

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:




Melanoma maligno de células pequeñas en el embarazo

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Melanoma maligno de células pequeñas en el embarazo

Ana Laura
Calderón Garcidueñas,^{1,2}
Irma Yadira
Dragustinovis Valdez,¹
Edmundo Erbey
Castelán Maldonado,¹
Ángel Zavala Pompa¹

¹Departamento
de Anatomía Patológica,
Hospital
de Especialidades 25,
Centro Médico
Nacional del Noreste
²Centro de Investigación
Biomédica

Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Monterrey,
Nuevo León

Comunicación con:
Ana Laura
Calderón Garcidueñas.
Tel.: (01 81) 8371 4100,
extensión 234.
Fax: (01 81) 8371 2344.
Dirección electrónica:
acald911@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: el melanoma maligno es una neoplasia biológicamente agresiva que puede ocurrir durante el embarazo. Existe una variedad histológica poco frecuente de células pequeñas que puede ocasionar dificultades en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias de células pequeñas.

Objetivo: mostrar un caso de autopsia de melanoma maligno de células pequeñas en una mujer embarazada, y la importancia del estudio inmunohistoquímico en el diagnóstico diferencial.

Caso clínico: mujer embarazada de 22 años con un tumor cutáneo de 5 cm en pierna derecha, el cual fue extirpado; no fue posible establecer tratamiento adyuvante porque la paciente lo rehusó. La enfermedad evolucionó con recurrencia local y metástasis múltiples a pulmones, hígado y riñones.

Conclusiones: el melanoma maligno debe incluirse en el diagnóstico diferencial de tumores cutáneos de células pequeñas. La inmunohistoquímica es fundamental en el diagnóstico diferencial del melanoma maligno y el panel en esta variante debe incluir al menos un marcador sensible (S-100) y uno específico para melanogénesis (HMB45).

SUMMARY

Introduction: Malignant melanoma (MM) is an aggressive neoplasm that may affect pregnant women. Malignant melanoma with small-cell morphology (MMSCM) is a rare variant of MM that can cause confusion in its diagnosis.

Objective: To report a fatal case of MMSCM in a pregnant woman, highlighting immunohistochemistry (IHC) as a very useful tool in the final diagnosis.

Clinical case: A 22-year-old pregnant female presented with a 5-cm cutaneous tumor in her right leg. The lesion was excised but the patient refused any further therapy. The natural outcome of this neoplasm occurred with local recurrence and multiple metastases to the lungs, liver, and kidneys.

Conclusions: MM should be included in the differential diagnosis of small-cell cutaneous tumor, and IHC is mandatory for diagnosis confirmation. The recommended suggested screening includes, as a minimum, one sensitive marker (S-100 protein) and one specific (HMB45) marker for melanogenesis.

Introducción

El embarazo y el cáncer coinciden con una frecuencia de un caso por cada 1000 embarazos. Las neoplasias malignas que aparecen más comúnmente durante la época reproductiva son el carcinoma del cérvix uterino (50 % de los casos), el adenocarcinoma de mama, la enfermedad de Hodgkin, el melanoma maligno y las leucemias.¹ De las neoplasias mencionadas durante la etapa gestacional, destaca el melanoma por su alta agresividad biológica.²

La incidencia de melanoma maligno en razas de piel oscura es de 1 por 100 mil habitantes, mientras que en los caucásicos es de 50 por 100 mil

habitantes. Australia registra la tasa más alta con 56 casos nuevos por 100 mil habitantes al año, en contraste con África y Asia donde la tasa es de 0.2 y 0.4 casos por 100 mil habitantes, respectivamente.³

En el Hospital de Especialidades 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, una revisión de 15 años (1980 a 1995) de los expedientes de patología quirúrgica, mostró un total de 90 112 especímenes, 245 (0.3 %) con reporte de melanoma maligno, de los cuales 195 (82 %) fueron cutáneos, 39 (18 %) no cutáneos (oculares o de mucosas) y en 11 el material histológico no resultó útil para valoración.

