



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MELANOMA ORAL PRIMARIO DE ENCÍA. REPORTE DE  
CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ARIZBÉ MARTÍNEZ DEHESA

TUTOR: Mtro. EMILIANO JURADO CASTAÑEDA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi familia.*

*Por su apoyo a lo largo de este camino para poder conseguir un logro más en mi vida.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología y Maestros.*

*Que me brindaron experiencia, conocimientos y confianza para mi formación como profesionalista.*

*Al Mtro. Emiliano Jurado Castañeda.*

*Por su tiempo y apoyo en el asesoramiento del presente trabajo.*

*Gracias.*

## Índice

1. Introducción.....	5
2. Generalidades de epitelios. ....	6
2.1 Epitelios Estratificados. ....	10
2.1.1 Epitelio estratificado plano no queratinizado.....	12
2.1.2 Epitelio estratificado plano paraqueratinizado. ....	12
2.1.3 Epitelio estratificado plano queratinizado.....	12
2.2 Queratinocitos. ....	13
2.3 Células extrínsecas. ....	15
2.3.1 Células de Langerhans. ....	15
2.3.2 Células de Merkel.....	15
2.3.3 Melanocito. ....	16
2.4 Origen Embriológico del melanocito.....	17
2.5 Fisiología del melanocito.....	17
2.6 Melanina y sus funciones.....	19
3. Regla del ABCDE.....	21
4. Condiciones, enfermedades y lesiones asociadas a melanina que afectan encía.....	22
4.1 Mácula melanótica. ....	23
4.2 Melanosis racial.....	23
4.3 Melanosis del fumador. ....	24
4.4 Pigmentación postinflamatoria.....	25
4.5 Nevo melanocítico.....	26
4.5.1 Nevo intramucoso/ intradérmico. ....	26
4.5.2 Nevo de unión. ....	27
4.5.3 Nevo compuesto. ....	27
4.5.4 Nevo azul.....	27
4.6 Melanoacantoma.....	28
4.7 Síndromes y enfermedades asociados a pigmentación melánica. ....	29
4.7.1 Síndrome de Peutz-Jeghers. ....	29
4.7.2 Síndrome de McCune- Albright. ....	29
4.7.3 Síndrome de Laugier- Henziker.....	30
4.7.4 Enfermedad de Addison. ....	31
4.8 Melanoma. ....	31
4.8.1 Clasificación del melanoma. ....	36

4.8.1.1 Melanoma de extensión superficial (SSM).....	36
4.8.1.2 Melanoma léntigo maligno (LMM). ....	37
4.8.1.3 Melanoma desmoplásico (DM). ....	38
4.8.1.4 Melanoma de Spitz (SM) .....	39
4.8.1.5 Melanoma acral (MA).....	40
4.8.1.6 Melanoma mucoso.....	40
4.8.1.7 Melanoma en nevus congénito (MNC). ....	41
4.8.1.8 Melanoma en nevus azul (MBN). ....	42
4.8.1.9 Melanoma Nodular (NM).....	42
4.8.2 Melanoma en cavidad oral. ....	43
4.8.3 Etiología.....	44
4.8.4 Características Clínicas. ....	45
4.8.5 Aspectos Histopatológicos. ....	46
4.8.6 Diagnóstico. ....	48
4.8.7.Tratamiento. ....	50
4.8.8 Pronóstico.....	54
5. Presentación de caso clínico. ....	55
5.1 Historia Clínica. ....	55
5.2 Exploración clínica. ....	56
5.3 Tratamiento.....	59
6. Conclusiones.....	61
7. Referencias bibliográficas.....	62

## **1. Introducción.**

Las lesiones pigmentadas de origen melanocítico son poco frecuentes en la cavidad oral que comprenden desde lesiones inocuas hasta lesiones malignas siendo el melanoma oral la afección que más preocupa en vista de su potencial alto de mortalidad. Weber en 1850 reportó el primer caso de melanoma mucoso. El melanoma oral primario (MOP) es una neoplasia maligna poco frecuente derivada de los melanocitos del epitelio de la cavidad oral y es más agresivo que su contraparte cutánea, su etiología y patogenia son poco conocidas a diferencia de los melanomas cutáneos.

La falta de síntomas en etapas tempranas retrasa la búsqueda de atención odontológica por parte de los pacientes, normalmente tiene un mal pronóstico con riesgo de recurrencia y metástasis. Es importante distinguir los aspectos clínicos del MOP para diferenciarlos de otras lesiones pigmentadas en cavidad oral.

Para ayudar a los cirujanos dentistas y a los profesionales del área de la salud se ha propuesto una regla ABCDE (Asimetría/ Bordes/ Color/ Diámetro/ Evolución), que nos permitirá reconocer lesiones sospechosas que nos puedan indicar un probable melanoma oral. Ante cualquier lesión bucal es importante realizar una exploración clínica intraoral meticulosa.

El cirujano dentista tendrá que conocer su fisiología, etiología, patogenia, características clínicas, diagnóstico, aspectos histopatológicos, tratamiento y pronóstico. La detección precoz del melanoma y su tratamiento oportuno contribuiría a mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la morbilidad y mortalidad de esta patología.

## **2. Generalidades de epitelios.**

Los epitelios derivan de las tres capas germinativas embrionarias; ectodermo, mesodermo y endodermo. El ectodermo origina la mucosa bucal, la mucosa nasal, la córnea y la epidermis, así como las glándulas mamarias y de la piel. A partir del endodermo se desarrolla el epitelio que constituye las mucosas del sistema digestivo, el aparato respiratorio, hígado y páncreas. Del mesodermo se originan los túbulos urinarios del riñón, revestimiento del sistema reproductor femenino y masculino, mesotelio de las cavidades corporales y la túnica endotelial del sistema circulatorio. El epitelio se integra con una o varias capas de células, no contiene vasos sanguíneos, pero crece sobre un tejido conectivo subyacente rico en vasos, al cual se une mediante una capa de sostén extracelular denominada membrana basal. <sup>1-3</sup>

El epitelio cumple con varias funciones dependiendo de la actividad de los tipos de células que están presentes: 1) La secreción de distintas moléculas ocurre por exocitosis como en el epitelio cilíndrico del estómago y las glándulas gástricas; 2) Absorción, ocurre vía endocitosis o pinocitosis como en el epitelio cilíndrico de los intestinos y túbulos contorneados proximales en el riñón; 3) Transporte de células a lo largo de la superficie de un epitelio impulsado por cilios móviles o transporte de materiales a través de un epitelio hacia y desde el tejido conectivo; 4) Protección frente a abrasiones y lesiones como en el epitelio escamoso estratificado de la piel (epidermis) y el epitelio de transición de la vejiga urinaria; y 5) Función del receptor para recibir y transducir estímulos externos, por ejemplo en las papilas gustativas de la lengua, el epitelio olfativo de la mucosa nasal y la retina del ojo. <sup>1-6</sup>

Los epitelios implicados en la secreción o la absorción suelen ser simples o en algunos casos pseudoestratificados. La altura de las células a menudo refleja el nivel de actividad secretora o de absorción. Los epitelios escamosos simples son compatibles con una alta tasa de transporte transepitelial. La estratificación del epitelio generalmente se correlaciona con la impermeabilidad transepitelial y en algunos epitelios

pseudoestratificados, las células basales son las células madre que dan origen a las células funcionales maduras del epitelio, equilibrando así el recambio celular.<sup>2</sup>

El tejido epitelial se integra con una o varias capas de células. Las células epiteliales poseen tres características:

- Se adhieren entre sí por medio de uniones intercelulares especializadas, filamentos de citoesqueleto y moléculas de adhesión celular. Estas estructuras relacionadas con la membrana plasmática contribuyen a la adherencia y comunicación entre las células (Figura 1).<sup>2, 3, 5</sup>
- Presencia de membrana basal. La superficie basal de los epitelios se encuentra fijada a una capa acelular conformada por glucoproteínas y por proteoglucanos, proporcionados tanto por las células epiteliales como por el tejido conjuntivo subyacente. Debido a las características de esta estructura, los epitelios son avasculares y tanto su nutrición como eliminación de productos de desecho se dan por procesos de difusión hacia el sistema vascular del conjuntivo subyacente (Figura 1).<sup>2, 3, 5</sup>
- Polaridad funcional y morfológica. Las diferentes funciones se asocian con tres regiones superficiales de morfología distinta: una superficie libre o región apical, una región lateral y una región basal. Las propiedades de cada región están determinadas por lípidos específicos y proteínas integrales de la membrana. (Figura 1).<sup>2-5</sup>

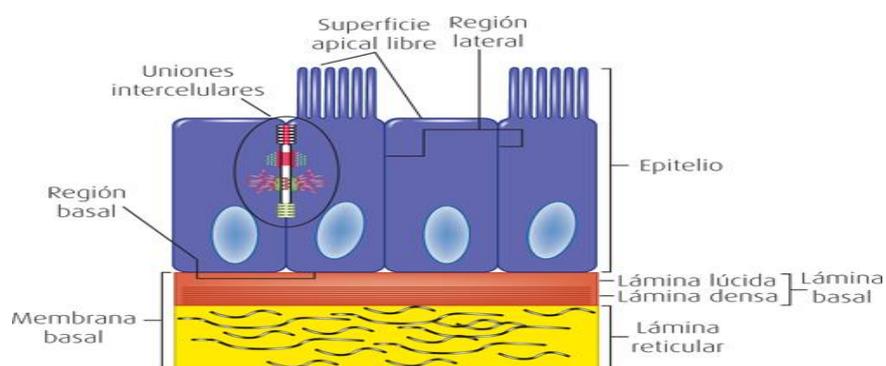
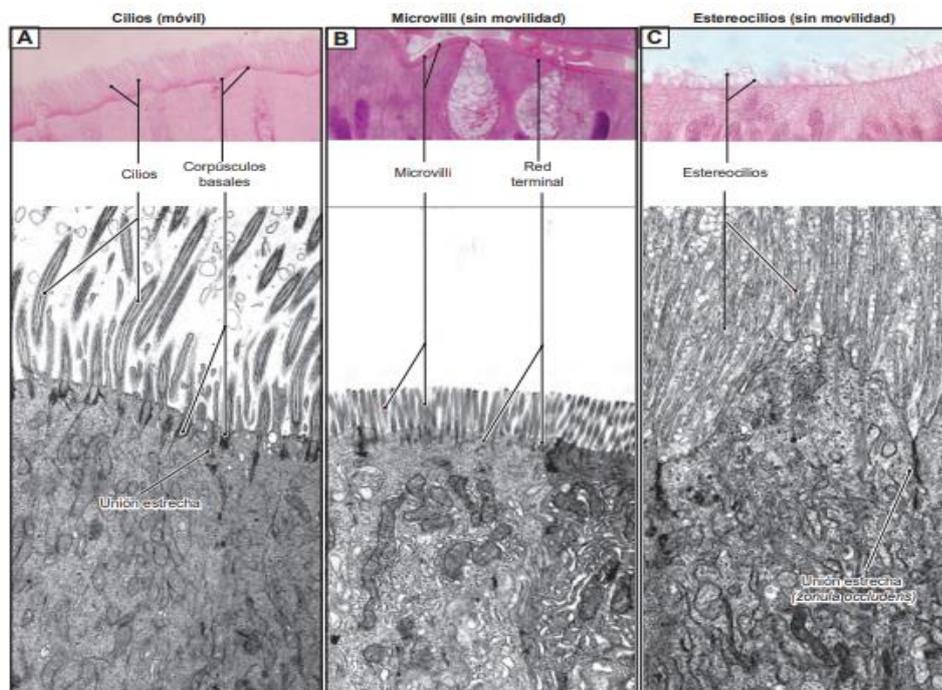


Figura 1. Tejido epitelial, estructura y ubicación en la membrana basal.<sup>3</sup>

En la region apical del epitelio pueden verse cilios, microvilli y estereocilios. Los cilios son estructuras móviles alargadas de diámetro y longitud mayores que los de los microvilli, la función de los cilios es ayudar en el transporte de materiales por la superficie de las células epiteliales. Los microvilli aumentan la superficie apical y contribuyen a la absorción. Son más pequeños que los cilios cada uno tiene una estructura central que se compone de microfilamentos de actina y todos se anclan a una estructura en red llamada red terminal, que tiene filamentos de actina para estabilizar los microvilli (Figura 2).

