

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i1.10313>

Leucodermia asociada con melanoma en una mujer joven

Melanoma associated to leukoderma in a young woman.

Lilia Argüello Guerra,¹ Luis Enrique Cano Aguilar,² Juan Oswaldo Colmereno Mercado³

Resumen

ANTECEDENTES: La leucodermia asociada con melanoma resulta de la respuesta celular autoinmunitaria contra los melanocitos en el melanoma y en piel sana. A pesar de que los diagnósticos diferenciales son el vitíligo y la atopia, el dermatólogo debe reconocer un patrón asimétrico y atípico de esta despigmentación para establecer el diagnóstico de manera oportuna y mejorar el pronóstico del paciente porque esta dermatosis podría ser la primera manifestación clínica de un melanoma no diagnosticado.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 24 años que acudió a consulta de Dermatología con una dermatosis diseminada a la cara, el cuello, el tronco y los glúteos, caracterizada por múltiples máculas hipopigmentadas de forma y tamaño diversos. Durante la exploración física completa, se observó una neoformación pigmentada color negro-azulado con halo blanquecino perilesional en el glúteo derecho. El estudio histopatológico mostró una neoformación dérmica compuesta por células de aspecto epitelioides con núcleos grandes y pigmento melánico en su interior. Destacó la ausencia de melanocitos basales en la epidermis adyacente. La inmunohistoquímica fue positiva para Melan-A, Ki67 positivo en un 10%, con índice de Breslow de 2.4 mm, nivel de Clark IV e índice mitótico < 1/mm².

CONCLUSIONES: El diagnóstico oportuno de leucodermia asociada con melanoma es complicado, por lo que se sugiere la exploración física completa en todos los pacientes y considerar la manifestación clínica, la edad, la distribución y evolución de las máculas. La correlación entre la despigmentación diseminada y el melanoma podría acortar el tiempo de inicio del tratamiento del melanoma.

PALABRAS CLAVE: Melanoma; vitíligo; cáncer de piel.

Abstract

BACKGROUND: Melanoma associated leukoderma results from the autoimmune cell response against melanocytes in melanoma and in healthy skin. Despite the fact that the differential diagnoses are vitiligo and atopy, the dermatologist must recognize an asymmetric and atypical pattern of depigmentation to establish a timely diagnosis and to improve the patient's prognosis, since this dermatosis might be the first clinical manifestation of an undiagnosed melanoma.

CLINICAL CASE: A 24-year-old female patient who went to the dermatology clinic with multiple hypopigmented maculae of different shapes and sizes on the face, neck, trunk and buttocks. During the complete physical examination, a black-blue pigmented neoformation with perilesional whitish halo was observed on the right buttock. The histopathological study showed a dermal neoformation composed of epithelioid cells with large nuclei and melanic pigment. Basal melanocytes in the adjacent epidermis were absent. The stains were positive for Melan-A, Ki67 positive by 10%, with a Breslow index of 2.4 mm, Clark IV level and mitotic index < 1/mm².

CONCLUSIONS: The timely diagnosis of melanoma associated leukoderma is complicated, so it is suggested a complete physical examination in all patients and considering

¹ Dermatóloga y dermato-oncóloga. Hospital MAC, Ciudad de México.

² Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

³ Dermatopatólogo, Hospital Ángeles Universidad, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2023

Aceptado: junio 2023

Correspondencia

Lilia Argüello Guerra
Dermatologia.lag@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Argüello-Guerra L, Cano-Aguilar LE, Colmereno-Mercado JO. Leucodermia asociada con melanoma en una mujer joven. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (1): 67-72.

the clinical presentation, age, topography and evolution of the maculae. Correlation between disseminated depigmentation and melanoma might shorten the time of melanoma treatment.

KEYWORDS: Melanoma; Vitiligo; Skin neoplasms.

ANTECEDENTES

El melanoma cutáneo es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos con múltiples mutaciones intracelulares que elevan su tasa de inmunogenicidad.^{1,2} Estos melanocitos atípicos inducen la producción de linfocitos T citotóxicos específicos y la liberación de anticuerpos contra antígenos que son compartidos entre los melanocitos típicos de piel sana y los atípicos del melanoma, por lo que puede aparecer una despigmentación de piel sana por ausencia de melanocitos y pigmento. La leucodermia asociada con melanoma fue descrita por Goldman y su grupo³ en 1967 como una despigmentación disseminada y asimétrica en un paciente con melanoma cutáneo metastásico. Esta despigmentación asimétrica ocurre hasta en el 16% de los pacientes con melanoma y se correlaciona con una tasa de supervivencia mayor.^{2,4} Esta respuesta inmunitaria sistémica destaca la importancia de la exploración física completa en todo paciente con máculas hipopigmentadas para establecer el diagnóstico etiológico correcto y, en caso de relacionarse con melanoma, llevar a cabo el proceso médico-quirúrgico adecuado.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 24 años quien acudió a consulta de Dermatología por tener máculas hipopigmentadas y asintomáticas en la cara, el cuello y el tronco, de 6 meses de evolución y sin

