

Caso clínico

Metástasis de melanoma maligno en una mujer embarazada

Ma. Teresa de Jesús Vega González,* Sandra Ibeth Hernández Zárate**

RESUMEN

El melanoma es una neoplasia maligna que se origina de los melanocitos. A nivel mundial ocupa el octavo lugar dentro de este grupo. En las mujeres embarazadas es la sexta causa de intervención quirúrgica y la tercera en cuanto a neoplasias malignas. El número de casos ha aumentado en la actualidad. Los factores de riesgo para desarrollar melanoma en este conjunto de pacientes son los altos niveles de estrógeno, el incremento en la angiogénesis y la depresión del sistema inmunológico. El diagnóstico se realiza en base a las características clínicas. La corroboración y el estadio del tumor se llevan a cabo con la histopatología, las tinciones de inmunohistoquímica y los estudios de extensión. El tratamiento depende de la edad de presentación, la topografía y la variedad clínica. El pronóstico generalmente es malo a corto plazo. En este artículo comunicamos un caso de melanoma maligno cutáneo en una mujer embarazada.

Palabras clave: Melanoma maligno, neoplasias en el embarazo, melanoma en el embarazo.

ABSTRACT

Melanoma is a malignancy of melanocytes. Worldwide represents the eighth neoplasia in the general population. In pregnant women is the sixth leading cause of surgery and the third story of malignancy. Actually this group has increased. Risk factors are high levels of estrogen, increased angiogenesis and immunological depression. Diagnosis is made with clinical history and corroboration and tumor stage are carried out with the histopathology, stained with immunohistochemistry and extension studies. Treatment depends on age of onset, topography and clinical variety. The outcome is usually bad, in a short term. We report the case of malignant melanoma in a pregnant woman.

Key words: Cutaneous malignant melanoma, neoplasm in pregnancy, melanoma in pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) es un tumor que se origina de los melanocitos. En los últimos años se ha incrementado su incidencia en personas jóvenes, por lo que se le considera un problema sanitario de primer orden.¹ Actualmente continúa detectándose en etapas tardías, lo que incrementa considerablemente su mortalidad.

Una quinta parte de los pacientes desarrolla metástasis a distancia. Cuando son detectados con un nivel de Breslow menor de 1 mm la supervivencia a cinco años es del 90%.²

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer investigador en realizar las observaciones de MM fue Hunter, en 1750, al describirlo como un «tumor negro». Así mismo, Dupuytren lo denomina «el cáncer negro de la piel», señalando la cantidad aproximada de defunciones anuales. En 1820, William Norris comunica el primer caso en la literatura (Edimburgo Medical). A principios del siglo XX se le consideró una patología con un patrón de transmisión hereditario.³

* Dermatóloga adscrita al Instituto Nacional de Cancerología.

** Residente del 4º año de Dermatología.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el MM representa el octavo cáncer más frecuente, con una mortalidad del 80%. En Estados Unidos, el Instituto Nacional de Cáncer (INC) calcula que anualmente se diagnostican 62,480 casos, de los cuales 26,030 son mujeres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que las tasas se duplican cada década. Las regiones con mayor número de casos son América del Norte, Oceanía y Norte de Europa. En México se desconoce su epidemiología real.^{1,4} En el Centro Dermatológico Pascua (CDP) representa el 8.8% de los tumores malignos de la piel.⁵ Su frecuencia en las mujeres embarazadas es de aproximadamente el 8%. Es la sexta causa de intervención quirúrgica en este grupo y la tercera en cuanto a tumores malignos. Se detecta entre la cuarta y la sexta décadas de la vida.⁶ En los países desarrollados se diagnostica en las primeras etapas de la enfermedad, mientras que en naciones como la nuestra se hace en estadios avanzados o en etapa de metástasis, por lo que su detección temprana es fundamental para la supervivencia de las pacientes.

