



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“REPORTE DE CASO MELANOMA METASTASICO”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. MERCEDES OLIVIA FLORES LÓPEZ

TUTOR DE TESIS

DRA CAROLINA GUADALUPE PALACIOS LÓPEZ



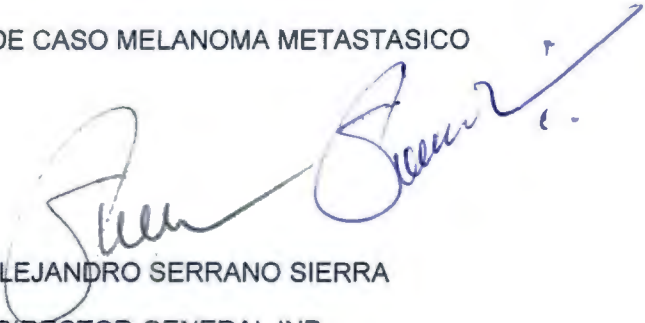
MEXICO, D.F.

2013

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

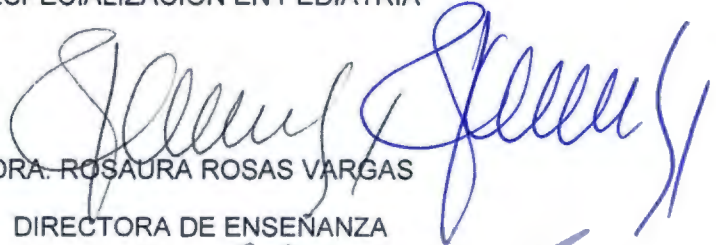
CID
NO CIRCULA

REPORTE DE CASO MELANOMA METASTASICO

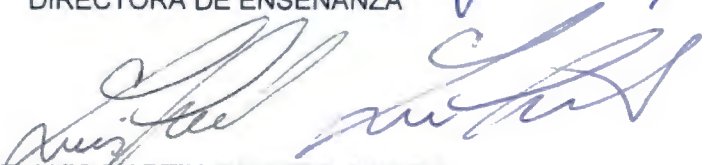


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

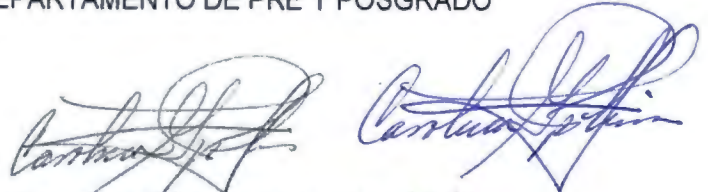


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. CAROLINA GUADALUPE PALACIOS LÓPEZ
TUTOR DE TESIS



REPORTE DE CASO MELANOMA METASTASICO

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. CAROLINA GUADALUPE PALACIOS LÓPEZ
TUTOR DE TESIS

Reporte de Caso. Melanoma Metastásico

Mercedes Olivia Flores López*, Carolina Guadalupe Palacios López**, Carola Durán McKinster***, Ana María Niembro Zúñiga****, Gilberto Gómez Garza*****, Daniel Carrasco Daza*****, Sandra Yadira Reyes Gómez*****.

*Residente de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría

**Adscrito del Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría

***Jefa del Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría

****Adscrito del Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría

*****Adscrito del Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Pediatría

*****Jefe del Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría

*****Residente de Patología, Instituto Nacional de Pediatría

Introducción

El melanoma maligno (MM) es un tumor que surge de células melanocíticas y afecta principalmente la piel, es poco común en la población pediátrica, representa 1 a 3% de todas las neoplasias malignas en menores de 20 años;¹ con incidencia similar entre niños y niñas. El 50% de los casos son lesiones primarias que pueden pasar desapercibidas durante meses e incluso años y las características clínicas e histopatológicas son más difíciles de identificar que en los adultos.² Se ha identificado que en la últimas décadas la incidencia de MM aumentó 2 a 7% por año en todo el mundo, se espera que la tendencia en los jóvenes sea similar, haciendo de éste un problema de salud pública.^{3,4}

