

CASO CLÍNICO

Vitiligo asociado a melanoma amelanótico metastásico

Metastatic amelanotic melanoma - associated vitiligo

Adriana Gamarra¹, Eliana Sáenz², María del Carmen Sialer², Eva Tejada², Patricia Álvarez³.

RESUMEN

La aparición de vitiligo en pacientes con melanoma maligno es un fenómeno pobremente comprendido. El melanoma es un tumor maligno de la piel que se desarrolla a partir de los melanocitos, con un comportamiento fatal si no es detectado y tratado a tiempo. El vitiligo es un desorden adquirido de la piel, de etiología desconocida, caracterizado por despigmentación secundaria a la pérdida de melanocitos. La asociación entre melanoma maligno y vitiligo es rara. Se ha propuesto que la respuesta inmune contra antígenos del melanocito conlleva a la destrucción del melanoma además del propio melanocito, y probablemente influencia la evolución y pronóstico de la neoplasia. Presentamos el caso de un paciente de 84 años de edad, quien presentó melanoma amelanótico metastásico un año después de un diagnóstico de vitiligo.

Palabras claves: Melanoma, Vitiligo, Inmunología, Pronóstico.

ABSTRACT

Development of vitiligo in patients with malignant melanoma is a poorly understood phenomenon. Melanoma, a skin cancer that arises from melanocytes, is fatal if not detected and treated early. Vitiligo, an acquired skin disorder of unknown etiology, is characterized by depigmentation due to melanocyte loss. Association between melanoma and vitiligo is rare. Immune response against melanocyte antigens leading to the destruction of both melanoma and melanocyte, has been proposed and will probably influence evolution and prognosis of the neoplasm. We report the case of an 84-year-old patient who developed amelanotic metastatic melanoma a year after the diagnosis of vitiligo.

Key words: Melanoma, Vitiligo, Immunology, Prognosis.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) es una de las neoplasias malignas de piel de peor pronóstico y mayor letalidad. Su incidencia anual es cada vez mayor en diferentes poblaciones a nivel mundial. El MM se desarrolla a partir de melanocitos e inicia con la proliferación de estas células en la epidermis y se puede extender adyacentemente y en profundidad a la dermis e hipodermis, dando lugar a metástasis. La progresión de la enfermedad se puede producir por invasión local o por diseminación hematogena o linfática, originando metástasis viscerales o ganglionares respectivamente. Existen dos tipos especiales de metástasis intralinfática, las metástasis en tránsito, definidas como metástasis únicas o múltiples en

el trayecto entre el tumor primitivo y el área ganglionar de drenaje, y las satelitosis, que se definen como metástasis alrededor del tumor primario pero a menos de 2 cm de distancia del mismo¹.

El vitiligo es un desorden adquirido de la piel caracterizado por despigmentación secundaria a la pérdida de melanocitos en la epidermis, que da lugar a manchas acrómicas bien definidas que puede desarrollarse a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 10 a 30 años. A pesar que la etiología del vitiligo es incierta, fenómenos inmunes humorales y celulares, así como un mecanismo no-inmunológico juegan roles importantes en su patogénesis²⁻⁸.

Los pacientes con MM ocasionalmente desarrollan hipopigmentación de novo, de forma sincrónica o seguida

1 Médico residente de Dermatología. Hospital Militar Central. Lima- Perú

2 Médico dermatólogo del Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central. Lima- Perú.

3 Médico dermatopatólogo. Centro Médico Naval. Callao- Perú

Correspondencia: Adriana Gamarra a adriana.gamarra.luna@gmail.com

al diagnóstico del tumor, ya sea rodeando al melanoma (fenómeno de Sutton) o de forma distante, siendo indistinguible patológicamente del nevo de Sutton y del vitiligo común respectivamente³. Esta asociación ha sido llamada "vitiligo asociado a melanoma" o "leucodermia asociada a melanoma" y ha sido relacionada con un mejor pronóstico⁴. Por otra parte, existen reportes de casos en los que la hipopigmentación se ha desarrollado antes del diagnóstico de la malignidad⁵. La hipótesis más aceptada para explicar el mecanismo de la hipopigmentación tipo vitiligo en el MM considera que esta es resultado de una respuesta autoinmune en contra de antígenos compartidos por melanocitos y células del melanoma, como son los anticuerpos antitirosinasa, envueltos en un proceso de haptización^{6,7}.

