

*Caso clínico***Melanoma metastásico**

Mercedes Olivia Flores López,¹ Carolina Guadalupe Palacios López,² Carola Durán McKinster,³ Ana María Niembro Zúñiga,⁴ Gilberto Gómez Garza,⁵ Daniel Carrasco Daza,⁶ Sandra Yadira Reyes Gómez⁷

RESUMEN

El melanoma maligno es un tumor que tiene un efecto significativo en la sociedad; afecta a personas de todas las edades, especialmente jóvenes. Aunque la mayoría de los pacientes sufren enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y pueden curar con la extirpación quirúrgica del tumor primario *in situ*, muchos son diagnosticados cuando tienen metástasis y mueren rápidamente. Se comunica el caso de un adolescente de 15 años de edad con antecedente de resección de lesión pigmentada localizada en la cara externa del talón. Inició con dolor progresivo en la cara posterior del muslo izquierdo, hiporexia, astenia, adinamia, cefalea generalizada intensa, vómitos y pérdida de peso. La biopsia del muslo izquierdo indicó metástasis de melanoma maligno. Falleció por metástasis al sistema nervioso central. Deben implantarse estrategias de prevención del melanoma maligno, especialmente en la infancia y adolescencia; los médicos deben estar atentos a la aparición de lesiones sospechosas, aplicar los criterios ABCDE y biopsia. El diagnóstico temprano es la clave para curar el melanoma.

Palabras clave: melanoma, niños, piel, metástasis, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Malignant melanoma is a tumor with significant impact on society that affects patients of all ages, especially young people. Although the majority of patients have localized disease at diagnosis and can be cured by surgical removal of the primary tumor *in situ*, many of them are diagnosed when they have metastasis, and most die quickly. We communicate the case of a 15 year-old patient with a history of resection of pigmented lesion located in outer heel. He suffered progressive pain in back of left thigh, hyperoxia, fatigue, weakness, generalized cephalgia, vomiting and weight loss. Biopsy of the left thigh revealed metastatic malignant melanoma. The patient died due to central nervous system metastasis. Prevention strategies about malignant melanoma in childhood and adolescence should be implemented. Physicians should be aware of suspicious lesions, and perform biopsy using ABCDE criteria. Early diagnosis is the key to cure metastatic melanoma.

Key words: melanoma, children, skin, metastasis, central nervous system.

¹ Residente de pediatría.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología.

³ Jefe del Departamento de Dermatología.

⁴ Médico adscrito al servicio de Oncología.

⁵ Médico adscrito al servicio de Radiología.

⁶ Jefe del Departamento de Patología.

⁷ Residente de patología.

Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Carolina Palacios López. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, México, DF.

Recibido: enero, 2013. Aceptado: marzo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Flores-López MO, Palacios-López CG, Durán-McKinster C, Niembro-Zúñiga AM y col. Melanoma metastásico. Dermatol Rev Mex 2013;57:196-201.

www.nietoeditores.com.mx

El melanoma maligno es un tumor que surge en las células melanocíticas y afecta principalmente la piel; es poco común en la población pediátrica, ya que representa 1 a 3% de todas las neoplasias malignas en menores de 20 años,¹ con incidencia similar entre niños y niñas. En 50% de estos casos se trata de lesiones primarias que pueden pasar inadvertidas durante meses o años, y las características clínicas e histopatológicas son más difíciles de identificar que en los adultos.² En las últimas décadas, la incidencia de melanoma maligno ha aumentado 2 a 7% por año en todo el mundo, y se espera que la tendencia en los jóvenes sea similar, lo que hará de éste un problema de salud pública.^{3,4}

El melanoma maligno pediátrico puede dividirse, de acuerdo con la edad de presentación, en cuatro grupos: 1) congénito: a partir de la vida intrauterina hasta el nacimiento; 2) en lactantes: del nacimiento hasta el año de edad; 3) infantil: del año de edad a la pubertad, y 4) en adolescentes. Aparece con mayor frecuencia entre 15 y 19 años de edad.^{5,6} Sólo 23 casos de melanoma maligno congénito e infantil se han reportado desde 1925.⁷ Los factores de riesgo para los pacientes de cualquier edad son: exposición intermitente al sol intenso, quemaduras solares, piel blanca, ojos azules o verdes y pelo rubio o rojo. Los niños tienen factores de riesgo adicionales: xeroderma pigmentoso, nevo melanocítico congénito, síndrome de nevos displásicos, nevos atípicos, nevos melanocíticos adquiridos, antecedente familiar de melanoma, inmunodepresión secundaria a enfermedades hematológicas, infecciosas o trastorno adquirido (trasplante de órgano o médula ósea), los cuales incrementan tres a seis veces la probabilidad de padecer melanoma.^{8,9}

