

Melanoma conjuntival: reporte de un caso y revisión de la literatura

Conjunctival melanoma: a case report and review of the literature

**Monserrat Molgó Novell^a, Claudia Salomone Bustamante^a, Paulina Silva Parada^b,
Sergio González Bombardière^c, Juan Carlos Flores Pérez^d**

^aUDA Dermatología. ^bMedicina interna, ^cDepartamento de Anatomía Patológica, ^dUDA Oftalmología
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.

Correspondencia:

Monserrat Molgó Novell
Centro Médico San Joaquín
Vicuña Mackenna 4686 Macul. Santiago de Chile.
Tel.: (+56) 2354 8492 / (+56) 2209 0964
Fax.: (+56) 2552 9974
e-mail: mmolgo@vtr.net

Resumen

El melanoma conjuntival comparte su origen embrionario con los melanomas cutáneos, pero difiere de éste tanto en la clínica y epidemiología como en su tratamiento y pronóstico. El melanoma conjuntival es de una incidencia extremadamente baja. Sin embargo, durante los últimos años se ha reportado un aumento significativo en el número de casos de melanoma conjuntival. La mayoría de los melanomas conjuntivales se origina en el limbo o en la conjuntiva bulbar, ya sea *de novo*, a partir de un nevo preexistente o bien de una melanosis primaria adquirida.

Como regla general, cualquier lesión pigmentada en la conjuntiva palpebral debe ser considerada como un posible melanoma maligno, dado la baja frecuencia de lesiones benignas en dicha localización.

Aunque el tratamiento del melanoma conjuntival es responsabilidad del oftalmólogo, el conocimiento de las lesiones pigmentadas del ojo, permitirá al dermatólogo la oportuna derivación del paciente.

(Molgó Novell M, Salomone Bustamante C, Silva Parada P, González Bombardière S, Flores Pérez JC. Melanoma conjuntival: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34:71-76)

Palabras clave: melanoma conjuntival, melanoma ocular, melanosis primaria adquirida, nevo conjuntival.

Summary

Conjunctival melanomas arise from the same embryologically derived melanocytes as their cutaneous counterparts. However, ocular and cutaneous melanomas differ in its clinical presentation, epidemiology, treatment and prognosis. Conjunctival melanoma has an extremely low incidence. In the last years an increasing number of cases has been reported. Most of conjunctival melanomas develop in the limbus or the bulbar conjunctiva, from conjunctival nevi, primary acquired melanosis or "de novo".

Any pigmented lesion arising in palpebral conjunctiva should be considered as probable melanoma, because seldom a benign lesion arises at this site. Although the treatment relies principally on the ophthalmologist.

Key words: conjunctival melanoma, ocular melanoma, primary acquired melanosis, conjunctival nevus.

El melanoma ocular es el tipo de melanoma más frecuente después del melanoma cutáneo[1, 2]. El melanoma ocular puede localizarse en úvea y conjuntiva; en el tracto uveal a su vez en cuerpo ciliar, el iris y la coroides[3]. El melanoma uveal y el conjuntival comparten un origen embrionario con el melanoma cutáneo, pero difieren tanto en la presentación clínica y epidemiología como en el tratamiento y pronóstico. Aunque el oftalmólogo maneja habitualmente estos tumores,

el dermatólogo debe estar familiarizado con estas lesiones para una detección precoz y oportuna derivación al especialista[1, 3].

Caso clínico

Paciente de 40 años, de sexo masculino, que vivió el norte de Chile hasta los 30 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, cuyo padre presenta un arsenicismo crónico, por lo que se encuentra en control en nuestra Unidad.

El paciente consultó por cuadro de hidrosadenitis supurativa de 3 años de evolución.

Al examen físico destacaba una mácula hiperpigmentada en la conjuntiva del ojo derecho que ocupaba los dos cuadrantes inferiores, de color café negruzco, irregular, de bordes estrellados, que comprometían parcialmente la córnea en su porción inferior (Figura 1). No se palpaban adenopatías preauriculares, submandibulares ni cervicales. Al interrogarlo en forma dirigida, el paciente refirió notar dicha lesión desde hace 2 años, la que había crecido de forma acelerada durante los últimos meses. En la conjuntiva bulbar izquierda se observaba una pequeña lesión hiperpigmentada, de bordes regulares y coloración café homogénea (Figura 2).

