

## Caso clínico

**Melanoma metastásico. Presentación de un caso y breve revisión de la literatura**

Gisela Navarrete Franco,\* Guadalupe Olguín García,\*\* Clara Emilia Márquez Palencia,\*\*\*  
Juan González de la Cruz\*\*\*\*

**RESUMEN**

La incidencia de melanoma maligno ha ido en aumento a nivel mundial. La progresión de la enfermedad en pacientes con melanoma puede presentarse en forma de recurrencia local, por diseminación linfática hacia los ganglios regionales, o por metástasis hematogena a sitios distantes; que incluyen la piel, órganos internos (pulmón, hígado y cerebro) y hueso, así como también a otros sitios. Las metástasis regionales y a distancia, se presentan aproximadamente en 10% de los pacientes con melanoma, al momento del diagnóstico. La metástasis con manifestaciones clínicas conlleva peor pronóstico. La supervivencia a 5 y 10 años en pacientes con metástasis a ganglios regionales es de 49 y 37%, respectivamente y para pacientes con metástasis a distancia de 12-16 y 8%, respectivamente.

Se presenta el caso de un paciente en quien se detectaron primero las metástasis y luego el tumor primario.

**ABSTRACT**

The incidence of melanoma is increasing worldwide. Disease progression in patients with melanoma can be in the form of local recurrence, by spread via lymphatics to regional lymph nodes, or by haematogenous metastasis to distant sites, including skin, visceral organs (eg. lung, liver, brain ) and bone, as well as to other sites. Regional or distant metastasis is present in about 10% of patients with melanoma at diagnosis. Development of clinically apparent metastasis in patients with melanoma heralds a poor diagnosis. 5-year and 10-year survival for patients with regional lymph-node metastasis are 49% and 37%, respectively and for patients with distant metastasis are 12-16 % and 8%, respectively.

**CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 56 años de edad, originario de Uruapan, Michoacán y residente de la Ciudad de México, jubilado de los servicios públicos de R-100, quien llega al servicio de Urgencias del Hospital Dr. Darío Fernández

Fierro, por presentar dificultad respiratoria, en malas condiciones generales; se realiza inmediatamente radiografía de tórax, en la cual se observan ambos campos pulmonares con múltiples imágenes nodulares, de bordes bien definidos, de mediano y pequeño tamaño, las cuales predominan en región basal y tercios externos, que corresponden a metástasis pulmonares. Figura 1.

En antecedentes familiares y personales se encuentra, padre finado por cáncer pulmonar y resección transuretral de próstata, cinco años atrás.

Dos meses previos a su ingreso inició con tos, expectoración y con pérdida de peso no cuantificada; agregándose astenia, adinamia y finalmente dificultad respiratoria, lo que lo llevó al servicio de urgencias. A la exploración física se encontraron estertores subcrepitantes, adenomegalias axilares y aumento del trabajo respiratorio. En piel se observó palidez de tegumentos, fototipo II y una dermatosis localizada a extremidad superior derecha, de varios años de evolución, por la que el paciente consultó en diversas ocasiones, en su lugar de origen, sin obtener diagnóstico.

\* Jefa del servicio de Dermatopatología.

\*\* Dermatóloga y dermatopatóloga adscrita.

\*\*\* Dermatóloga y dermatopatóloga egresada.

\*\*\*\* Jefe de Ultrasonido y de Enseñanza de Radiología, Hospital General de México (Secretaría de Salud), y adscrito al servicio de Radiología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro (ISSSTE), México, DF.

Correspondencia: Dra. Gisela Navarrete Franco. Dr. Vértiz 464, esq. Eje 3 Sur, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF.  
Recibido: noviembre, 2011. Aceptado: diciembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Navarrete-Franco G, Olguín-García G, Márquez-Palencia CE, González-de la Cruz J. Melanoma metastásico. Presentación de un caso y breve revisión de la literatura. Dermatol Rev Mex 2012;56(1):74-79.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



**Figura 1.** Radiografía de tórax, con metástasis pulmonares.

La dermatosis afecta cara externa de brazo, a nivel de tercio medio (Figura 2) y está constituida por dos neoformaciones exofíticas, una de 5 cm de diámetro, de color oscura y otra de 2 cm de diámetro, eritematosa. (Figura 3) Resto de la exploración sin datos relevantes.

