

Melanoma acral lentiginoso asociado a enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa y carbidopa.

Reporte de tres casos y revisión de bibliografía

Acrolentiginous melanoma associated to Parkinson disease in treatment with levodopa and carbidopa.

Three cases report and a review

América Pasos Estrada,* Laura Juárez Navarrete**

*Residente de 4º año de Dermatología

**Profesora titular de la especialidad en Dermatología en el Hospital Central Militar, México, D.F.

Fecha de aceptación: Diciembre 2008

Resumen

Presentamos tres casos clínicos de pacientes con diagnóstico de melanoma acral lentiginoso (MAL) asociado a la enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa y carbidopa. Revisamos la bibliografía en relación con la variante de MAL, la cual es más frecuente en la población latina; no se ha podido encontrar una causa específica desencadenante para este último fenómeno, pero se considera que el trauma es un factor de esta variedad. El MAL se asocia en múltiples reportes a la ingesta de levodopa; sin embargo, publicaciones recientes demuestran que existe una asociación mayor entre el desarrollo de melanoma y la enfermedad de Parkinson que entre el melanoma y el tratamiento de Parkinson, según alteraciones genéticas comprobadas hace poco. Durante dos años en nuestro servicio se presentaron siete casos de MAL, y un hecho destacable fue que tres de ellos padecían la enfermedad de Parkinson tratada con levodopa y carbidopa, lo cual motivó esta revisión.

Palabras clave: MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO, LEVODOPA, PARKINSON

Abstract

We report 3 cases of patients observed in our department with diagnosis of acrolentiginous melanoma (ALM) associated with Parkinson's disease treated with levodopa and carbidopa. A review of the literature in relation to variant acrolentiginous melanoma—which is more common in the Latino population—has not been able to find a specific cause trigger, considering the trauma as one of the factors involved in this variety. The sickness has been associated in numerous reports to the intake of levodopa—however, recent publications show that there is an association between the development of melanoma and Parkinson's disease rather than its treatment, based on genetic alterations recently demonstrated. During a period of 2 years in our service 7 cases were presented, calling our attention that 3 of them suffered from Parkinson's disease treated with levodopa and carbidopa, which motivated this review.

Keywords: ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA, LEVODOPA, PARKINSON

Casos clínicos

Se recabaron siete casos de MAL en el Hospital Central Militar de marzo de 2005 a febrero de 2007, de los cuales

tres se asociaron a la enfermedad de Parkinson y el tratamiento con levodopa y carbidopa.

Correspondencia:

Dra. Laura Juárez Navarrete
Unidad de Especialidades Médicas, Departamento de Dermatología. Av. Industria Militar 1080-4º piso
Col. Lomas de Sotelo, Del. Miguel Hidalgo. CP 11500
Distrito Federal.
Tel 52940105 ext. 1406. laurajuarez13@hotmail.com

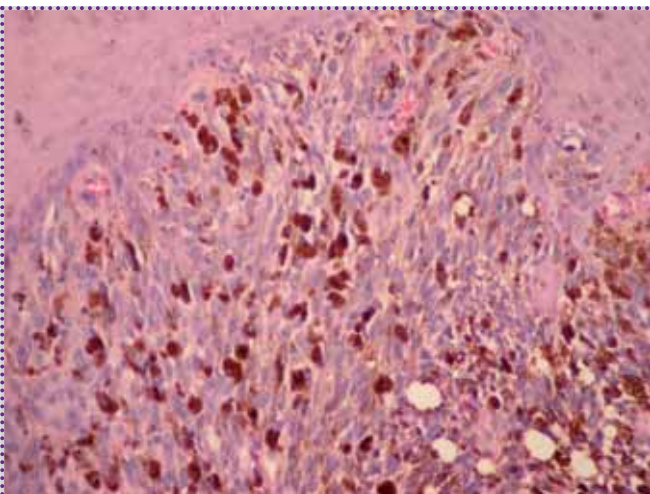
Caso 1

Se trata de una paciente femenina de 88 años de edad, con antecedente de enfermedad de Parkinson tratada con levodopa y carbidopa durante cinco años previos a la presentación del MAL. Presenta dermatosis en la planta del pie izquierdo en el nivel de los metatarsianos, una mancha hiperpigmentada de 3 cm de diámetro, mal definida, de

color marrón oscuro con áreas más claras y una neoformación central de aspecto nodular de 8 mm de diámetro, color negro azulado (fotografía 1). La biopsia reportó MAL de nivel III de Clark y Breslow mayor de 4 mm (fotografía 2).