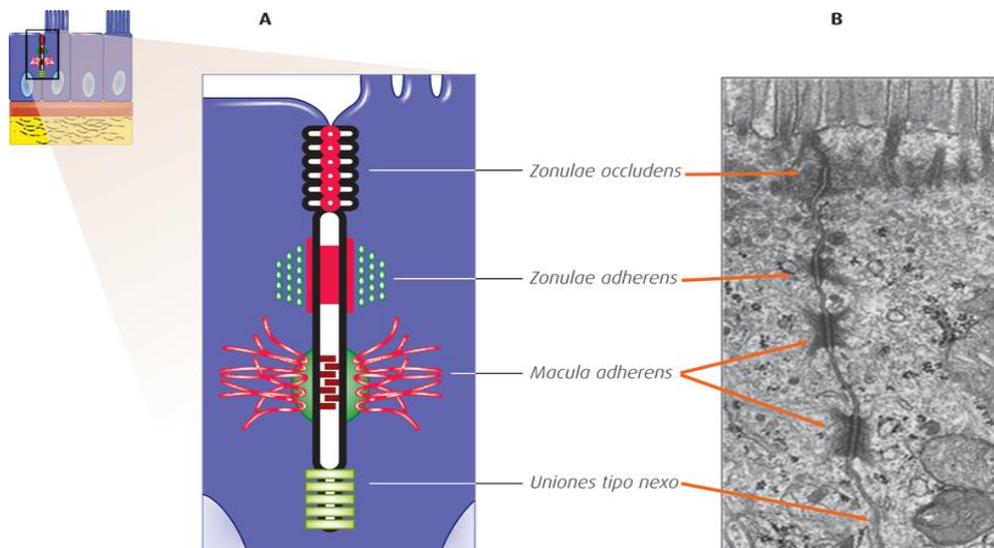
Los estereocilios son microvilli largos, que contienen microfilamentos de actina y ayudan a la absorción.<sup>3-6</sup>



**Figura 2.** A) Cilios, cuerpo basal y unión intercelular. B) Microvilli, red terminal y unión intercelular. C) Estereocilios y unión intercelular.<sup>4</sup>

La región lateral de las células epiteliales tiene uniones intercelulares y moléculas de adhesión celular que son responsables de la naturaleza cohesiva del tejido epitelial. Las conexiones que las unen entre sí son: 1) uniones estrechas, unidireccionales u oclusivas (zónula occludens) que rodean por completo los bordes de las células apicales para sellar las

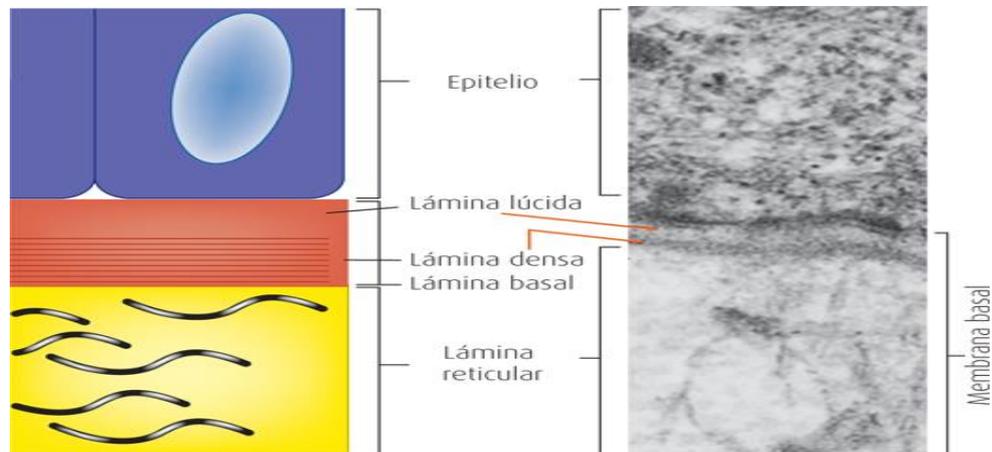
fisuras intercelulares subyacentes desde el medio externo; 2) Uniones adherentes o de anclaje (zónula adherens), localizadas por debajo de la unión estrecha que forman una unión con forma de banda que rodea toda la célula y sirven para acoplar las células adyacentes; 3) Desmosomas (macula adherens), que se encuentran debajo de las uniones adherentes y que ayudan a la adhesión de las células (Figura 3) y 4) Uniones comunicantes (nexos), son uniones bidireccionales que proporcionan un canal de baja resistencia que permite el paso de iones y moléculas pequeñas entre las células adyacentes.<sup>3-6</sup>



**Figura 3.** A. Esquema que ilustra las uniones celulares. B. Micrografía en donde se correlacionan las leyendas del esquema. Microscopía electrónica de transmisión.<sup>3</sup>

De la región basal las células epiteliales descansan sobre una lámina basal, que proporciona un soporte para las células y está formada por una lámina basal y una lámina reticular, estos rasgos ultraestructurales necesitan ser observados al microscopio electrónico. Las células epiteliales producen su propia lámina basal y se anclan a ella mediante hemidesmosomas que son uniones que conectan las células con la lámina basal subyacente. Los repliegues de la membrana plasmática basal también pueden aparecer en algunas células epiteliales (p. ej., el epitelio del conducto excretor de la glándula salival). Se trata de unos pliegues de la membrana celular en la

región basal de la célula, que aumentan su superficie e intervienen en el transporte de iones y líquidos (Figura 4).<sup>3-6</sup>



**Figura 4.** Diagrama y micrografía de la membrana basal y sus componentes. Microscopía electrónica de transmisión.<sup>3</sup>

Los epitelios se clasifican en distintos tipos en función del número de capas celulares y de la forma de las células superficiales. Con respecto al número de capas; si están formados por una sola capa son simples y si tienen más de una capa son estratificados (Tabla 1). Las células individuales que componen a un epitelio pueden ser:

Planas o escamosas, cuando el ancho de las células es mayor que su altura; cúbicas, cuando el ancho, la profundidad y la altura son aproximadamente iguales y cilíndricas, cuando la altura de las células excede apreciablemente el ancho (Figura 5).<sup>1-6</sup>

Todas las células que componen a un epitelio simple hacen contacto con la lámina basal, mientras que en los epitelios estratificados solo la capa celular más profunda establece ese contacto.<sup>6</sup>

## 2.1 Epitelios Estratificados.

Los epitelios estratificados contienen varias capas de células. Las que se sitúan en la capa superficial presentan un aspecto aplastado y sólo las de la capa más profunda se encuentran en contacto con la lámina basal. Este tipo de epitelio protege al cuerpo frente a cualquier lesión, abrasión, deshidratación e infección, puede estar queratinizado o sin queratinizar.<sup>4</sup>

Tipo.	Forma de células de la capa superficial.	Localización.
<b>Una sola capa de células.</b>		
<b>Escamoso Simple</b>	Aplanada	Endotelio (recubrimiento interno de los vasos sanguíneos), mesotelio (revestimiento del peritoneo y la pleura).
<b>Cúbico simple</b>	Cúbica	Revestimiento del túbulo distal del riñón y los conductos de algunas glándulas, superficie del ovario.
<b>Cilíndrico simple</b>	Cilíndrica	Revestimiento de los intestinos, el estómago y los conductos excretores de algunas glándulas.
<b>Sseudoestratificado</b>	Todas las células reposan en la lámina basal, pero no todas alcanzan la luz; por eso el epitelio parece falsamente estratificado	Revestimiento de tráquea, bronquios principales, cavidad nasal y conductos excretores de la glándula paratiroides.
<b>Mas de una capa de células.</b>		
<b>Escamoso estratificado (no queratinizado)</b>	Aplanada (con núcleo)	Revestimiento de esófago, vagina, boca y cuerdas vocales verdaderas.
<b>Escamoso estratificado (queratinizado)</b>	Aplanada (sin núcleo)	Epidermis.
<b>Cúbico estratificado</b>	Cúbica	Revestimiento de los conductos de las glándulas sudoríparas.
<b>Cilíndrico estratificado</b>	Cilíndrica	Revestimiento de los conductos excretores grandes de algunas glándulas y de la uretra cavernosa.
<b>Transicional</b>	Cupular (cuando están relajadas); aplanada (cuando están contraídas)	Revestimiento de las vías urinarias que comunican el cáliz renal con la uretra.

Tabla 1. Clasificación de los epitelios. <sup>6</sup>

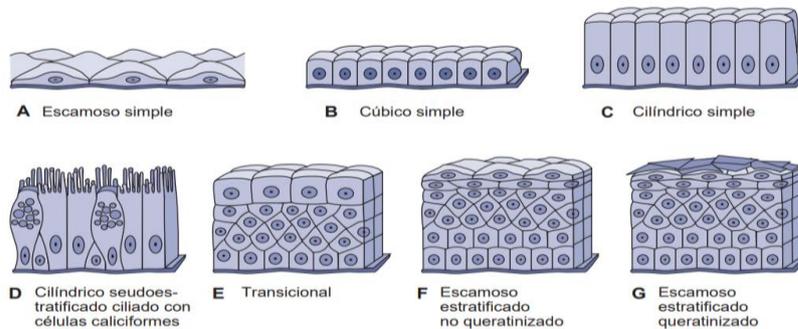


Figura 5. Clasificación de los epitelios. <sup>6</sup>

El epitelio escamoso estratificado queratinizado se encuentra en la piel. Sus capas superiores contienen células queratinizadas gruesas o delgadas (células muertas aplastadas sin núcleo) que se llenan de tonofilamentos. El grosor del epitelio escamoso estratificado varía de una región a otra. <sup>4</sup>

El epitelio escamoso estratificado sin queratinizar es similar al queratinizado, salvo que las células de la superficie están nucleadas en lugar de carecer de núcleo; suele recubrir superficies húmedas, como el

revestimiento de la cavidad bucal, el esófago, la vagina y las cuerdas vocales.<sup>4,5</sup> En la mucosa bucal el epitelio es de tipo estratificado plano y puede ser no queratinizado, queratinizado y paraqueratinizado.<sup>7</sup>

### **2.1.1 Epitelio estratificado plano no queratinizado.**

Las capas de este epitelio son; basal, intermedia y superficial. El núcleo celular cambia al mismo tiempo que se modifican la forma de las células. Las células de la capa basal son cúbicas o cilíndricas, su núcleo es oval y eucromático, la capa intermedia presenta células poliédricas con núcleo redondo y cromatina laxa, el citoplasma es levemente basófilo y presenta gránulos de glucógeno en su interior. La capa superficial está constituida por células planas, nucleadas, sin cambios nucleares ni citoplasmáticos y las células más externas se descaman en forma similar a las escamas córneas del epitelio queratinizado (Figura 6). Su localización está en la mucosa oral de revestimiento como la mucosa de piso de boca, mucosa labios y mejillas, cara ventral de la lengua y paladar blando.<sup>4,7,8</sup>

### **2.1.2 Epitelio estratificado plano paraqueratinizado.**

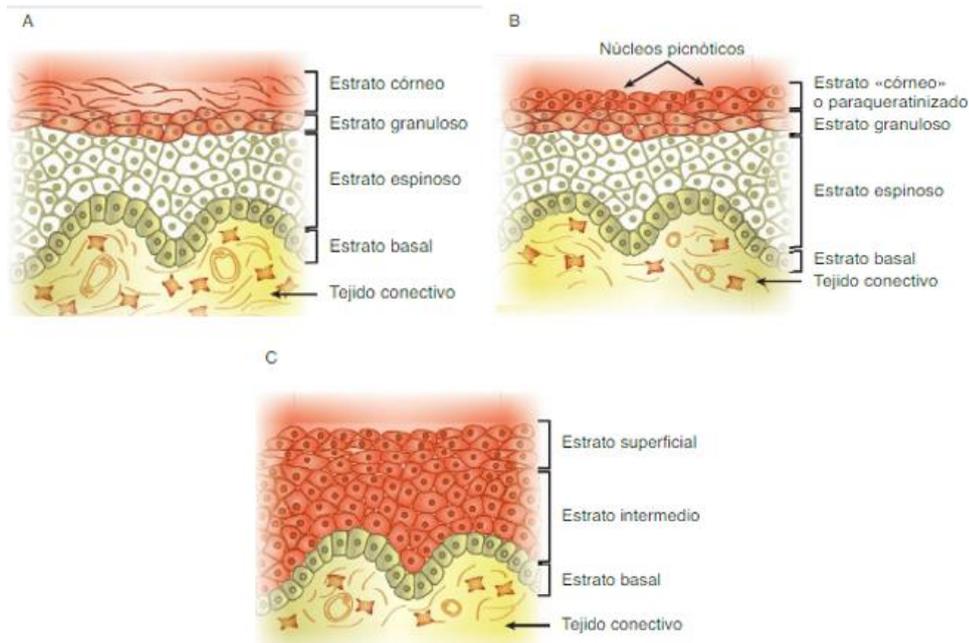
Posee características similares al epitelio plano queratinizado en los estratos basal, espinoso y granuloso, este último poco desarrollado. El estrato córneo superficial conserva algunos organelos y sus núcleos son picnóticos con cromatina densa (Figura 6). El citoplasma se observa acidófilo, pero menos teñido que en el epitelio queratinizado, con abundantes tonofilamentos. Localización: Mucosa masticatoria (encía) y mucosa especializada (dorso de la lengua, papilas).<sup>4,7,8</sup>