Para identificar lesiones sospechosas se crearon los criterios ABCDE, una nemotecnia que permite resaltar las características del tumor en un lunar o alguna otra lesión pigmentada de la piel. Los criterios son: asimetría, borde irregular, color (más de uno, lesiones negras, rojas, blancas o azules), diámetro mayor de 6 mm y evolución que diferencia al melanoma maligno de lesiones pigmentadas benignas; las lesiones que han cambiado merecen un examen adicional y estudio histopatológico.¹⁰⁻¹² Estos criterios ayudan a identificar a los melanomas cutáneos cuando la extirpación quirúrgica todavía es posible, pero no son de aplicación universal en los niños como en el caso de los adultos. En comparación con el melanoma de adultos, en los niños 50% de estos tumores son amelánicos y 30% tienen configuración nodular y son de mayor espesor (3.5 mm), lo que resulta en bajo índice de sospecha y retraso en el diagnóstico, con menor frecuencia de realización de biopsia; esto dificulta la evaluación patológica eficaz.

La dermatoscopia es una técnica no invasora en la que el aceite de inmersión y el aumento óptico hacen la epidermis transparente y permiten observar estructuras no evidentes a simple vista. Esta técnica se ha propuesto como un medio para distinguir lesiones melanocíticas y no melanocíticas, e incluso aumenta la precisión en el diagnóstico de las sospechosas de malignidad.¹³

Los pacientes con melanoma tienen riesgo de recidiva local, regional y a distancia, que depende de la etapa en

el diagnóstico inicial. Incluso 30% de los pacientes con melanoma en estadio I o II y más de 60% de los pacientes en estadio III padecen metástasis y mueren;¹⁴ las metástasis generalizadas son la causa principal de muerte.

El melanoma metastásico se manifiesta siguiendo una secuencia de pasos: de melanoma primario a metástasis regional y metástasis a distancia; esta última puede producirse saltándose los ganglios linfáticos regionales, lo que indica diseminación hematógena. Las metástasis a distancia ocurren generalmente a ganglios linfáticos, piel y tejido subcutáneo (42 a 57%), pulmones (18 a 36%), hígado (14 a 29%), cerebro (12 a 20%), hueso (11 a 17%) e intestinos (1 a 7%). Los factores de riesgo de metástasis en adultos son: sexo masculino, edad avanzada, localización, histología y espesor del tumor (profundidad en mm de Breslow), así como el grado de invasión (nivel de Clark). Los tumores localizados en las extremidades y el tronco tienden a producir lesiones satélite o metástasis en tránsito.¹⁵ Los factores de riesgo vinculados con mal pronóstico de pacientes con melanoma metastásico son: el efecto de la zona inicial de metástasis, deshidrogenasa láctica sérica, edad avanzada, mal estado general, sexo masculino, mayor número de sitios metastásicos, intervalo corto libre de enfermedad e hipoalbuminemia. En un análisis multivariado de 1,521 pacientes con melanoma en etapa IV se identificaron tres grupos: 1) cutáneo, ganglionar o metástasis al aparato gastrointestinal, 2) metástasis pulmonares aisladas y 3) metástasis al hígado, cerebro o hueso, con mediana de supervivencia de 12.5, 8.3 y 4.4 meses, respectivamente, con supervivencia a cinco años de 14, 4 y 3%, respectivamente.¹⁶

CASO CLÍNICO

Un adolescente del sexo masculino de 15 años de edad, con antecedente de resección quirúrgica, un año antes, de una lesión pigmentada localizada en la cara externa del talón del pie izquierdo, acudió a consulta debido a dolor de cuatro meses de evolución en la región posterior del muslo izquierdo, con incremento de volumen del mismo que no llegaba a ser incapacitante ni limitaba su función. Refirió hiporexia, astenia, adinamia, cefalea generalizada intensa que cedía con analgésicos, vómitos esporádicos que incrementaron en frecuencia hasta ser tres a cuatro por día, pérdida de peso de aproximadamente 10 kg, evacuaciones escasas sin moco ni sangre durante las tres semanas

previas en número de tres al día; además, padecía dolor de la columna lumbosacra y el del muslo izquierdo se había exacerbado al punto de limitar la función.