El paciente fue derivado a Oftalmología, donde se realizó examen oftalmológico completo y se realizó resección de las lesiones, reformando la superficie del ojo derecho con injerto de membrana amniótica. El estudio histopatológico de la lesión del ojo derecho demostró la presencia de melanocitos atípicos hipercromáticos, suprabasales, y abundantes melanófagos en el corion, compatible con melanoma in situ conjuntival derecho y nevo melanocítico conjuntival izquierdo.

Posteriormente, se realizó terapia coadyuvante con colirio de mitomicina 0,04% por 7 días, repetido en 3 pulsos, dada persistencia de pigmento en el borde limbar. No hay signos de recidiva ocho meses después de tratado.

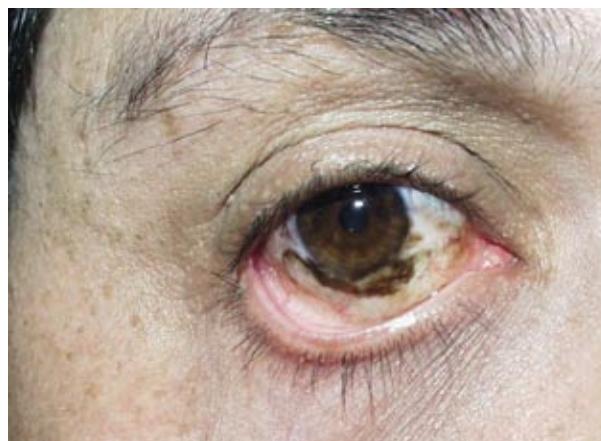


Figura 1. En la conjuntiva del ojo derecho, el paciente presentaba una mácula hiperpigmentada que refirió notar desde hacia dos años, la que había crecido de forma acelerada durante los últimos meses.

Comentario

Los melanocitos de la conjuntiva, al igual que los de la piel, derivan de la cresta neural y se cree que migran a esta localización durante el desarrollo embrionario[1]. Los melanocitos de la conjuntiva son dendríticos, debido a sus múltiples ramificaciones que transfieren los gránulos de melanina a los queratinocitos. Son células intraepiteliales que yacen sobre la membrana basal y son comparables a los melanocitos normales de la piel, con gránulos de melanina ovoides, finos, que varían en tamaño y número entre las distintas razas. Estos melanocitos son los precursores de las células del melanoma[1, 4].

A nivel ocular se han descrito otros dos tipos de melanocitos: células nevoides y melanocitos fusiformes. Las células nevoides son similares a las células névicas de la piel. Los melanocitos fusiformes se encuentran en la capa subepitelial y en la esclera son equivalentes a las células de los nevos azules cutáneos[4].

De cada tipo de melanocito pueden originarse distintas lesiones pigmentadas. Las lesiones derivadas de melanocitos dendríticos están asociadas a tres tipos de melanosis de la conjuntiva: melanosis epitelial benigna, melanosis secundaria adquirida de la conjuntiva y melanosis primaria adquirida (MPA). Dentro de las lesiones derivadas de los melanocitos fusiformes destaca el nevus de Ota y de las derivadas de las células névicas, los nevos conjuntivales[4].



Figura 2. A mayor aumento, se observa con mayor claridad una mácula hiperpigmentada que ocupaba los dos cuadrantes inferiores, de color café negruzco, irregular, de bordes estrellados, que comprometían parcialmente la córnea en su porción inferior.

