

Melanoma.

Variantes inusuales

María Paula Gutiérrez, Mónica Barengo, Nadia Sureda, Ileana Garay, Enrique Valente, Claudio Mainardi, María Kurpis y Alejandro Ruiz Lascano

RESUMEN:

Introducción: El melanoma maligno es una neoplasia que se desarrolla de melanocitos de piel, ojos, mucosas y leptomeninges; 95 % pertenecen a cuatro tipos clínico-patológicos: melanoma extensivo superficial, nodular, lentiginoso acral y léntigo maligno. El 5% restante está representado por melanomas de las mucosas, uñas, párpados, desmoplásicos, polipoides y amelanóticos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo de 107 pacientes (59 hombres y 48 mujeres) realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba, durante el período 1998-2006. Diecisiete (14%) pacientes presentaron melanoma variantes inusuales: 9 acrales, 4 amelanóticos, 3 mucosos y 1 desmoplásico, cuyo promedio de Breslow fue de 3,6 mm.

Resultados: 17 pacientes: 10 hombres y 7 mujeres; promedio de edad 57 años. Media de seguimiento: 35 meses. 9 pacientes permanecen libres de enfermedad, 1 presentó recidiva local, 3 fallecieron y 4 no regresaron a control. Comparando la serie completa con las variantes inusuales encontramos un valor claramente superior en cuanto al Breslow (1,6 mm vs 3,6 mm) en estas últimas, lo que refleja el peor pronóstico de dichas variantes.

Palabras clave: melanoma - variantes inusuales.

ABSTRACT

Introduction: Malignant melanoma is a neoplasm that develop from melanocytes of skin, eyes, mucosal, and leptomeninges; 95% represent four clinical-histopathologic types: superficial spreading melanoma, nodular, acral lentiginous and lentigo maligna melanoma, mucosal, nails, eyelids, desmoplastic, polypoid and amelanotic melanoma represent the remaining percent.

Materials and methods: Retrospective and descriptive study of 107 patients (59 men and 48 women) from the Dermatology Service the Hospital Privado de Cordoba seen during 1998-2006. Seventeen (14%) with unusual presentation: 9 acrales, 4 amelanotic, 3 mucosal and 1 desmoplastic. Breslow mean of 3.6 mm.

Results: We present seventeen patients: 10 men and 7 women, the mean of age 57 years, median follow-up: 35 months. 9 free of disease, 1 local recurrence, 3 died and 4 lost to follow up. Comparing the complete series with the unusual variants we found clearly greater Breslow value in the latter (1.6 mm vs. 3.6 mm), which reflects the worse prognosis of these variants.

Key words: unusual variant - melanoma.

Arch. Argent. Dermatol. 57:89-93, 2007

INTRODUCCION

El melanoma maligno (MM) es una neoplasia que se origina de los melanocitos de la piel, ojos, mucosas y leptomeninges.

La incidencia anual promedio en Estados Unidos es de 13,8/100.000 habitantes y alrededor de 50.000 nuevos casos se desarrollan cada año¹.

Más del 95% de los MM primarios pertenecen a cuatro tipos clínico-patológicos: extensivo superficial, nodu-

lar, léntigo maligno y lentiginoso acral². Dentro del 5% restante se incluyen MM de las mucosas, genitales, lecho ungueal, desmoplásico, polipoide y amelanótico³, consideradas variantes inusuales, las que por su apariencia clínica y /o histopatológica pueden influir en el pronóstico y sobrevida.

El factor pronóstico más importante sigue siendo el índice de Breslow, existiendo una fuerte correlación entre el grado de invasión tumoral y la sobrevida del paciente.

Mientras que biológicamente el MM con diagnóstico temprano (Breslow menor a 0,76 mm) es potencialmente curable a través de la cirugía conservadora, las lesio-

Hospital Privado de Córdoba. Postgrado en Dermatología. Universidad Católica de Córdoba.