Fotografía 1. Femenina de 88 años con enfermedad de Parkinson y MAL.



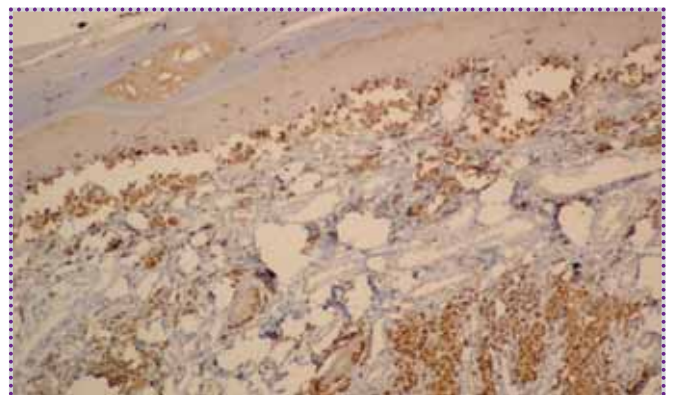
Fotografía 2. MAL, nivel III de Clark y Breslow mayor de 4 mm.

Caso 2

Es un paciente masculino de 64 años de edad con antecedente de enfermedad de Parkinson tratada con levodopa y carbidopa durante 15 años previos a la presentación del MAL. Presenta dermatosis en el talón del pie derecho, caracterizada por una neoformación de aspecto nodular de 2 cm de diámetro y 5 mm de altura, rodeada de hiperpigmentación color marrón oscuro, con escama gruesa en su superficie y límites mal definidos (fotografía 3). La biopsia reportó MAL de nivel III de Clark y Breslow de 1,5 mm (fotografía 4).



Fotografía 3. Masculino de 64 años con MAL.



Fotografía 4. MAL, nivel III de Clark y Breslow de 1,5 mm.

Caso 3

Es un paciente masculino de 59 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 tratada con glibenclamida y enfermedad de Parkinson tratada con levodopa y carbidopa desde 2000. Presenta dermatosis en la planta del pie derecho, junto al arco transversal, caracterizada por una neoformación semiesférica de 5 cm de diámetro mayor, color marrón oscuro heterogéneo, cubierta de costra hemorrágica. Refiere dos años de evolución y un inicio como mancha hiperpigmentada marrón oscuro. La biopsia reportó MAL con un Breslow mayor de 1.5 mm y nivel V de Clark.

Discusión

El melanoma maligno es un padecimiento que afecta sobre todo a los pacientes de raza blanca en áreas fotoexpuestas. En Estados Unidos de Norteamérica se reportó un aumento de 619% en la incidencia de 1950 a 2000,^{1,2} mientras que en México la incidencia es de 1.22 por cada 100,000 habitantes.^{1,3} De las neoplasias de la piel en México, el melanoma ocupa el tercer lugar.³

El MAL representa de 2% a 8% de los casos de melanoma maligno en la raza blanca;^{4,5} sin embargo, es la forma más frecuente de 35% a 90% en personas de ascendencia asiática, africana y en general en grupos étnicos de color.^{1,4,5} En México representa de 24% a 31% de los melanomas,¹ lo cual significa el segundo lugar, sólo después del nodular.³ No obstante, existen publicaciones que no concuerdan con estos datos, pues hacen notar que la localización acral es la más común (75%) en pacientes atendidos de forma institucional, pero si se analiza otro grupo de población que se atiende en forma privada, se observa que la localización es diferente.³ Otro motivo de reflexión sobre una mayor frecuencia de la variante nodular respecto de la acrolentiginosa es que los pacientes acuden a consulta en estadios muy avanzados del padecimiento, cuando el MAL ya es nódulo, en su fase de crecimiento vertical.

