

Melanoma primario cerebral

Eduardo Vargas-Olguín¹, Jorge Dax Rejón-Pérez¹, L. Alberto Alcántara-Gómez¹, Juan Salvador Uribe-Olalde², Mario Flores-Vázquez¹, Edgar Robledo-Moreno¹, Esteban Reyes-Velasco¹

RESUMEN

Estadísticamente los melanomas malignos intracaneales en la población es de aproximadamente 0.005 casos/100,000 habitantes, con una prevalencia hacia la población masculina. Se han descrito principios para el abordaje diagnóstico, así como para el tratamiento quirúrgico y adyuvante oncológico. Presentamos el caso de un paciente de 39 años de edad, con evolución caracterizada por cefalea, lateralización de la marcha, dismetría, disdiadococinesia derechas, ataxia troncal y Romberg. Iniciando el protocolo diagnóstico, se identifica por resonancia magnética presencia de una lesión en fosa posterior de mayor afección cerebelosa derecha, heterogénea, con edema importante. Por lo cual es programado para manejo quirúrgico, logrando resección total de la lesión y con reporte posterior por el servicio de patología clínica como melanoma. Se realizan pruebas de inmunohistoquímica siendo positivas S100 y HMB 45. En los estudios de extensión por oftalmología, dermatología y gastroenterología con realización de panendoscopía no fue posible localizar otro foco de crecimiento tumoral. El estudio de tomografía por emisión de positrones no demostró positividad en otro lado, salvo el crecimiento intracraneal previamente conocido. *Conclusión:* las pautas del diagnóstico de melanoma de sistema nervioso central hacen indispensable investigar exhaustivamente posibles sitios de origen y descartar lesiones metastásicas; respecto al manejo, se debe considerar la ablación total siempre que sea posible; así como, uso de terapia oncológica agregada.

Palabras clave: melanoma primario, sistema nervioso central, diagnóstico, tratamiento quirúrgico.

Primitive cerebral melanoma

ABSTRACT

Statistically, intracranial malignant melanoma in the population is approximately 0.005 cases / 100 000, with a prevalence towards the male population. Principles have been described to the approach for diagnosis and surgical oncologic treatments. We present a case report of a man 39-year-old, with evolution characterized by headache, lateralization gait, dysmetria, dysdiadochokinesia, truncal ataxia and Romberg. Starting the diagnostic protocol is identified by MRI the presence of a lesion in the right posterior fossa, with significant edema. That is why it is scheduled for surgical management, achieving total resection of the lesion and subsequent report by the Clinical Pathology Service as melanoma. Immunohistochemistry tests being positive S100 and HMB 45 in the extension studies for ophthalmology, dermatology and gastroenterology with conducting Panendoscopy was not possible to find another source of tumor growth. The study of positron emission tomography showed no positivity across the previously known save intracranial growth. *Conclusion:* patterns of diagnosis of melanoma of the central nervous system make it essential to thoroughly investigate possible sites of origin and rule out metastatic lesions; regarding the management, consider total ablation wherever possible and the use of aggregate cancer therapy.

Key words: primary melanoma, central nervous system, diagnostic, oncologic treatment.

Los melanomas del sistema nervioso central (SNC) nacen de las células que contienen melanina, productoras de pigmentos las cuales migran durante el desarrollo de la piel, ojos, mucosa oro genital, uvea, laberinto, formación reticular, sustancia negra y leptomeninges¹⁻⁴. El melanoma primario maligno es una neoplasia procedente de los melanoblastos, precursores de melanocitos, cuyo origen se localiza en la cresta neural. A nivel intracraneal, los melanoblastos se encuentran predominantemente distribuidos a nivel de las caras anterior y lateral del bulbo, tronco encefálico y base cerebral^{5,6}.

El melanoma maligno primario es rara vez localizado en el sistema nervioso central, ocurre aproximadamente en el 0.1% de todos los casos, siendo los reportes de literatura relativamente raros^{1,3,6,7}. El primero en reportar este tipo de tumor fue Virchow en 1859⁴⁻⁶. Gibson, et al, en 1950; propusieron que las lesiones con producción de melanina a nivel de sistema nervioso central pueden tener una transformación maligna. El melanoma más común es el de origen cutáneo; sólo 2% de los melanomas nacen de las membranas mucosas, el melanoma primario ocular tiene una incidencia aproximada de 0.5 casos/100 000 habitantes. Estadísticamente los melanomas malignos intracraneales en la población; son de aproximadamente, 0.005/100,000, mayormente presentados en la población masculina y con dos picos de presentación, uno en la cuarta década de la vida y otro secundario en la primera^{4-6,8}.