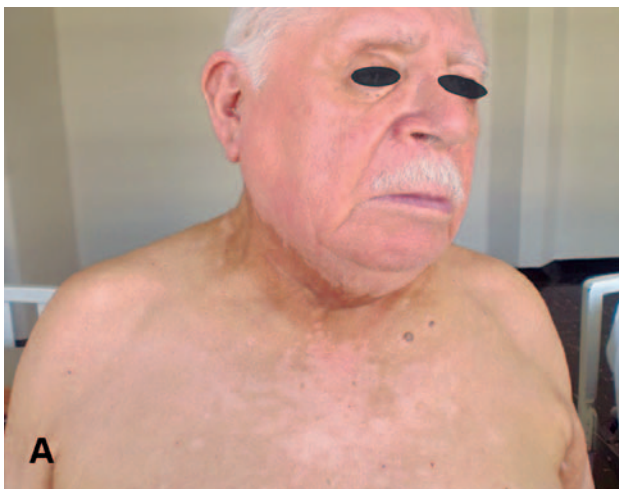
Se presenta este paciente como un caso de probable asociación entre MM maligno metastásico y vitiligo, resaltando la importancia de realizar un examen físico detallado en todo paciente que llega al consultorio con historia de vitiligo de aparición esporádica y describir su significancia en el pronóstico del MM.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 84 años de edad natural de Ancash, procedente de Lima, militar en retiro, hospitalizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Central por un cuadro neurológico agudo. Durante su estancia hospitalaria interconsultan al servicio de dermatología por presencia de múltiples nódulos y úlcera en pie izquierdo de un año y dos meses de evolución, de inicio insidioso y curso progresivo. Entre los antecedentes de importancia el paciente fue hospitalizado en dos oportunidades por celulitis de miembro inferior izquierdo y presenta el diagnóstico de

vitiligo generalizado dos años y cuatro meses previos a la actual hospitalización, el cual permanece sin tratamiento. No refiere antecedentes familiares de vitiligo o enfermedades autoinmunes. Al examen físico preferencial se evidencian máculas acrómicas que confluyen en cara, espalda, tórax anterior, dorso de manos, piernas y genitales (**Fotografía 1**). En miembro inferior izquierdo se evidencia gran tumefacción muslo-pedia con edema indurado sin fovea, presencia de múltiples lesiones nodulares color piel que confluyen formando una placa de 4 x 6 cm de diámetro y otras de menor tamaño dispuestas en forma lineal a nivel de tobillo (**Fotografía 2**), y una tumoración no pigmentada, ulcerada de bordes definidos, limpia, de 3,1 x 3 cm de diámetro, no dolorosa a la palpación en el talón (**Fotografía 3**). En región inguinal izquierda se palpan tres ganglios indurados de consistencia pétreo, no móviles y no dolorosos.

Dentro de los exámenes auxiliares de importancia, el paciente presenta hemograma con anemia severa, incremento de la VSG y de niveles de DHL y B2 microglobulina; mientras que la bioquímica, perfil tiroideo y los marcadores tumorales AFP, CEA, PSA y CA19-9 no mostraron alteraciones. La biopsia de lesión del talón revela ulceración y por debajo de la misma una proliferación melanocítica atípica de células epitelioides que ocupa toda la dermis, nivel de Clark IV (**Fotografía 4**), y la biopsia de lesión del tobillo fue reportada como neoplasia maligna de células epitelioides sin conexión con la epidermis compatible con metástasis cutánea de MM (**Fotografía 5**). Los marcadores de inmunohistoquímica en la biopsia del talón fueron positivos para Melan A y S100 (**Fotografía 6**). No se realizó biopsia de ganglios inguinales por decisión de la familia. Entre los estudios de imágenes se realizó una tomografía espiral multicorte (TEM) cerebral sin contraste, en la cual se apreciaron imágenes hipodensas en lóbulo parietal sugerentes de proceso isquémico. Igualmente se realizó TEM