El MM pediátrico se puede dividir de acuerdo a la edad de presentación en cuatro grupos: (1) congénita: vida intrauterina hasta el nacimiento; (2) lactante: del nacimiento hasta el año de edad; (3) infancia: del año de edad a la pubertad y; (4) adolescentes. La edad de presentación más frecuente es de 15 a 19 años.^{5,6} Sólo 23 casos de MM congénito e infantil se han reportado desde 1925.⁷ Los factores de riesgo para MM en adultos y niños son: exposición intermitente al sol intenso, quemaduras solares, piel blanca, ojos azules o verdes y color de pelo rubio o rojo. Los niños tienen factores de riesgo adicionales: xeroderma pigmentoso, nevo melanocítico congénito, síndrome de nevos displásicos, nevos atípicos, nevos melanocíticos adquiridos, historia familiar de melanoma, inmunosupresión secundaria a enfermedades hematológicas, infecciosas ó trastorno adquirido (trasplante de órgano o médula ósea); incrementando el riesgo del

paciente pediátrico de 3 a 6 veces a desarrollar melanoma.^{8,9}

Para la identificación de lesiones sospechosas de melanoma se crearon los criterios ABCDE, una nemotecnia utilizada para recordar las características que hacen sospechar de MM en un lunar o alguna otra lesión pigmentada de la piel. Los criterios son: Asimetría, Borde irregular, Color (más de uno, lesiones negras, rojas, blancas o azules) y Diámetro mayor de 6 mm. Evolución que diferencia MM de lesiones pigmentadas benignas, lesiones que han cambiado merecen un examen adicional y estudio histopatológico.¹⁰⁻¹² El uso de estos criterios permite identificar melanomas cutáneos cuando la extirpación quirúrgica todavía es posible. Estos criterios no pueden ser tan universalmente aplicables en los niños como lo son en adultos. En comparación con el melanoma de adultos, el 50% de melanomas en pediatría son amelanicos, el 30% tienen configuración nodular y son de mayor espesor (3.5 mm); dando como resultado un bajo índice de sospecha y retraso en el diagnóstico, con menor frecuencia de realización de biopsia lo que dificulta la evaluación patológica eficaz.

La dermatoscopia es una técnica no invasiva en la que el aceite de inmersión y el aumento óptico se utilizan para hacer la epidermis transparente y permitir la visualización de estructuras no visibles a simple vista. El uso de esta técnica se ha propuesto como un medio para distinguir lesiones melanocíticas y no melanocíticas, e inclusive aumenta la precisión en el diagnóstico de aquellas sospechosas de malignidad.¹³

Los pacientes con melanoma tienen riesgo de recidiva local, regional y a distancia, el nivel de riesgo depende de la etapa en el

diagnóstico inicial. Se ha demostrado que hasta un 30% de los pacientes con melanoma en estadio I o II y más del 60% de los pacientes en estadio III desarrolla metástasis y muere.¹⁴ Siendo las metástasis generalizadas la causa principal de muerte.

El melanoma metastásico se presenta en una secuencia de pasos: de melanoma primario a metástasis regional y metástasis a distancia, esta última puede producirse saltándose los ganglios linfáticos regionales, indicando diseminación hematogena. Las metástasis a distancia ocurren generalmente a ganglios linfáticos, piel y tejido subcutáneo (42-57%), pulmones (18-36%), hígado (14-29%), cerebro (12-20%), hueso (11-17%) e intestinos (1-7%). Los factores de riesgo de metástasis en adultos son sexo masculino, edad avanzada, localización tumoral, histología, el espesor (profundidad en mm de Breslow) y el grado de invasión (nivel de Clark). Los tumores localizados en las extremidades y el tronco tienen mayor predilección para desarrollar lesiones satélite o metástasis en tránsito.¹⁵ Los factores de riesgo asociados con pronóstico precario de pacientes con melanoma metastásico son el impacto de la zona inicial de metástasis, la presencia de deshidrogenasa láctica sérica, edad avanzada, mal estado general, sexo masculino, un mayor número de sitios metastásicos, intervalo corto libre de enfermedad e hipoalbuminemia. En un análisis multivariado de 1.521 pacientes con melanoma en etapa IV se identificaron 3 grupos: 1) cutáneo, ganglionar o metástasis a tracto gastrointestinal, 2) metástasis pulmonares aisladas y 3) metástasis a hígado, cerebro o hueso, siendo la mediana de supervivencia de 12.5, 8.3, y 4.4 meses, respectivamente, con supervivencia a 5 años del 14, 4 y 3%, respectivamente.¹⁶

Presentación del caso

Masculino de 15 años de edad con antecedente de resección quirúrgica de lesión pigmentada localizado en la cara externa de talón del pie izquierdo un año previo a nuestra consulta.

