitos atípicos, con afección predominante en la piel, aunque también puede invadir las mucosas; es la causa del 75% de muertes por cáncer de piel¹ ya que tiene alta resistencia a la quimioterapia y radioterapia. Existen cuatro tipos principales: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral. El subtipo más comúnmente informado en México es el melanoma nodular (constituye del 32 al 49% del total de melanomas).^{1,2}

El melanoma nodular puede comenzar como un área elevada de color azul-negrusco oscuro o rojo-azulado; de igual manera, puede estar presente como pápula o nódulo con pigmentación variable, desde muy oscura hasta variantes hipomelanóticas y amelanóticas. Se caracteriza por mostrar ulceración histológica.^{1,2}

En cuanto a las estructuras vasculares, en sus primeras etapas puede mostrar puntos/glóbulos marrones irregulares, rayas y líneas blancas brillantes; los vasos iniciales son punteados y serpentinos; a medida que

¹ Médico general, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México.

² Médico residente de primer año de Medicina Interna, Hospital General de Zona número 47, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Correspondencia

Dayana Arellano Navarrete
dayana.arellano12@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arellano-Navarrete D, Corona-Rosas MF. Melanoma nodular con metástasis cerebrales. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (6): 911-916.

adquiere mayor grosor, los vasos punteados son reemplazados por vasos lineales serpenteantes y muy tortuosos, datos que pueden ser pistas dermatoscópicas útiles para su diagnóstico clínico.² Adquiere mayor grosor y tiene capacidad de mitosis más acelerada en comparación con los otros tipos de melanoma, de modo que suele causar metástasis de manera más temprana.

Tiene dos fases de crecimiento: radial y vertical. En la fase de crecimiento radial las células neoplásicas crecen limitadas a la epidermis o a la dermis superficial.³ Ésta es una etapa temprana de la enfermedad, donde el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto (cirugía) posibilitan la curación del paciente.

Cuando se sospecha un melanoma debe realizarse una biopsia por escisión con 1 a 2 mm de margen libre.³ Las lesiones pequeñas se extirpan enteramente. Debe realizarse una biopsia del ganglio centinela si existiera, lo que permitiría evaluar la diseminación a ganglios linfáticos cercanos. Los datos de sangrado o ulceración de la lesión siempre se vinculan con mal pronóstico y con mayor profundidad de Breslow.⁴

Esta revisión está enfocada en un caso de melanoma nodular con metástasis cerebrales, múltiples lesiones óseas, en tejidos blandos y pulmonares, de origen metastásico con datos clínicos de deterioro neurológico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 72 años de edad que tenía los siguientes antecedentes de importancia: hipertensión arterial de 15 años de diagnóstico en tratamiento con amlodipino 15 mg cada 24 horas, tabaquismo activo durante 10 años, alcoholismo social; tía finada a los 50 años por cáncer de pulmón.

Inició su padecimiento hacía un año con una lesión exofítica en la piel cabelluda, sobrelevada,

con borde eritematoso, no dolorosa, motivo por el que acudió a su Unidad de Medicina Familiar donde la diagnosticaron quiste sebáceo, le indicaron paracetamol y drenaje manual; la lesión fue manipulada en más de 6 ocasiones, posteriormente cicatrizaba, sin otro manejo aparente.

Hacia unos meses la paciente notó incremento del tamaño e induración de la lesión, de borde asimétrico, irregular, con eritema, descamativo, de coloración negruzca (**Figura 1**), sin solicitar nueva valoración. Ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona número 47, Ciudad de México, por sospecha de evento vascular cerebral, con pérdida del estado de alerta y afasia motora. La tomografía simple de cráneo mostró dos lesiones de tipo



Figura 1. Lesión exofítica en la piel cabelluda, con borde eritematoso, asimétrico, irregular, tejido descamativo y coloración negruzca.

metastásico en la región parietal izquierda de centro hipodenso con edema importante que provocaba compresión del sistema ventricular y hematoma subgalial temporal izquierdo (**Figura 2**). La radiografía de tórax y la tomografía