Se le prescribió tratamiento médico sintomático y se le refirió al Instituto Nacional de Pediatría, ya que en el estudio endoscópico de la vía digestiva se identificó compresión extrínseca del píloro. A la exploración física se observó en mal estado general, con palidez, fascies de dolor, caquético, cuello sin adenomegalias, cavidad oral hidratada, faringe normal, tórax simétrico, adecuada amplexión y amplexación, claro pulmonar, murmullo vesicular bilateral, corazón rítmico sin soplos, abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación, sin visceromegalias; en la cara posterior del muslo izquierdo se encontró neoformación de 8 x 5 cm de consistencia firme, parcialmente móvil, no dolorosa, de límites irregulares mal definidos, sin cambios en la piel, y adenopatías inguinales bilaterales de 4 x 1 cm, móviles y dolorosas al tacto. En el fondo de ojo no se apreció edema de papila, los pares craneales estaban íntegros y los reflejos disminuidos en los miembros pélvicos. Su peso era de 34.5 kg ($pc < 3$), talla de 1.56 cm ($pc < 3$), frecuencia cardíaca de 64 por minuto, tensión arterial de 93/54 mmHg y temperatura de 36.3°C (Figura 1).

Los resultados de la biometría hemática fueron: hemoglobina 15.9 g/dL, hematócrito 47.8%, leucocitos $8.7 \times 10^3 \mu\text{L}$, neutrófilos 59%, linfocitos 35% y plaquetas $288 \times 10^3 \mu\text{L}$.

La TAC de cráneo simple y contrastada (Figura 2) mostró una lesión hiperdensa en la región temporo-occipital



Figura 1. Cicatriz con costra en el centro.

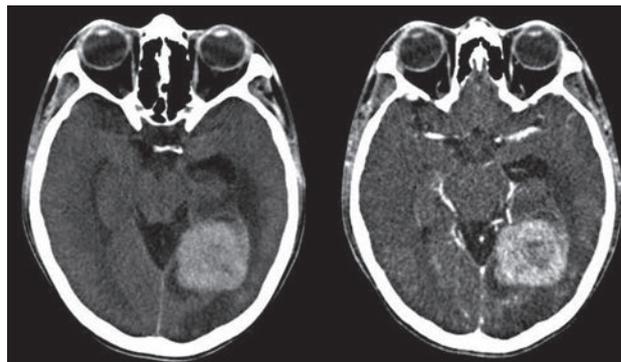


Figura 2. TAC de cráneo en fase simple y contrastada, con lesión hiperdensa lobulada en la región temporo-occipital medial izquierda, sin reforzamiento significativo, con áreas de necrosis central y edema cerebral circundante.

medial izquierda con edema perilesional, sin indicios de hipertensión intracraneal. Se inició tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

La biopsia del muslo izquierdo, ganglios linfáticos y tejidos blandos arrojó el diagnóstico de metástasis de melanoma (Figura 3).

En la resonancia magnética de tejidos blandos se encontraron tres lesiones; una mayor en el tercio medio, otra menor en el tercio superior del muslo izquierdo y otra en el hueso poplíteo. En la región inguinal izquierda había una lesión grande que desplazaba la vejiga, otra en la región glútea izquierda, una lesión ósea en el trocánter mayor, otra en la diáfisis, así como múltiples lesiones por infiltración secundaria en el fémur, el muslo y la cadera izquierdos (Figura 4).