FACTORES PREDISPONENTES

En las mujeres embarazadas son los mismos factores predisponentes que para la población general, los cuales se mencionan a continuación:

1. Factores de riesgo modificables.
 - a) Exposición solar crónica o aguda.⁷
2. Factores de riesgo no modificables.
 - a) Fenotipo cutáneo: Pertenecer a los fototipos cutáneos I o II de la clasificación de Fitzpatrick: personas con cabello claro o pelirrojas, con ojos claros, con tendencia a desarrollar efélides y múltiples nevos desde la edad pediátrica.
 - b) Patologías concomitantes: Como el síndrome de nevos atípicos; pacientes con nevos de Spitz o con nevos melanocíticos congénitos (los cuales pueden desarrollar MM hasta en un 70% antes de la pubertad); xeroderma pigmentoso.
 - c) Antecedentes familiares: Presentes en un 8 a 12%. Se han observado mutaciones en el gen supresor CDKN2A hasta en el 20% de las familias afectadas, además de alteraciones en el cromosoma 9p21.
 - d) Historia personal de MM: Entre un 3 a un 6% de los pacientes con antecedente de MM llegan a desarrollar un segundo tumor a lo largo de toda su vida.⁸

3. Pacientes embarazadas: Aunque no existe una relación bien establecida, se considera que el estado inmunológico, el hormonal y los factores angiogénicos están involucrados.^{2,9}

ETIOLOGÍA

El MM es un ejemplo de alteraciones en las proteínas supresoras y estimulantes de los tumores malignos. Los genes que mantienen la integridad celular, como el BRAF, están alterados, lo que induce el desarrollo de pigmento en los melanocitos. Así mismo, los genes CDKN2A y PTEN están ausentes, lo que acelera este proceso. Se observa un incremento de las moléculas CD1, coestimulantes de los factores de crecimiento y de las N-cadherinas, del α -V β 3 y del MMP2, lo que estimula el crecimiento tumoral.^{9,10}

PATOGENIA

En la mujer embarazada existe un incremento de estrógenos y de la hormona estimulante de los melanocitos, lo que vuelve más sensible a sus receptores. Aumenta el factor de crecimiento epidérmico que estimula la angiogénesis, lo que explica el mayor número de metástasis en esta etapa. Se estimula el incremento de células névicas y de su pigmento. La hormona gonadotropina coriónica humana también estimula la aparición de lesiones hiperpigmentadas. Por otra parte, hace su aparición la proteína inhibidora del factor B (PIFB), que inhibe al sistema inmunitario y al BCL-2. Todos estos factores favorecen el aumento en el número de tumores malignos en el embarazo; la angiogénesis es un campo ideal para el desarrollo de metástasis.^{9,11}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son las mismas que en la población general; para su estudio se dividen en las formas clínicas anatomopatológicas que ya se conocen:

1. Melanoma maligno de extensión superficial (MMES): Se presenta hasta en un 70% en la raza blanca, entre la cuarta y quinta décadas de la vida. En las mujeres predomina en los miembros inferiores y en los hombres en el tronco.
2. Melanoma léntigo maligno (MLM): Se observa entre un 5-10%, principalmente en la cara.
3. Melanoma nodular (MN): Se localiza en un 10 y 15% en piel cabelluda, cara, cuello, y miembros superiores e inferiores. El tipo amelanico se puede confundir con lesiones benignas.

4. Melanoma acral lentiginoso: se observa en un 5 a 10% en la población blanca, con topografía acral. En personas de raza negra y en población mexicana es la variedad más frecuente.⁵
5. Formas especiales:
 - a) MM desmoplásico: Afecta a un 2% de la población general. Es una variedad con morfología poco característica, por lo que puede confundirse con granuloma piógeno, poroma ecrico, lesiones vasculares e incluso tumores benignos.
 - b) MM de mucosas: Representa el 1%. Por orden de frecuencia afecta las cavidades oral, nasal, conjuntiva ocular y los genitales. Es de difícil diagnóstico y con muy mal pronóstico.
 - c) MM nevoide: Se desconoce su frecuencia de aparición. Puede simular un nevo epidérmico, pero a diferencia de éstos, es de aparición súbita, crecimiento rápido y recidivante cuando se realizan extirpaciones que no incluyen hasta dermis profunda.^{12,13}
En el CDP el MM predomina en extremidades inferiores, seguidas de cabeza y extremidades superiores.⁵
Los factores que influyen en la agresividad del tumor son: Escala de Breslow alta, afectación de ganglios, crecimiento vertical, compromiso neural y metástasis a distancia.