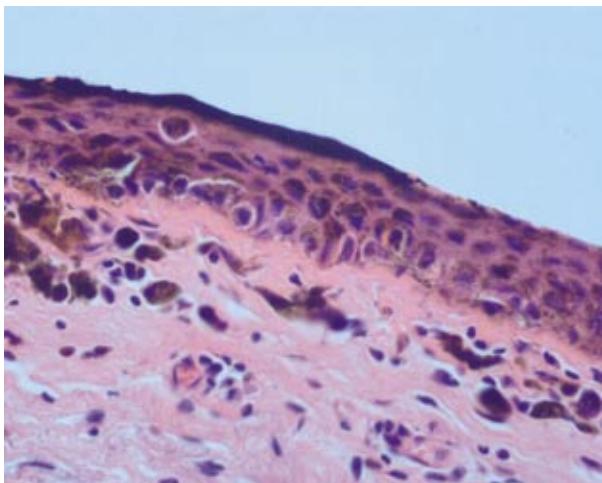


Figura 3. El estudio histopatológico de la lesión (hematoxilina-eosina) demostró la presencia de melanocitos atípicos hiperchromáticos, suprabasales, y abundantes melanófagos en el corion, compatible con melanoma "in situ" conjuntival derecho.

Epidemiología

La incidencia del melanoma conjuntival es baja, estimándose entre 0,2 a 0,5 por millón de habitantes en población de raza blanca[5]. En una serie norteamericana de 4836 melanomas, el 5,2% del total comprometía estructuras oculares; de ellos, el 85% comprometía la úvea y el 4,8% la conjuntiva[6].

Sin embargo, durante los últimos años se ha observado un aumento significativo en el número de casos de melanoma conjuntival en hombres; la incidencia de melanoma conjuntival ha permanecido estable en el sexo femenino[5].

La exposición solar es un factor causal importante en el melanoma cutáneo y parece razonable suponer que esto ha influido en el aumento de la frecuencia del melanoma conjuntival[5]. Si bien hay evidencias de una asociación positiva entre la exposición solar, en particular la exposición ocupacional, y el riesgo de melanoma ocular, principalmente melanoma de la coroides y del cuerpo ciliar, la asociación entre melanoma conjuntival y exposición solar es débil en los estudios disponibles[7]. Por lo tanto, a diferencia del melanoma cutáneo, el que tiene asociaciones causales epidemiológicas bien establecidas, incluyendo fotoexposición, color del pelo, número de nevos de la piel, aparentemente el melanoma conjuntival no se correlaciona estrechamente con estos factores[3].

El melanoma conjuntival es más frecuente en los pacientes con antecedentes familiares o personales de melanoma, lo que también sugiere una cierta susceptibilidad genética

o relación con exposición solar[7]. En una serie de 150 pacientes con un total de 254 melanomas conjuntivales, un 5% de los pacientes estudiados presentaba además un melanoma cutáneo asociado, otro 5% de los pacientes presentaban un lentigo maligno en un párpado. El 1% de los pacientes tenía antecedentes familiares de melanoma cutáneo (3%). Hay pocos datos de la patogenia del melanoma conjuntival. No se han encontrado mutaciones de p53 en cortes histológicos[3].

Los pacientes con ojos azules o grises tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma de la coroides y del cuerpo ciliar que los pacientes de ojos café, probablemente por un efecto protector del iris más oscuro. El riesgo también es mayor en los pacientes con fototipo cutáneo I, en los que tienen mayor número de nevos en la espalda y en los que presentaron estrabismo en la infancia. Sin embargo, ninguno de estos factores de riesgo ha podido ser demostrado en el caso del melanoma conjuntival[8].

Presentación clínica

La forma de presentación más frecuente del melanoma conjuntival es como un área pigmentada solevantada, irregular, unilateral, la mayoría de las veces sin otros síntomas asociados, de color café o negruzco. Es frecuente la presencia de vasos sanguíneos prominentes[1,2]. Sin embargo, pueden ser amelanóticos, de color amarillento, café-amarillento o rojizo[1]. Aunque la mayoría de los melanomas conjuntivales aparecen en el limbo o en la conjuntiva bulbar, estos tumores también pueden encontrarse en la conjuntiva palpebral o en la unión de las conjuntivas bulbar y palpebral (fórnix)[1, 4].

La edad de presentación del melanoma conjuntival es en promedio durante la quinta década de la vida y sólo se observa de forma excepcional en menores de 20 años[2, 4]. La mayoría de los pacientes son caucásicos[1].