Presentación del caso

Paciente masculino de 39 años de edad quien inicia su padecimiento en octubre de 2013, al presentar cefalea intermitente de localización occipitoparietal bilateral, sin fenómenos exacerbantes, mitigando de manera parcial a la ingesta de analgésicos comunes, asociada a náusea emesis y vértigo. Se agrega después lateralización de la marcha hacia la derecha inicialmente intermitente y posteriormente permanente, por lo que es referido para continuar protocolo diagnóstico terapéutico. Clínicamente llama la atención la presencia de *nistagmus* horizontal bilateral predominio derecho, dismetría, disdiadiocinesia derechas, ataxia troncal, Romberg.

Se realizó resonancia magnética contrastada, se observó una imagen que ocupa la región hemisférica cerebelosa derecha, irregular, cortical con efecto de masa condicionando desplazamiento pontino y obliteración del cuarto ventrículo (figura 1 y 2). Ante esta panorámica se propone manejo quirúrgico.



Figura 1. Imagen de resonancia magnética craneal secuencia T1 que demuestra proceso tumoral en hemisferio cerebeloso derecho, heterogéneo e hiperintenso con efecto compresivo importante.

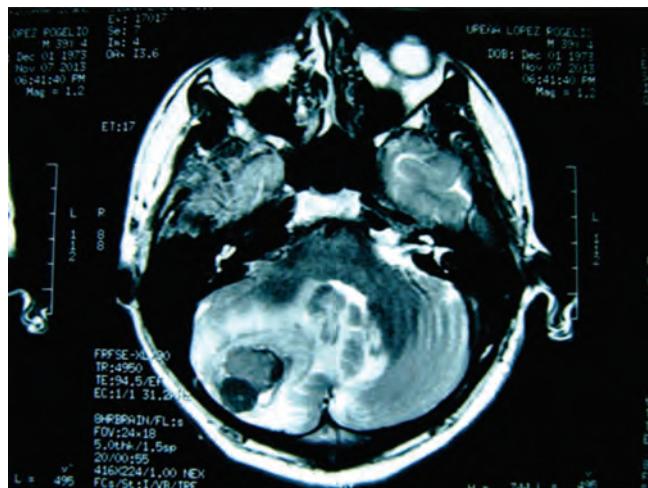


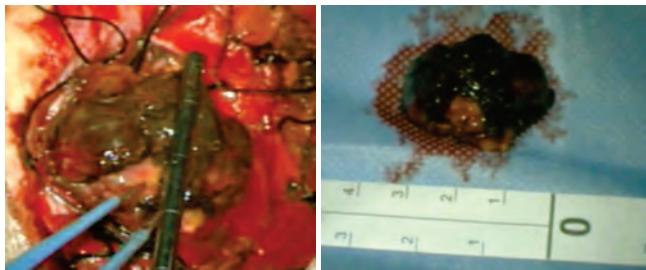
Figura 2. Imagen de resonancia magnética craneal secuencia T2, que demuestra delimitación de lesión en fosa posterior derecha, heterogénea y predominantemente iso-hipointensa. Es visible el importante edema y desplazamiento de estructuras de la línea media.

Manejo quirúrgico

1. Colocación de derivación ventricular externa en punto de Frazier.
2. Abordaje suboccipital derecho, con craniectomía más ablación tumoral total.

Recibido: 6 octubre 2014. Aceptado: 30 octubre 2014.

¹ISSSTE, Zapopan, Jalisco. ²Hospital Infantil de México. México, D.F. Correspondencia: Eduardo Vargas Olguín. Servicio de Neurocirugía ISSSTE, Zapopan. Soledad Orozco 203. Col. El Capullo, 45150 Zapopan, Jalisco. E-mail: eduardo.vargas.olguin@gmail.com



Figuras 3. Imagen transquirúrgica donde se observa la lesión de fosa posterior con una coloración negra. El diagnóstico posterior reportaría melanoma maligno cerebral.

El resultado de patología reportado es melanoma maligno cerebral, por lo que se sometió a estudios de inmunohistoquímica, expresando proteína S100 y HMB-45, obligándonos a descartar lesiones primarias, siendo valorado por los servicios de:

- **Oftalmología:** no se encontraron lesiones pigmentadas.
- **Dermatología:** se localizó nevo pigmentado de localización en pierna derecha, cara interna tercio distal, sitio del cual se tomó biopsia y reporta angioqueratoma circunscripto.
- **Endoscopía:** realiza estudio de tubo digestivo con reporte único de gastritis erosiva.
- **Estudios contrastados tomográficos de tórax y abdomen;** así como, resonancia cráneo-eje sin evidencia de otras lesiones tumorales.