Se han tratado de establecer factores de riesgo o desencadenantes,^{4,6} pues la exposición solar no puede considerarse una causa del MAL.^{4,5} Se ha mencionado una posible relación de la variedad subungueal con el trauma e infecciones virales, pero aún no se establece como etiología específica.⁵ Hasta la fecha no se ha podido identificar factores biológicos de trascendencia.⁷

El MAL afecta los pies de 78% a 93% de los pacientes de raza blanca, y de 88% a 100% en los de raza negra; las manos, de 7% a 22% y de 0% a 18%, respectivamente. En un porcentaje menor afecta el lecho subungueal: de 2% a 3%.^{4,8,9}

Sin embargo, cabe aclarar que no todos los melanomas que aparecen en palmas y plantas son MAL, puesto que, en un porcentaje menor, puede tratarse de extensión superficial y nodular.⁴

La edad media de presentación es de 60 años. La presentación inicial más común es una mancha de color marrón, si bien en una minoría de casos se presenta como nódulo hiperpigmentado y amelanico. Por el sitio de localización, esta afección suele diagnosticarse de gran tamaño y de forma tardía (2.5 años, en promedio), razón por la cual es muy agresiva y con mayor porcentaje de metástasis.

Histológicamente se presenta una fase de crecimiento radial, con epidermis hiperplásica y proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos, en la unión dermo-epidérmica. Asimismo, aparece hiperqueratosis. Los melanocitos tienen un núcleo alargado y pleomórfico, con aspecto pagetoide. Posteriormente se observa migración e invasión dérmica. En la periferia puede darse una disminución en la frecuencia y atipia de los melanocitos, lo que cuestiona el diagnóstico.^{4,9}

El pronóstico del MAL es similar al de los demás subtipos y depende de la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos, la profundidad de la lesión y la ulceración. La supervivencia de cinco años es de 95% en estadio clínico I, de 74% en estadio II, de 30% en estadio III, y de menos de 10% en estadio IV.⁴

La levodopa es un fármaco precursor de la dopamina, en la cual se convierte en el nivel sistémico y en el sistema nervioso central con un solo paso por efecto de la enzima dopa-decarboxilasa, presente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo desde finales de la década de 1960. El primer reporte de pacientes de melanoma asociado a ingesta de levodopa-carbidopa apareció en 1972,¹⁰ a cargo de Skibba y colaboradores, en el que describieron un caso de melanoma maligno (MM) asociado al tratamiento con levodopa.⁶

Existen algunas teorías de las posibles interacciones entre esta droga y el desarrollo del melanoma, como la siguiente:

La dopamina es una catecolamina producida a partir de la levodopa, la cual se sintetiza dentro de las terminales dopaminérgicas de las neuronas, con la tirosina como precursor. La carbidopa, inhibidora del ácido aromático L-amino-decarboxilasa, no cruza la barrera hematoencefálica, pero sí previene la conversión de levodopa a dopamina antes de que ésta llegue al cerebro.^{12,13,14}

La principal teoría que liga a la levodopa con el melanoma destaca el papel común de ésta en la biosíntesis de las

catecolaminas y la melanina (cuadro 1). En esta vía, la levodopa sirve de sustrato de la tirosinasa. Los melanocitos o células tumorales, ricas en esta enzima, convierten la levodopa en melanina en una serie de pasos mediados por enzimas.^{13,14}