Inicia su padecimiento actual hace 4 meses con dolor en región posterior de muslo izquierdo con incremento de volumen del mismo, sin llegar a incapacitarlo ni limitar su función. Con hiporexia, astenia, adinamia, cefalea generalizada intensa que cedía con analgésicos, vómitos esporádicos que incrementaron en frecuencia hasta ser 3 a 4 por día y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg. Evacuaciones disminuidas en consistencia sin moco ni sangre de 3 semanas de evolución, en número de 3 al día. Se agrega dolor de columna lumbosacra e incremento de dolor de muslo izquierdo que limita la función. Recibió tratamiento médico sintomático y es enviado al Instituto Nacional de Pediatría por identificar al estudio endoscópico de la vía digestiva compresión extrínseca del píloro. A la exploración física se observa en mal estado general con palidez generalizada, fascies de dolor, caquéctico, cuello sin adenomegalias, cavidad oral hidratada, faringe normal, tórax simétrico, adecuada amplexión y amplexación, claro pulmonar, murmullo vesicular bilateral, corazón rítmico sin soplos, abdomen blando, depresible doloroso a la palpación, no visceromegalias, en cara posterior de muslo izquierdo se observa neoformación de 8 x 5 cm de consistencia firme, parcialmente móvil, no dolorosa, de límites irregulares mal definidos, sin cambios en piel, a nivel inguinal adenopatías bilaterales de 4 x 1 cm, móviles y dolorosas al tacto. Fondo de ojo sin edema de papila, pares craneales íntegros, reflejos disminuidos en miembros pélvicos. Peso: 34.5kg (pc <3), Talla: 1.56cm (pc <3), frecuencia cardíaca 64/minuto, tensión arterial 93/54 mmHg, temperatura 36.3°C. (Figura 1).



Figura 1. Cicatriz con costra en el centro

Biometría hemática: Hb 15.9gr/dl Hto 47.8% leucocitos $8.7 \times 10^3 \mu\text{L}$, neutrófilos 59%, linfocitos 35%, plaquetas $288 \times 10^3 \mu\text{L}$. Tomografía axial computarizada de cráneo simple y contrastada (Figura 2) donde se observa lesión hiperdensa en región temporo – occipital medial izquierda con edema perilesional, sin datos de hipertensión intracraneal. Se inicia tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

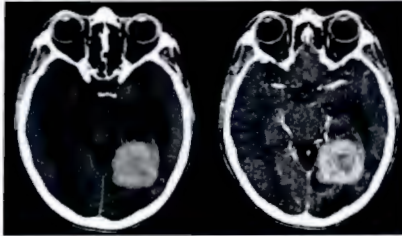


Figura 2. Tomografía Axial Computada de Cráneo en fase simple y contrastada, con presencia de lesión hiperdensa lobulada, en región temporo-occipital medial izquierda, sin reforzamiento significativo, con áreas de necrosis central y edema cerebral circundante.

Se realiza biopsia de muslo izquierdo, ganglios linfáticos y tejidos blandos con diagnóstico de metástasis de melanoma (Figura 3).

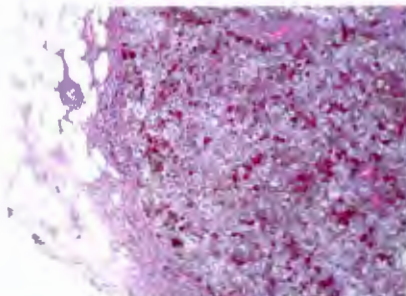


Figura 3. Ganglio linfático vista a mediano aumento donde se identifican las células neoplásicas delimitadas por la cápsula ganglionar.

En la Resonancia Magnética de tejidos blandos se encuentran 3 lesiones; una mayor en tercio medio, otra lesión menor en tercio superior de muslo izquierdo y otra en hueco poplíteo. En región inguinal izquierda lesión grande que desplaza vejiga y otra en

región glútea izquierda, presentando también una lesión ósea en trocánter mayor y otra en diáfisis. Múltiples lesiones en fémur, muslo y cadera izquierda, por infiltración secundaria (Figura 4).