tratamiento previo. Al interrogatorio, la paciente negó antecedente personal o familiar de dermatitis atópica y vitiligo. En la exploración física se observó una dermatosis disseminada a la cara, el cuello anterior y el tórax del lado izquierdo, caracterizada por máculas hipopigmentadas de forma y tamaño diversos. En el glúteo derecho se observó una neoformación de aspecto nodular, pigmentada, color negro azulado, exofítica, cupuliforme, bien delimitada, de aproximadamente 10 x 15 mm, rodeada por un halo blanquecino simétrico. **Figura 1**



Figura 1. Exploración física completa. **A y B.** Máculas hipopigmentadas y asimétricas en la cara, el cuello y el tronco. **C.** Neoformación pigmentada color negro-azul, rodeada por un halo blanquecino.

En la imagen dermatoscópica se apreció una lesión melanocítica cupuliforme con velo azul blanquecino y de bordes irregulares (**Figura 2**). No se identificaron adenomegalias ni lesiones en tránsito. El estudio histopatológico de la biopsia incisional mostró una neoformación compuesta por células epiteliales que abarcaba desde la dermis reticular superficial hasta la profunda, cubierta por una epidermis atrófica. La epidermis mostraba un estrato córneo con hiperqueratosis, paraqueratosis focal con acumulación de plasma y neutrófilos, así como gránulos pigmentados melánicos intracorneales. La neoformación estaba compuesta por células de aspecto epitelioides con núcleos grandes, basófilos, hiper cromáticos, pleomórficos, nucléolos evidentes, con extenso citoplasma eosinófilo y pigmento melánico en su interior, además de mitosis atípicas aisladas. Se observaron linfocitos, histiocitos y abundantes melanófagos mezclados con los melanocitos atípicos.

La inmunohistoquímica fue positiva para Melan-A, donde destacó la ausencia de melanocitos basales en la epidermis adyacente a la neoplasia (donde se observaba el halo blanquecino). También mostró Ki67 en un 10% con índice de



Figura 2. Imagen dermatoscópica. Lesión melanocítica con velo azul-blanquecino, rodeada por un halo hipocrómico.

Breslow de 2.4 mm, nivel de Clark IV e índice mitótico $< 1/\text{mm}^2$. **Figura 3**

Estos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de melanoma nodular y las múltiples máculas hipopigmentadas se diagnosticaron clínicamente como leucodermia asociada con melanoma. La paciente fue referida a un centro oncológico para su estadificación y tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

Existe asociación entre una despigmentación cutánea similar al vitíligo y el melanoma. Estas dermatosis se originan a partir de la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos tirosinasa y gp100 que se expresan en los melanocitos sanos y atípicos.^{4,5} Esta respuesta

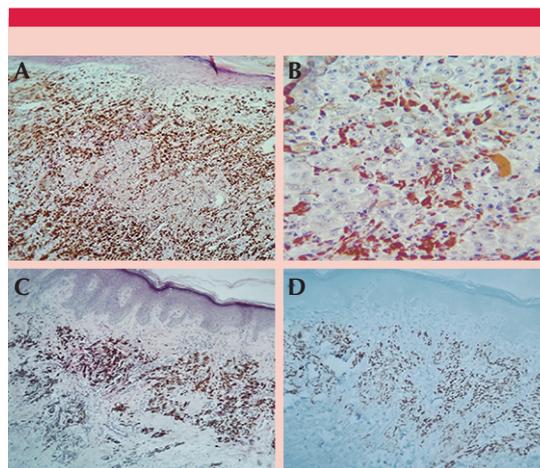


Figura 3. Imagen histopatológica. **A.** Neoformación nodular conformada por células epitelioides localizada desde la dermis superficial a la reticular. Tinción H&E, aumento 4X. **B.** Células epitelioides con núcleo grande y atípico, con un nucléolo evidente. Se observa pigmento melánico. Tinción H&E, aumento 10X. **C.** Ausencia de melanina en la epidermis. Tinción H&E, aumento 10X. **D.** Ausencia total de melanocitos en la epidermis perilesional. Inmunohistoquímica: Melan-A, aumento 10X.