### **2.1.3 Epitelio estratificado plano queratinizado.**

Está constituido por el estrato basal, espinoso, granuloso y córneo. Tiene dos tipos de poblaciones celulares: la población intrínseca formada por los queratinocitos representando el 90% y la extrínseca ajena al epitelio de la cual citaremos más adelante.<sup>7</sup> Sus células epiteliales sintetizan queratinas en un proceso llamado queratinización y a medida que maduran van

perdiendo organelas hasta que en las capas superficiales solo se observan laminas planas de queratina (Figura 6).<sup>5</sup>

Localización: Mucosa masticatoria (paladar duro).<sup>4,7,8</sup>



**Figura 6.** Diferentes tipos de epitelios estratificados planos. A) Queratinizado, B) Paraqueratinizado, C) No queratinizado.<sup>7</sup>

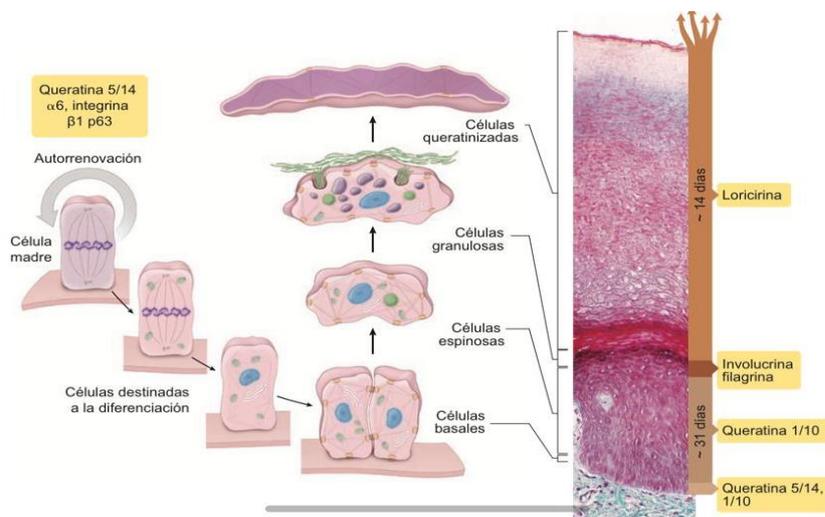
## 2.2 Queratinocitos.

El queratinocito se origina en el estrato epidérmico basal. Los queratinocitos son células destinadas a queratinizarse y presentan gránulos de queratohialina. Durante su evolución sufren migración desde las capas profundas del epitelio a la superficie. Después de producida la mitosis pueden permanecer en la capa basal o volver a dividirse antes de emigrar al exterior transformándose en una célula especializada.<sup>7</sup>

En la medida que progresan desde el estrato basal hasta el estrato córneo, los queratinocitos sufren una diferenciación terminal. El estrato basal está constituido por una sola fila de queratinocitos de aspecto cuboidal o cilíndrico, con núcleo grande, nucleolo prominente y citoplasma basófilo; las células de este estrato poseen un proceso de mitosis activo y dan lugar a las células de los estratos superiores. Los queratinocitos del estrato basal producen queratina 5 y queratina 14. El estrato espinoso está formado por:

5 a 10 capas de queratinocitos, las células de este estrato son poliédricas con núcleo más grande y citoplasma eosinófilo, sintetizan queratina 1 y 10. En los queratinocitos de las capas superiores aparecen unos organelos llamados Organelos de Odiand cuyo contenido de lípidos se compone de ceramidas, fosfolípidos y glucoesfingolípidos que contribuyen a la formación de la barrera epidérmica intercelular contra el agua.<sup>2,3,7,9,10</sup>

El estrato granuloso está constituido por 1 a 3 capas de queratinocitos aplanados cuyos núcleos son ovoides. Las células de este estrato acumulan granos de queratohialina (contienen proteínas como la filagrina, loricirina, involucrina) que desaparecen en la zona de transición entre el estrato granuloso y el estrato corneo; la síntesis de queratinas 1 y 10 cesa y comienza a sintetizarse la queratina 2 y 11. A medida que los queratinocitos avanzan desde la capa basal a la córnea sufren un proceso de diferenciación denominado cornificación cuya consecuencia es la aparición de células llamadas corneocitos. Los corneocitos son células de gran tamaño y extremadamente aplanadas, están rodeadas por lípidos, carecen de núcleo y organelos, tiene citoplasma acidófilo y solo están constituidos por la membrana plasmática que rodea a una gran cantidad de queratina (Figura 7). El principal componente proteico del estrato córneo es la queratina, proteína perteneciente a la familia de los filamentos intermedios del citoesqueleto.<sup>2,4,7,9,10</sup>



**Figura 7.** Diferenciación y sustitución de células epidérmicas.<sup>2</sup>

## **2.3 Células extrínsecas.**

La población extrínseca es ajena al epitelio y está formada por una población de células permanentes que incorporan a los melanocitos, células de Merkel y las células de Langerhans. La población transitoria la integran linfocitos, monocitos y granulocitos que infiltran el epitelio ocasionalmente. <sup>7</sup>

### **2.3.1 Células de Langerhans.**

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico que están situadas en el estrato espinoso. Se originan a partir de citoblastos linfoides multipotenciales (CFU-L) en la médula ósea, migran a través del torrente sanguíneo y por último se introducen en la epidermis donde se diferencian en células inmunocompetentes. <sup>2</sup>

Se localizan en la piel y otros epitelios como los de la mucosa oral, vaginal, intestinal, corneal y bronquial. Actúan como células presentadoras de antígeno en la respuesta inmunitaria lo que las vincula al sistema de defensa inespecífico asociado a las mucosas MALT. Expresan las moléculas MHC I y MHC II, así como los receptores de Fc para IgG, receptores para el componente C3b, marcadores de superficie CD1a y moléculas de adhesión ICAM-1. Además, incorporan antígenos desde la piel que migran hasta el ganglio linfático para transferirlos a otras células presentadoras de antígeno (linfocitos T). <sup>1,2,4,7-10</sup>

Las neoplasias malignas de las células de Langerhans son raras en la mucosa bucal, pero pueden presentarse como histiocitosis de células de Langerhans. <sup>8</sup>

### **2.3.2 Células de Merkel.**

Las células de Merkel son células dendríticas localizadas en el estrato basal de la epidermis o del epitelio bucal, el origen es desconocido. Están unidas a los queratinocitos contiguos a través de desmosomas y contienen filamentos intermedios. <sup>2</sup>

Son más numerosas en los pulpejos de los dedos, pero también se pueden encontrar en los labios, el paladar duro anterior y la encía. Son células adaptadas para la percepción sensorial cutánea es decir funcionan como mecanorreceptores. En los complejos de células-neuritas de Merkel contactan con terminales nerviosas y liberan transmisiones para enviar impulsos. Las terminaciones nerviosas libres adicionales se encuentran en el epitelio y sirven como nociceptores. Las neoplasias malignas de las células de Merkel son conocidas como carcinoma de células de Merkel.

1,2,4,7-10

### **2.3.3 Melanocito.**

Los melanocitos derivan de células de la cresta neural. Histológicamente el melanocito se presenta como células claras con núcleo pequeño de citoplasma redondeado con prolongaciones alargadas de aspecto dendrítico, carecen de desmosomas y tonofilamentos. El cuerpo se ubica en el estrato basal, se caracterizan por poseer abundantes gránulos precursores de melanina, numerosos cuerpos de Golgi y retículo endoplasmático rugoso donde sintetizan la enzima tirosinasa para la formación de melanina. Los gránulos formados inicialmente se llaman premelanosomas y carecen de melanina. Al madurar se transforman en gránulos densos que contienen melanina recibiendo el nombre de melanosomas (Figura 8). En condiciones normales estas células se localizan en el estrato basal, la mayoría de los melanomas primarios de la mucosa oral surgen de los melanocitos en la capa de células basales del epitelio oral. <sup>1,2,4,7-12</sup>

Aunque el cuerpo celular de los melanocitos se ubique en el estrato basal, sus procesos dendríticos alcanzan los queratinocitos hasta la zona media del estrato espinoso. Cada melanocito suministra melanosomas a alrededor de 30-40 queratinocitos. <sup>13</sup>

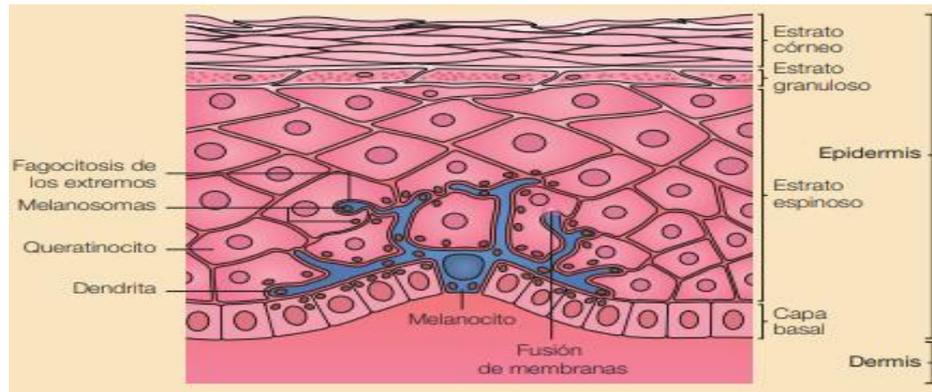


Figura 8. Melanocito situado en la capa basal de la epidermis.<sup>13</sup>

## 2.4 Origen Embriológico del melanocito.

Los melanoblastos se diferencian en melanocitos por la acción de una molécula de señal denominada factor de célula madre. Durante la embriogénesis los melanoblastos migran hacia su destino final la epidermis y los folículos pilosos, donde se diferencian y se convierten en melanocitos maduros. Estos últimos son capaces de sintetizar y transferir los pigmentos melánicos a los queratinocitos por medio de melanosomas. <sup>1,2,9-13</sup>

## 2.5 Fisiología del melanocito.

Durante la embriogénesis, los melanoblastos expresan unos genes de desarrollo que intervendrán en la supervivencia de la línea melanocítica en una o en varias etapas de su desarrollo (determinación, migración y proliferación) y finalmente en su diferenciación de melanocitos. Entre estos genes los principales son los que codifican los factores de transcripción; el gen MITF (factor de transcripción asociado a microftalmia), el PAX-3 (secuencias emparejadas del gen 3) y el SOX-10 (secuencia SRY que contiene el gen 10), así como los que intervienen en las vías de señalización del receptor con actividad de tirosina cinasa KIT y la del receptor EDNRB (receptor de endotelina B). <sup>11</sup>

El gen MITF considerado como el “gen maestro” de la pigmentación se trata de un factor de transcripción que activa la transcripción de ciertas proteínas melanocíticas, entre ellas las enzimas tirosinasa y TYRP-1 que intervienen en la supervivencia de los melanocitos por medio de la regulación de

proteína antiapoptósica bcl2. Su expresión está regulada por PAX-3 Y SOX-10. El promotor del MITF tiene un lugar de unión al PAX-3 y el SOX-10 interviene en la supervivencia de las células procedentes de la cresta neural y también se une al promotor del MITF. Por consiguiente, los factores de transcripción SOX-10 y PAX-3 desempeñan un papel clave en el establecimiento de la expresión del MITF en las células de la línea melanocítica. Se ha observado que el gen MITF interviene en la pigmentación inducida por la radiación ultravioleta y estimula la visibilidad de las células del melanoma y de los melanocitos al aumentar la expresión de la proteína antiapoptósica Bc12.<sup>11,13</sup>

El receptor de la tirosina cinasa situado en la superficie de los melanocitos llamado c-KIT y su ligando el factor de células madre (SCF) producido por los queratinocitos, también están implicados en la proliferación y supervivencia del melanoblastos. Finalmente, el producto del gen SLUG (un factor de transcripción expresado por las células de la cresta neural, incluidos los melanoblastos), el receptor de endotelina B (EDNRB) y su ligando la endotelina 3 (EDN-3) intervienen en la diferenciación y la supervivencia melanocítica durante la embriogénesis.<sup>11,13</sup>

La melanogénesis es el proceso mediante el cual los melanocitos diferenciados producirán los pigmentos melánicos. En el proceso intervienen las enzimas tirosinasa TYRP-1 y TYRP-2 cada una cataliza reacciones que conducen a la formación de melaninas en organelos llamados melanosomas. La tirosinasa es la enzima que cataliza las dos primeras reacciones de la vía de la síntesis de la melanina, la hidroxilación de la tirosinasa a 3,4-dopa y la oxidación de la dopa a dopaquinona.<sup>11</sup>