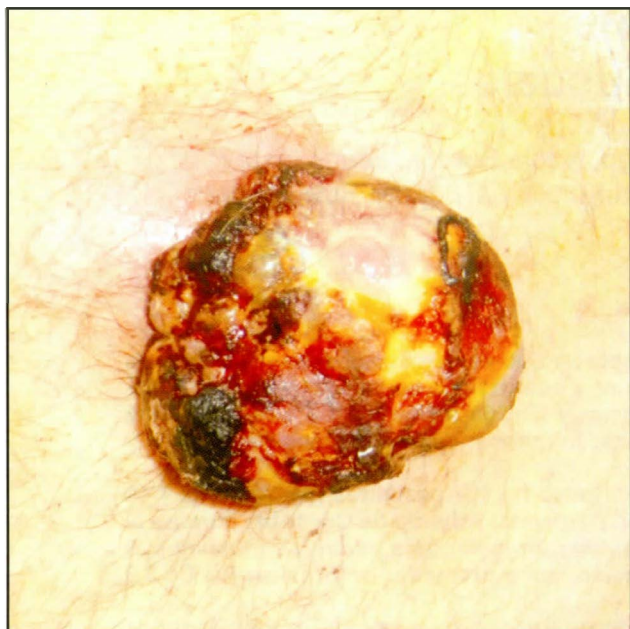


Fig. 1: Lesión tumoral amelanótica de aproximadamente 6 cm de diámetro, recubierta por costras serohemáticas.

nes localmente avanzadas tienen peor pronóstico y la enfermedad diseminada es potencialmente fatal.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es reportar variantes de presentación inusual, evaluar su frecuencia y pronóstico (Breslow) en relación a la serie completa y realizar una breve revisión bibliográfica.

MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, de 107 (100%) pacientes con diagnóstico de melanoma en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba.

Se realizó la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de MM en el período comprendido entre marzo de 1998 y marzo de 2006 inclusive.

Se analizaron los estudios histopatológicos, tipo histológico y Breslow; todas las muestras fueron analizadas por el mismo anatomopatólogo.

RESULTADOS (Tabla I)

Incluimos 107 pacientes, 59 (55%) hombres y 48 (45%) mujeres; el promedio de edad fue 52 años (19-89), la media del Breslow fue 1,6 mm (0,6-8 mm). De los 17 (14 %) pacientes con variantes inusuales 10 eran varones y 7 mujeres (15 estadio I y 1 estadio IV, 1 paciente no pudo



Fig. 2: Mácula negro-azulada de bordes irregulares que compromete planta y 5º dedo de pie izquierdo.

ser estadificado), el promedio de edad fue 57 años (19-87). La media de seguimiento fue de 35 meses (0-96), la media de Breslow fue 3,6 mm, (0,60-8). De los 17 pacientes 9 (53%) eran acrales (7 plantares y 2 subungueales), 4 (23 %) melanomas amelanóticos en diferentes localizaciones, 3 (18 %) melanomas de las mucosas (1 vulvar y 2 endonasales), 1 (6%) melanoma desmoplásico. En cuanto al seguimiento, 9 permanecen libres de enfermedad (4 acrales, 3 amelanóticos, 1 mucoso de la vulva y 1 desmoplásico), 1 presentó recidiva local (endonasal), 3 fallecieron (2 acrales, 1 endonasal) y 4 no regresaron a los controles. El porcentaje de supervivencia libre de enfermedad fue del 83 % a los 35 meses de seguimiento.



Fig. 3: Melanoniquia longitudinal y signo de Hutchinson.

TABLA I

Tipo de melanoma	Nº Pacient.	%	Sexo	Edad	Breslow	Estadio	Localización	Tratamiento
Acral	9	52	M	52	0.70	I	7 plantares 2 subungueal	Quirúrgico
			M	48	0	0		Quirúrgico
			M	39	0.90	I		Quirúrgico
			M	62	5	I		Quirúrgico
			F	87	1	I		Quirúrgico
			F	58	6	IV		Quirúrgico
			M	65	5.30	I		Quirúrgico
			M	71	0.70	I		Quirúrgico
			M	72	4.20	I		Quirúrgico
Amelanótico	4	23	F	19	0.75	I	Pierna	Quirúrgico
			M	51	3	I	Dorso	Quirúrgico
			M	43	1.7	I	Mejilla	Quirúrgico
			M	59	7.5	-	Abdomen	Quirúrgico
Mucoso	3	18	M	49	6	I	Endonasal	Quirúrgico + radioterapia
			F	78	6	I	Endonasal	Quirúrgico
			F	63	0.6	I	Vulva	Quirúrgico
Desmoplásico	1	6	F	27	8	I	Glúteo	Quirúrgico + interferón alfa 2b

DISCUSION

La paciente con melanoma desmoplásico era una mujer de 27 años de edad.

Esta variante fue reconocida por primera vez en 1971 por Conley y col.⁴ y se presenta comúnmente en la sexta década de la vida con predominio en hombres⁵. Se localiza más comúnmente en áreas fotoexpuestas⁶.