Se inició protocolo de estudio que incluyó biopsia excisional, exámenes de laboratorio y gabinete que incluyeron:

TAC de cráneo, en donde se observa imagen de metástasis de melanoma, en hemisferio cerebral derecho; de tipo quístico, pared delgada, que causa gran edema adyacente, de predominio en la sustancia blanca, produciendo moderada compresión al hemisferio contralateral y obliteración del ventrículo derecho (Figura 4).

TAC pulmonar con imágenes nodulares múltiples, de bordes bien definidos, que corresponden a metástasis en los vasos pequeños, que predominan en los tercios externos y región posterior de los campos pulmonares (Figura 5).

TAC de abdomen superior sin medio de contraste, muestra en las bases pulmonares, pequeños nódulos por metástasis, el resto de los elementos anatómicos del abdomen superior dentro de la normalidad (Figura 6).



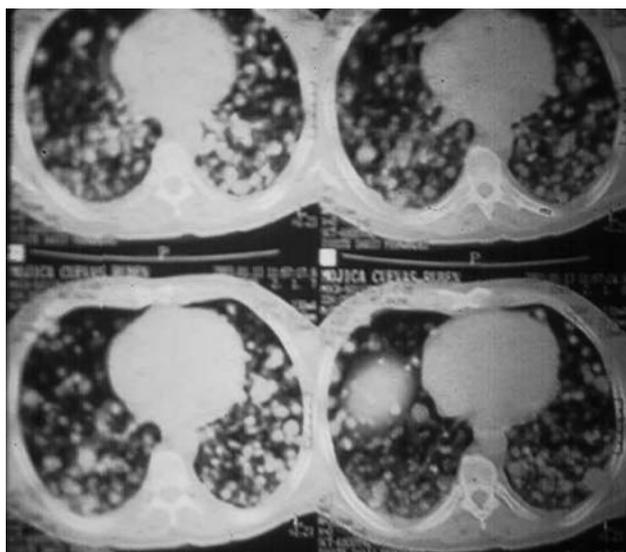
**Figura 2.** Dermatitis localizada a extremidad superior derecha de la que afecta cara externa de brazo a nivel de tercio medio.



**Figura 3.** Dermatitis constituida por dos neoformaciones, una de 5 cm de diámetro, de color oscura y una de 2 cm de diámetro eritematosa.



**Figura 4.** TAC de cráneo en la que se observa una imagen de metástasis por melanoma.



**Figura 5.** TAC pulmonar con imágenes nodulares múltiples por metástasis.

Se envía el paciente a tercer nivel de atención donde fallece una semana después.

El estudio histológico de la biopsia de piel mostró: epidermis acantósica. Banda subepidérmica de tejido conectivo. En dermis un infiltrado denso. Figura 7, constituido por células con núcleos grandes e hiper cromáticos. A



**Figura 6.** TAC de abdomen superior sin medio de contraste, con metástasis.

mayor aumento se observa un infiltrado de células atípicas Figura 8 y 9.