autoinmunitaria es la inductora de la despigmentación posterior a agentes quimioterapéuticos y de la despigmentación secundaria al melanoma.⁴

La leucodermia asociada con melanoma se caracteriza por máculas hipopigmentadas que se manifiestan durante el año previo al diagnóstico de melanoma primario cutáneo o en los 3 años previos al diagnóstico de metástasis cutáneas por melanoma de origen desconocido.⁵ De acuerdo con Quaglino y su grupo,⁶ la leucodermia asociada con melanoma ocurre en el 2 al 16% de los pacientes con melanoma, ya sea de manera espontánea o relacionada con el tratamiento antineoplásico. Estos autores concluyeron que la leucodermia asociada con melanoma suele afectar a pacientes con edad media de 53 años al momento del diagnóstico, en comparación con pacientes con vitíligo que suelen ser más jóvenes. Hartmann y su grupo⁷ observaron a 15 pacientes con máculas hipopigmentadas. Los pacientes con leucodermia asociada con melanoma ($n = 12$) tenían una edad media de 56.4 ± 10.8 años. En contraste, los pacientes con vitíligo ($n = 3$) tenían edad media de 27.6 ± 16.5 años.

Koh y su grupo⁸ reportaron 8 pacientes con leucodermia asociada con melanoma y describieron las características clínicas e histopatológicas de 3 pacientes mujeres con edad media de 47 años y 5 hombres con edad media de 50.2 años. La edad media en uno y otro sexo fue de 49 años.² Estos estudios respaldan que la edad al momento de la aparición de las máculas hipopigmentadas podría ser un dato clínico esencial para sospechar el diagnóstico de leucodermia asociada con melanoma.

La patogénesis de la leucodermia asociada con melanoma se relaciona con la respuesta autoinmunitaria contra los melanocitos en piel sana.² Cui y su grupo⁹ examinaron la respuesta inmunitaria contra antígenos de los melanocitos en 87 pacientes. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: 30 pacientes con melanoma, 29 con

vitíligo y 28 sujetos sanos. Se determinó que 24 pacientes (80%) con melanoma, 24 (83%) con vitíligo y 2 sujetos (7%) sanos mostraron anticuerpos contra antígenos de los melanocitos (tirosinasa, gp100 o ambos). Estos autores concluyen que los pacientes con melanoma y vitíligo tienen una respuesta inmunitaria similar a melanocitos sanos y malignos. Sin embargo, la causa del halo blanquecino perilesional en pacientes con melanoma continúa siendo desconocida.¹⁰

Francisco y colaboradores⁴ expusieron una teoría que trata de explicar este fenómeno clínico al referir que los linfocitos T de la piel detectan melanocitos atípicos tempranos que aún no producen cambios clínicos detectables. Los antígenos expresados por estos melanocitos malignos podrían ser destruidos por el sistema inmunitario y producir las máculas hipopigmentadas y el halo. En cambio, los melanocitos que sobrevivieron esta respuesta autoinmunitaria podrían proliferar y producir el tumor nodular pigmentado.

Teulings y su grupo⁵ estudiaron la relación entre los anticuerpos específicos contra antígenos de melanocitos, leucodermia asociada con melanoma y vitíligo. Se analizó el suero de 7 pacientes con leucodermia asociada con melanoma y 27 pacientes con vitíligo en búsqueda de anticuerpos contra MART-1, gp100, tirosinasa y receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1). Encontraron que 4 de los 7 pacientes con leucodermia asociada con melanoma expresaron anticuerpos contra MART-1, gp100 y tirosinasa. En contraste, los anticuerpos contra MART-1 no se encontraron en pacientes con vitíligo.⁵ Este grupo concluyó que el anticuerpo contra MART-1 podría indicar una diferencia inmunológica entre leucodermia asociada con melanoma y vitíligo. Estos hallazgos se correlacionaron con estudios previos.¹⁰

En términos clínicos, la leucodermia asociada con melanoma es una hipopigmentación

macular cutánea diseminada que suele localizarse distante al melanoma primario.¹¹ Lommerts y su grupo¹² reportaron una tasa de diagnóstico erróneo del 72.7% de pacientes con leucodermia asociada con melanoma que previamente recibieron el diagnóstico de vitíligo. En un estudio observacional realizado por Koh y su grupo⁸ el 100% de los pacientes con leucodermia asociada con melanoma mostraron máculas hipopigmentadas, diseminadas y asimétricas. En relación con el sexo, se observó que las mujeres iniciaron con la hipopigmentación en las extremidades inferiores y el tronco, en comparación con los hombres que iniciaron en las extremidades superiores y el tronco.^{12,13}