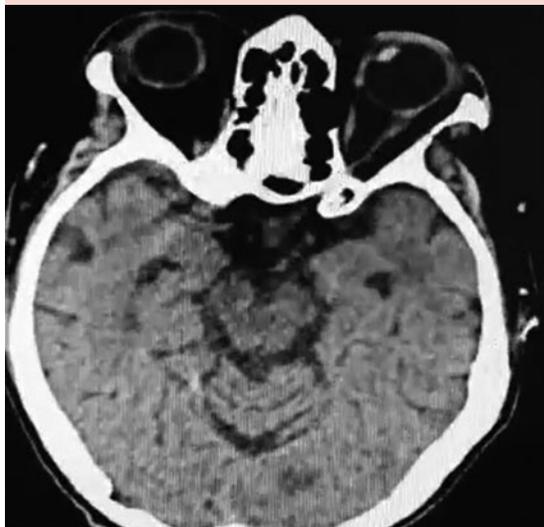


Figura 2. Tomografía axial computada simple de cráneo. Se visualizan dos lesiones de tipo metastásico en la región parietal izquierda; edema que provoca compresión del sistema ventricular y hematoma subgalial temporal izquierdo.

toracoabdominal en fase simple y contrastada evidenciaron metástasis pulmonares bilaterales, derrame pleural izquierdo (**Figura 3**), ganglios mediastinales con crecimiento y pérdida de su morfología, tumoración renal izquierda, destrucción lítica coxofemoral derecha y metástasis cutáneas en el flanco izquierdo.

Asimismo, el estudio de patología (13/09/22) reportó: melanoma nodular con índice de Breslow de 5 mm, ulceración, margen profundo con células neoplásicas, mitosis 8 en 10 campos de alto poder. Nivel anatómico de Clark IV: melanoma que invade la dermis reticular. Invasión linfovascular y neurotropismo no identificados (**Figura 4**). La paciente tuvo deterioro neurológico progresivo y falleció.

DISCUSIÓN

En un estudio realizado en el Hospital General de México se incluyeron 83 casos, 47 (56.6%)



Figura 3. Metástasis pulmonares bilaterales, derrame pleural izquierdo, ganglios mediastinales con crecimiento y pérdida de su morfología.

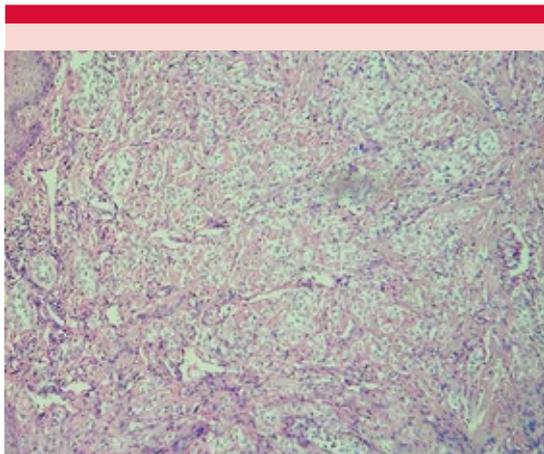


Figura 4. Biopsia de piel cabelluda que muestra melanoma nodular, índice de Breslow de 5 mm, margen profundo con células neoplásicas, mitosis 8 en 10 campos de alto poder. Nivel anatómico de Clark IV: invasión de la dermis reticular (HE 40x).

de melanoma nodular, con edad promedio de manifestación de 65.3 años; se halló que representa mayor riesgo de ulceración histológica y mayor índice de mitosis. Se tomó el índice de Breslow y de Clark para evaluar el nivel de invasión, llegando a la conclusión de que gran parte de los melanomas estudiados tenían un índice de Breslow elevado, grosor histológico mayor a 4 mm o con ulceración y necrosis, datos característicos de estadios avanzados del cáncer.^{3,4}

El diagnóstico suele ser tardío debido a que es poco frecuente la autoexploración, sobre todo en sitios como la piel cabelluda, los pacientes pueden demorar hasta un año en acudir a revisión; asimismo, los médicos no lo sospechan y pueden retrasar la toma de biopsia.

En un metanálisis del Hospital Alfred Melbourne de Australia que incluyó 5141 casos de melanoma, la mayoría en sus formas invasivas y mediana de Breslow de 1.0 mm, el 12.2% se trató de melanoma nodular. El principal sitio de afección lo representaron zonas de la piel fotoex-

puesta: nariz y mejillas en pacientes femeninas, pabellón auricular en pacientes masculinos y la parte superior de la espalda en ambos sexos.⁴ El melanoma nodular fue más común en la piel cabelluda cubierta con pelo, la región periauricular, el oído, la mejilla y sitios periorales.