Palabras clave

- ✓ melanoma maligno
- ✓ células pequeñas
- ✓ embarazo

Key words

- ✓ malignant melanoma
- ✓ small-cell type
- ✓ pregnancy

* Hospital de Especialidades 25, IMSS, Monterrey, N. L. México. Tesis de Especialidad en Anatomía Patológica; 1998.

La variedad histológica más común de melanoma maligno en esta revisión fue la epitelioides (93 %), mientras que la de células pequeñas fue de 0.5 %.*

Entre los factores de riesgo para desarrollar melanoma destacan los de tipo constitucional como la piel poco pigmentada y la tendencia a efélides, así como el antecedente familiar de tumores pigmentarios y factores ambientales y de estilo de vida (exposición inapropiada a la luz ultravioleta).⁴

La imagen microscópica habitual del melanoma (placas o nidos de células epitelioides, grandes, con severa atipia nuclear, nucléolo rojizo y prominente, así como citoplasma eosinófilo y numerosas mitosis) facilita el diagnóstico; no obstante, existen variedades microscópicas como la mixoide y la pericitoide, o las constituidas por células fusiformes, balonoides, pequeñas o en anillo de sello, que pueden ocasionar serias dificultades para distinguirlas de otras neoplasias poco diferenciadas no melanogénicas. Precisamente el melanoma maligno de células pequeñas puede ser confundido con otras neoplasias de células pequeñas como el carcinoma de células de Merkel, tumores malignos de vaina nerviosa periférica y los linfomas.⁵

El objetivo de este informe es presentar el caso de una mujer embarazada con melanoma maligno de células pequeñas quien rechazó tratamiento adyuvante; la evolución natural de la enfermedad fue rápidamente progresiva y fatal. Se señala la importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial.

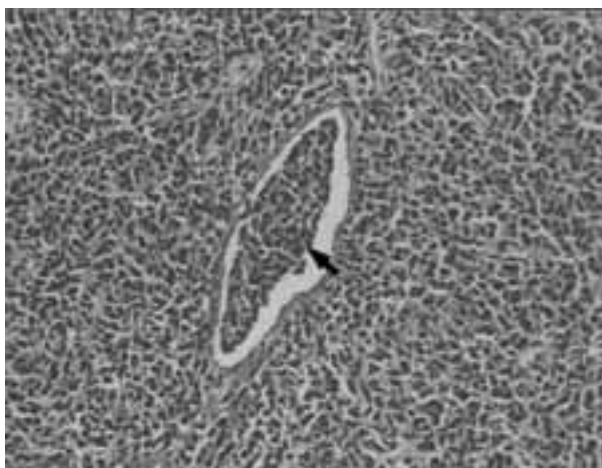


Figura 1. Biopsia de piel de la recidiva tumoral, que muestra células pequeñas con permeación vascular (flecha). Hematoxilina-eosina, 400 x

Caso clínico

Mujer de 22 años que en febrero de 2001 inició con un tumor cutáneo en el tercio medio posterior de la pierna derecha, rojizo, nodular, de crecimiento progresivo hasta alcanzar 5 cm de diámetro mayor. Cuatro meses después de iniciada la lesión, se le realizó biopsia incisional del tumor en otra institución médica, con reporte histopatológico de carcinoma neuroendocrino de la piel. A la paciente se le realizó cirugía y se le propuso terapia adyuvante, la cual rechazó por cursar su tercer embarazo. Cinco meses después de la cirugía ingresó al Hospital de Especialidades 25 referido, con embarazo de 25 semanas de gestación y datos de recidiva tumoral subcutánea de tres meses de evolución en el sitio de la resección quirúrgica previa. Se extirpó la lesión con bordes libres de neoplasia y la paciente rehusó de nuevo cualquier terapia adyuvante.