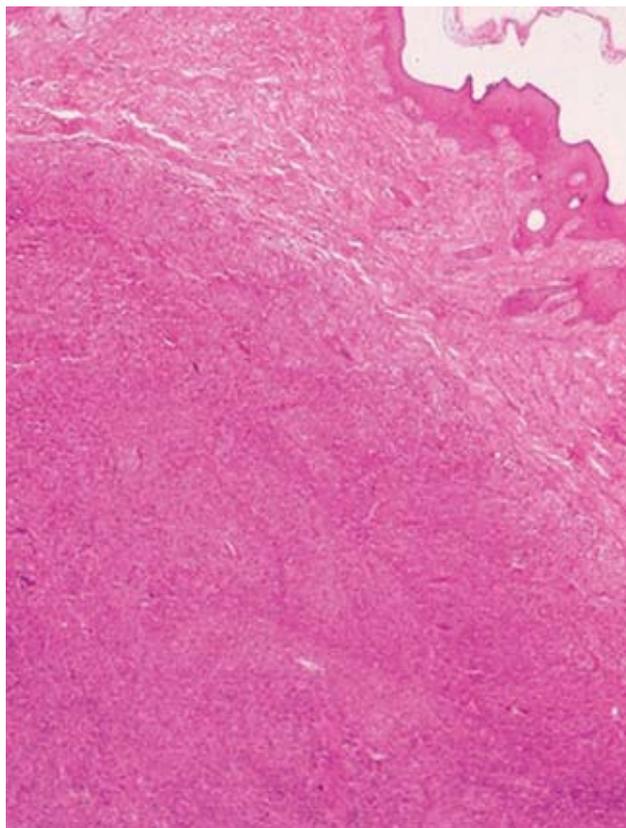
## DISCUSIÓN

Llama la atención que pese a que el diagnóstico clínico de la dermatosis era característico, fue necesario que el paciente presentara manifestaciones sistémicas de la enfermedad, para que se llegara al diagnóstico de melanoma.

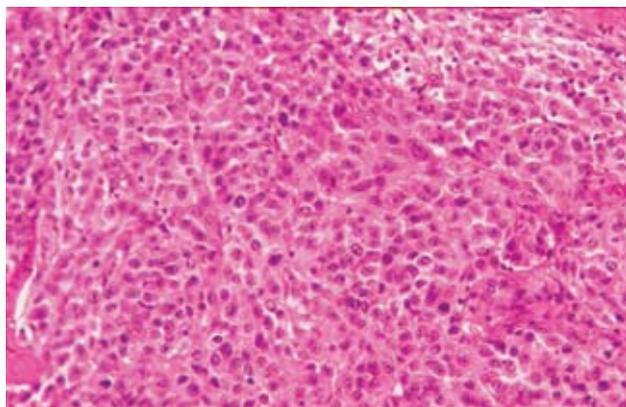
La evolución fatal en este caso resalta la necesidad de la detección temprana de una neoplasia de alto grado de agresividad; actualmente se cuenta con herramientas suficientes para el diagnóstico oportuno, sin embargo sigue siendo la primera de éstas, el reconocimiento de lesiones potencialmente malignas, por lo que se debe insistir en la difusión de la información dermatológica al médico de primer contacto, promoviendo la educación del paciente, para acudir a consulta e insistir en obtener un diagnóstico.

### Melanoma metastásico. Breve revisión de la literatura

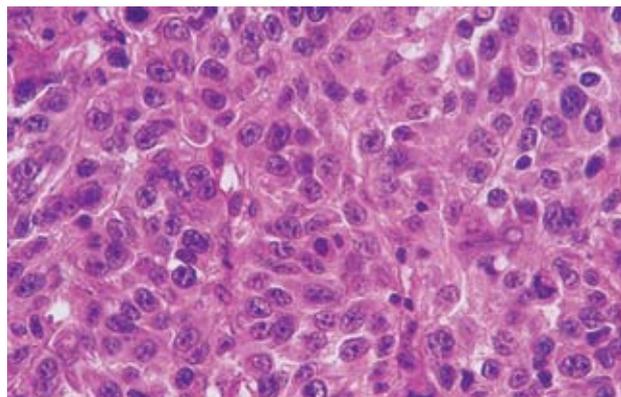
La incidencia del melanoma maligno se ha incrementado dramáticamente en las últimas tres décadas, actualmente ocupa el cuarto lugar de los cánceres diagnosticados en Australia y el sexto lugar en Estados Unidos.<sup>1</sup> La supervivencia a cinco años en los pacientes a quienes se les realizó extirpación quirúrgica del tumor primario de me-



**Figura 7.** Melanoma maligno. Epidermis acantósica. Banda subepidérmica de tejido conectivo. En dermis un infiltrado denso. (H y E 4x).