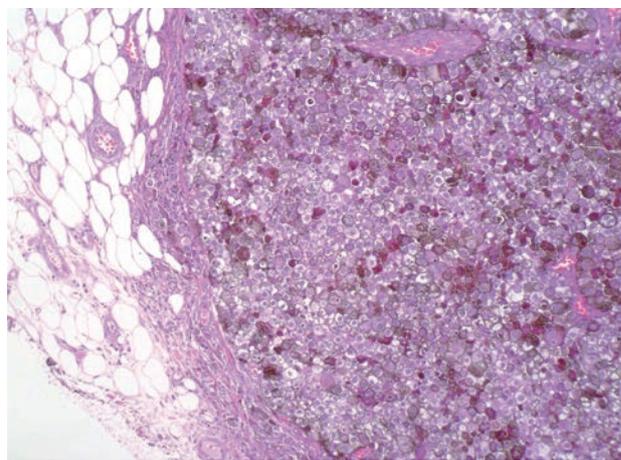


Figura 3. Ganglio linfático visto a mediano aumento, donde se identifican las células neoplásicas delimitadas por la cápsula ganglionar.

Se hizo craneotomía parietooccipital izquierda, con exéresis de melanoma metastásico y biopsia (Figura 5).

Se le administró radioterapia paliativa y quimioterapia con cisplatino, vinblastina y dorabizina. En la TC de cráneo simple de control se observó el avance de la enfermedad (Figura 6).

El paciente falleció un año después de la extirpación de la lesión pigmentada.

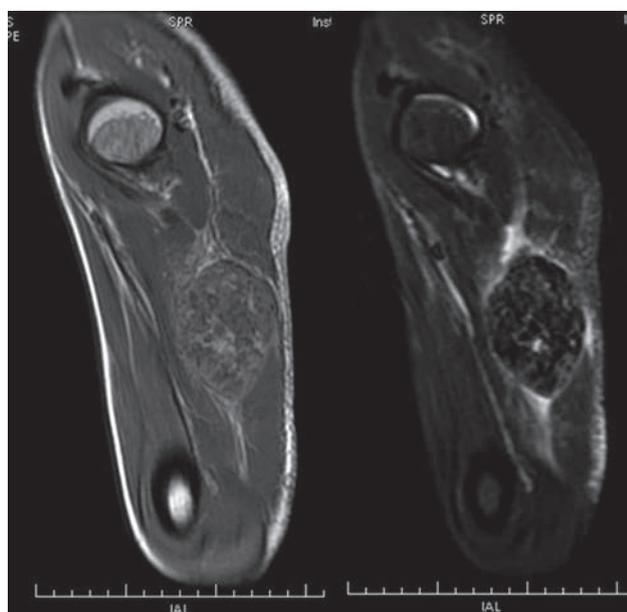


Figura 4. Resonancia magnética de muslo que demuestra la lesión de mayor tamaño con señal isointensa al músculo en densidad protónica (A), hipointensa en STIR (B).

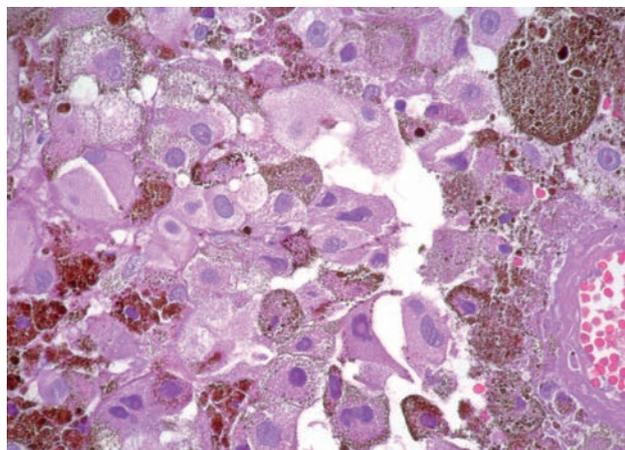


Figura 5. Sistema nervioso central. Melanoma metastásico con células neoplásicas de mediano a gran tamaño con núcleos redondos, de cromatina gruesa, nucléolo central prominente, eosinófilo, citoplasma amplio, con abundante pigmento melánico.