El paciente, posterior a recibir el tratamiento quirúrgico; así como, oncológico (radioterapia) se encuentra libre de recaída a 12 meses de seguimiento (figuras 4 y 5).

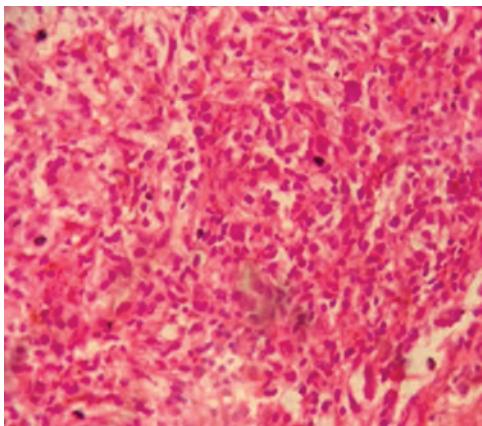


Figura 4. Las secciones histológicas muestran células de tamaño y forma variables, dispuestas en un patrón de crecimiento compacto, de citoplasma acidófilo, con material granular café - amarillo intracitoplasmático, con núcleos grandes y nucleolos prominentes. Se aprecian mitosis atípica y cromatina granular, gruesa y heterogénea.

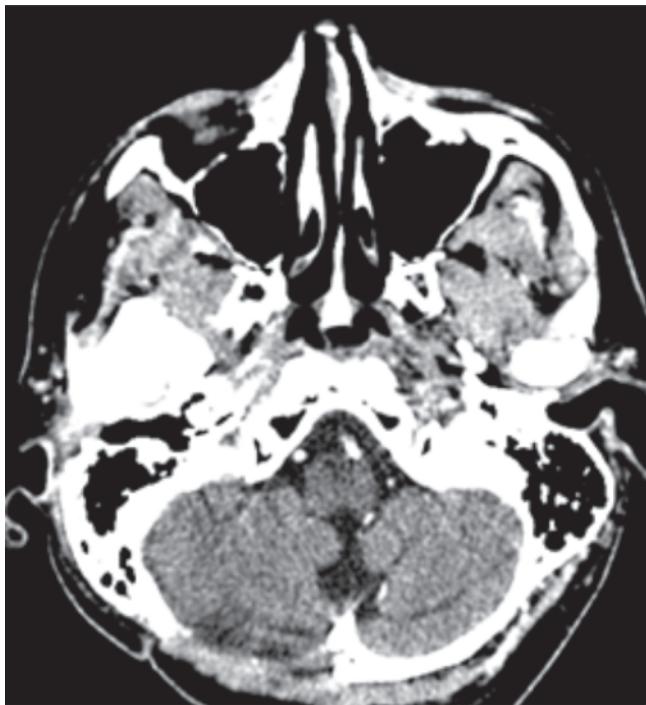


Figura 5. Tomografía craneal en corte axial contrastada, enfocada a fosa posterior sobre abordaje previo, en la que se observa excreción completa de la lesión.

DISCUSIÓN

La rareza de esta lesión se ejemplifica con presentación de sólo 9 casos en un periodo de 10 años en Suecia (1958-1967). Siendo parte de la dificultad el diagnóstico ya que no se asocia a síntomas característicos^{1,9}. Las manifestaciones clínicas se manejan desde hipertensión e hidrocefalia (43.2%), déficit neurológico focal (34.6%), hemorragia intracerebral o subaracnoidea (17.3%), epilepsia secundaria (11.1%), la mayoría de ellos derivados de la localización de las lesiones, asociadas además al incremento de la presión intracranal, con una duración de los síntomas entre 2 semanas a 16 meses con un promedio de 14 meses⁶.

El sistema nervioso central puede ser afectado por un espectro de lesiones melanocíticas; con invasión difusa de las meninges y con lesiones intraparenquimatosas nodulares^{2,3}.

- * **Melanocitosis neurocutánea:** combina nevos melanocíticos cutáneos gigantes con melanosis cutánea difusa, o focal, un tumor bien diferenciado (melanocitoma)^{2,9}.
- * La contraparte, lesión maligna, denominado melanoma, que puede producir lesiones nodulares sólidas o infiltración difusa a leptomeninges^{2,5,8,9}.