Figura 4. Resonancia Magnética de muslo que demuestra la lesión de mayor tamaño con señal de predominio isointensa al músculo en Densidad Protónica (A), hipointensa en STIR (B).

Se realiza craneotomía parietoccipital izquierda, con exéresis de melanoma metastásico con realización de biopsia (Figura 5).

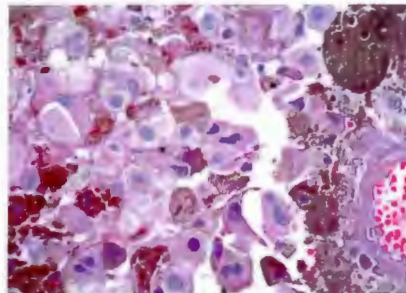


Figura 5. SNC. Melanoma metastásico con células neoplásicas de mediano a gran tamaño con núcleos redondos, de cromatina grumosa, nucléolo central prominente, eosinófilo, citoplasma amplio, con abundante pigmento melánico.

Inicia radioterapia paliativa y quimioterapia con cisplatino, vinblastina y dorabizina. En la TAC de cráneo simple de control se observa progresión de la enfermedad. (Figura 6)

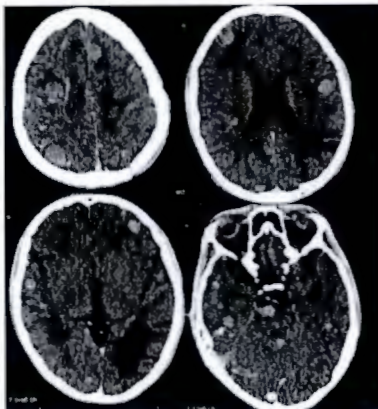


Figura 6. Tomografía Axial Computada de Cráneo simple de control, donde se observan múltiples lesiones hiperdensas, redondeadas, diseminadas por todo el parénquima, con moderado edema cerebral circundante.

El paciente fallece un año después de la extirpación de la lesión pigmentada.

Discusión

El MM es un tumor que afecta a todas las edades, sobre todo a adultos jóvenes;¹⁷ la mayoría de los pacientes presentan la enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y pueden curar mediante la extirpación quirúrgica del tumor primario en estadio "in situ", sin embargo, muchos pacientes son diagnosticados cuando tienen metástasis y la mayoría mueren rápidamente como en el caso presentado en esta publicación; siendo la tasa de supervivencia a 10 años con metástasis menor del 10%. Llama la atención que la lesión primaria descrita en el caso clínico se localizó a la cara externa del talón, y tuvo el mismo patrón de distribución corporal que en la población adulta en México.¹⁸ La demora en el diagnóstico de MM es común en la población pediátrica, dicha demora puede ser atribuida a la presentación atípica, pero en otras ocasiones a la renuencia a considerar el diagnóstico.¹⁹ Se hace énfasis en el caso que se presenta que a pesar de researse la lesión pigmentada al inicio de la enfermedad, no se integró el diagnóstico de MM, evolucionando en forma fatal. Por lo que es

de vital importancia el uso de criterios ABCDE con ayuda de dermatoscopia y biopsia en casos altamente sugestivos.

Una vez reseado el melanoma los primeros 5 años de seguimiento son los más importantes, ya que 90% de todas las metástasis se producen durante este periodo de tiempo.²⁰ Debe realizarse con intervalos de 3 meses en los primeros tres años y posteriormente cada año, en las visitas se debe revisar la piel a fondo incluyendo piel cabelluda y región genital, particularmente en la distribución regional de la palpación primaria, ganglios linfáticos con atención a la cuenca ganglionar regional, ofrecer apoyo psicosocial y revisión por sistemas, siendo esta la base para la detección de sintomatología atribuible al melanoma. La tomografía computarizada y tomografía con emisión de positrones es la modalidad de imagen diagnóstica de elección en metástasis.²¹ El 10 al 40% de los pacientes desarrolla metástasis a Sistema Nervioso Central (SNC) como es el caso presentado, siendo el pronóstico pobre, ya que más de la mitad de todos los pacientes mueren como resultado de invasión intracraneal. La norma de tratamiento de metástasis de melanoma es la cirugía y su objetivo en el cerebro es proporcionar alivio de los síntomas e incremento en el tiempo de sobrevida. La quimioterapia de fármaco único es bien tolerada, pero se asocia con tasas de respuesta de sólo el 5% y el 20%. La quimioterapia de combinación y bioquimioterapia puede mejorar las tasas de respuesta, pero no prolongan la supervivencia y se asocian con mayor toxicidad. Enfoques inmunoterapéuticos, como altas dosis de interleucina-2 se asocian con respuestas duraderas en un pequeño porcentaje de pacientes. Actualmente se tiene una mejor comprensión de algunas de las principales vías en la progresión de melanoma y es probable que las técnicas moleculares (incorporación genómica específica y expresión intratumoral) jueguen un papel importante para realizar esquemas de clasificación que puedan tener más poder en la predicción de respuesta a la terapia.²²⁻