**Figura 8.** A mayor aumento se observa un infiltrado de células atípicas (H y E, 40X).



**Figura 9.** Otra zona del infiltrado que muestra células atípicas (H y E, 40X).

10%, con una sobrevida de sólo 4 a 6 meses.<sup>2</sup> En 2011 se estimó que 68,130 estadounidenses (38,870 hombres y 29,260 mujeres) y 11,653 australianos (6,727 hombres y 4,926 mujeres) recibieron el diagnóstico de melanoma, de los que murieron 8,700 y 1,270 respectivamente, como resultado directo de la enfermedad durante el primer año.<sup>3</sup> Estos datos resaltan la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para el melanoma metastásico. Implementar marcadores predictivos, capaces de identificar lesiones primarias de mayor potencial para metastatizar, llevaría a identificar a los pacientes que requieran seguimiento más estrecho.<sup>4</sup>

Como principales factores que influyen en la producción del melanoma se han descrito:<sup>5,6</sup>

1. Factores intrínsecos: genéticos

El número total de nevos displásicos, historia familiar de melanoma, mutaciones en *p16* y variaciones en el genotipo del receptor de melanocortina-1 (*MC1R*), que predispone a mayor sensibilidad solar y a pecas y cabello rojo.

2. Factores extrínsecos: ambientales o estilo de vida.

El factor de riesgo más importante en el melanoma es la exposición a la radiación ultravioleta, principalmente la luz solar, lo que se ha evidenciado en las poblaciones que viven en latitudes más bajas y en población de raza blanca. La historia de quemaduras solares se relaciona con el doble de riesgo de melanoma, aunado al momento en que aparecen las quemaduras; cuando se presentan en la niñez, el riesgo es mayor.

nos de 1 mm de grosor es de aproximadamente 93%, por el contrario, una vez que el melanoma ha metastatizado, presenta una tasa de supervivencia muy baja, menor al

Algunas características histopatológicas del melanoma maligno metastásico son: ausencia de epidermotropismo, actividad de la unión, invasión linfovascular, mitosis y en algunas ocasiones necrosis.<sup>3, 8</sup>

La dificultad en el tratamiento del melanoma muestra todo lo que debemos conocer acerca de los cambios que facilitan el crecimiento vertical y la invasión hacia la profundidad, además del mecanismo que impide la efectividad de la quimioterapia.<sup>7</sup> El modelo de Clark de la progresión del melanoma insiste en la transformación de los melanocitos a melanoma. El modelo describe la proliferación de melanocitos en el proceso de formación de un nevo y las subsecuentes: displasia, hiperplasia, invasión y metástasis. Los numerosos eventos moleculares, muchos de ellos descifrados por métodos genómicos, se han asociado con el melanoma.<sup>8</sup>

Las metástasis cerebrales de melanoma representan el tercer sitio en frecuencia de metástasis a distancia, después del tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos. En el 75% de los casos, las lesiones metastásicas son múltiples, sin tratamiento la supervivencia media es de apenas tres a cuatro semanas, pero en pacientes seleccionados, con enfermedad accesible, la cirugía puede ser una buena opción terapéutica. En la enfermedad metastásica, la mejor opción parece ser la radioterapia a cráneo total, acompañada de temozolomida.<sup>9</sup>

Las metástasis al tubo digestivo son de pronóstico sombrío; sin embargo, una pequeña proporción, cercana al 10%, podría alcanzar supervivencias de cinco años con el tratamiento quirúrgico. En términos generales, el tratamiento quirúrgico debe ser realizado con poca morbilidad.<sup>10</sup>

El buen estado funcional del paciente y un periodo libre de enfermedad podría ser indicador de mejor pronóstico, sobre todo cuando la enfermedad es reseca en forma completa.<sup>11</sup>

A pesar de los múltiples tratamientos con agentes citotóxicos, inmunoterapéuticos y recientemente con agentes que actúan a nivel molecular, basado en el perfil tumoral, la supervivencia en el melanoma metastásico no ha cambiado en forma significativa en los últimos 30 años.