Se han descrito distintos factores vinculados con el melanoma, entre los que destacan las mutaciones somáticas promovidas por la exposición intermitente al sol que afectan áreas como el tronco y las extremidades, y la exposición crónica acumulada al sol, cuya manifestación suele localizarse en la cabeza y el cuello.

También intervienen factores genéticos y ambientales, el fenotipo cutáneo I o II, síndrome de nevo atípico, antecedente personal o familiar de melanoma y la existencia de más de 100 nevos.^{2,5}

Las zonas de exposición solar intermitente pueden verse afectadas en pacientes jóvenes; en sujetos mayores de 60 años los sitios de aparición serán los que acumulan fotodaño por exposición solar.⁶

En 2018 el Hospital Maggiore y la Universidad de Trieste, Italia, informaron que alrededor del 40 al 50% de los melanomas nodulares tendrán un grosor tumoral de más de 2 mm al momento del diagnóstico. Los primeros melanomas nodulares escapan a la llamada regla ABCDE (asimetría, irregularidad del borde, color, diámetro superior a 6 mm y evolución),^{5,6} por lo que esta regla carece de utilidad en la detección temprana del melanoma, sólo se cumple en sus fases avanzadas.

En relación con el índice mitótico, si el melanoma se encuentra en fase de crecimiento vertical 0 x mm² es bajo, de 1-6 x mm² es intermedio y más de 6 x mm² es alto (desfavorable).

Se dispone de diversas técnicas diagnósticas, como la dermatoscopia, la microscopia confocal

de reflectancia, la tomografía de coherencia óptica y la espectroscopia de impedancia eléctrica.

Los melanomas producen metástasis linfáticas y hematógenas, con especial predilección a los ganglios, la piel y el tejido subcutáneo (42-57%), los pulmones (18-36%), el hígado (14-29%), el cerebro (12-20%), el hueso (11-17%) y los intestinos (1-7%).^{6,7}

Los síntomas neurológicos son la forma más frecuente de metástasis cerebrales, tienen aspecto quístico y se localizan en zonas subcorticales, pero pueden afectar cualquier área de sustancia blanca, supra o infratentorial, el espacio subaracnoideo, la región paraselar y el sistema ventricular; se detectan mediante tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear y suelen iniciar con hemorragia en el 50% de los casos.^{7,8}

La cefalea es el síntoma más frecuente (24-53%); sin embargo, cerca del 15% de los pacientes tiene convulsiones como primera manifestación. La hemorragia intratumoral puede producir un trastorno neurológico de inicio súbito.

Puede haber náuseas, vómitos, déficit motor focal (16-40%), alteraciones del estado mental (24-31%) y ataxia (9-20%). Las metástasis cerebrales por melanoma implican muy mal pronóstico y la supervivencia media es de 4 a 5 meses.^{7,8}

El tratamiento del melanoma nodular dependerá del estadio de la lesión: las lesiones pequeñas se tratan con exéresis con márgenes libres;⁹ en lesiones *in situ* los márgenes recomendados son de 0.5 cm; en el melanoma con grosor de 1 mm el margen deberá ser de 1.0 cm; con 2 mm de grosor dar margen de 2.0 cm; a partir de 4 mm se recomienda un margen de escisión de al menos 2.0 cm.^{10,11}

Sólo debe hacerse biopsia por incisión o por punción en lesiones ulceradas muy grandes o

localizadas en la cara o los dedos, donde la terapéutica definitiva cause gran deformación o amputación.^{12,13}

El tratamiento de elección es quirúrgico y se usa la cirugía micrográfica de Mohs, que otorga la posibilidad de detectar la enfermedad subclínica.^{14,15}

Asimismo, se aconseja identificar los ganglios centinela; cuanto mayor sea la profundidad de invasión del melanoma, más elevado es el riesgo de metástasis ganglionar.^{16,17}