En nuestra paciente la lesión fue similar a un granuloma piógeno, mientras que el hallazgo clínico clásico es el de un nódulo firme color carne o claro que recuerda a una cicatriz.

Histológicamente el tumor está compuesto por células fusadas que remedan a fibroblastos que frecuentemente carecen de pigmento, infiltrando difusamente la dermis y el tejido celular subcutáneo asociado con abundante estroma colágeno y en ocasiones depósitos de mucina. La patogenia es controversial, se acepta que el componente desmoplásico se debe a que los melanocitos siguen una fibroplasia adaptativa⁶.

En nuestra paciente el estudio histopatológico informó un Breslow de 8 mm, fenómeno que coincide con la literatura, ya que la mayoría de los melanomas desmoplásicos producen invasión profunda al momento del diagnóstico⁶.

El diagnóstico diferencial tanto clínico como histopatológico es con cicatrices, neurofibromas, schwannomas malignos, fibroxantomas, fibrosarcomas, carcinomas de células escamosas y nevo de Spitz⁷.

A la paciente se le realizó resección local amplia con ganglio centinela negativo; posteriormente comenzó tratamiento con interferón alfa 2 b. A los 15 meses de se-

guimiento no se observa recidiva de la enfermedad.

Los tres pacientes con variantes mucosas de melanoma correspondieron a 2 endonasales, una mujer de 78 años y un hombre de 49 años y uno vulvar en una mujer de 63 años.

El melanoma mucoso de cabeza y cuello fue descrito por primera vez por Weber en 1856⁸; su incidencia es cercana al 1%⁹. Predomina en varones en la séptima década de la vida. El modo de presentación de los melanomas endonasales fue rinorragia y obstrucción nasal unilateral, sintomatología descrita en la literatura en el 85-90 % de los casos⁸.

La etiopatogenia de esta enfermedad es poco comprendida ya que las mucosas nasofaríngeas, traqueobronquial y esofágica no derivan del neuroectodermo (sitio de origen del melanocito), lo que hace infrecuente el asiento de melanomas en ellas⁸.

En ambos pacientes el tratamiento fue quirúrgico; en el varón se realizó adyuvancia con acelerador lineal.

Para la mayoría de los autores la resección quirúrgica del tumor con márgenes amplios es el tratamiento de elección¹⁰.

En relación a la evolución los dos pacientes presentaron recidiva local; un paciente falleció, el otro permanece en mal estado general bajo cuidados paliativos.

El melanoma de vulva fue descrito por primera vez por Hewit en 1861, ocupando el segundo lugar en frecuencia de neoplasias vulvares y representa 1-3 % de todos los melanomas.

A pesar de que existe un incremento notable en la incidencia de melanoma cutáneo en sitios expuestos al sol, series como la de Irvin y col. no han observado un

incremento de melanomas localizados en vulva¹¹; ésto indicaría que este tipo de neoplasia sería independiente del daño del DNA asociado a la radiación ultravioleta¹². Ocurre más frecuentemente en mujeres de raza blanca. La localización más común es el área del clítoris, labios mayores y menores^{12 13}.

En nuestra paciente la lesión era asintomática y detectada en un examen de rutina. Se presentó clínicamente como una placa pigmentada de bordes definidos que comprometía labio mayor derecho y se extendía difusamente hacia el introito vaginal. En la literatura, la tumoración vulvar, el prurito y el sangrado son los síntomas al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos^{12 14}.

En un estudio retrospectivo realizado en Suecia de 219 pacientes en el análisis multivariado de la enfermedad en estadio I, los predictores de supervivencia fueron el espesor tumoral, la ulceración y la amelanosis clínica¹⁵.

El tratamiento de la paciente fue hemivulvectomía derecha más vaciamiento ganglionar. A lo largo de décadas la tendencia en el manejo quirúrgico se ha ido inclinando a cirugías menos radicales. El diagnóstico diferencial se plantea con el léntigo simple, la melanosis vulvar, nevos de unión, compuestos o intradérmicos, acantosis nigricans, queratosis seborreicas, carcinomas espinocelulares y enfermedad de Paget extramamaria. La paciente se encuentra libre de la enfermedad a los 11 meses de seguimiento.

Cuatro de los 17 pacientes (23 %) presentaron variantes clínicas de melanoma amelanótico con diferentes localizaciones (rostro, dorso, pierna y abdomen (Fig. 1)).