La TYRP-1 es codificada por el locus brown. La mutación del locus brown reduce al 40% la actividad enzimática de la TYRP-1 y suele asociarse con la formación de melanina marrón en lugar de negra. La TYRP-2 codificada por el locus slaty posee la capacidad de isomerizar la dopacromo a ácido 5,6-dihidroxi-2-indolilcarboxílico (DHICA) en ausencia de TYRP-2 provoca que la dopacromo se convierta en 5,6-dihidroxiindol (DHI) y el resultado es

una disminución de la actividad de la TYRP-2 que conduce a la formación de melanina marrón-gris en lugar de negra (Figura 8).<sup>11,13</sup>

Se han identificado numerosos antígenos asociados con el melanoma que inducen respuestas de los linfocitos T citotóxicos y de producción de anticuerpos en los pacientes con melanoma. La presencia de los antígenos de diferenciación melanocítica sirve como marcador diagnóstico del melanoma. Además del uso en tinciones inmunohistoquímicas, se han desarrollado pruebas basadas en las transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar células de melanoma en ganglios linfáticos (Tabla 2).<sup>13</sup>

Gen	Proteína (tinción inmunohistoquímica)	Funciones
TYR	Tirosinasa (T311)	Tirosinhidroxilasa, DOPA oxidasa, DHI oxidada y, en humanos, posiblemente DHICA oxidasa.
TYRP1	TYRP1/gp75 (MEL-5)	Estabiliza la tirosinasa; en ratones, también funciona como DHICA oxidasa
TYRP2 T	TYRP2/DCT	Tautomerasa de DOPAcromo
P	Proteína P	Regula el pH de los orgánulos, la acumulación del glutatión, y/o el procesamiento/transporte de la tirosinasa.
SILV	Gp100/mel17/plata (HBM45) (HMB45)	Proteína de matriz; estabiliza las enzimas de la melanogénesis/ interviene y actúa como sustrato para la polimerización del DHICA; marcador de la activación celular.
MART1	MelanA/MART1 (A103)	Proteína de membrana; puede tener una función en la biogénesis del melanosoma.
MC1R	MC1R	Estimula la producción de la eumelanina, la proliferación del melanocito y la formación de procesos dendríticos.
MITF	MITF	Regula la transcripción de TYR, TYRP1, y TYRP2; también aumenta a expresión de la proteína antiapoptótica bcl2.

**Tabla 2.** Antígenos de diferenciación melanocítica: proteínas relacionadas con las melanogénesis específicas de los melanocitos y las células del melanoma.<sup>13</sup>

## 2.6 Melanina y sus funciones.

La función de los melanocitos es producir pigmentos melánicos mediante el proceso de melanogénesis, durante el cual ocurren reacciones catalizadas por diferentes enzimas que transforman la tirosina en pigmentos melánicos. La producción de melanina se ve estimulada por la radiación ultravioleta. El MCR (receptor de melanocorticona) más

importante en la piel es el MC1R y los melanocitos tienen una mayor densidad de dicho receptor. La activación del receptor de la melanocortina 1 (MC1R) por la proopiomelanocortina (POMC) y sus derivados, particularmente la hormona estimulante de melanocitos (MSH), media la producción de eumelanina y feomelanina.<sup>11,12</sup> Tras la activación del MC1R del melanocito por la unión de un ligando, eleva el AMPc intracelular produciendo proliferación de los melanocitos, aumenta la formación de procesos dendríticos estimulando la expresión y la actividad de la tirosina y otras proteínas melanogénicas que inducen la producción de eumelanina. Si se encuentra alterada la función del receptor MC1R y la unión ligando no induce la producción de AMPc se favorecerá la producción de feomelanina.<sup>13</sup>

La eumelanina se encuentra presente en individuos con cabello oscuro, es una melanina de color pardo a negro. La feomelanina rica en cisteína se caracteriza por su color amarillo anaranjado o rojo pardusco, se puede hallar en algunos tumores de melanoma y está presente en individuos con cabello rojo a rubio.<sup>10,11,13</sup>

Estos dos pigmentos derivan del precursor dopaquinona que deriva de la oxidación de la tirosina. La vía de síntesis de la eumelanina requiere la presencia de tres enzimas: la proteína relacionada con tirosinasa 1 (TYRP1), la proteína relacionada con tirosinasa 2 (TYRP2) y la dopacromo tautomerasa (DCT). Bajo la acción de los UV aumentará la síntesis de la eumelanina y acelera el paso a los queratinocitos. Mientras que la vía de síntesis de la feomelanina requiere incorporación de derivados azufrados (Figura 9).<sup>11,13</sup>

Dentro de las funciones de las melaninas están:

- Color de la piel y del cabello: la cantidad y calidad de la melanina producida por el organismo determinan el gran espectro de colores y tonalidades de diferentes razas.<sup>14</sup>
- Protección natural contra el sol: La melanina constituye un filtro para los rayos visibles y absorbe más del 90% de los rayos UV que atraviesan la capa córnea. La eumelanina tiene un poder

fotoprotector superior al de la feomelanina, es capaz de absorber los fotones emitidos y de captar los radicales libres generados en las células impidiendo que el ADN se dañe. En cambio, la feomelanina tiene la capacidad de generar especies reactivas de oxígeno que pueden causar daños en el ADN. <sup>11-14</sup>

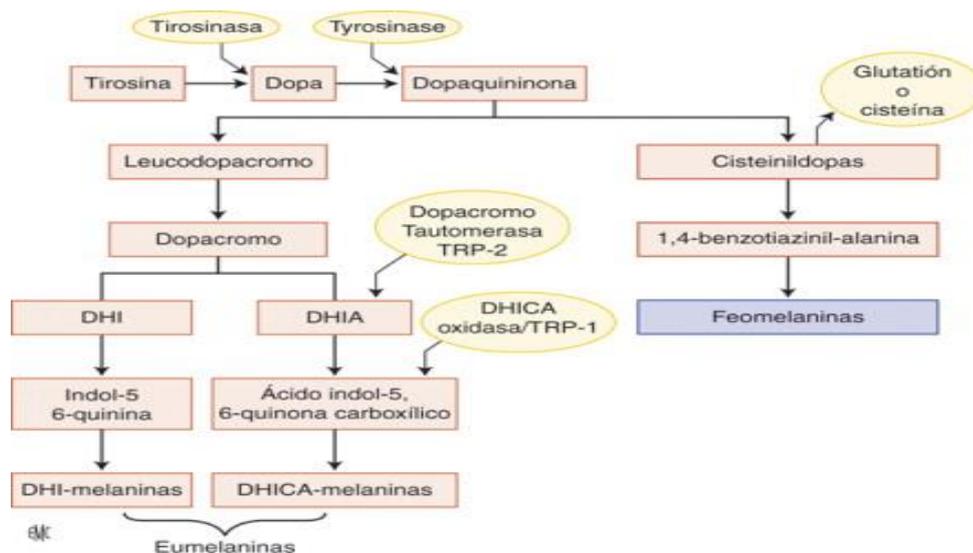


Figura 9. Vía de síntesis de la melanina. <sup>11</sup>

### 3. Regla del ABCDE.

La regla del ABCDE ayuda a dentistas y personal de la salud a buscar ciertas características al evaluar una lesión. Analiza 5 criterios clínicos que nos permiten sospechar si una lesión pigmentada tiene potencial de ser melanoma y melanoma oral (Figura 10). <sup>15,16</sup>

- A) Asimetría. Cuando la mitad de la lesión no coincide con la otra mitad de la lesión.
- B) Bordes irregulares. Los bordes pueden presentar irregularidades o ser bien definidos.
- C) Color. El color debe ser uniforme sin embargo puede ser variable. Pigmentación de varios colores que van desde el negro, marrón, rojo, azul y blanco.
- D) Diámetro. Se evalúa el tamaño de la lesión si es mayor de 6mm.

E) Evolución. Si la lesión con el tiempo ha aumentado o disminuido en su tamaño. <sup>15-20</sup>



Figura 10. Regla del ACBDE del diagnóstico del melanoma.<sup>15</sup>

#### 4. Condiciones, enfermedades y lesiones asociadas a melanina que afectan encía.

Las lesiones pigmentadas bucales se pueden formar por acumulación anómala de pigmentos endógenos habitualmente presentes en la mucosa oral como la melanina o por pigmentos exógenos (no melánicas). Los pigmentos exógenos inducidos por algunos fármacos, tatuaje por amalgama y algunos metales pesados, están usualmente asociados con eventos traumáticos o iatrogénicos que resultan en la deposición directa de materiales extraños en los tejidos de la mucosa oral. <sup>18,21-23</sup>

La intensidad de la pigmentación melánica varía en función de la cantidad de pigmento y la profundidad a la que se encuentre desde marrón (localización superficial) hasta negro o azul (localización profunda). Generalmente la pigmentación endógena se asocia con trastornos endocrinos, síndromes, lesiones reactivas y neoplásicas. <sup>21,22</sup>

#### **4.1 Mácula melanótica.**

La mácula melanótica es una lesión pigmentada benigna cuya patogenia es una hipermelanosis de causa desconocida o posinflamatoria. Es la más común de las lesiones de origen melanocítico. Afecta a todas las edades, pero es más común en mujeres entre los 20 y 30 años. <sup>18,21-24</sup>

Características clínicas: Máculas pequeñas menores a 1 cm de color que varía entre marrón, azul o negro, únicas o múltiples, bien delimitadas de contorno ovalado o irregular y a menudo pigmentadas uniformemente. Se localizan en el labio inferior cerca de la línea media, encía, paladar y mucosa bucal (Figura 11). Comúnmente surgen de forma lenta a lo largo del tiempo y persisten indefinidamente. Histopatológicamente existe aumento de la producción de melanina en la capa basal, sin un aumento asociado en el número de melanocitos, melanófagos en la lámina propia y un infiltrado leve de linfocitos e histiocitos. Las máculas melanóticas orales son HMB 45 negativas. <sup>18,21,22-25</sup>

La mácula melanótica oral se puede asociar con varias afecciones sistémicas por ejemplo el síndrome de Peutz- Jeghers, la enfermedad de Addison y la enfermedad de Laugier. <sup>21</sup>

Los diagnósticos diferenciales incluyen nevo melanocítico, melanoma maligno oral y tatuaje por amalgama. Como uno de los diagnósticos diferenciales es el melanoma maligno oral se requerirá de una biopsia para descartarlo en caso de lesiones >0.5cm, si hay colores diferentes (como marrón/azul/gris) y bordes irregulares. Si las lesiones miden <0.5cm se propone monitoreo de la lesión. <sup>18,21,24,25</sup>

#### **4.2 Melanosis racial.**

La melanosis fisiológica o racial es la pigmentación de la mucosa bucal que no altera las estructuras normales. Su fisiopatogenia es la hipermelanosis debido a una variante genotípica, ocurre una mayor producción de melanina por parte del melanocito en lugar de un aumento en el número de melanocitos. Se observa a cualquier edad y sexo. Las personas de tez oscura incluidos los negros, asiáticos y los latinos con frecuencia muestran

hiperpigmentación de los tejidos de la mucosa oral. Se manifiesta como máculas orales que varían entre el marrón claro a azuladas, dispuestas en banda o de forma difusa, simétricas y bien demarcadas. Con mayor frecuencia se localizan en encía adherida vestibular superior e inferior, mucosa bucal, paladar duro, labios y lengua. <sup>18,21-25</sup>

En la histopatología se observa presencia de mayor cantidad de pigmento de melanina dentro de la capa basal. Dentro de los diagnósticos diferenciales puede incluir melanosidosis idiopática inducida por fármacos o inducida por fumar, hiperpigmentación asociada con endocrinopatías y otras enfermedades sistémicas. La biopsia se justifica si algunas características son atípicas y se desea descartar neoplasia. No requiere tratamiento sin embargo se ha utilizado solo con fines estéticos la gingivectomía y la terapia láser para eliminar la mucosa oral pigmentada pero eventualmente puede reaparecer (Figura 12). <sup>18, 21,22,25</sup>



**Figura 11.** Macula melanótica de la mucosa labial inferior.<sup>18</sup>



**Figura 12.** Pigmentación fisiológica de la encía maxilar y mandibular.<sup>18</sup>

### **4.3 Melanosidosis del fumador.**

Se trata de una pigmentación parda de la mucosa oral asociada al hábito de fumar. Entre el 25% y el 31% de los consumidores de productos de tabaco se ven afectados por la melanosidosis del fumador debido al aumento de la producción de melanina cuya intensidad está relacionada con el tiempo y la dosis de tabaco consumido. Es más frecuente en jóvenes de 25 a 45 años y mujeres que consumen anticonceptivos orales (sinergia entre el tabaco y las hormonas femeninas). La patogenia se debe a una

hipermelanosis reactiva de la mucosa a modo de protección biológica frente a ciertos componentes del tabaco.<sup>18,21,22</sup>