En estadios avanzados de la enfermedad, con infiltración mayor de 4 mm que además tiene ulceración, puede administrarse tratamiento coadyuvante con interferón alfa-2b en dosis altas, así como quimioterapia con dacarbacina. Particularmente en metástasis cerebrales, se sugiere la administración de anti-PD-1 y observación estrecha del paciente. Cuando se trata de la enfermedad diseminada, los pacientes deben incluirse en ensayos clínicos y recibir quimio y radioterapia coadyuvantes.^{17,18}

La terapia combinada para tratar metástasis cerebrales de melanoma con radiocirugía estereotáctica e inhibición del punto de control inmunitario o terapia dirigida, actualmente es de gran interés.¹⁹

REFERENCIAS

1. Barrera A, Herrera N, Fernández F, Mercadillo P. Características clínicas e histopatológicas del melanoma nodular y acral lentiginoso en pacientes mexicanos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2019; 17 (3):166-71.
2. Sgouros D, Lallas A, Kittler H, et al. Dermatoscopic features of thin (≤ 2 mm Breslow thickness) vs. thick (> 2 mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumours: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (11): 2541-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.16815>.
3. Ríos M, Martín C. Análisis de la incidencia y factores de riesgo de metástasis de melanoma en el sistema nervioso

- central. Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de La Laguna 2020; 1 (19): 4-24.
4. Wolfe R, Mclean C, John K, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Austral J Dermatol* 2020; 61 (2): 125-33. <https://doi.org/10.1111/ajd.13223>.
 5. Myers D, Hyde E. Aggressive nodular malignant melanoma. *Cureus* 2021; 13 (8): 22-6. doi: 10.7759/cureus.16819
 6. Licata G, Scharf C, Ronchi A, Pellerone S, et al. Diagnosis and management of melanoma of the scalp: A review of the literature. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2021; 14:1435-47. doi: 10.2147/CCID.S293115.
 7. Méndez-Mathey VE. Metástasis cerebral de melanoma lentiginoso acral. *Revista de la Facultad de Medicina* 2019; 67 (1): 165-8. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v67n1.62826>.
 8. Hussein A, Forsyth P, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.
 9. Basaldúa-Ibarra J, Gómez M, Huerta S, López S, et al. Cáncer de piel en un centro hospitalario de segundo nivel en el noreste de México. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (5): 478-84. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i5.8127>.
 10. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter S, et al. Association of skin examination behaviors and thinner nodular vs superficial spreading melanoma at diagnosis. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (5): 544-553. doi:10.1001/jamadermatol.2018.0288.
 11. Francés Rodríguez L. Estimación del índice de Breslow del melanoma maligno a partir de parámetros clínicos y dermatoscópicos. Tesis doctoral. Universidad Miguel Hernández. Departamento de Medicina Clínica. 2017; 9 (1): 1-274.
 12. Ayala Z, González M, Villafuerte J, Corrales Y, et al. Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos. 2009-2011. *MediSur* 2018; 16 (4): 160-70.
 13. Corneli P, Zalaudek I, Magaton Rizzi G, di Meo N. Improving the early diagnosis of early nodular melanoma: can we do better? *Exp Rev Anticancer Ther* 2018; 18 (10): 1007-12. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1507822>.
 14. Cervera-Bonilla S, Cuellar-Ríos IC, Castello-Beltrán S, Suárez LP. Melanoma en población colombiana: experiencia en un centro hospitalario de cuarto nivel. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (5): 471-477. Disponible en: <http://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i5.8146>.
 15. García Leyva Y, Salazar Sedano M, Arteaga Hernández E. Melanoma maligno cutáneo. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Panorama. Cuba y Salud* 2019; 14 (1) Especial: 64-66.
 16. Goggins CA, Khachemoune A. The use of electrochemotherapy in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: a focused review. *Int J Dermatol* 2018; 58 (8): 865-70. <https://doi.org/10.1111/ijd.14314>.
 17. Infante M, González M, Infante L, Del Valle S. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. *MEDISAN* 2019; 23 (1): 146-64.
 18. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol* 2021; 156 (3): 300-21. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
 19. Rauch M, Tausch D, Stera S, Blanck O, et al. MRI characteristics in treatment for cerebral melanoma metastasis using stereotactic radiosurgery and concomitant checkpoint inhibitors or targeted therapeutics. *J Neuro-Oncol* 2021; 153 (1): 79-87. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03744-4>.