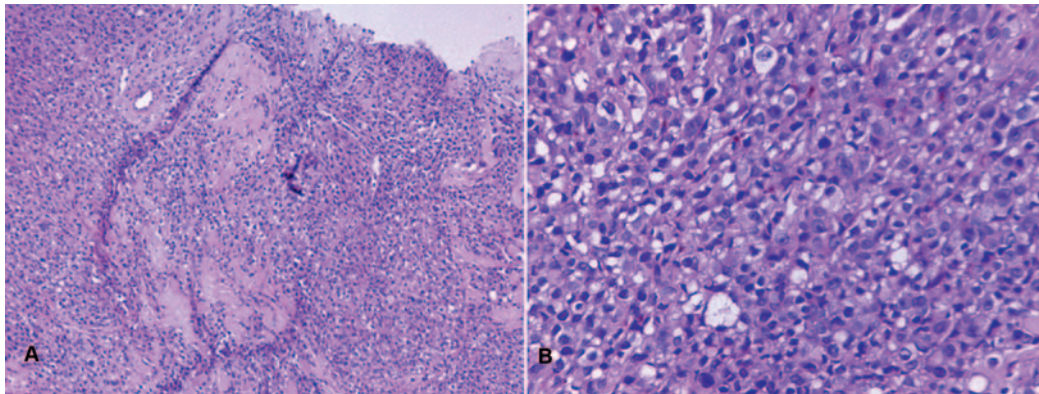
Fotografía 1. Vitiligo: Manchas acrómicas confluentes en cara, tórax anterior (A) y manos (B).



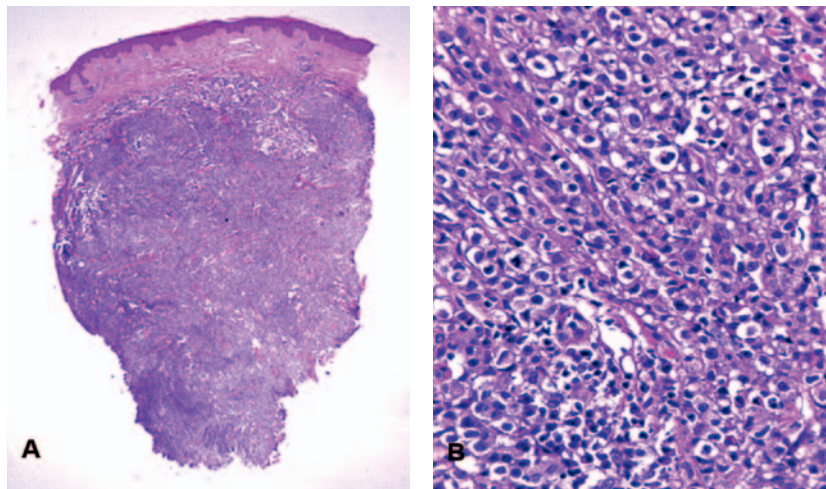
Fotografía 2. Metástasis cutánea en tránsito: múltiples lesiones nodulares color piel conformando placa de 4 x 6cm de diámetro, y otras dispuestas en forma lineal.