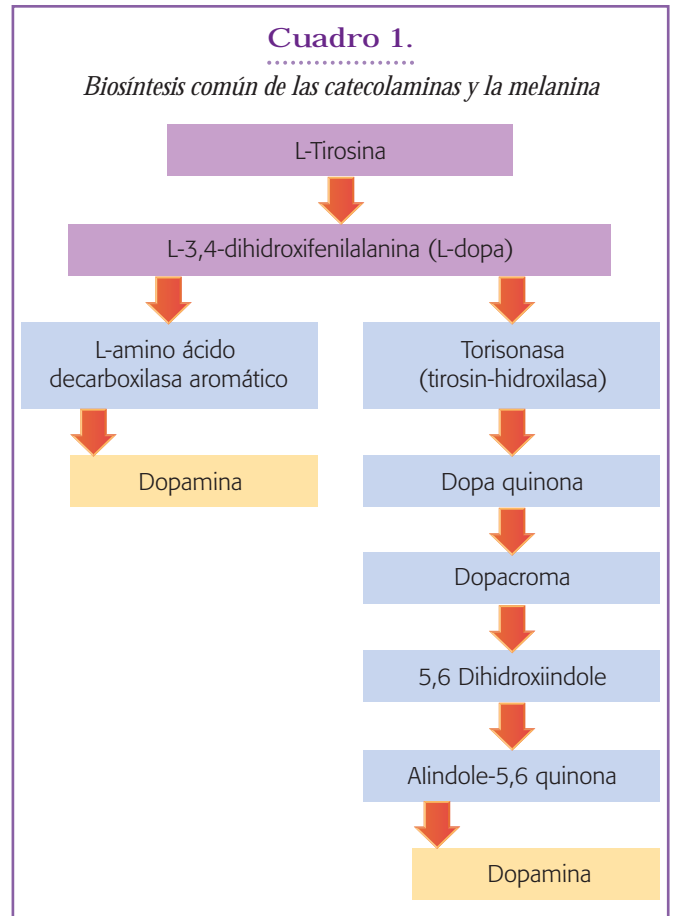
Las publicaciones más recientes reportan que no existe un efecto carcinogénico de la levodopa en modelos experimentales, ni en cultivo de células ni en modelos roedores o humanos. No obstante, en un estudio danés de casos y controles con 8,090 pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson, la incidencia de MM duplica la de la población general, lo cual sugiere que la asociación quizá no sea causal y exista un patrón genético que incrementa el riesgo de padecer ambas afecciones.^{13,15}

En la bibliografía reciente se concluye que, si bien no existe evidencia epidemiológica ni experimental de la relación causal entre la levodopa y el desarrollo de MM, sí existe un riesgo elevado de melanoma en pacientes con enfermedad de Parkinson.¹³

El gen supresor de tumores CDKN2A, inhibidor de la quinasa-ciclino dependiente 2A, se reconoce como el gen más importante de susceptibilidad a los melanomas. Las mutaciones en este gen permiten que las células superen el paso de revisión en G1/S, lo que da como resultado el crecimiento anárquico de dichas células.¹ A finales de la década de 1990 se inició el estudio de este gen y en 2001 se estableció la asociación precisa con el melanoma múltiple esporádico (Monzon y Aurory). En las familias con susceptibilidad a melanomas, se observa de 20% a 40% de mutaciones del gen CDKN2A, con reportes en la bibliografía de melanoma múltiple en pacientes más jóvenes.¹⁵

Algunas variaciones en el gen MC1R (receptor de la melanocortina 1) se asocian a características como pelo rojo, piel clara, pecas abundantes y un mayor riesgo de cáncer de piel de tipo melanoma y no melanoma, sobre todo en personas europeas.^{13,15}

En 2007 se reportó la identificación de dos mutaciones germinales en el gen CDKN2A en seis familias con melanoma múltiple esporádico. En este estudio se observó que los portadores de la mutación en el gen CDKN2A, señalada por un haplotipo común compartido —además de MC1R en la variante de riesgo moderado—, desarrollaron 22 melanomas primarios en los tres años siguientes al inicio de tratamiento con levodopa para la enfermedad de Parkinson. En vista de la alta prevalencia de MM en pacientes con enfermedad de Parkinson, se sugiere que la levodopa puede desencadenar o acelerar el desarrollo de melanomas por la



interacción entre la mutación germinal de CDKN2A y/o el genotipo MC1R.¹⁵

Estas observaciones sugieren reconsiderar la hipótesis acerca del papel que desempeña la levodopa en el desarrollo del melanoma maligno cutáneo, sobre todo en un contexto genético de alto riesgo.