Características clínicas: Máculas pigmentadas marrones, planas e irregulares, múltiples de menos de 1 cm de diámetro. La mucosa labial es el sitio afectado con mayor frecuencia (63 %), seguida de la mucosa bucal (56 %), la encía (31 %), la mucosa palatina (13,2 %) y la lengua (4 %) (Figura 13). La histopatología muestra un aumento de melanina en células epiteliales basales y de la lámina propia. A diferencia de otras condiciones orales relacionadas con el tabaquismo, la melanosis del fumador no es una condición preneoplásica.<sup>18,21-23, 25</sup>

Por otro lado, el alcohol también se ha asociado con un aumento de la pigmentación oral donde en personas alcohólicas las regiones posteriores de la boca como por ejemplo el paladar blando, tiende a pigmentarse con más frecuencia. La pigmentación melanótica difusa también se asocia con fibrosis de la submucosa oral. A diferencia de la melanosis del fumador, la fibrosis submucosa oral es una condición preneoplásica causada por la masticación habitual de nuez de areca (betel). La melanosis del fumador desaparece sin ningún tratamiento después de dejar el hábito de fumar. La biopsia no es requerida, no obstante, es recomendable vigilancia clínica.<sup>18,21,22,25</sup>

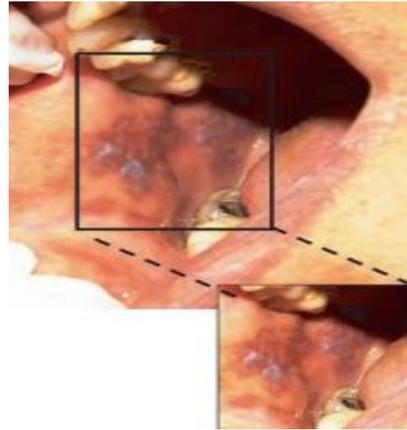
#### **4.4 Pigmentación postinflamatoria.**

La pigmentación postinflamatoria se desarrolla después de un proceso inflamatorio subyacente de larga duración. El liquen plano y las reacciones liquenoides son las más involucradas. La mayoría de los casos se presentan con pigmentación local o difusa (parches marrones) en áreas que fueron sometidas a una lesión o inflamación previa (Figura 14).<sup>18,22,25</sup>

Tras la resolución de las lesiones liquenoides la pigmentación desaparece en la mayoría de los casos. Se recomienda una biopsia para lesiones pigmentadas únicas/aisladas incluso si el diagnóstico de una enfermedad inflamatoria ya está reconocido en la anamnesis.<sup>18,25</sup>



**Figura 13.** Melanosis del fumador.<sup>18</sup>



**Figura 14.** Pigmentación postinflamatoria en un paciente con antecedentes de líquen plano oral. Pigmentación marrón difusa con patrón reticular en la mucosa bucal.<sup>22</sup>

#### **4.5 Nevo melanocítico.**

Los nevos melanocíticos orales son menos comunes que los nevos cutáneos. Surgen como consecuencia del crecimiento y proliferación melanocítica. Las células nevus son ovales/redondas y se encuentran en nidos no encapsulados ya sea dentro o más allá de la capa epitelial. La producción de melanina es variable.<sup>24</sup> La incidencia reportada es de 4.35/10 millones de personas y generalmente surgen en la segunda y cuarta década de la vida, ligeramente más frecuente en mujeres. Pueden ser adquiridos o congénitos. Los más frecuentes son los nevos intramucosos seguido del nevo azul, el nevo compuesto es menos común y el nevo de unión junto con el nevo combinado se identifican con poca frecuencia. Las lesiones suelen ser asintomáticas y a menudo se presentan como un nódulo o máculas bien delimitadas, pequeñas menor a 1cm que va del color gris, marrón, negro o azul. Se localizan en paladar duro, encía, mucosa bucal y labios (Figura 15). El diagnóstico diferencial clínico es asociado a macula melanótica, melanoma oral y melanoacantoma.<sup>18,21,22,24</sup>

##### **4.5.1 Nevo intramucoso/ intradérmico.**

Corresponde de un 55 a 66% de los nevos intraorales. Es de lento crecimiento y aparece a cualquier edad. Clínicamente se observa una

mácula o pápula cupuliforme (Figura 15). Histológicamente hay proliferación de melanocitos en la lámina propia.<sup>22</sup>

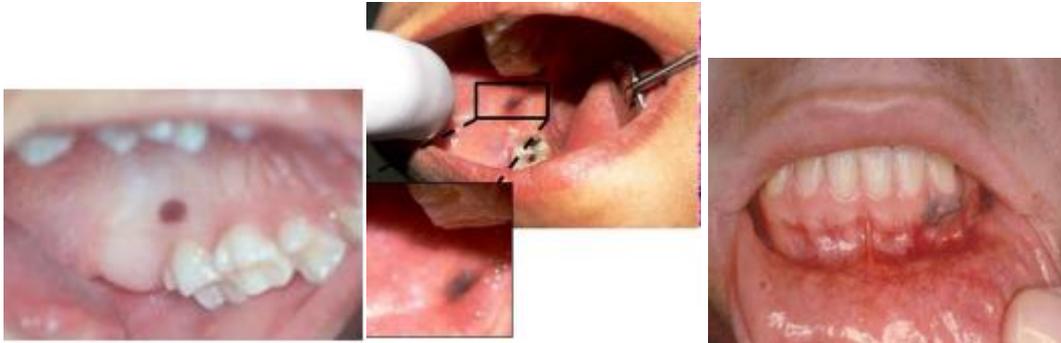


Figura 15. Nevo intramucoso en paladar duro, mucos bucal y encia.<sup>22,23,24</sup>

#### **4.5.2 Nevo de unión.**

Corresponden al 2% de los nevos intraorales clínicamente se observa una mácula marrón a negra. Histológicamente hay melanocitos en la capa basal.<sup>22</sup>

#### **4.5.3 Nevo compuesto.**

Histológicamente se observan melanocitos en la capa basal y la lámina propia. Corresponden al 5% de los nevos intraorales y combina características clínicas del nevo intramucoso y de unión.<sup>22</sup>

#### **4.5.4 Nevo azul.**

El nevo azul se encuentra con mayor frecuencia en niños, adultos jóvenes y mujeres. Aparece en la tercera y quinta década de la vida y corresponden al 32% de los nevos intraorales. Existen dos subtipos histológicos: Nevo azul común (células ahusadas en tejido conectivo) y nevo epiteliode.

Es raro en la mucosa oral, se localiza con mayor frecuencia en el paladar. Clínicamente podemos observar una mácula, pápula cupuliforme o nódulo de borde irregular, recubierto por mucosa normal, azul oscuro o gris azulado. (Figura 16).<sup>22,24,26</sup>

#### 4.6 Melanoacantoma.

El melanoacantoma oral puede presentarse en un amplio rango de edad, la mayoría ocurre entre la tercera y cuarta década de la vida, las mujeres se ven más afectadas en especial mujeres de raza negra. Generalmente son asintomáticos, sin embargo, se ha informado dolor. Se presenta como una lesión benigna solitaria bien delimitada plana o ligeramente elevada, hiperpigmentada de color marrón oscuro a negro, los bordes suelen ser irregulares y la pigmentación puede o no ser uniforme (Figura 17). Cerca del 50% del melanoacantoma surgen en la mucosa bucal, aunque cualquier superficie de la mucosa puede estar involucrada. <sup>17,20</sup>

Microscópicamente esta caracterizado por hiperpigmentación de la capa de células basales. Muchos melanocitos dendríticos se distribuyen en todas las capas del epitelio junto con escasos linfocitos y eosinófilos. <sup>20,24</sup>

Debido a que el melanoacantoma oral puede parecerse a otras lesiones melanocíticas como el nevo, macula melanótica y melanoma oral siempre se requiere de una evaluación histopatológica para diferenciarla de lesiones malignas junto con las observaciones clínicas para monitorear la evolución de la lesión. <sup>17,20,24</sup>



**Figura 16.** Nevo Azul <sup>24</sup>



**Figura 17.** Melanoacantoma. Mácula pigmentada en la encía adherida y marginal con bordes irregulares. <sup>18</sup>

## 4.7 Síndromes y enfermedades asociados a pigmentación melánica.

### 4.7.1 Síndrome de Peutz-Jeghers.

Es un trastorno autosómico dominante que se asocia a mutaciones en el gen supresor de tumores STK11/ LKB1. Las manifestaciones clínicas incluyen poliposis hamartomatosa intestinal y aumento del riesgo de carcinomas del tracto gastrointestinal, páncreas, mama y tiroides. Las máculas pueden ser múltiples, pequeñas y pigmentadas en; labios, área perioral y extremidades (pies y manos). Suelen parecerse a efélides, generalmente miden <0.5 cm de diámetro (Figura 18).

Las lesiones son benignas e histológicamente muestran aumento de melanina en la capa basal sin aumento en el número de melanocitos.

El manejo médico para el síndrome de Peutz-Jeghers consiste en la vigilancia y tratamiento de los pólipos hamartomatosos. <sup>18,25,27,28</sup>



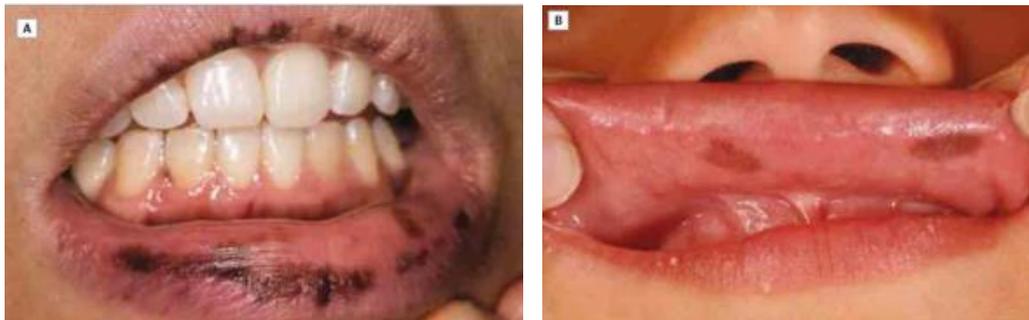
**Figura 18.** Síndrome de Peutz-Jeghers: manchas negras localizadas en la zona peribucal y en la mucosa bucal. <sup>27,28</sup>

### 4.7.2 Síndrome de McCune- Albright.

El síndrome de McCune- Albright es un trastorno causado por una mutación en el gen GNA-51. Caracterizado por displasia fibrosa polioestótica (PFD), endocrinopatías hiperfuncionales y pigmentación cutánea café con leche. Las manchas cafés con leche se presentan como máculas de forma irregular (conocida como “similar a la costa de Maine”) de tamaño variable

y de color canela o marrón; pueden ocurrir en cualquier parte de la piel, aunque en algunos pacientes se han descrito ejemplos inusuales de pigmentación macular oral (Figura 19).<sup>18,25,29</sup>

Microscópicamente en comparación con la piel adyacente no afectada, las manchas genéticas café con leche muestran melanosis basilar sin aumento de melanocitos. Los melanocitos presentes muestran melanosomas gigantes.<sup>18,29</sup>



**Figura 19.** Pigmentación por síndrome de McCune-Albright. A) Pigmentación bermellón y mucosas. B) Pigmentación de la mucosa oral.<sup>29</sup>

#### **4.7.3 Síndrome de Laugier- Henziker.**

El síndrome de Laugier- Henziker es un trastorno idiopático adquirido, comúnmente se desarrolla en individuos caucásicos o de piel clara.<sup>25</sup>

Clínicamente se manifiesta como pigmentaciones maculares difusas de forma irregular de color marrón a marrón claro, < 5mm de diámetro. Se localizan en labios, zona perioral y mucosa oral (Figura 20). También se observa melanosis múltiple en otras áreas como la mucosa esofágica, genital, conjuntival y del aparato ungueal.<sup>18,25</sup>

Histológicamente hay aumento de melanina en la capa de las células basales sin aumento en el número de melanocitos. Los diagnósticos diferenciales pueden incluir pigmentación fisiológica, asociada a fármacos y metales pesados y síndrome de Peutz-Jeghers. La pigmentación a pesar de que es estéticamente desagradable, pero es inocua, se ha usado láser y crioterapia para fines estéticos.<sup>18,25</sup>