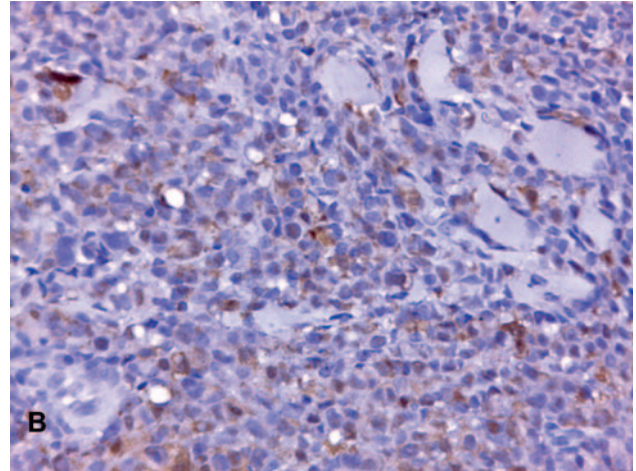
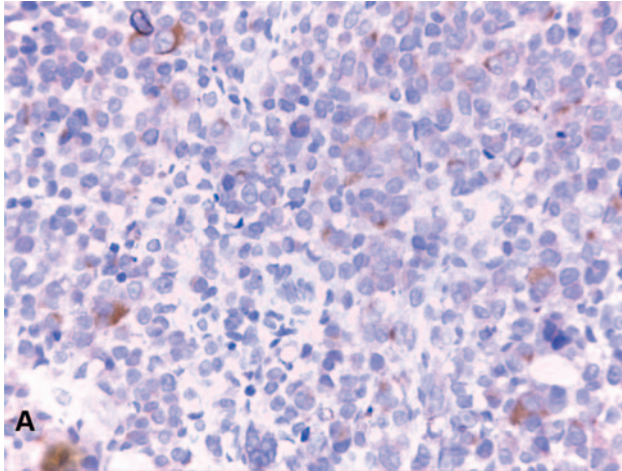
Fotografía 3. Melanoma amelanótico: tumoración no pigmentada, ulcerada de bordes definidos, limpia, de 3,1 x 3cm de diámetro en talón izquierdo.



Fotografía 4. Histopatología de lesión del talón: ulceración y por debajo de ella un denso infiltrado de células melanocíticas atípicas que ocupa toda la dermis (A). HE 40X. Agregados de células epitelioides con pleomorfismo y algunas con pigmento melánico (B). HE 100X.



Fotografía 5. Histopatología de metástasis cutánea en tránsito: denso infiltrado de células melanocíticas atípicas que ocupa toda la dermis, sin conexión con la epidermis (A). HE 10X. Melanocitos epitelioides con mitosis y algunos binucleados (B). HE 100X.



Fotografía 6. Inmunohistoquímica lesión del talón (A) Melan A positivo 100X. (B) S100 positivo 100X.

de abdomen y pelvis en la cual se apreciaron adenopatías inguinales izquierdas, la mayor de 41 x 34mm. La TEM de tórax no presentó alteraciones.

Los diagnósticos finales fueron MM amelanótico metastásico estadio IIIC y accidente cerebro vascular de tipo isquémico. Debido al proceso neurológico de fondo, oncología decide brindar solo tratamiento paliativo. El paciente fallece seis meses después del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La aparición de vitiligo en pacientes con MM es un fenómeno que hasta la actualidad sigue siendo poco comprendido. Se considera que esta asociación se debería a una respuesta autoinmune en contra de antígenos de los melanocitos normales y células del MM, mediante un proceso de haptización, y que representaría un marcador de desarrollo de inmunidad contra células del melanoma; siendo por eso que la identificación del mecanismo patogénico exacto se ha tornado de gran importancia por la posibilidad del desarrollo de una futura vacuna contra el MM^{7,8}.

Estudios en modelos animales y humanos han mostrado que las respuestas inmunes humoral y mediada por células están implicadas en la modulación de actividad citotóxica en contra de células tumorales y melanocitos, encontrándose en ambas condiciones linfocitos T citotóxicos dirigidos a antígenos del melanocito tales como tirosinasa y proteínas relacionada con la tirosinasa (TYRP-1) y (TYRP-2), implicando una ruptura de la tolerancia inmunológica^{4,9,10}.

Algunos autores prefieren referirse a este evento como despigmentación vitiligo-like y no como vitiligo propiamente dicho, debido a diferencias básicas epidemiológicas como ausencia de antecedentes familiares, hallazgos clínico-patológicos dudosos y la falta de relación con otras patologías

autoinmunes¹¹. Sin embargo, Piqué-Duran et al consideran que al ser el mecanismo patogénico similar, es indiferente llamarlo de una u otra forma ya que las características clínicas están presentes en ambas situaciones³.