Los sitios reportados en la literatura acerca de los

melanomas primarios del sistema nervioso central incluyen ángulo pontocerebeloso, glándula pineal, corteza perisilviana, médula oblongada, cordón espinal, silla turca, y en nuestro caso, fosa posterior^{2,7}.

El diagnóstico; por lo general, es realizado después de la autopsia o intervención quirúrgica después de excluir lesión metastásica secundaria de un punto cutáneo, mucoso o retinal, con una adecuada evaluación clínico radiológica^{1-3,8}. El melanoma maligno leptomeningeo primario no produce síntomas diferentes de otras lesiones encontradas en el sistema nervioso central^{1,5}.

Los factores que nos orientan para establecer el diagnóstico de melanoma primario de SNC son³:

1. Que no exista evidencia de melanoma maligno fuera del sistema nervioso central
2. Involucro de leptomeninges
3. Lesiones espinales intramedulares
4. Hidrocefalia
5. Tumor en glándula hipófisis o pineal
6. Lesión única intracerebral

La mayoría de melanomas malignos del sistema nervioso central son de naturaleza metastásica, llegando a ocupar la tercera causa más común de lesiones a distancia después del de pulmón (50%), mama (15 a 20%)¹⁰; con una pobre sobrevida de 3 a 6 meses esto atribuible a la enfermedad incontrolable extracranial, radiorresistencia relativa, imposibilidad de agentes de quimioterapia para atravesar la barrera hematocerebral¹⁻⁷. En cambio, el melanoma cerebral primario puede diferir en la duración de los síntomas siendo más largos con una expectativa de vida más larga^{3,6}.

Los melanomas malignos primarios del sistema nervioso central pueden metastatizar dentro y fuera del SNC. Es bien reportado, aunque raro, el fenómeno de regresión espontánea del melanoma cutáneo; lo que puede dar errores en el diagnóstico de melanoma de SNC^{1,2}. El melanoma primario del sistema nervioso central no puede ser distinguido del melanoma metastásico en neuroimagen, con características histopatológicas únicamente⁹.

En la tomografía no contrastada, el melanoma se refleja iso-hiperdenso; posterior a la administración del medio de contraste intravenoso, existe un realce uniforme por lo general, con o sin calcificaciones anormales^{3,6,11}.

La imagen por resonancia magnética (RM) es el estándar de oro para un paciente con sospecha de melanoma de SNC. En el típico melanoma melanótico, la melanina tiene un efecto paramagnético que deriva de presencia de radicales libres orgánicos estables, que van

a interactuar con los protones del agua, resultando en el acortamiento en los tiempos de relajación tanto de T1 como de T2, por lo que se produce hiperintensidad en las imágenes de T1 e hipointensidad en T2, iso o hiperintenso en la densidad protónica^{2,3,5,6}. Este acortamiento en los tiempos de relajación es proporcional a la cantidad de melanina en el tumor. La hemorragia intratumoral produce signos heterogéneos en las secuencias de T1 y T2, dependiendo de la duración del sangrado^{2,3}. Existen melanomas amelanocíticos y que junto con melanomas sin hemorragia son iso-hipointensos en T1 en la RM y moderadamente hiperintensos en T2^{2,4}. Algunos autores han apuntado, que los melanomas malignos primarios intracraneales son con facilidad mal diagnosticados como meningiomas preoperatoriamente⁶.

La distinción entre melanomas malignos y carcinomas, linfomas no Hodgkin o sarcoma en el diagnóstico diferencial de tumores cerebrales malignos no diferenciados continua siendo difícil, es por ello que el estudio patológico es de relevancia importante¹². Al microscopio, las células son poligonales o en forma de huso y exhiben signos de mitosis e hiperpigmentación⁵; en inmunohistoquímica, las pruebas pueden ser positivas a:

- * *Proteína S100*: positivo en melanoma maligno hasta en 95% de los casos de melanoma maligno^{2,3,6}.
- * *Vimentina*: es un marcador de tumoraciones del mesénquima que juega un papel complementario en el diagnóstico de melanoma^{5,6}.
- * *Anticuerpo contra melanoma maligno (HMB45)*: es un anticuerpo antimelanoma que se une a la globulina del premelanosoma y reacciona con antígeno específico del melanoma siendo positivo entre 86 y 97%^{2,3,5,6}. Existen limitaciones en la especificidad por inmunorreacción del HMB45 en neurilemoma y schwannoma maligno pigmentado, más rara vez en ependimoma, gliosarcoma y tumor neuroectodérmico primitivo^{1,9}. Otros sitios que resultan positivos ocasionalmente en tumores no melanocíticos son hígado (Wang, et al 1991), mama (Bonetti et al, 1989), carcinoma pulmonar (Ordonez et al 1988) y tumores de células claras pulmonares (Gaffey, et al 1991; Pea, et al 1991), sugiriendo cautela con la interpretación en la positividad de HMB-45¹².
- * *EMA* es un marcador de membrana epitelial. Dado que EMA no es expresado por las células del melanoma maligno, puede ser usado para identificar tumores neuroepiteliales como meningiomas y gliomas⁶.