Es de vital importancia informar a la población sobre las estrategias de prevención primaria de MM mediante exposición solar segura, evitando horas de sol pico, uso de sombreros de ala ancha, ropa y protección solar, especialmente en la infancia y adolescencia, cuando el riesgo es mayor. Médicos y pacientes deben estar atentos de lesiones. En caso de sospecha de MM se deben usar los criterios descritos y confirmar el diagnóstico mediante biopsia y estudio anatomopatológico, ya que el diagnóstico precoz es la clave para curar el melanoma. Se debe dar seguimiento a fin de realizar diagnóstico oportuno de melanoma metastásico.

Bibliografía

1. Mills O, Messina J. Pediatric Melanoma: A Review. *Cancer control* 2009;16:225-233.
2. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol* 1997;133:363-371.
3. Dinulos J. Childhood melanoma: what every pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:472-474.
4. Aldrink J, Selim A, Diesen D, Johnson J, et al. Pediatric melanoma: a single - institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg* 2009;44:1514-1521.
5. Jen M, Murphy M, Grant-Kels G. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009;27:529-536.
6. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Thin primary cutaneous melanoma in Childhood and Adolescence: Report of 12 cases. *Pediatr Dermatol* 2009;3:356-357.
7. Álvarez-Mendoza A, Reyes-Esparza J, Ruiz-Maldonado R, López-Corella E, Juárez-Herrera NC. Malignant melanoma in children and congenital melanocytic nevi: DNA content and cell cycle analysis by flow cytometry. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:73-81.
8. Adedoyin O, Johnson A, Ojuawo A, Afolayan E, et al. Malignant Melanoma in a Black Child: Predisposing Precursors and Management. Case report. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1368-1373.
9. Tucker M. Melanoma Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;383-395.
10. Ducharme E, Silverberg N. Pediatric Malignant Melanoma: An Update on Epidemiology, Detection and Prevention. *Cutis* 2009;84:192-198.
11. Abbasi N, Shaw H, Rigel D, Friedman R, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. Revisiting the ABCD Criteria. *JAMA* 2004;292:2770-2776.
12. Ceballos PI, Ruiz Maldonado R, Mihn MC. Melanoma in children. *N Engl J Med* 1995;321:656-662.
13. Rosas-Manzano A, Sánchez-Armendáriz K, Ochoa-Sánchez P, Zepeda-López P, y cols. Generalidades en Dermatoscopia. *Dermatoscopia CMQ* 2011;9:201-206.
14. Leiter U, Buettner P, Eigentler T, Forsche A, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit. *Melanoma Res* 2010;20:240-246.
15. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol* 2008;3:569-585.
16. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009;23:488-496.
17. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, et al. Increasing Incidence of Melanoma Among Young Adults: An Epidemiological Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012 ;87:328-34.
18. Saenz-de Ocariz M, Sosa-de-Martínez C, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, et al. Cutaneous melanoma in private vs. public practices of Mexican dermatologists. *Int J Dermatol* 2008;47:637-639.
19. Lange J, Balch C. Melanoma in Children: Heightened Awareness of an Uncommon but Often Curable Malignancy. *Pediatrics* 2005;115:802-803.
20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* 2012; "en prensa".
21. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm Jr MC, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Dallas NA, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012; 917-947.
22. McDivitt L. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;501-513.
23. Mouawad R, Spano J, Khayat D. Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009. *Melanoma Res* 2010;20:67-76.
24. Carruba C, Vitaz T. Factors affecting the outcome after treatment for metastatic melanoma to the brain. *Surg Neurol* 2009;707-711.