Un año después del inicio clínico de la enfermedad se le practicó operación cesárea y se obtuvo producto de gestación, único, vivo y eutrófico. Al mes siguiente de la operación cesárea, la paciente acudió por dolor en la articulación coxofemoral izquierda, irradiado al sacro y al miembro pélvico izquierdo, acompañado de parestesias. Los estudios radiográficos mostraron lesiones líticas en el acetábulo y en la cabeza femoral izquierdas. La paciente fue dada de alta con tratamiento analgésico, y rehusó definitivamente cualquier otro tratamiento oncológico (médico o quirúrgico). La evolución clínica fue desfavorable, ya que tres meses más tarde reingresó con insuficiencia respiratoria secundaria a metástasis pulmonares bilaterales, hepatomegalia metastásica y tumor palpable de 15 cm de diámetro en hipogastrio. La insuficiencia respiratoria progresó, acompañándose de insuficiencia renal, anasarca y anuria. La paciente falleció quince meses después del inicio clínico de la enfermedad.

Estudio histológico

La imagen microscópica del espécimen resecado en nuestro hospital (recidiva local) mostró lesión dérmica y subcutánea constituida por células ovales monótonas de 20 micras aproximadamente, agrupadas en láminas, nidos o trabéculas mal definidas; los núcleos eran redondos u ovales, hiper-cromáticos con nucléolo poco aparente y citoplasma escaso o no visible (figura 1). Se observaron de 8

a 15 mitosis por 10 campos a 400 x. Los estudios de inmunohistoquímica fueron negativos para el cóctel de queratinas (AE1/AE3), citoqueratina 20, antígeno de membrana epitelial, antígeno común leucocitario, enolasa neuronal específica, cromogranina A, así como para receptores de estrógenos y progesterona. Se observó reactividad para la proteína S-100⁺⁺⁺ (20 %), HMB45⁺⁺ (100 %), p53⁺⁺⁺ (60 %), Ki67⁺⁺⁺ (5 %) y vimentina⁺⁺⁺ (100 %). La tinción para la proteína S-100 fue positiva en 20 % de las células neoplásicas en la lesión cutánea recidivante, pero en la biopsia original la positividad fue de 70 %. La microscopia de la lesión inicial mostró proliferación celular semejante a la observada en la recidiva, con ulceración epidérmica extensa, invasión a la dermis reticular (nivel IV de Clark), Breslow no valorable y con neoplasia en los límites de la sección quirúrgica profunda.

Hallazgos de autopsia

No había evidencia de recidiva tumoral en la pierna derecha. Se encontró un tumor pélvico (constituido por conglomerados ganglionares y epiplón) de 30 cm de diámetro, necrótico, adherido a las arterias ilíacas primitivas, así como múltiples metástasis en pulmones (figura 2), hígado y riñones. En las metástasis se identificaron áreas de células pequeñas (80 %), que alternaban con células grandes epitelioides (19 %) y algunas células pleomórficas (1 %).

Discusión

El cáncer durante la gestación es una situación catastrófica para el paciente y su familia, con gran dificultad de manejo para el médico; lo anterior por la disyuntiva de elegir una terapia óptima para la madre o el bienestar del producto en gestación.⁶ Se ha sugerido que la mujer que presenta melanoma maligno durante el embarazo tiene peor pronóstico, debido a la conducta biológica agresiva del tumor.

Hace algunas décadas algunos investigadores indicaron que el espesor medio del melanoma maligno que se presentaba en el embarazo era mayor que el de mujeres no embarazadas en edad reproductiva,⁷ y que las pacientes embarazadas y con melanoma en etapa clínica II (metástasis a ganglios linfáticos regionales) tenían peor pronóstico que

las no embarazadas con la misma etapa clínica de la enfermedad;⁸ sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el embarazo por sí mismo no tiene un efecto adverso en la supervivencia a largo plazo.⁹ El pronóstico de una mujer con melanoma maligno y embarazo depende del espesor del tumor y, por tanto, de su potencial para metastatizar.¹⁰