Estos tumores pueden originarse *de novo*, a partir de un nevo preexistente, o más frecuentemente de una melanosis primaria adquirida (MPA), con proporciones muy variables entre los distintos reportes. Aproximadamente el 50 al 75% se origina de áreas de MPA, el 4 al 26% de nevos conjuntivales y el 18 al 39% *de novo*[1,2,3,4]. Se ha reportado un caso de degeneración maligna de un nevo azul conjuntival[9].

Las metástasis son vía linfática a ganglios linfáticos regionales[1, 3].

Los pacientes con síndrome de nevo displásico tienen un número significativamente mayor de nevos conjuntivales y nevos uveales, por lo que deben ser evaluados en forma periódica por un oftalmólogo[4].

La MPA es la lesión adquirida más frecuente de la conjuntiva. Se considera una lesión primaria debido a que no responde a factores raciales, metabólicos o tópicos locales

y es adquirida porque se desarrolla generalmente durante la edad media de la vida. Se considera una melanosis producida por un aumento de la producción de melanina con o sin proliferación de melanocitos[4].

Clínicamente es una lesión plana, de pigmentación variable (desde café claro a oscuro), de bordes irregulares, que se localiza con mayor frecuencia en el limbo (límite entre la córnea y la esclera), pudiendo afectar cualquier parte de la conjuntiva, incluyendo la conjuntiva tarsal o palpebral, el fórnix (límite entre la conjuntiva tarsal y la bulbar), la carúncula y también la córnea. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples y son casi siempre unilaterales. Pueden extenderse a través del reborde palpebral hacia la piel. Estas lesiones pueden progresar o permanecer estables por períodos prolongados. Estas lesiones son más frecuentes en personas de raza blanca de edad media a avanzada[1, 4].

La MPA se ha dividido en dos grupos histológicos principales: MPA con y sin atipias. Esta clasificación es importante tanto para el pronóstico como para el tratamiento. Sin embargo, esta clasificación y la designación de estas lesiones como benignas o premalignas han sido por años motivo de controversia entre oftalmólogos, anatomo-patólogos y dermatólogos[1].

Histológicamente, la MPA sin atipias muestra aumento de melanina sin hiperplasia melanocítica (similar a lo que se observa en la efelide de la piel), o bien en casos con aumento del número de melanocitos en la capa basal del epitelio sin atipias celulares. Estas lesiones no son premalignas[1, 4].

La MPA con atipias es una lesión premaligna. Histológicamente, una MPA con atipias puede mostrar distintos patrones de crecimiento: hiperplasia basal con atipias, nidos basales sin invasión del epitelio, nidos intraepiteliales en varios niveles del epitelio, proliferación pagetoide de células atípicas o bien casi completo reemplazo del epitelio por células atípicas (melanoma *in situ*)[4].

El riesgo de una MPA con atipias de progresar a un melanoma puede correlacionarse histológicamente con el tipo de melanocitos de la lesión, el grado de atipias celulares y con su patrón de crecimiento[1]. Por ejemplo, una MPA con atipias que presenta melanocitos no epitelioídeos confinados a la región basal progresará a melanoma en el 22% de los casos. La presencia de mayor cantidad de melanocitos epitelioídeos o bien un patrón de crecimiento predominante pagetoide, se asocia a un mayor riesgo de progresión a melanoma en 75 y 90%, respectivamente[4].

Desafortunadamente no hay un método adecuado para distinguir clínicamente entre MPA de alto riesgo de desarrollar melanoma maligno con una de bajo riesgo. Por lo tanto, el diagnóstico sólo puede ser hecho con estudio histopatológico. Todos los pacientes con una MPA deben ser controlados periódicamente, examinando la totalidad de la superficie

conjuntival, con eversión de los párpados, debido a que la MPA puede ser multifocal. Debe obtenerse biopsias todas las lesiones conjuntivales sospechosas para determinar su grado de atipia y el patrón de crecimiento correspondiente. Esto es necesario debido a que distintas lesiones en un mismo paciente pueden tener diferentes grados de atipia[1].