El actual tratamiento de los melanomas primarios

o secundarios intracraneales no garantiza un pronóstico óptimo. La microcirugía, terapia con radiación local, radioterapia holocraneal, quimioterapia o inmunoterapia dirigida son actualmente administradas para tratar la enfermedad y pueden emplearse en combinación⁶.

La resección quirúrgica idealmente deberá ser completa asociado a radioterapia como primera línea de tratamiento para pacientes con melanoma maligno intracraneal o limitado (de una a tres) en caso de melanoma metastásico (acorde a *National Comprehensive Cancer Network*). Esta consideración quirúrgica dependerá del tamaño y localización del tumor, el número de lesiones y el estado sistémico de la enfermedad. En general, para pacientes con lesiones únicas por melanoma maligno intracraneal, si miden igual o menor de 3 cm de diámetro, que presentan efecto de masa (o edema peritumoral), obstrucción en la dinámica de líquido cefalorraquídeo; la excisión microquirúrgica debe ser recomendada en primera instancia y seguida de radioterapia local o radioterapia holocraneal. Además, el pronóstico de los pacientes sometidos a resección completa de la lesión es mejor que en aquellos en los que se realiza de manera parcial⁶.

El protocolo de tratamiento es diferente en el melanoma intracraneal primario relativamente pequeño (menor a 3 cm) o de localización cerebral profunda; ya que la resección condicionaría secuelas importantes (pero el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia estereotáctica); en estos casos la radioterapia local, *gamma - knife*, o radioterapia holocraneal se puede emplear como medidas terapéuticas⁶.

Respecto a la quimioterapia usada en el tratamiento de las lesiones por melanoma metastásico han mostrado una limitada tasa de respuesta, derivado de la

imposibilidad de penetrar la barrera hematoencefálica y protección astrocítica en contra de la apoptosis inducida por la quimioterapia a través de la señalización paracrína⁵.

REFERENCIAS

1. Bergdahl L, Boquist L, Liliequist B, Yhulin C, Tovi D. Primary malignant melanoma of the central nervous system. A report of 10 cases. *Ac Neurochirurg* 1972;26:139-49.
2. Wadasadawa T, Trivedi S, Gupta T, Epari S, Jalali R. The diagnostic dilemma of primary central nervous system melanoma. *J Clin Neurosc* 2010;17:1014-7.
3. Castro G, Soffietti R, Brdac G, Boldorini R. Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001;55:163-8.
4. Rovira V, Riesgo P, Piquer J, Llacer J, Cortés F, Cabanes J. Melanoma maligno primario de fosa posterior: caso clínico. *Neurocirugía* 2000; 11:446-9.
5. Nicolades P, Newton R, Kelsey A. Primary malignant melanoma of meninges: atypical presentation of subacute meningitis. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 172-4.
6. Wang J, Gou Z, Jang Y, Zhang S, Xing D. Microsurgery for treatment of primary malignant intracranial melanoma: a surgical series and literature review. *Eur J Surg Oncol* 2013;1-10.
7. Arantes M, Ferreira A, Romao H, Meireles P, Garcia R, Honavar M, et al. Primary pineal malignant melanoma: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:59-64.
8. López J, Diaz F, Soult J, Muñoz M, Barriga R. Primary leptomeningeal melanoma in a Child. *Pediatr Neurol* 2001;24:390-2.
9. Hayward RD. Malignant melanoma and the cerebral nervous system. A guided for classification based on the clinical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;526-30.
10. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer treatment reviews* 2004;30:515-20.
11. Liubinas S, Maartens N, Drummond K. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neuroscience* 2010;(17):1227-32.
12. Zimmer C, Gottschalk J, Goebel S, Cervos J. Melanoma-associated antigens in tumors of the nervous system: an immunohistochemical study with the monoclonal antibody HMB-45. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;420:121-5.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO DE INTERÉS