Conclusiones

- 1) El hecho de que la levodopa sea un intermediario en la biosíntesis de la melanina hizo pensar a Skibba y colaboradores, desde la década de 1970, en la posibilidad de que represente una función en el desarrollo o crecimiento del melanoma maligno.
- 2) Durante tres décadas, los reportes en la bibliografía mundial han sido descriptivos y observacionales acerca del desarrollo del melanoma en pacientes que reciben levodopa, sin llegar a establecerse una relación causal.
- 3) No hay evidencias, en modelos experimentales, de un efecto carcinogénico de la levodopa en relación con el melanoma maligno. Esta fue la razón de que se le estu-

diara y se le pusiera a prueba sin mostrar efectos en el desarrollo y crecimiento de los tumores.

- 4) En búsqueda de la etiología y los factores de riesgo del MAL, no se encuentra en la bibliografía evidencia alguna de que exista algún factor desencadenante distinto al resto de los tipos clínicos de melanoma maligno.
- 5) Sin embargo, los hallazgos genéticos mencionados establecen una relación que sugiere que la levodopa puede desencadenar o acelerar el desarrollo de melanomas mediante la interacción entre la mutación germinal de CDKN2A y/o el genotipo MC1R.
- 6) Sin embargo, estos tres casos asociados a enfermedad de Parkinson y uso de levodopa nos llamaron la atención en nuestro servicio respecto de la casuística de melanomas. Se trata de pacientes en los que sería interesante demostrar la presencia de la mutación, pues es una población en la que el MAL es más frecuente que en la antes mencionada.

Referencias

1. Gutiérrez Vidrio RM, Cortés Lozano N. "Confrontando el melanoma en el siglo XXI". *Med Cutan Iber Am* 2007; 35(1): 3-13.
2. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. "Management of cutaneous melanoma". *N Eng J Med* 2004; 351: 998-1012.
3. Alfeiran Ruiz A, Escobar Alfaro G, De la Barreda Becerril F, Herrera Gómez A, Padilla Rociano A, Suchil Bernal L. "Epidemiología del melanoma de piel en México". *Rev Inst Nal Cancerol* 1998; 44(3).
4. Saldívar Moreno C, Castellero Pinilla, López Graniel C. "Melanoma acral lentiginoso". *Rev Inst Nal Cancerol* 1998; 44(3).
5. Gloster HM, Neal K. "Skin cancer in skin of color". *J Am Acad Dermatol* 2006; 5(5): 741-760.
6. Skibba J, Pinckley J, Gilbert E, Johnson R. "Multiple primary melanoma following administration of levodopa". *Arch Path* 1972; 93: 556-561.
7. Magaña M, Cazarín J, Magaña Lozano M. "Características del melanoma en la población mexicana". *Actas de Dermatología & Dermatopatología* 2001; 1(3-4): 59-62.
8. Johnson DS, Yamane S, Morita S, Yonehara S, Wong J. "Malignant melanoma in non-Caucasians: experience from Hawaii". *Surg Clin N Am* 2003; 83: 275-282.
9. Lieberman A, Shupack J. "Levodopa and melanoma". *Neurology* 1974; 340-343.
10. Espinoza Vera G, Poveda Ayora M. "Actualización en melanoma. Incidencia, desarrollo, aspectos biológicos y reporte de caso clínico". *Oncología* 2003; 13(1-2): 88-97.
11. Selvaag E, Larsen T, Thune P. "Melanoma and Parkinson's disease. Letters to the editor". *Journ Eur Acad of Dermatol and Ven* 1995; 5: 289-290.
12. Zanetti R, Loria D, Rosso S. "Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; 16: 201-206.
13. Wick M, Kramer R, Gorman M. "Enhancement of L-Dopa incorporation into Melanoma by Dopa Decarboxylase inhibition". *J Invest Dermatol* 1978; 70: 358-260.
14. Kannengiesser C, Dalle S, Leccia M, Avril M, Bonadona V, Chompret A, Lasset C, Leroux D, Thomas L, Lesuerer F, Lenoir G, Sarasin A, Laillet B. "New founder germline mutation of CDKN2A in melanoma-prone families and multiple primary melanoma development in a patient receiving levodopa treatment". *Genes, Chromosomes & Cancer* 2007; 46: 751-760.
15. Fermaglich J. "Melanoma and Parkinson Disease". *Neurology* 1978; 404.