Como regla general, cualquier lesión pigmentada en la conjuntiva tarsal (palpebral) en adultos debe considerarse como un posible melanoma maligno hasta que se demuestre lo contrario dada la baja frecuencia de lesiones benignas en dicha ubicación[1,4]. Igualmente, cualquier lesión que se extienda hacia la córnea o que cambie clínicamente en el tiempo debe ser biopsiada[4].

Histopatología

En el melanoma de la conjuntiva pueden observarse cuatro tipos celulares distintos: células epitelioídeas grandes, células epitelioídeas poliédricas pequeñas, células en huso y células globosas. Es frecuente la combinación de distintos tipos celulares[1].

Se han hecho intentos por comparar la progresión de los melanomas conjuntivales con la progresión de los melanomas cutáneos mediante la clasificación de Clark. Sin embargo, esto ha sido motivo de controversia debido a las diferencias anatómicas entre la conjuntiva y la piel. La conjuntiva no posee dermis papilar por lo que no existe un método definitivo para cuantificar el crecimiento vertical en la conjuntiva. Por lo tanto, cualquier lesión que invada la sustancia propia se clasifica como melanoma maligno invasor[1].

Las células del melanoma son altamente invasivas, y pueden comprometer la esclera, la epiesclera, e incluso extenderse intraocularmente[4].

Pronóstico

El melanoma conjuntival tiene una alta tasa de recurrencia (Tabla 1). Segundo algunos autores, la recurrencia parece ser más frecuente en los tumores originados de una MPA, aunque eso no ha sido confirmado por otros estudios[2].

En una serie de 150 pacientes con melanoma conjuntival, el 35% presentó recurrencias, algunos de los cuales presentaron más de una. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de los pacientes presenta recurrencias a 10 años[2, 3]. La tasa de sobrevida de los pacientes con melanoma conjuntival a 5 y 10 años es de aproximadamente 85 y 70 %, respectivamente[1, 9]. La mortalidad general del melanoma conjuntival reportada en distintas series es de aproximadamente 25%[4]. En esta misma serie un 18%

Tabla 1. Pronóstico del melanoma conjuntival

| Factores pronósticos |
|--|
| - Alta tasa de recurrencia (35 a 50%), la que sería más frecuente en tumores originados de una MPA |
| - Sobrevida a 5 años: 85% |
| - Sobrevida a 10 años: 70% |
| - Mortalidad general: 25% |
| - Metástasis: 18% |
| - Grosor del tumor |
| - Localización del tumor |
| - Tipo celular |
| - Invasión linfática |
| - Melanoma originado en MPA (discutido) |
| - Melanoma amelanótico |
| - Tumores multifocales |

desarrolló metástasis, la mayoría en linfonodos faciales (cervicales, preauriculares y submandibulares en orden decreciente). Del total de pacientes, un 8% murió por melanoma metastásico[2].

El pronóstico del melanoma conjuntival depende de varios factores:

1. Grosor del tumor: un grosor mayor de 4 mm se asocia a una mortalidad 3,8 veces mayor que los de menos de 1 mm de espesor[1,4].

2. Localización del tumor: el melanoma situado en la conjuntiva palpebral o en la conjuntiva del fórnix se considera de peor pronóstico con una tasa de mortalidad un 2,2% mayor que el de ubicación bulbar o en el limbo[1,4].

3. Tipo celular: el melanoma conjuntival de tipo celular mixto tiene mortalidad tres veces mayor que el melanoma

de células fusadas[3]. En contraste, la ausencia de células poliédricas pequeñas en un nódulo invasivo, atipia severa, ausencia de respuesta inflamatoria asociada e invasión de la esclera, epiesclera o de la córnea se asocian a peor pronóstico. La característica histológica más sensible asociada a mortalidad de pacientes con melanoma conjuntival es el patrón pagetoide de crecimiento en una lesión de MPA. En un estudio, el 44% de los pacientes con este patrón murieron, comparados con una tasa de mortalidad global del 25% en pacientes con melanoma conjuntival[1,2].

4.- Invasión linfática: se asocia con una mortalidad 4 veces mayor[3,4].

Se discute que el melanoma originado en MPA tiene un peor pronóstico. Las lesiones sin pigmento tienden a tener un curso más agresivo. Los tumores multifocales, que pueden originarse en MPA, también tienen un curso más agresivo[1]. No tienen significancia pronóstica la edad ni el sexo del paciente[4].