Ana Laura
Calderón Garcidueñas et al.
Melanoma y embarazo

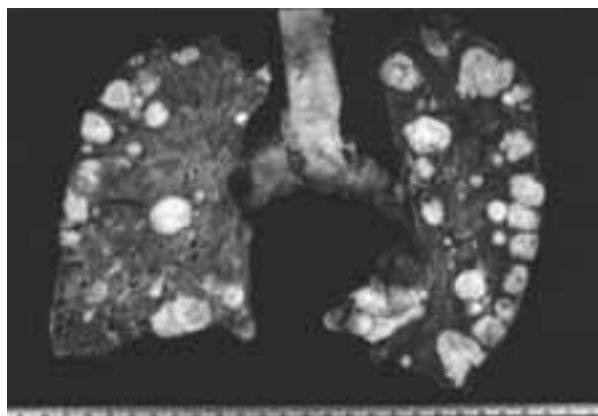


Figura 2. Al corte ambos pulmones mostraron numerosas metástasis irregulares, nodulares y blanquecinas

En el presente caso, la lesión cutánea rojiza fue confundida microscópicamente con carcinoma de Merkel, neoplasia neuroendocrina incluida en el diagnóstico diferencial del melanoma maligno de células pequeñas y que comúnmente afecta a adultos con un promedio de edad de 69 años (rango de 7 a 104 años) al momento del diagnóstico, y sólo 5 % de los pacientes tiene menos de 50 años. Esta neoplasia puede presentarse como un nódulo cutáneo del mismo color de la piel o ser rojizo o azulado. La localización más frecuente es la cara y el cuello (50 %), seguida de las extremidades (40 %), el tórax y los genitales externos (10 %).⁵

El melanoma maligno de células pequeñas es una variante poco frecuente de melanoma maligno (0.5 %),* que se encuentra más comúnmente como el componente de malignización de un nevo melanocítico congénito, pero que también ha sido encontrado en adultos.¹¹ En el diagnóstico diferencial histológico de neoplasias cutáneas primarias de células pequeñas, debe considerarse al carcinoma

* Solís-Ríos NP.
Melanoma maligno
cutáneo: experiencia de
15 años en especímenes
quirúrgicos.

de células de Merkel y los linfomas de alto grado de malignidad. En las lesiones ulceradas en donde no se observa ya actividad de unión, el diagnóstico basado únicamente en hematoxilina-eosina puede no ser concluyente, excepto para tumor maligno de células pequeñas. En estos casos, la inmunohistoquímica es crucial, ya que permite definir la histogénesis mediante la demostración de proteínas involucradas en la melanogénesis. El cuadro I muestra el panel básico de inmunohistoquímica

Cuadro I
Panel básico de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de tumores primarios de células pequeñas de la piel

Tumor	CK	S-100	NF	ACL	EMA
MMCP	—	+	—	—	—
T. de células de Merkel	+	—	+	—	—
Linfoma	—	—	—	+	—

MMCP = melanoma maligno de células pequeñas
CK = mezcla de citoqueratinas
S-100 = proteína S-100
ACL = antígeno común leucocitario
NF = neurofilamentos
EMA = antígeno de membrana epitelial

Cuadro II
Marcadores en inmunohistoquímica para confirmar estirpe histológica en tumores cutáneos primarios de células pequeñas

Marcador	MMCP	T. Merkel	Linfomas
HMB45	+	—	—
Melan-A	+	—	—
MiTf	+	—	—
NKIC3	+	—	—
CAM5.2	—	+	—
CK20	—	+	—
Neurofilamentos	—	+	—
Cromogranina A	—	+	—
Sinaptofisina	—	+	—
EMA	—	+	—
CD20 (B)	—	—	+
CD 5 (T)	—	—	+

MMCP = melanoma maligno de células pequeñas
T. Merkel = tumor de células de Merkel
MiTf = factor de transcripción de microoftalmia

recomendado para el diagnóstico diferencial de tumores cutáneos primarios de células pequeñas.

Las citoqueratinas son filamentos intermedios del citoesqueleto generalmente encontrados en células epiteliales. La expresión de la proteína S-100 identifica varias líneas celulares entre las que destacan las originadas del ectodermo (*v. gr.*: células de Schwann, melanocitos, glándulas sudoríparas) y del mesodermo (células de Langerhans, células de cartilago). El antígeno común leucocitario es un marcador de células linfoides y los neurofilamentos se expresan en células de origen neuronal. Si alguno de estos marcadores resulta positivo, deberá realizarse una segunda línea de marcadores para confirmar la estirpe histológica^{11,12} (cuadro II).