La definición de melanoma amelanótico es clínico-patológica. Se lo define como una lesión donde la melanina está ausente o es muy escasa, lo que implica la falta de pigmento clínicamente¹⁶. Representa el 2-8 % de todos los melanomas de acuerdo a diferentes series¹⁷. La causa de la producción disminuida de la melanina es poco clara, aunque se cree que se debe a un déficit de las enzimas necesarias para la producción de la misma^{18 19}.

Cualquier tipo clínico de melanoma puede ser amelanótico, pero es más común que ocurra en tumores subungueales y desmoplásicos²⁰.

La mayoría aparecen en la vida adulta y sin predilección por sexo²⁵; el promedio de edad en nuestros pacientes fue 43 años.

Clínicamente pueden presentarse como un nódulo ulcerado que carece de pigmento o como una mácula o placa eritematosa de bordes definidos; en nuestros pacientes las formas de presentación no difieren de lo descrito en la literatura. Los síntomas más comunes son el prurito y el sangrado postraumatismo².

El diagnóstico histopatológico también suele ser dificultoso, sin encontrar melanina visible en la tinción de Hematoxilina Eosina. Es de utilidad la tinción de Fontana Masson, que sugiere que la capacidad biológica de

producir pigmento estaría presente. El tratamiento no difiere de su contraparte pigmentada²⁰.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con carcinomas espinocelulares o basocelulares, queratosis actínicas, enfermedad de Bowen o Paget, hemangiomas, granulomas piógenos, verrugas vulgares, queratosis seborreicas o eccemas^{2 17 20}.

Uno de los paciente no concurre para seguimiento, los tres restantes permanecen libres de enfermedad con una media de seguimiento de 143 meses.

De los 9 (59 %) pacientes con melanoma acral, 7 fueron plantares (Fig. 2) y 2 subungueales (Fig. 3).

El término melanoma lentiginoso acral (MLA) fue introducido por primera vez por Reed en 1976; es una designación histológica, en contraste el melanoma acral es una designación anatómica que se refiere a melanomas localizados en palmas, plantas y región subungueal. El melanoma acral por ello incluye al MLA y a variantes histológicas como el melanoma extensivo superficial y el nodular, que a su vez pueden localizarse en zonas acrales. Sin embargo, varios estudios precisan que el MLA es el tipo histológico prevalente en esta localización²¹.

Predomina en personas de edad avanzada; el promedio de edad al momento del diagnóstico en nuestra casuística fue 61,5 años. Los melanomas acrales presentan alta frecuencia de ulceración y se asocian a un peor pronóstico²¹.

Se caracterizan clínicamente por ser una lesión aplanada, parda con vetas de color y bordes irregulares; a menudo pueden presentarse como pápulas o nódulos color carne.

En cuanto al melanoma subungueal, la mayoría involucran el hallux o dedo pulgar. Dos de nuestros pacientes presentaron esta variante con signo de Hutchinson.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con verrugas vulgares, infecciones micóticas, úlceras, hemorragias subcorneanas, callosidades, tumores anaxiales, carcinomas espinocelulares, queratoacantomas, nevos, hematomas subungueales, onicomiosis y granulomas piógenos²².

Independientemente de si el pronóstico grave se relaciona con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico o un comportamiento biológico intrínseco más agresivo, el incremento en la mortalidad asociada a melanomas acrales demanda particular atención en el diagnóstico de lesiones de esta localización.

En nuestra casuística, cinco pacientes permanecen libres de la enfermedad con una media de seguimiento de 50,2 meses, dos fallecieron y tres no concurren para control.

Cuando se analizó el espesor de Breslow en la serie de melanomas variantes inusuales se obtuvo un valor de 3,6 mm con un rango entre 0,6 mm y 8 mm. Este sistema, que correlaciona la invasión tumoral con la so-

brevidad del paciente, descrito por primera vez por Breslow en 1970, es una variable independiente de otros factores que determina el pronóstico y la supervivencia de estos enfermos y sigue siendo en la actualidad el principal factor pronóstico de esta enfermedad.

En nuestra casuística comparando la serie completa (Breslow 1.6 mm) con las variantes clínico-histológicas inusuales (Breslow 3.6 mm), objetivamos un valor claramente superior en las variantes inusuales, lo que reflejaría el peor pronóstico que tienen en conjunto.

Se encontró una frecuencia de presentación de melanoma variantes inusuales superior a la literatura consultada, lo cual podría ser atribuido a la pequeña muestra estudiada.

Se observó un valor de Breslow superior en las variantes inusuales en comparación con las variantes típicas, lo que evidenciaría el peor pronóstico de estas variantes.