La prevalencia de vitiligo en asociación con MM ha sido determinada en 3.7% por Schallreuter en Alemania¹². Por el contrario, una investigación en donde se estudió una serie de 1 052 pacientes con vitiligo reportó solo tres casos asociados con MM (0.3%)¹³.

En Perú se realizó un estudio descriptivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el cual se revisaron 650 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de MM, con la finalidad de conocer la frecuencia de asociación con vitiligo y comparar la sobrevida de más de diez años de estos pacientes en relación a aquellos que no cursaron con vitiligo. Los autores encontraron una frecuencia de pacientes con MM y vitiligo del 2%, y una sobrevida de 21% en pacientes con vitiligo y MM con metástasis regional en la primera consulta, mientras que en los pacientes sin vitiligo asociado la sobrevida fue del 3%¹⁴.

Más importante que la asociación entre ambas patologías es su significado en términos de pronóstico. Se ha propuesto la presencia de vitiligo o lesiones vitiligo-like como signo predictor de MM metastásico, habiendo sido reportada en 1.3% de pacientes en estadio I y II y en 5-20% de casos con MM metastásico estadio III, desarrollándose en forma previa al diagnóstico de la metástasis^{15,16}. La asociación no había sido descrita en MM metastático estadio IV, hasta el reporte de Kiecker et al de dos pacientes con metástasis a distancia precedida por lesiones vitiligoides¹⁶. Es debido a estos hallazgos que algunos autores se han planteado la pregunta de si realmente debemos prestar mayor atención a los pacientes con vitiligo por su gran potencialidad de estar asociado con MM metastásico¹⁷. En el caso que presentamos, el paciente fue diagnosticado de vitiligo generalizado un año y

dos meses antes que notara la presencia de lesiones del MM en pie izquierdo; y aunque hay que considerar la posibilidad que al momento del diagnóstico de vitiligo haya existido alguna lesión en el talón que no fue detectada en el examen físico, estamos en condiciones de afirmar que la despigmentación si precedió al diagnóstico final de MM metastásico. Siendo este caso similar a los casos reportados en la literatura¹⁶⁻¹⁸ se considera que existiría en nuestro paciente una probable asociación entre ambas entidades.

Se ha descrito que el vitiligo en pacientes con MM usualmente implica enfermedad con metástasis sugiriendo peor pronóstico¹⁷, sin embargo, en la mayoría de casos reportados, la supervivencia en este subgrupo de pacientes es mejor que la esperada acorde al estadio del MM, teniendo un mejor pronóstico, probablemente como resultado a una mejor inmunorespuesta^{3,4,6,8,16}. Maire et al realizaron un estudio prospectivo de cohortes para evaluar la correlación entre autoinmunidad espontánea y supervivencia en pacientes con MM estadio IV, observando aumento espontáneo de autoanticuerpos antitiroideos y antinucleares, considerados como marcadores de autoinmunidad y concluyeron que la autoinmunidad espontánea es un buen pronóstico en este subgrupo de pacientes¹⁹. Lamentablemente en el paciente cuyo caso describimos, no se pudo cuantificar la presencia

de estos autoanticuerpos por falta de recursos y tecnología; del mismo modo, no se pudo evaluar la supervivencia ya que concomitantemente presentó un accidente cerebro vascular que lo excluía de todo protocolo de tratamiento para MM.