Los hallazgos histopatológicos de leucodermia asociada con melanoma son similares a los encontrados en vitíligo; sin embargo, Teulings y su grupo⁵ refieren que la diferencia entre estos padecimientos se determina por la capacidad proliferativa de los linfocitos T en la piel perilesional. De la misma manera, los pacientes con vitíligo muestran mayor índice de linfocitos T CD8 en comparación con los que padecen leucodermia asociada con melanoma, lo que podría relacionarse con menor infiltrado por linfocitos en el último grupo.⁵

La despigmentación cutánea secundaria a la autoinmunidad contra los melanocitos malignos es un signo clínico de buen pronóstico que podría traducirse como una defensa antitumoral.^{14,15} En 1987, Bystryn y colaboradores¹⁶ informaron una tasa de supervivencia a cinco años del 86.3% en pacientes con melanoma e hipopigmentación, que fue significativamente mayor a lo previsto (74.8%). Este grupo concluyó que la hipopigmentación beneficia en el pronóstico del melanoma al destruir melanocitos normales y atípicos, lo que podría detener el crecimiento del tumor.

CONCLUSIONES

El caso clínico comunicado es poco frecuente debido a la edad de la paciente y el patrón diseminado de las máculas hipopigmentadas que se asociaron clínicamente con el melanoma encontrado en el glúteo derecho. Este tumor estaba rodeado por un halo blanquecino que sugirió el diagnóstico de leucodermia local y diseminada. El diagnóstico diferencial entre leucodermia asociada con melanoma y vitíligo es complicado en pacientes jóvenes, por lo que sugerimos hacer una exploración clínica completa en todo paciente con máculas hipopigmentadas y considerar la manifestación clínica, la edad, diseminación y evolución al momento de establecer el diagnóstico. La correlación entre la hipopigmentación macular y el melanoma podría acortar el proceso diagnóstico y el tratamiento del melanoma.

REFERENCIAS

1. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Australas J Dermatol* 2019 10.1111/ajd.13223
2. Failla CM, Carbone ML, Fortes C, Pagnanelli G, D'Atri S. Melanoma and vitiligo: in good company. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5731. 10.3390/ijms20225731
3. Goldman L, Wilson RG, Glasgow R, et al. Perilesional leucoderma in metastatic melanoma. The use of Wood's light for early detection of this rare reaction. *Acta Derm Venereol* 1967; 47: 369-372.
4. Francisco G, Rao BK, Victor FC. Two reports of malignant melanoma arising within a new vitiligo-like depigmented patch. *JAAD Case Rep* 2018; 4: 573-575. 10.1016/j.jdc.2018.05.008
5. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27: 1086-96. 10.1111/pcmr.12294
6. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, et al. Vitiligo is an independent favorable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 409-414. 10.1093/annonc/mdp325
7. Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P, Becker JC, et al. Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH):

- shared and discriminative features. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 1053-9. 10.1111/j.1610-0387.2008.06755.x
8. Koh HK, Sober AJ, Nakagawa H, et al. Malignant melanoma and vitiligo-like leukoderma: an electron microscopic study. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 696-708. 10.1016/s0190-9622(83)70183-0
 9. Cui J, Bystryn JC. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* 1995; 131: 314-8.
 10. Waterman EA, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies in vitiligo patients are not directed to the melanocyte differentiation antigen MelanA/MART1. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 527-32. 10.1046/j.1365-2249.2002.01949.x
 11. Hale EK, Konstadt JW. Melanoma-associated leukoderma. *Dermatol Online J* 2003; 9: 20.
 12. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1198-1204. 10.1016/j.jaad.2016.07.060
 13. Naveh HP, Rao UN, Butterfield LH. Melanoma-associated leukoderma - immunology in black and white?. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013; 26: 796-804. 10.1111/pcmr.12161
 14. Motofei IG. Melanoma and autoimmunity:spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches. *Melanoma Res* 2019; 29: 231-236. 10.1097/CMR.0000000000000573
 15. Gonzalez R, Torres-Lopez E. Bases inmunológicas de la hipopigmentación vitiligoide asociada a melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2014, 105: 122-127. 10.1016/j.ad.2012.06.01
 16. Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1053-5.

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de 2019 está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos más brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

Contacto con las doctoras Guadalupe Chávez López y Guadalupe Estrada Chávez.