Queremos destacar que las formas de presentación inusual de los melanomas llevarán a un diagnóstico tardío, retrasando la terapéutica adecuada.

BIBLIOGRAFIA

- Hurst, E.A.; Harbour, J.W.; Cornelius, L.A.: Ocular melanoma. A review and the relationship to cutaneous melanoma. **Arch Dermatol** 2003;139: 1067-1073.
- Kutznisky, R.; Garay, I.; Kurpis, M.; Ruiz Lascano, A.: Melanoma amelanótico. **Med Cut ILA** 2003; 31: 202-205.
- Rogers, R.; Gibson, L.: Mucosal, genital and unusual clinical variants of melanoma. **Mayo Clin Proc** 1997; 72: 362-366.
- Quinn, M.; Crotty, K.; Thompson, J. et al: Desmoplastic and desmoplastic neutropic melanoma: experience with 280 patients. **Cancer** 1998; 83: 1128-1135.
- Rongioletti, F.; Smoller, R.: Unusual histological variants of cutaneous malignant melanoma with some clinical and possible prognostic correlations. **J Cutan Pathol** 2005; 32: 589-603.
- Magro, C.; Crowson, A.; Mihm, M.: Unusual variants of malignant melanoma. **Modern Pathol** 2006; 19: S41-S70.
- Hui, J.I.; Linden, K.G.; Barr, R.J.: Desmoplastic malignant melanoma of the lip: a report of 6 cases and review of the literature. **J Am Acad Dermatol** 2002; 47: 863-868.
- Manolidis, S.; Donald, P.J.: Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. **Cancer** 1997; 80: 1373-1386.
- García González, R.; Gías, L.; Martos, P. y col.: Melanoma de la mucosa oral. Casos clínicos y revisión de la literatura. **Oral Patol Oral Cir Bucal** 2005; 10: 264-271.
- Chang, A.; Karnell, L.; Menck, H.: The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84.836 cases from the past decade. **Cancer** 1998; 83: 1664-1678.
- Irvin, P.; Legallo, R.; Stoler, M. et al: Vulvar melanoma: A retrospective analysis and literature review. **Gynecol Oncol** 2001; 83: 457-465.
- Ragnarsson-Olding, B.; Kanter-Lewensohn, L.; Lagerlof, B. et al: Malignant melanoma of the vulva in a nationwide 25-year study of 219 Swedish females. **Cancer** 1999; 86: 1273-1284.
- Dunton, C.; Berd, D.: Vulvar melanoma, biologically different from other cutaneous melanoma. **Lancet** 1999; 354: 2013-2014.
- Räber, G.; Mempel, V.; Jackisch, C.; Hundeiker, M. et al: Malignant melanoma of the vulva: report of 89 patients. **Cancer** 1996; 78: 2353-2358.
- Rouzier, R.; Hadad, B.; Atallah, D. et al: Surgery for vulvar cancer. **Clin Obst Gynecol** 2005; 49: 869-877.
- Perniciaro, C.: Dermatopathologic variants of malignant melanoma. **Mayo Clin Proc** 1997: 273-279.
- De Giorgi, V.; Sestini, S.; Massi, D.; Maio, V.; Giannotti, B.: Dermoscopy for "true" amelanotic melanoma: A clinical dermoscopic pathologic case study. **J Am Acad Dermatol** 2006; 54: 341-344.
- Zellman, G.L.: Amelanotic melanoma in a black man. **J Am Acad Dermatol** 1997; 37: 665-666.
- Amster, M.S.; Klaus, M.V.: Amelanotic melanoma. **Arch Dermatol** 1995; 131: 951-955.
- Koch, S.E.; Lange, J.R.: Amelanotic melanoma: The great masquerader. **J Am Acad Dermatol** 2000; 42: 731-734.
- Soon, S.L.; Solomon, A.R.; Papadopoulos, D.; Murray, D.R.; McAlpine, B.; Washington, C.V.: Acral lentiginous melanoma in mimicking benign disease: The Emory experience. **J Am Acad Dermatol** 2003; 48: 183-188.
- Dalmau, J.; Abellaneda, C.; Puig, S.; Zaballos, P.; Malvehy, J.: Acral melanoma simulating warts: dermoscopic clues to prevent missing a melanoma. **Dermatol Surg** 2006; 32: 1072-1078.

Dirección postal:
M.P. Gutiérrez
Ituzaingó 628. 6º D
5000 Córdoba
mpguti01@yahoo.com.ar