DIAGNÓSTICO

Aunque el cuadro clínico es fundamental para el diagnóstico, se deben utilizar los siguientes métodos para su corroboración y estadificación.

1. Dermatoscopia: es un recurso útil, pero no específico. Nos muestra la asimetría de la lesión, sus bordes irregulares, mezcla de colores y el diámetro aumentado.¹⁴
2. Histopatología: dependerá de la variante clínica. La epidermis puede encontrarse íntegra, hiperqueratósica o ulcerada. En algunos casos se aprecian células aisladas en la unión dermoepidérmica con actividad, atipia melanocítica focal y abundante pigmento. También pueden encontrarse células epitelioides ovoides, núcleos atípicos, numerosas mitosis y melanocitos abigarrados en dermis superficial y media.¹⁵
3. Tinciones de inmunohistoquímica:
 - a) HMB 45: Se encuentra positiva y es sensible en un 95% de los casos y específica en un 93%.
 - b) Proteína S 100: Es específica en un 65% y sensible en un 75% a todas las células dendríticas,

por ejemplo células de Langerhans, tumores de la vaina, de cartílago y de células ecricas.¹

En las mujeres embarazadas no se realizan estudios de extensión como telerradiografías o tomografías. Sí se solicitan titulación de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, además de pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Principalmente se realiza con lesiones hiperpigmentadas y de éstas las de reciente aparición en el adulto y que no tengan características bien definidas, como las queratosis seborreicas, los léntigos solares, nevos displásicos e intradérmicos.

PRONÓSTICO

Dependerá de la topografía, la variante clínica, la edad de aparición y el estadio. Entre los datos más importantes para el pronóstico están: niveles de Breslow y Clark, presencia de ulceración, microsateletosis, invasión angiolinfática e índice mitótico, antecedentes de extirpación incompleta y de regresión del tumor.¹

ESTADIO DEL MM

Se establece de acuerdo a la Clasificación Internacional del TNM: Tamaño del tumor, afectación de ganglios linfáticos y metástasis locales o a distancia.

Ganglio centinela: Se le llama así al primer ganglio que recibe el flujo linfático de la lesión. Se localiza con la inyección de un material radiocoloide (como el azul patente) y la identificación de un radiotrazador (tecnecio 99). Siempre se realiza la extirpación quirúrgica del ganglio positivo y del que tenga más actividad: «calor».^{16,17}

PREVENCIÓN

Aquí se incluyen las medidas primarias como la fotoprotección y las secundarias como la vigilancia clínica en personas de alto riesgo.^{7,8}

TRATAMIENTO

Depende de la edad de presentación, topografía y clasificación según el TNM. El embarazo no interfiere en el tratamiento y no se considera el aborto médico como parte del mismo.^{1,18} El de elección es la extirpación quirúrgica con márgenes adecuados.



Figuras 1, 2 y 3. Metástasis cutáneas de melanoma en el cuello y cara anterior del tronco en una paciente embarazada.

En los casos avanzados son de gran utilidad la quimioterapia (dacarbazina, temozolida y paclitaxel), los medicamentos biológicos y algunas sustancias en fase de estudio (vacunas, interleucina 2 e interferón alfa). También se emplea la terapia paliativa para el control del dolor. El seguimiento es trimestral durante los primeros dos años, semestral hasta los cinco años y finalmente anual.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente del sexo femenino, de 30 años, originaria del estado de Hidalgo y residente del Distrito Federal, casada y con primaria incompleta.

Entre sus antecedentes de importancia señala que en octubre de 1999 un médico general le realizó extirpación quirúrgica de una lesión hiperpigmentada de antebrazo izquierdo, la cual no fue enviada a estudio histopatológico.