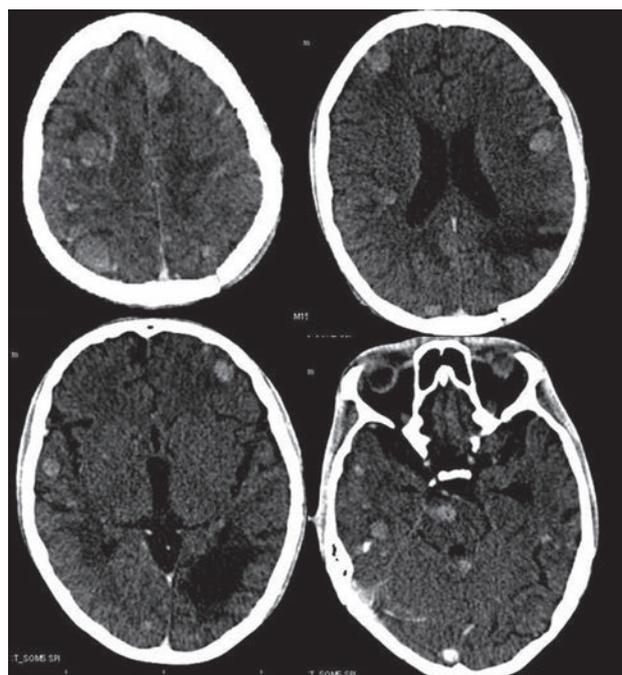


Figura 6. TAC de cráneo simple de control, donde se observan múltiples lesiones hiperdensas, redondeadas, diseminadas por todo el parénquima, con moderado edema cerebral circundante.

DISCUSIÓN

El melanoma maligno es un tumor que afecta a personas de cualquier edad, sobre todo a adultos jóvenes.¹⁷ En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se detecta cuando está localizada y puede curar mediante la extirpación quirúrgica del tumor primario *in situ*; sin embargo, muchos pacientes son diagnosticados cuando tienen metástasis y mueren poco después, como ocurrió en el caso que se comunica. La tasa de supervivencia a 10 años con metástasis es menor de 10%. Llama la atención que la lesión primaria descrita estaba en la cara externa del talón y tuvo el mismo patrón de distribución corporal que en la población adulta en México.¹⁸ La demora en el diagnóstico de melanoma maligno es común en la población pediátrica y puede atribuirse a la presentación atípica, aunque en otras ocasiones se debe a la renuencia a considerar el padecimiento.¹⁹

En el caso descrito destaca que, a pesar de que se resecó la lesión pigmentada al inicio de la enfermedad, no se integró el diagnóstico de melanoma maligno, que evolucionó en forma fatal. Es fundamental, en consecuencia, aplicar los criterios ABCDE con ayuda de dermatoscopia y biopsia en casos altamente sugestivos.

Los primeros cinco años de seguimiento después de reseca el melanoma son los más importantes, ya que 90% de todas las metástasis se producen durante este periodo.²⁰ El seguimiento debe realizarse con intervalos de tres meses en los primeros tres años y posteriormente cada año. En las visitas debe revisarse la piel a fondo, incluidas la piel cabelluda y la región genital, en particular en la distribución regional de la palpación primaria, y los ganglios linfáticos, con atención a la cuenca ganglionar regional, además de ofrecer apoyo psicosocial y revisión por sistemas; ésta es la base para detectar síntomas atribuibles al melanoma. La TC y la tomografía con emisión de positrones es la modalidad de imagen diagnóstica de elección en las metástasis.²¹ De 10 a 40% de los pacientes padece metástasis al sistema nervioso central (SNC), como en este caso, y tienen mal pronóstico, ya que más de la mitad de los pacientes muere por invasión intracraneal. La norma de tratamiento de la metástasis de melanoma es la intervención quirúrgica y su objetivo en el cerebro es proporcionar alivio de los síntomas e incrementar el tiempo de supervivencia. La quimioterapia de fármaco único es bien tolerada, pero se asocia con tasas de respuesta de sólo 5 a 20%. La quimioterapia de combinación y bioquimioterapia pueden elevar las tasas de respuesta, pero no prolongan la supervivencia y causan mayor toxicidad. Los enfoques inmunoterapéuticos, como dosis altas de interleucina 2, se relacionan con respuestas duraderas en un pequeño porcentaje de pacientes. En la actualidad se comprenden mejor algunas de las principales vías de la progresión de melanoma, y es probable que las técnicas moleculares (incorporación genómica específica y expresión intratumoral) jueguen un papel esencial para realizar esquemas de clasificación que tengan más poder en la predicción de respuesta a la terapia.²²⁻²⁴