#### 4.7.4 Enfermedad de Addison.

Su etiología es una disminución en los niveles de corticoesteroides endógenos. A medida que disminuyen los niveles de esteroides hay una activación compensatoria de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa) de la glándula pituitaria. Acto seguido, la ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal para estimular la producción de esteroides y la secreción de ACTH se detiene. Si los niveles bajos de esteroides persisten hay una secreción persistente de ACTH en el suero. Al mismo tiempo, los niveles séricos de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH) aumentan. Tanto la  $\alpha$ -MSH como la ACTH tienen efectos estimulantes en los melanocitos. Sin embargo, no está claro el mecanismo exacto por el cual aumenta la síntesis de melanina.<sup>18</sup>

Sus hallazgos sistémicos son debilidad, fatiga, depresión, pérdida de peso, hipotensión. En algunos pacientes el primer signo de la enfermedad puede ser la hiperpigmentación mucocutánea y bronceado. En la cavidad oral se pueden observar maculas de color azul-negro-marrón dispuestas en manchas o rayas y cualquier superficie oral puede verse afectada (Figura 21).<sup>25</sup> Se debe sospechar de enfermedad de Addison siempre que la melanosia oral se acompañe de bronceado cutáneo. Histopatológicamente se muestra un aumento de melanina en la capa de células basales.<sup>18</sup>



**Figura 20.** Pigmentación del Síndrome de Laugier- Henziker.<sup>18</sup>



**Figura 21.** Enfermedad de Addison. Pigmentaciones marrones irregulares en la mucosa labial.<sup>18</sup>

#### 4.8 Melanoma.

El melanoma es un tumor maligno de melanocitos que típicamente se desarrolla en la piel y puede, en casos raros, desarrollarse en la boca. El

melanoma de cabeza y cuello supone del 17 al 25% de todos los melanomas cutáneos, las lesiones se localizan en cara, cuero cabelludo y orejas. Un 8.5% de los melanomas de cabeza y cuello se localizan en las mucosas (nasal sinusal y bucal).<sup>30</sup>

A principios del siglo XXI, el melanoma sigue siendo una neoplasia maligna potencialmente mortal y la incidencia sigue aumentando.<sup>31</sup> El Instituto Nacional del Cáncer tabula las estadísticas en el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) y según los datos más recientes, el melanoma es el sexto cáncer invasivo más común en los Estados Unidos. Durante las últimas décadas, la incidencia del melanoma ha aumentado significativamente. Se ha estimado que las tasas han aumentado de 6 casos/100 000 en la década de 1970 a 21,6/100 000 en 2015 en los Estados Unidos. Según la base de datos SEER más reciente, hubo un estimado de 73 870 nuevos casos de melanoma de la piel en los Estados Unidos en 2015 y un estimado de 9 940 muertes por melanoma. Según la Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS), el riesgo general de desarrollar melanoma es de aproximadamente 1 en 40 para los blancos, 1 en 1000 para los negros y 1 en 200 para los hispanos.<sup>15</sup>

Australia y Nueva Zelanda ocupan el primer lugar en el mundo, seguido del sur de los Estados Unidos. La incidencia es generalmente menor en los países europeos. El melanoma afecta principalmente a personas jóvenes y de mediana edad. La mediana de edad al momento del diagnóstico de melanoma es de 55 a 64 años y se observó que la incidencia de este cáncer aumenta a partir de los 25 años hasta los 50 años y luego se ralentiza, especialmente en el sexo femenino.<sup>31</sup>

Los pacientes mayores también tienen más probabilidades de desarrollar melanoma en sitios de exposición solar crónica, en particular la cabeza y el cuello. El análisis de género demuestra que la incidencia entre hombres y mujeres puede variar según el país. En países con mayor incidencia, el melanoma se encontró con mayor frecuencia en hombres mientras que en países con menor incidencia se encontró en pacientes mujeres.<sup>15</sup>

La distribución de los sitios de aparición del melanoma depende del sexo: las áreas corporales más comunes son la espalda y brazos para los hombres y para las mujeres las piernas. La tasa de incidencia del melanoma varía ampliamente en relación con la raza; la población blanca tiene un riesgo aproximadamente 10 veces mayor de desarrollar melanoma cutáneo que las poblaciones negra, asiática o hispana. Las poblaciones blancas como las afroamericanas tienen un riesgo similar de desarrollar melanoma plantar, mientras que los melanomas no cutáneos, por ejemplo, el de las mucosas son más comunes en las poblaciones no blancas.<sup>31</sup>

En México un total de 3576 personas fallecieron a causa de melanoma durante los años 2014 a 2018. Del total de casos, 1962 (54.8%) eran hombres y 1614 (45.2%) mujeres. La media general de edad fue de 65.8, con media de edad por sexos de 65.4 en hombres y 66.4 en mujeres. El 66% de ellos no concluyeron la escolaridad básica, mientras que el 33% restante concluyó la escolaridad básica como mínimo. La tasa de mortalidad por melanoma en México en el periodo estudiado fue de 50.36 por cada 10,000 fallecimientos. La Ciudad de México mostró la tasa más alta (87.32), mientras Colima tuvo la menor (20.63). En relación con el lugar de ocurrencia de la muerte, 63% de las defunciones ocurrieron en el hogar, mientras que 27% ocurrió en las instituciones de afiliación de los fallecidos. En cuanto al tipo de melanoma del cual derivó la muerte; en 78.6% de los casos no se especificó la localización del melanoma primario, 8.4% inició en los miembros inferiores, en 4.6% de los casos se localizó en la cabeza y el cuello, mientras que 3.3% ocurrió en la región de la cara y en 1.8% en el tronco. La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reportó que en México esta neoplasia se incrementó casi 500% en los últimos años.<sup>32</sup>

Existen distintos factores de riesgo que aumentan la incidencia del melanoma:

- Exposición a los rayos UV. Los rayos UV producen en la piel cambios fisiológicos como el aumento del espesor cutáneo y la pigmentación

además de cambios nocivos derivados del poder mutagénico sobre el ADN de las células defensivas de la piel. <sup>15, 30</sup>

- Ciertas características fenotípicas como cabello rojo, piel clara, numerosas pecas, ojos claros, sensibilidad solar e incapacidad para broncearse, elevan el riesgo de desarrollar melanoma en aproximadamente un 50%.<sup>31</sup>
- Lesiones precursoras. Aproximadamente el 25 % de los casos de melanoma ocurren junto con un nevus preexistente. Además, el recuento total de nevus se correlaciona positivamente con el riesgo de melanoma y varía según el número, el tamaño y el tipo de nevus. El resultado de un metaanálisis reciente subrayó que los pacientes con más de 100 nevus tienen un riesgo 7 veces mayor de melanoma. En cuanto al tamaño, los nevus más grandes (> 5 mm) y gigantes (> 20 cm) se asocian con un riesgo significativamente mayor de melanoma. Un nevus atípico suele ser grande de al menos 5mm, con un componente plano y tiene características atípicas como pigmentación variable, contorno asimétrico irregular y bordes poco definidos. Los nevus atípicos tienden a localizarse en áreas de la piel que se exponen intermitentemente al sol y sufren quemaduras sobre todo en gente joven, su presencia implica un factor más para desarrollar melanoma. No sólo la presencia de un nevus atípico se relaciona con mayor riesgo a melanoma, incluso un solo nevus con características atípicas también aumenta el riesgo. <sup>15,30,31</sup>
- Antecedentes personales de melanoma u otros cánceres cutáneos. Las personas que han tenido los antecedentes mencionados incrementan el riesgo de desarrollar otro. <sup>30</sup>
- Antecedentes familiares. Se estima que entre el 5% y el 12% de todos los melanomas son causados por mutaciones hereditarias de alta penetrancia en la línea germinal. Se han implicado varios genes, incluidos los supresores de tumores inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) y la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4), la mutación más común es en CDKN2A.

Mutaciones en los genes mencionados, confieren del 60% a 90% de riesgo de melanoma. <sup>15,30,31</sup>

Adicionalmente existe una mayor susceptibilidad al melanoma con mutaciones en el gen del factor de transcripción asociado a la melanogénesis (MITF). Actualmente, algunas mutaciones que pueden conferir un mayor riesgo de melanoma incluyen el gen del receptor de melanocortina-1 (MC1R), BRAF (melanoma de extensión superficial, sitios de exposición solar intermitente) y mutaciones KIT (sitios mucosos, acrales y dañados por el sol). <sup>12,13,15,18,31</sup>

La gran mayoría de los melanomas cutáneos tienden a crecer por medio de 2 etapas principales de progresión; la primera etapa es denominada fase de crecimiento radial RGP (por sus siglas en inglés) donde los melanocitos invaden la dermis, las lesiones tempranas pueden reconocerse como un parche o placa pigmentada que se expande a lo largo de los radios de un círculo imperfecto en el eje horizontal dentro de la piel. La segunda etapa se denomina fase de crecimiento vertical VGP (por sus siglas en inglés); en esta fase se forma un tumor que puede infiltrarse en la dermis o elevar la epidermis para formar un nódulo cuya dirección de crecimiento incluye el eje vertical por debajo y/o por encima de la piel. Existe evidencia de que los melanomas en fase crecimiento radial tienen un pronóstico excelente mientras que las lesiones en fase de crecimiento vertical tienen potencial para transformarse en un melanoma metastásico completo, cuyas células ingresan al sistema linfático y circulatorio para enviar metástasis a otros órganos, aparatos y sistemas. <sup>33,34</sup>

Los informes de patología del melanoma deben incluir varios parámetros importantes para la estadificación del melanoma. La profundidad del tumor (grosor de Breslow) es la característica pronóstica más importante que se correlaciona con la supervivencia y se mide en milímetros (mm) desde la parte superior de la capa de células granulares de la epidermis perpendicularmente a la parte más profunda de la invasión tumoral. Los niveles de Clark indican el nivel anatómico de invasión (Tabla 3). Si bien la evaluación del nivel de Clark se eliminó de la última edición del manual de

estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), muchos patólogos aún la incluyen.<sup>15</sup>

Niveles de invasión	
Nivel 1	El melanoma solo está en la dermis
Nivel 2	El melanoma invade la dermis papilar.
Nivel 3	El melanoma llena la dermis papilar
Nivel 4	El melanoma invade la dermis reticular.
Nivel 5	El melanoma invade el tejido subcutáneo.

Tabla 3. Niveles de Clark.<sup>15</sup>

#### 4.8.1 Clasificación del melanoma.

La actualización más reciente está basada en la sección de tumores melanocíticos de la 4a edición de la clasificación de tumores cutáneos de la OMS publicada en 2018. Los melanomas se clasifican en aquellos relacionados con exposición solar y sin exposición solar. Los melanomas en la piel expuesta al sol se dividieron por el grado histopatológico de daño solar acumulativo (CSD por sus siglas en inglés) de la piel circundante en CSD bajo y alto. (Tabla 4).<sup>33,34</sup>

<p><b>A. Melanomas asociados con CSD.</b>  Vía I. Melanoma de extensión superficial/ melanoma con bajo contenido de CSD.  Vía II. Melanoma léntigo maligno/ melanoma con alto contenido de CSD.  Vía III. Melanoma desmoplásico.</p> <p><b>B. Melanomas no se asocian con CSD (no CSD).</b>  Vía IV. Melanoma de Spitz.  Vía V. Melanoma acral.  Vía VI. Melanomas mucosos.  Vía VII. Melanomas que surgen en nevus congénitos.  Vía VIII. Melanomas que surgen en nevus azules.  Vía IX. Melanoma uveal.</p> <p><b>C. Melanoma nodular (puede ocurrir en cualquiera o la mayoría de las vías).</b></p>
---

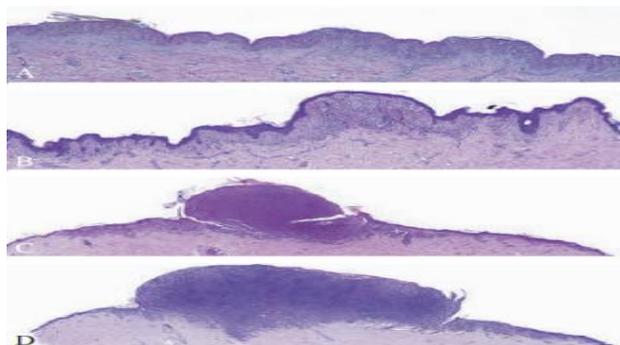
Tabla 4. Clasificación del melanoma.<sup>34</sup>

##### 4.8.1.1 Melanoma de extensión superficial (SSM).

Los melanomas de extensión superficial (SSM) son la variante más común y representan aproximadamente del 50% al 80% de todos los melanomas cutáneos. Está relacionado con la exposición al sol y se localiza con mayor frecuencia en espalda y hombros en los hombres y las piernas en las mujeres. La lesión suele ser mayor de 8-10 mm, el color es variable (marrón, gris, negro, violáceo, rosa y rara vez azul), el contorno de la lesión suele estar bien delimitado con una o más protuberancias irregulares. La

superficie puede tener una pápula palpable o un nódulo que se extiende varios milímetros sobre la superficie de la piel.<sup>15,31</sup>