Refería carga genética materna y paterna de cáncer de hígado y dos hermanas con lesiones hiperpigmentadas no especificadas. En sus antecedentes ginecoobstétricos se detectó que era multigesta con 4 embarazos previos, 4 partos, y al momento de la consulta con tres meses de amenorrea.

Acude a consulta en enero de 2001 a una Unidad de Tercer Nivel, a decir de la paciente «por bolitas moradas en la piel», las cuales se iniciaron en el cuello y se fueron extendiendo a la cabeza y el pecho, con tres meses de evolución, tiempo en el cual inició con astenia, adinamia y pérdida de peso.

En la exploración física se encontró una dermatosis diseminada a cabeza, cuello, tronco y brazo izquierdo, de las cuales afectaba la cara en su región media frontal y ambas zonas temporales; del cuello comprometía las regiones anterior y laterales; del tronco la zona anterosuperior y del brazo la región anterior. Bilateral y asimétrica. Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por numerosas neoformaciones subcutáneas, hemiesféricas, de diferente forma y tamaño, hiperpigmentadas en la superficie, de bordes bien definidos, consistencia blanda, móviles, asintomáticas (*Figuras 1 a 3*).

La paciente ingresó al Servicio de Ginecología donde se realizó una biopsia por aspiración, la cual reportó histiocitosis, por lo que se solicitó la extirpación completa de una de las lesiones de cuello, la cual se estudió en el Servicio de Patología General, con un reporte histológico de «neoplasia maligna de células redondas». Se solicitaron tinciones de inmunohistoquímica con resultados positivos para proteína S-100 y negativos para HMB45, vimentina, cromogranina, queratina, CD 68 y EMA. En la biometría hemática se encontró hemoglobina de 9.5 g/dL. Hematócrito de 30.0%, leucopenia de 4.5 miles/mm; en la química sanguínea sólo se observó hiperglucemia de 205 mg/dL, aumento de la fosfatasa alcalina a 257 UI/l, y deshidrogenasa láctica de 509 UI/l. En sus estudios de extensión se encontró positiva la fracción β de la gonadotropina coriónica humana y un ultrasonido pélvico con datos de embarazo. Con los datos anteriores se realizaron los diagnósticos de histiocitosis de células indeterminadas, en una multigesta con embarazo normoevolutivo de 12 SDG, cursando con diabetes gestacional y anemia normocítica normocrómica. La paciente continuó en vigilancia obstétrica en el Servicio de Ginecología. En marzo del 2001 desarrolla adenomegalias de las cadenas ganglionares submandibulares y axilares derechas, por lo

que se solicitó interconsulta al Servicio de Dermatología Oncológica, quienes a su vez solicitaron al grupo de dermatohistopatólogos de esa Unidad la revisión de la biopsia ya realizada; ellos diagnosticaron «Neoplasia maligna de células poligonales de alto grado» (Figuras 4 y 5). Se repitieron las tinciones de inmunohistoquímica, las cuales fueron focalmente positivas para HMB 45 y parcialmente positivas para S-100 (Figuras 6 y 7). También se realizó microscopia electrónica que reportó una «Neoplasia de melanocitos pleomórficos». Con lo anterior, se hizo el diagnóstico definitivo de metástasis cutáneas de melanoma maligno. En mayo del 2001 la paciente inicia con desequilibrio hidroelectrolítico secundario a deshidratación y desnutrición severa, por lo que acudió al Servicio de Urgencias, donde falleció junto con su producto de 30 sdg, a las pocas horas de su ingreso hospitalario.