Es de vital importancia informar a la población las estrategias de prevención primaria de melanoma metastásico mediante la exposición solar segura: evitar la exposición en horas de sol pico, usar sombreros de ala ancha, ropa y protección solar, especialmente en la infancia y adolescencia, cuando el riesgo es mayor. Médicos y pacientes deben estar atentos a las lesiones. En caso de sospecha de melanoma metastásico deben aplicarse los criterios descritos y confirmar el diagnóstico con biopsia y estudio anatomopatológico, ya que la identificación temprana es decisiva. Debe darse seguimiento a fin de establecer oportunamente el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Mills O, Messina J. Pediatric melanoma: A review. *Cancer Control* 2009;16:225-233.
2. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol* 1997;133:363-371.
3. Dinulos J. Childhood melanoma: what every pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:472-474.
4. Aldrink J, Selim A, Diesen D, Johnson J, et al. Pediatric melanoma: a single institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg* 2009;44:1514-1521.
5. Jen M, Murphy M, Grant-Kels G. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009;27:529-536.
6. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Thin primary cutaneous melanoma in childhood and adolescence: Report of 12 cases. *Pediatr Dermatol* 2009;3:356-357.
7. Álvarez-Mendoza A, Reyes-Esparza J, Ruiz-Maldonado R, López-Corella E, Juárez-Herrera NC. Malignant melanoma in children and congenital melanocytic nevi: DNA content and cell cycle analysis by flow cytometry. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:73-81.
8. Adedoyin O, Johnson A, Ojuawo A, Afolayan E, et al. Malignant melanoma in a black child: predisposing precursors and management. Case report. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1368-1373.
9. Tucker M. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;383-395.
10. Ducharme E, Silverberg N. Pediatric malignant melanoma: An update on epidemiology, detection and prevention. *Cutis* 2009;84:192-198.
11. Abbasi N, Shaw H, Rigel D, Friedman R, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma. Revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2770-2776.
12. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihn MC. Melanoma in children. *N Engl J Med* 1995;321:656-662.
13. Rosas-Manzano A, Sánchez-Armendáriz K, Ochoa-Sánchez P, Zepeda-López P, y col. Generalidades en dermatoscopia. *Dermatoscopia CMQ* 2011;9:201-206.
14. Leiter U, Buettner P, Eigentler T, Forschner A, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit. *Melanoma Res* 2010;20:240-246.
15. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, et al. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol* 2008;3:569-585.
16. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009;23:488-496.
17. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, et al. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2012;87:328-334.
18. Saenz-de Ocariz M, Sosa-de-Martínez C, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, et al. Cutaneous melanoma in private vs public practices of Mexican dermatologists. *Int J Dermatol* 2008;47:637-639.
19. Lange J, Balch C. Melanoma in children: heightened awareness of an uncommon but often curable malignancy. *Pediatrics* 2005;115:802-803.
20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Update 2012. *Eur J Cancer* 2012 (en prensa).

21. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm Jr MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012;917-947.
22. McDivitt L. The classification of cutaneous melanoma. Hematol Oncol Clin North Am 2009;501-513.
23. Mouawad R, Spano J, Khayat D. Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009. Melanoma Res 2010;20:67-76.
24. Carrubba CJ, Vitaz TW. Factors affecting the outcome after treatment for metastatic melanoma to the brain. Surg Neurol 2009;72:707-711.

Actividades dermatológicas de 2013

VIII Congreso Internacional de Dermatología (DermoCaribe)

23 a 25 de mayo, 2013, Isla de San Andrés, Colombia

www.cmykcreativos.com/dermocaribe2

41° Congreso Nacional de Dermatología y Venereología (AEDV)

5 al 8 de junio, 2013, Valencia, España

www.congresoedv.net

IV Reunión Nacional Clínico Terapéutica-Q´ara Raymi

29 de agosto al 1 de septiembre, 2013, Lima, Perú

12th World Congress of Pediatric Dermatology

25 al 27 de septiembre, 2013, Madrid, España

www.wcpd2013.com

22nd European Academy Dermatology Venereology Congress

3 al 6 de octubre, 2013, Estambul, Turquía

www.eadv.org/eadv-meetings

XXVIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Dermatología

19 al 23 de noviembre, 2013, Panamá, Panamá

www.sccad.net