En conclusión, la relevancia del presente caso radica en la posible asociación entre ambas entidades, que como se ha mencionado es considerada dudosa por algunos y claramente definida por otros. Es muy probable que el estudio de los factores del mecanismo inmunopatogénico de ambas patologías nos provea de una vacuna para un futuro tratamiento del MM. La mayoría de autores consideran que pacientes con vitiligo asociado a MM metastásico pueden presentar una mayor supervivencia tras el tratamiento, en comparación a los pacientes que no lo presentan, pero aún existe controversia sobre el tema y faltan estudios que confirmen esta posibilidad. Por tanto, ante la aparición de vitiligo espontáneo en un paciente sin antecedentes de importancia, es importante realizar un estudio detallado que nos permita hacer un diagnóstico completo y considerar la probabilidad que esta despigmentación pueda ser producto de una reacción inmunológica cruzada consecuencia de una respuesta autoinmune en contra de antígenos asociados con el MM en cualquier estadio, así como un signo predictor de metástasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLEMENTE-RUIZ DE ALMIRON A, SERRANO-ORTEGA S. Factores de riesgo de metástasis en tránsito en pacientes con melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(3):207-13.
2. NJOO MD, WESTERHOF W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
3. PIQUE-DURAN E, PALACIOS-LLOPIS S, MARTINEZ-MARTIN M, PEREZ-CEJUDO JA. Complete regression of melanoma associated with vitiligo. *Dermatol Online J.* 2011;17(1):4.
4. FISHMAN P, MERIMSKI O, BAHARAV E, SHOENFELD Y. Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer.* 1997;79(8):1461-4.
5. NORDLUND JJ, KIRKWOOD JM, FORGET BM, MILTON G, ALBERT DM, LERNER AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5): 689-96.
6. NISHITANI N, BITO T, IKEDA T, TOKURA Y, NISHIGORI C. Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol.* 2010;37(8):770-2.
7. WESTERHOF W, MANINI P, NAPOLITANO A, D'ISCHIA M. The haptenation theory of vitiligo and melanoma rejection: a close-up. *Exp Dermatology.* 2011;20(2):92-6
8. WANG JR, YU KJ, JUAN WH, YANG CH. Metastatic malignant melanoma associated with vitiligo-like depigmentation. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):209-11.
9. GONZALEZ R, TORRES-LÓPEZ E. Bases inmunológicas de la hipopigmentación vitiligoide asociada a melanoma *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(2):122-7.
10. YEE C, THOMPSON JA, ROCHE P, BYRD DR, LEE PP, PIEPKORN M, KENYON K, DAVIS MM, RIDDELL SR, GREENBERG PD.. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J Exp Med.* 2000;192(11):1637-44.
11. KOH HK, SOBER AJ, NAKAGAWA H, ALBERT DM, MIHM MC, FITZPATRICK TB. Malignant melanoma and vitiligo-like leukoderma: an electron microscopic study. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9 (5): 696-708.
12. SCHALLREUTER KU, LEVENIG C, BERGER J. Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica.* 1991;183(4):239-45.
13. LINDELOF B, HEDBLAD MA, SIGURGEIRSSON B. On the association between vitiligo and malignant melanoma. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(6):483-4.
14. BARRIONUEVO C, SEMINARIO NV, MAITA RB, JARA D, VICTORIO J, ESCALANTE I. Melanoma maligno cutáneo y vitiligo. *Folia Dermatol Peru.* 1998;9(3):18-22.
15. BYSTRYN JC, RIGEL D, FRIEDMAN RJ, KOPF A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1987;123(8):1053-5
16. KIECKER F, HOFMANN M, STERRY W, TREFZER U. Vitiligo-like depigmentation as a presenting sign of metastatic melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;20(9):1135-7.
17. ONSUN N, BUYUKBABANI N, UMMETOGLU O, CEBECI F. Do we have to pay more attention to vitiligo patients? Peculiar histopathological features of primary cutaneous melanoma preceded by vitiligo. *J Dermatol.* 2009;36(11):612-5.
18. REDONDO P, DEL OLMO J. Vitiligo and cutaneous melanoma. *Images in clinical Medicine. N Engl J Med.* 2008;359(3):e3.
19. MAIRE C, VERCAMBRE-DARRAS S, DEVOS P, D'HERBOMEZ M, DUBUCQUOI S, MORTIER L. Metastatic melanoma: spontaneous occurrence of auto antibodies is a good prognosis factor in a prospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;27(1):92-6.