Para estos pacientes, la cirugía y la radiación son utilizadas en forma primaria para paliación de los síntomas. La mayoría de los pacientes con melanoma en etapas avanzadas recibe terapia sistémica. La quimioterapia con

un solo agente citotóxico con dacarbazina, es el estándar utilizado en la práctica médica, aunque la tasa de respuesta terapéutica es generalmente baja y pocos pacientes presentan remisión completa.<sup>12</sup>

La temozolomida es un citotóxico oral que pertenece a la familia de la dacarbazina, que es al menos igual de efectiva comparada con esta última cuando se utiliza como agente único en la terapia citotóxica. Los regímenes con temozolomida a dosis bajas, pero en forma extensa, pueden proveer mayor eficacia antitumoral. Las combinaciones con dacarbazina o temozolomida con otras terapias citotóxicas, no han demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes.<sup>13</sup>

Nuevos agentes como: lomeguatrib y decitabina han mostrado que se pueden reducir los mecanismos de resistencia a fármacos. La bioterapia con altas dosis de interleucina-2 ha demostrado la inducción de respuesta terapéutica duradera durante cinco años o más en algunos pacientes, aunque el porcentaje de respuesta total no es sustancialmente mayor al de dacarbazina. El interferón alfa es también utilizado en el tratamiento de melanoma metastásico. Existe evidencia que la combinación de quimioterapia con agentes de bioterapia (bioquimioterapia) aumenta el porcentaje de respuesta terapéutica, pero no aumenta en forma significativa la supervivencia.<sup>14</sup>

Se han usado otras combinaciones como: cisplatino-vinblastina-dacarbazina (CVD) y cisplatino-dacarbazina-carmustina o BCNU (nitrosourea)-tamoxifeno.

A los pacientes con melanoma metastásico también se les debe informar la capacidad de mutación de dichos tumores, principalmente los que presentan mutaciones en *NRAS*, *BRAF* o *KIT* (receptor de tirosin-cinasa), ya que se ha comprobado que sus tumores presentan resistencia a la línea terapéutica estándar, por lo que deberán ser sometidos a terapias moleculares dirigidas a dichas mutaciones tumorales específicas, y ofrecer estas líneas terapéuticas a aquellos en los que haya fracasado el tratamiento estándar.<sup>15</sup>

## REFERENCIAS

1. Mittendorf E, Lim S, Schacherer C. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. *Am J Surg* 2008; 195: 363-369.
2. Lawrence B. Metastatic malignant melanoma in the upper alimentary tract. *Gastroint Endosc* 2006; 64: 1002-1003.

3. Egberts F, Kaehler K, Brasch J. Multiple skin metastases of malignant melanoma with unusual clinical and histopathologic features in an immunosuppressed patient. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 880-884.
4. Lens M, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:179-185.
5. Miller A, Mihm M. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:51-65.
6. Epstein F. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Eng J Med* 1999;340:1341-1348.
7. Lin J, Hocker L, Singh M. Genetics of melanoma predisposition. *Br J Dermatol* 2008;159:286-291.
8. Murali R, Thompson J, Uren R. Fine-needle biopsy of metastatic melanoma: clinical use and new applications. *Lancet Oncol* 2010;11:391-400.
9. Trinh V. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:3-8.
10. Damian D, Thompson J. Treatment of extensive cutaneous metastatic melanoma with topical diphencyprone. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:869-871.
11. Egberts F. Metastatic melanoma: scientific rationale for sorafenib treatment and clinical results. *Onkologie* 2008;31:398-403.
12. Majer M. Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 411-416.
13. Bhatia S. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009;23:488-496.
14. Agarwala S. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:587-585.
15. Boyle G. Therapy for metastatic melanoma: and overview and update. *Exp Rev of Anticancer Ther* 2011;11:725-737.