Es importante que el médico esté familiarizado con la prevención de cáncer cutáneo y el manejo adecuado de las pacientes con sospecha de melanoma maligno. Las medidas preventivas en la mujer embarazada deben incluir la revisión cuidadosa de la piel y mucosas, para identificar nevus y otras lesiones potencialmente malignas desde las etapas tempranas del embarazo. Por otro lado, en la valoración de una lesión cutánea pigmentada sospechosa de malignidad, debe incluirse la edad del paciente, la rapidez del crecimiento de la lesión y su análisis dermatoscópico.¹³ La lesión sospechosa de malignidad debe ser sometida a exéresis completa con márgenes libres de tumor (1 cm de margen para lesiones de 1 mm o menos de espesor y 2 cm para lesiones de 1 a 4 mm de espesor, o de cualquier espesor con nivel IV de Clark).

La linfocentelografía y la biopsia del nódulo centinela han reemplazado las disecciones ganglionares electivas, disminuyendo la morbilidad asociada con el manejo quirúrgico del melanoma maligno. El informe anatomopatológico del tumor debe incluir tipo histológico, índice de Breslow (espesor del tumor), estadificación de Clark (nivel de invasión histológica), la existencia de ulceración, signos de regresión y actividad mitótica.¹³


Existen muchos grupos de investigadores que trabajan en los campos de la terapia adyuvante, quimioterapia e inmunoterapia. Las altas dosis de interferón incrementan el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia general, sin embargo, su uso es aún controversial pues esta modalidad terapéutica no es bien tolerada por todos los pacientes. La interleucina ha dado buenos resultados en algunos. La dacarbazina es la droga de elección en melanoma maligno diseminado, pero las remisio-

nes son cortas.¹⁴ Finalmente, el tratamiento óptimo de una mujer embarazada y con cáncer requiere la intervención de un equipo multidisciplinario que ayude a la paciente a tomar la mejor decisión para ella y su hijo.

Conclusiones

Este caso ejemplifica la evolución natural del melanoma maligno de células pequeñas en una paciente embarazada. El melanoma maligno debe incluirse en el diagnóstico diferencial de tumores cutáneos de células pequeñas. La inmunohistoquímica es fundamental en el diagnóstico diferencial y el panel en esta variante debe incluir al menos un marcador sensible (S-100) y uno específico (HMB45) para melanogénesis.

Referencias

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7(6):585-588.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br Assoc Dermatologists* 2002;146 (Suppl 61):1-6.
3. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84: 1427-1432.
4. Walter SD, King WD, Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Ontario. *Can Int J Epidemiol* 1999; 28:418-427.
5. Goessling W, McKee P, Mayer R. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(2):588-598.
6. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001;7(4):384-393.
7. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, Mihm MC jr, Barnhill RL, Duncan LM. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 1993; 3:44.
8. George PA, Fortner JG, Pack GT. Melanoma with pregnancy: a report of 115 cases. *Cancer* 1960;13: 854-859.
9. Katz VL, Farmer RM, Dotters D. Focus on primary care. From nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(2):112-119.
10. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA, Kuiper H, Nap RE, Hoekstra HJ. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003;97(9):2248-2253.
11. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 2000;36(5):387-402.
12. Xu X, Chu A, Pasha T, Elder D, Zhang P. Immunoprofile of MiTF, tyrosinase, Melan-A, and MAGE-1 in HMB45-negative melanomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(1):82-87.
13. Wallon-Dumon G, Dreno B. The clinical diagnosis of melanoma. *Press Med* 2003;32(1):33-38.
14. Lang PG. Current concepts in the management of patients with melanoma. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6):401-426. 

**Ana Laura
Calderón Garcidueñas et al.
Melanoma y embarazo**