Histológicamente evolucionan a través de dos fases de progresión tumoral. RGP abarca el melanoma in situ, donde las células del melanoma se ubican en la epidermis y el SSM invasivo temprano en el que los melanocitos atípicos invaden la dermis superficial como células dispersas o nidos de menor tamaño. La fase VGP se caracteriza por grandes nidos, micronódulos y mitosis en la dermis, con frecuencia el VGP puede estar presente como un nódulo tumoral diferenciado (Figura 22). A nivel histológico los nevus melanocíticos pueden simular al SSM.<sup>31,33,34</sup>



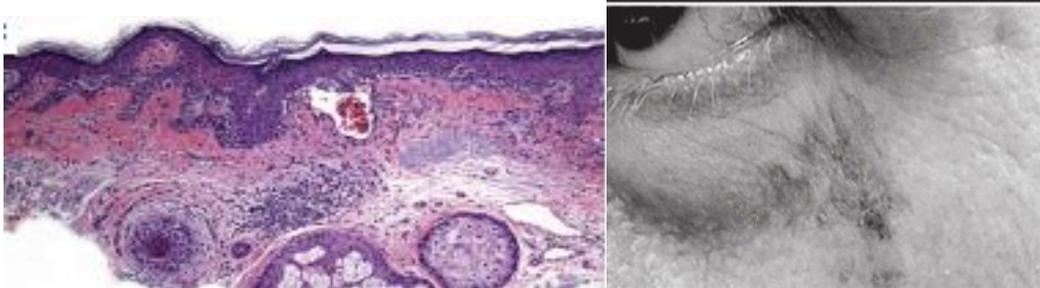
**Figura 22.** A) Melanoma in situ, tipo de extensión superficial; B) SSM con componente RGP ancho y VGP pequeña; C, D) SSM muestra una fase de progresión de RGP bilateral a nódulo tumoral.<sup>33</sup>

#### **4.8.1.2 Melanoma léntigo maligno (LMM).**

Representa del 4% al 15% de los melanomas cutáneos se relaciona con la exposición solar a largo plazo. La mayoría de los pacientes afectados son caucásicos de edad avanzada, pero también puede afectar a pacientes de edad joven con piel dañada. Se presenta con mayor frecuencia como una macula, parche marrón oscuro o claro irregular en la región de cabeza y cuello, el tamaño varía, puede alcanzar dimensiones muy grandes sin afectar la dermis.<sup>31,33</sup>

En comparación con SSM, los melanomas con alto contenido de CSD tienen menos anidamiento y una mayor tendencia a la proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos predominantemente únicos, dispersión ascendente intraepidérmica y compromiso del epitelio anexial. La elastosis

solar, los melanófagos y los linfocitos en parches suelen estar presentes en la dermis (Figura 23).<sup>15,34</sup>

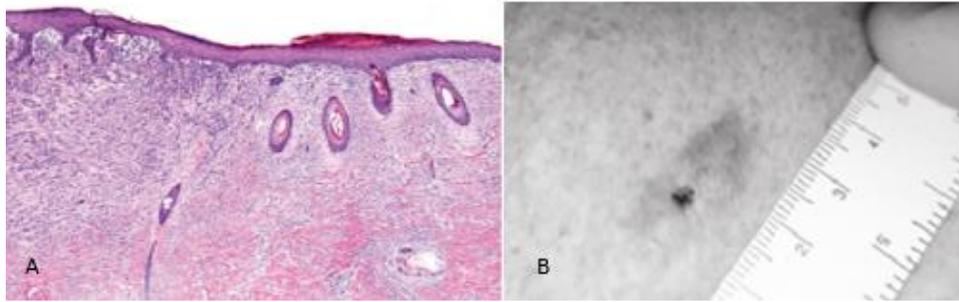


**Figura 23.** Melanoma léntigo maligno. Histológicamente muestra una proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos y dispersión intraepidérmica hacia arriba. Hay elastosis solar y linfocitos parcheados en la dermis (H&E, x10).<sup>15</sup>

#### **4.8.1.3 Melanoma desmoplásico (DM).**

El melanoma desmoplásico a menudo ocurre en personas de entre 60 y 70 años, representa aproximadamente el 1% de los melanomas y surge en la piel con alto contenido de CSD. El componente desmoplásico de estos tumores se presenta como un VGP de células fusiformes con células individuales separadas por fibras de colágeno, hipercromáticas que se infiltran profundamente dentro de un estroma fibroso en la dermis y el tejido subcutáneo. Se han descrito formas de DM pura y mixta. En el componente puro, se manifiesta como una neoplasia amelanótica infiltrativa paucicelular de melanocitos fusiformes dispersos predominantemente como unidades solitarias en una matriz fibrosa abundante. El componente mixto solo una parte del tumor tiene características fibrosas paucicelulares clásicas y la otra parte consiste en un componente no desmoplásico. Los agregados dispersos de células inflamatorias, incluidos linfocitos y células plasmáticas, son una característica útil para el diagnóstico (Figura 24).<sup>15,31,33,34</sup>

Las características clínicas del DM pueden presentarse como un tumor firme parecido a una cicatriz. Las lesiones suelen ser amelanóticas o escasamente pigmentadas pueden presentarse como un nódulo o placa eritematosa o pálida de color intermitente. DM tiene una alta tasa de recurrencia local, pero la tasa de afectación de los ganglios linfáticos es baja.<sup>31,34</sup>

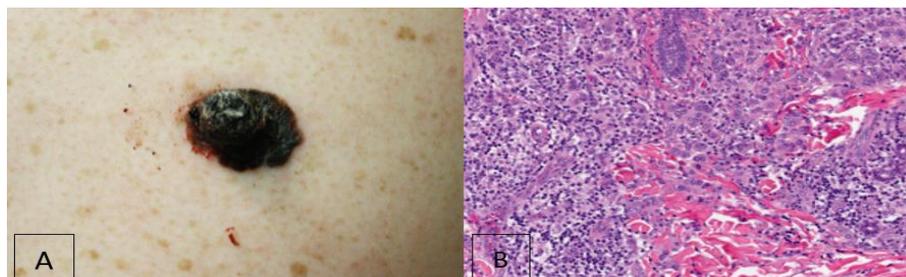


**Figura 24.** A) DM proliferación de células fusiformes atípicas hiper cromáticas que se infiltran dentro de una capa altamente fibrosa dermis (H&E, x10); B) Melanoma desmoplásico. <sup>15</sup>

#### 4.8.1.4 Melanoma de Spitz (SM)

Los SM son una rara variante de melanoma. Aparece con mayor frecuencia en hombres que mujeres y entre individuos mayores a 40 años, es raro en pacientes pediátricos. Los melanomas de Spitz suelen ser más grandes que los nevos de Spitz, a menudo con un diámetro superior a 10 mm. Existe una gran variabilidad en la presentación clínica de los SM; pueden presentarse como lesiones pigmentadas asimétricas con colores variables y bordes irregulares el color puede variar de no pigmentado a rosa, rojizo, marrón o negro. <sup>15,33,34</sup>

Características histopatológicas. El melanoma de Spitz es un melanoma que histopatológicamente se parece a un nevus de Spitz. Hay una densa proliferación de nidos adosados o láminas de melanocitos con una apariencia nodular expansiva, los melanocitos son grandes y epitelioides, que pueden presentar formas poligonales, ovaladas o alargadas. Tienen citoplasma hialino anfófilo y núcleos grandes con membranas nucleares regulares, así como nucleolos grandes (Figura 25). Puede observarse ulceración de la epidermis. <sup>15,33,34</sup>



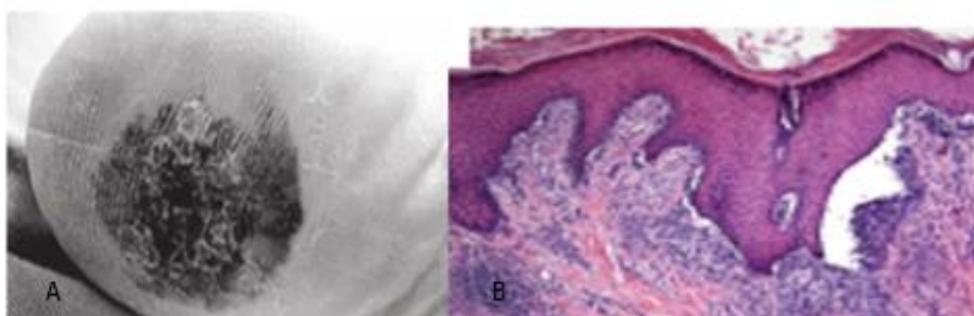
**Figura 25.** A) Melanoma de Spitz; B) El tumor está compuesto por grandes melanocitos epitelioides. <sup>15,34</sup>

#### 4.8.1.5 Melanoma acral (MA).

El melanoma acral suele presentarse en pacientes ancianos (edad media 63 años) pero también puede ocurrir en jóvenes. Representa el 5% de los melanomas en pacientes de piel blanca y es el melanoma maligno más común en pacientes de piel oscura, aunque se cree que surge con la misma frecuencia en todas las razas. Las ubicaciones incluyen palmas de las manos, plantas de los pies, dedos y uñas. Puede manifestarse como una lesión grande, asimétrica, pigmentada o amelanótica; la mayoría de las lesiones crecen lentamente durante varios meses o años antes de que se produzca la VGP. Cuando se produce la VGP las lesiones pueden ulcerarse y un nódulo puede sobresalir a través del estrato córneo ulcerado.

Los melanocitos atípicos en MA pueden tener una morfología fusiforme o epitelioides y la proliferación de unión puede ser muy sutil con células espaciadas a lo largo de la capa basilar (Figura 26).<sup>15, 31,33,34</sup>

Su principal diagnóstico diferencial es el nevo acral. El pronóstico suele ser malo para los MA debido al diagnóstico en una etapa avanzada.<sup>34</sup>



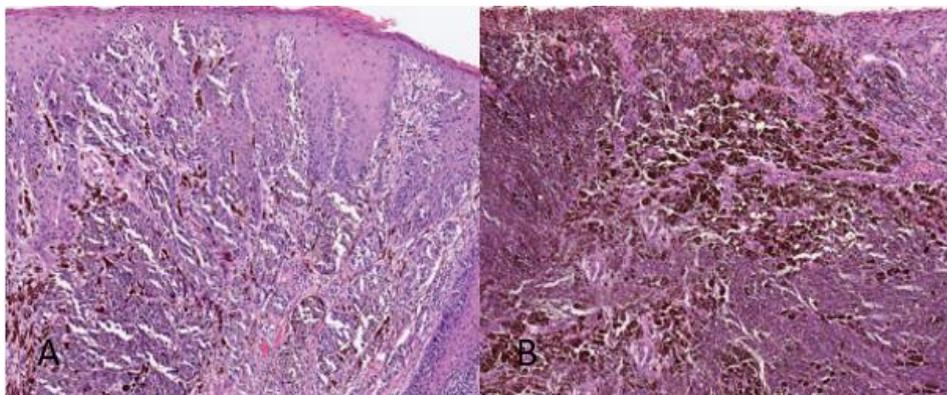
**Figura 26.** A) Melanoma Acral; B) Proliferación de melanocitos atípicos con morfología fusiforme y epitelioides, acantosis epidérmica y elongación de las crestas epiteliales (H&E, x10).<sup>15</sup>

#### 4.8.1.6 Melanoma mucoso.

Los melanomas mucosos surgen en un epitelio superficial distinto de la piel. Son raros y constituyen aproximadamente el 0.03% de todos los cánceres y el 1.3% de todos los melanomas. Ocurren con la misma frecuencia en todas las razas, la etiología y patogenia de los melanomas mucosos siguen sin estar claras.<sup>33,34</sup>

Las zonas de aparición son: en los genitales, cavidad oral y nasal, en la conjuntiva y rara vez en otras mucosas. Los melanomas mucosos pueden evolucionar a través de un RGP que presenta características según la regla “ABCDE” y puede reconocerse clínicamente en regiones visibles presentándose como un tumor voluminoso que invade y destruye los tejidos circundantes a veces con sangrado, dolor o malestar.