Tratamiento

El tratamiento del melanoma conjuntival consiste primariamente en la resección quirúrgica con crioterapia en doble fila de los márgenes y de cualquier lesión residual de la conjuntiva[1,4] (Tabla 2). Las técnicas quirúrgicas para el manejo de este tumor han evolucionado lentamente, principalmente en centros oncológicos[2]. En la conjuntiva los melanomas se extirpan con márgenes relativamente estrechos para preservar la función ocular[3]. Luego de resecciones amplias, es necesario utilizar injertos de mucosa. En las lesiones relativamente pequeñas, se puede obtener un injerto autólogo del fórnix conjuntival nasal superior contralateral. En los defectos más grandes, se han utilizado con buenos resultados injertos

Tabla 2.

| Tratamiento del melanoma conjuntival |
|--|
| Quirúrgico: |
| - Resección quirúrgica con crioterapia en doble fila de los márgenes (márgenes relativamente estrechos para preservar la función ocular) |
| - Resecciones amplias: injertos de mucosa (autólogos del fórnix conjuntival nasal superior contralateral o de mucosa oral, o bien injertos alogénicos de membrana amniótica) |
| - No se recomienda la enucleación |
| - Exanterior en pacientes con melanomas invasores masivos y para los tumores que se originan en sitios poco favorables (conjuntiva palpebral o del fórnix) |
| Quimioterapia: |
| - Mitocina C tópica |
| - Interferón 2 alfa |
| Radioterapia: |
| - no ha demostrado utilidad |
| Seguimiento: |
| - Evaluación sistémica óptima: desconocida (¿biopsia del linfonodo centinela?) |
| - Control varias veces al año (búsqueda de adenopatías) |

autólogos de mucosa oral o injertos alogénicos de membrana amniótica[3, 10].

En pacientes con melanoma conjuntival plano o con MPA con atipias, muchos grupos utilizan agentes tópicos como mitomicina C con buenos resultados, aunque no existen publicaciones sobre la efectividad a largo plazo[3, 10, 11]. Algunos grupos han utilizado altas dosis de interferón 2 alfa, aunque no hay datos que validen su uso en pacientes con melanoma de alto riesgo[3].

No se recomienda la enucleación debido a que no remueve completamente la conjuntiva. La exanterioración (remoción de los párpados, ojo, membranas mucosas y contenido orbital) se reserva para los pacientes con melanomas invasores masivos y para los tumores que se originan en sitios poco favorables (conjuntiva palpebral o del fórnix). Sin

embargo, este procedimiento no ha demostrado aumentar la sobrevida global en estos pacientes[1, 3].

La radioterapia no ha demostrado utilidad y en general produce pérdida del ojo como complicación[3, 4].

No se conoce con certeza cuál es la evaluación sistémica óptima en pacientes con melanoma conjuntival de alto riesgo. Muchos grupos han comenzado a realizar biopsia del linfonodo centinela en el área de drenaje en pacientes con melanoma conjuntival de alto riesgo; sin embargo, aún hay poca información disponible[3, 12].

Los pacientes con melanoma conjuntival deben ser controlados varias veces al año. El seguimiento debe incluir la búsqueda de adenopatías preauriculares, submandibulares y cervicales[1].

Bibliografía

1. Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM, Berke A, Kels BD. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:716-30.
2. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Rally B. Conjunctival melanoma. Risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1497-507.
3. Char DH. Ocular melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:253-74.
4. Farber M, Schutzer P, Mihm MC. Pigmented lesions of the conjunctiva. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:971-8.
5. Yu G, Hu D, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;135:800-6.
6. Chang AE, Kornell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84836 cases from the past decade. *Cancer* 1998;83:1664-78.
7. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2002;101:175-82.
8. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2001;92:906-12.
9. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Tagle RC. Malignant melanoma arising from unusual conjunctival blue nevus. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1581-4.
10. Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:576-8.
11. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol* 2000;118:885-91.
12. Esmaeli B, Eicher S, Popp J, Delpassand E, Prieto VG, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2001;17:436-442.