COMENTARIOS

En la literatura médica existe poca información escrita sobre melanoma maligno y embarazo. Este caso ejemplifica un estadio tardío de la enfermedad. Si bien no se identificó el tumor primario, se llegó a la conclusión de que pudo haber sido la lesión que se extirpó dos años

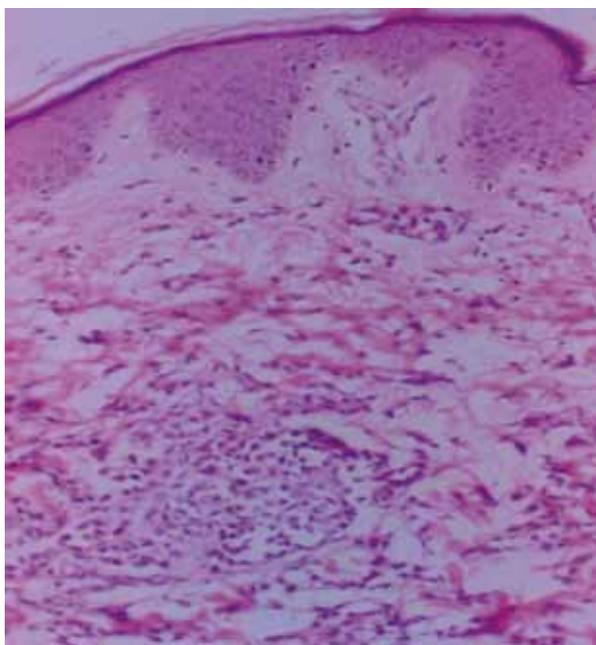


Figura 4. Se observa una epidermis de aspecto normal. En dermis se aprecian células neoplásicas de aspecto pleomórfico (H&E 10x).

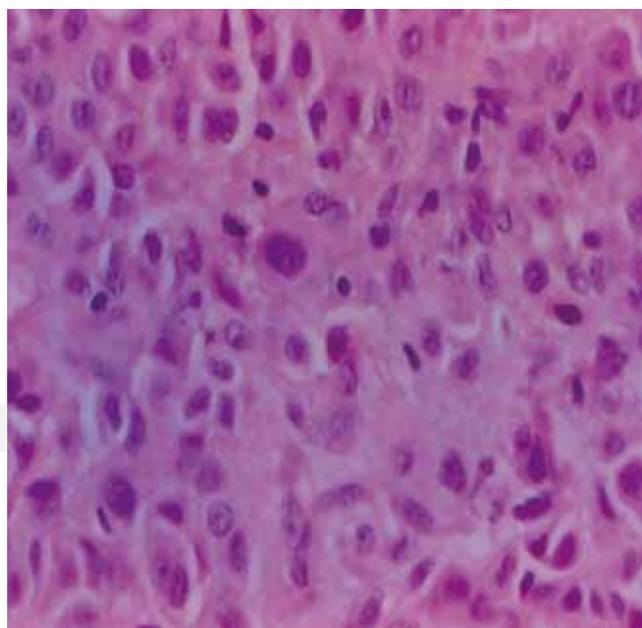


Figura 5. Células neoplásicas que exhiben núcleos pleomórficos e hiper cromáticos (H&E 40x).

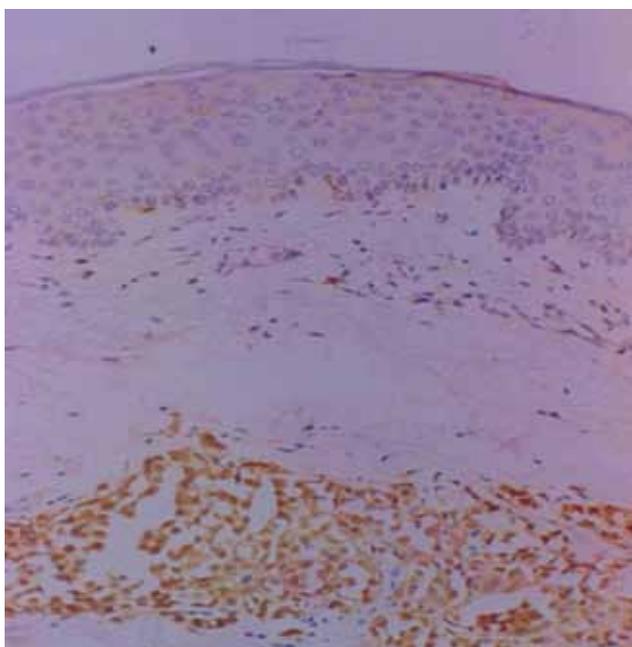


Figura 6. Por inmunohistoquímica se observa positividad parcial a la proteína HMB 45.

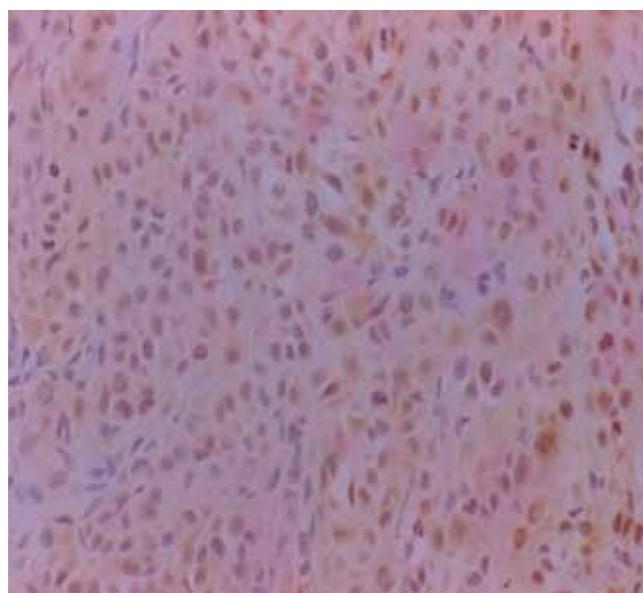


Figura 7. Se aprecia la proteína S-100 positiva de manera difusa.

antes. El diagnóstico y tratamiento de este tumor es muy diferente cuando un médico que no está relacionado con el cuadro clínico lo lleva a cabo. Es cierto que el pronóstico para la paciente era malo; sin embargo, el del producto pudo haber sido diferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doben AR, MacGillivray DC. Currents concepts in cutaneous melanoma: Malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 713-725.
2. Leong SPL. Malignant melanoma, part I. *Surg Clin N Am* 2003; 83(1): 1-29.
3. Saavedra H, González J. *Historia de la Medicina*. México; Interamericana, McGraw-Hill, 2001; 65: 72-80.
4. Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 977-984.
5. Gutiérrez VRM, Pérez MJL. Manual de Oncología Cutánea: Tesis para obtener el título de subespecialista en Oncología Cutánea. *Centro Dermatológico Pascua* 1996: 18-23.
6. Dietrich C, Hill C, Hueman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. *Surg Clin N Am* 2008; 88: 403-411.
7. Wargo JA, Tanabe K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 565-581.
8. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009: 383-395.
9. Driscoll M, Grant-Kels J. Hormones, nevi and melanoma: An approach to the patient. *JAAD* 2007; 57: 919-928.
10. Chao C, Martin RR, Ross MM. Correlation between prognostic factors and increase in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3): 259-264.
11. Hu W, Nelson JE, Mohny CA. Malignant melanoma arising in a pregnant African American woman with a congenital blue nevus. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1530-1540.
12. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM. A natural history of melanoma and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer* 2002; 94(3): 192-199.
13. Sweeney SM, Maloney ME. Pregnancy and dermatologic. *Dermatol Clin* 2006; 24: 205-215.
14. Abbasi NR. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting of ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292(22): 2771-2776.
15. Azzola MF, Shaw H, Thompson J et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with cutaneous melanoma: an analysis of 3,661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97(6): 1488-1498.
16. Yao K, Balch G, Winchester D. Multidisciplinary treatment of primary melanoma. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 267-281.
17. Morton DL, Thompson J, Cochran A. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1307-1317.
18. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Melanoma, Clinical Guidelines. Fort Washington (MD): National Comprehensive Cancer Network, 2009.

Correspondencia:

Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González,
 Instituto Nacional de Cancerología,
 San Fernando Núm. 22,
 Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan,
 México 14310, D. F.
 Tel. 5628 0400
 E-mail: tvgderma@yahoo.com.mx