Normalmente muestran crecimiento estromal tanto intramucoso como submucoso, la fase RGP se compone de melanocitos atípicos dispuestos individualmente en un patrón lentiginoso, con invasión de la lámina propia por células que difieren de las de los nódulos de la fase de crecimiento vertical; cuando se produce la fase VGP aparece un nódulo superficialmente ulcerado, predominan las células fusiformes muy pigmentadas con numerosos melanófagos asociados (Figura 27). Dentro de los diagnósticos diferenciales de los melanomas mucosos tenemos la melanosia mucosal, lentigos mucosos y nevus mucosos atípicos. Son inmunorreactivos para los marcadores melanocíticos, incluidos S100p, HMB-45, tirosinasa, MIFT y SOX10.<sup>33,34</sup>



**Figura 27.** Melanoma Mucoso. A) El componente de la fase de crecimiento radial es predominantemente lentiginoso (hematoxilina-eosina x100); B) Nódulo en fase de crecimiento vertical (hematoxilina-eosina x200).<sup>34</sup>

#### **4.8.1.7 Melanoma en nevus congénito (MNC).**

El riesgo del melanoma en nevos congénito aumenta con el tamaño del nevo y el riesgo de desarrollar melanoma en nevos congénitos gigantes oscila entre un 2.8% y un 8.5%. La mayoría de los melanomas en nevus congénito gigantes aparecen durante los primeros 5 años de vida.

Clínicamente la transformación maligna puede manifestarse como una pigmentación más oscura, crecimiento acelerado, cambio de forma, aparición de nódulos, dolor, ulceración con o sin sangrado. En el componente maligno a menudo presenta células epitelioides con núcleos hipercromáticos y núcleos visibles. También se pueden encontrar melanocitos neoplásicos pequeños y melanocitos fusiformes.

El diagnóstico diferencial más importante en los nevos congénitos es descartar el desarrollo del melanoma.<sup>15,33,34</sup>

#### **4.8.1.8 Melanoma en nevus azul (MBN).**

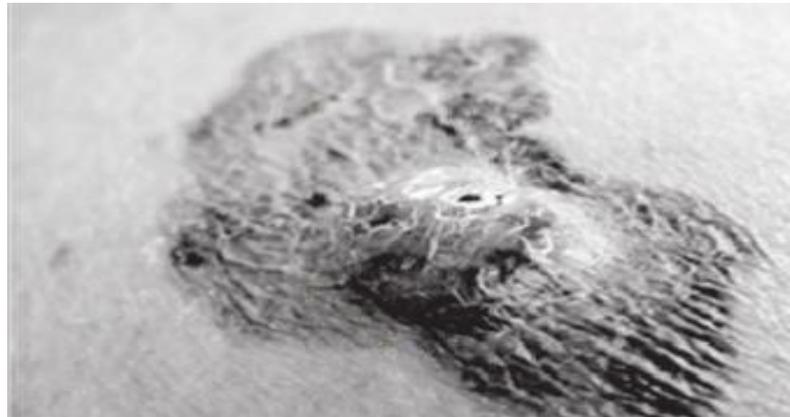
El MBN se presenta en individuos en la quinta década de la vida con predominio en razas blancas y en sexo masculino. Es un subtipo raro que se encuentra más comúnmente en la cabeza, el cuello y el tronco. La mayoría de las MBN se desarrollan en un nevo azul preexistente o melanocitosis dérmica. Histológicamente, la MBN se compone de una proliferación dérmica o subcutánea de células fusiformes y epitelioides atípicas grandes con núcleos hipercromáticos pleomórficos, citoplasma abundante y cantidades variables de pigmento de melanina.<sup>15,33,34</sup>

#### **4.8.1.9 Melanoma Nodular (NM).**

Los melanomas nodulares son la segunda variante más común y representan aproximadamente del 20% al 30% de todos los casos de melanoma. A diferencia del SSM y el lentigo maligno, los melanomas nodulares pueden no estar pigmentados y presentarse como un nódulo elevado en forma de cúpula (Figura 28). Los sitios afectados son la cabeza, el cuello y la espalda en los hombres y las piernas en las mujeres. Se ve con mayor frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida.<sup>15</sup>

Los NM no tienen una fase radial evidente, entran en la fase de crecimiento vertical temprano en su desarrollo. Histológicamente por su alta densidad celular contiene dos o más tipos diferentes de células pleomórficas en el nódulo. Las células atípicas son epitelioides con núcleos vesiculares y

citoplasma de contorno irregular, pueden mostrar células fusiformes. La mitosis y la necrosis de las células individuales son abundantes. La lesión puede ulcerarse. <sup>33,34</sup>



**Figura 28.** Melanoma Nodular.<sup>15</sup>

#### **4.8.2 Melanoma en cavidad oral.**

El melanoma mucoso fue reportado por Weber en 1859.<sup>17,20</sup> En 1958 Chauhdry, revisó la literatura de 100 años anteriores y recopiló 105 casos de melanoma. En 1975, Liversedge reportó 65 casos hasta ese año y de 1975 a 1985 Rapini revisó la literatura y logro recopilar 171 casos en 22 artículos escritos en inglés.<sup>35</sup> El melanoma oral primario (MOP) es una neoplasia maligna poco frecuente derivada de la proliferación de melanocitos del epitelio de la cavidad oral. Representa aproximadamente el 1.6% de todas las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Mientras que en el organismo humano representa del 0.2 al 8% de todos los melanomas y en relación a las neoplasias malignas orales conforma alrededor del 0.5%.  
<sup>16,22,25,35-46</sup>

La edad en que se presenta es variable, ya que se han referido casos antes de los 20 años y entre los 30 a 40 años, pero tiende a presentarse con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de la vida, en cuanto al género es ligeramente predominante en hombres.<sup>17,21,22,35,36,39,40</sup> No obstante, tanto mujeres y hombres pueden verse afectados.<sup>41,47</sup>

Internacionalmente la mayor incidencia del MOP se observó en Japón, India, África, Norteamérica y la menor en poblaciones europeas. <sup>16-18,22,36,37,39,44,47</sup>

Dado que el melanoma cutáneo es menos común en las razas de pigmentación más oscura, las personas de estas razas tienen una mayor incidencia de melanoma en mucosa oral. <sup>46</sup>

### **4.8.3 Etiología**

A diferencia de la etiología del melanoma cutáneo que se asocia a la exposición al sol junto con diferentes factores de riesgo establecidos, para los MOP la etiología y patogenia es poco conocida. <sup>16,36-45,47</sup>

Se han propuesto posibles factores de riesgo como los estímulos inflamatorios crónicos (el tabaquismo, carcinógenos ambientales inhalados) y la irritación mecánica crónica (prótesis mal ajustadas). <sup>16-18,25,38-41,45</sup>

Con respecto a los melanomas orales que surgen de novo de una mucosa aparentemente normal, la mayoría están densamente a muy densamente pigmentados con melanina, pero no se sabe si el aumento en la producción de melanina es un evento biopatológico temprano en la melanogénesis o si es tardío asociado con la adquisición de un fenotipo maligno por la proliferación de melanocitos. <sup>12,39,42,45,47</sup> Alrededor del 30-37% de los MOP están precedidos por lesiones pigmentadas benignas que duran varios meses o incluso años antes de la transformación maligna aunque el mecanismo de esa transformación es desconocida. <sup>25,39,40,44,45,47</sup> En la patogénesis del melanoma cutáneo se ha demostrado la mutación de los oncogenes BRAF, NRAS y KIT, desafortunadamente los MOP expresan en forma muy baja la mutación de dichos genes. <sup>36,41,43</sup> Ozturk Sari y col. examinaron BRAF, NRAS y KIT en una serie de melanomas mucosos primarios de cabeza y cuello, los resultados fueron mutaciones BRAF, NRAS y KIT en 11 tumores. Uno de los MOP en una mujer de 82 años albergó una mutación KIT. Por otro lado, Satzger y col. informaron

mutaciones de c-Kit en el 16% de melanomas de la mucosa y solo el 7% fueron melanomas de mucosa oral que expresaron KIT. <sup>40</sup>

#### 4.8.4 Características Clínicas.

En la cavidad oral los sitios de mayor afectación por MOP son el paladar duro y la encía maxilar. La encía mandibular, lengua, piso de boca, mucosa bucal y mucosa labial también pueden verse afectados, pero con menor frecuencia (Figura 29). <sup>16-22,25,35-49</sup>

El MOP puede tener distintas presentaciones clínicas; macular, nodular, la coloración es variable con tonos negros, marrones, violáceos, grises, generalmente de forma asimétrica, de bordes irregulares, pueden exhibir áreas focales o difusas de pigmentación marrón o negra (Figura 30).<sup>18,21-23,36,37,39,41,43,44,47</sup> Inicialmente las lesiones suelen ser asintomáticas. Los signos y síntomas adicionales pueden ser edema pigmentado, ulceración, zonas sangrantes, dolor, movilidad dental y destrucción ósea en etapas tardías de la lesión. <sup>17,18,21,22,25,35,36-44</sup>

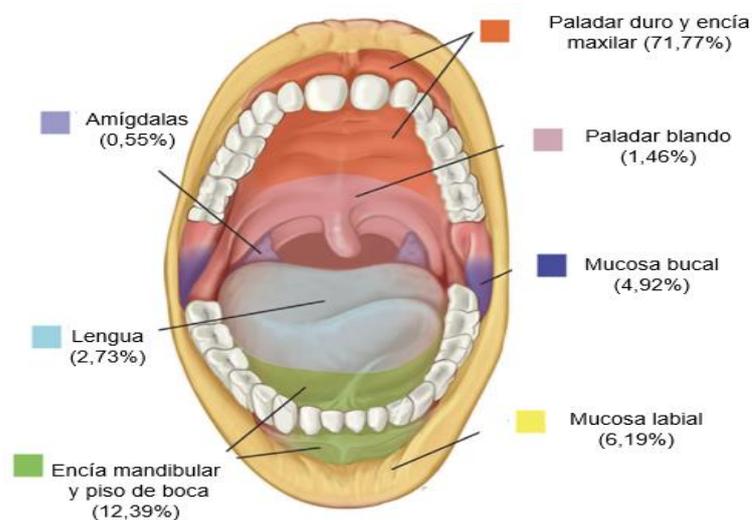
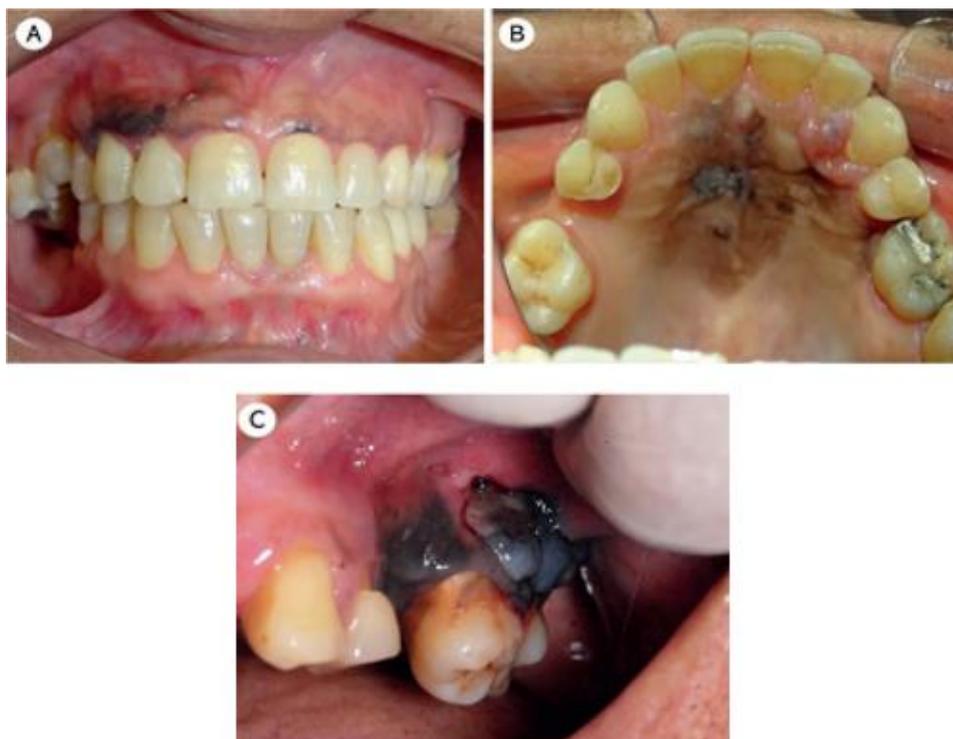


Figura 29. Distribución del melanoma oral. <sup>48</sup>

Hasta un tercio de los melanomas pueden exhibir poca o ninguna evidencia clínica de pigmentación, tal es el caso del melanoma amelanótico difícil de diagnosticar pues puede confundirse con un tumor benigno o carcinoma de células escamosas. <sup>36,37,39,41,43,47</sup>



**Figura 30.** Características clínicas del melanoma primario de la cavidad oral. A-B) Máculas parduscas múltiples y lesiones nodulares oscuras de forma irregular, localizadas en encía superior y en paladar duro; C) Lesión multinodular elevada, azul negruzca y ulcerada en la encía posterior izquierda. <sup>41</sup>

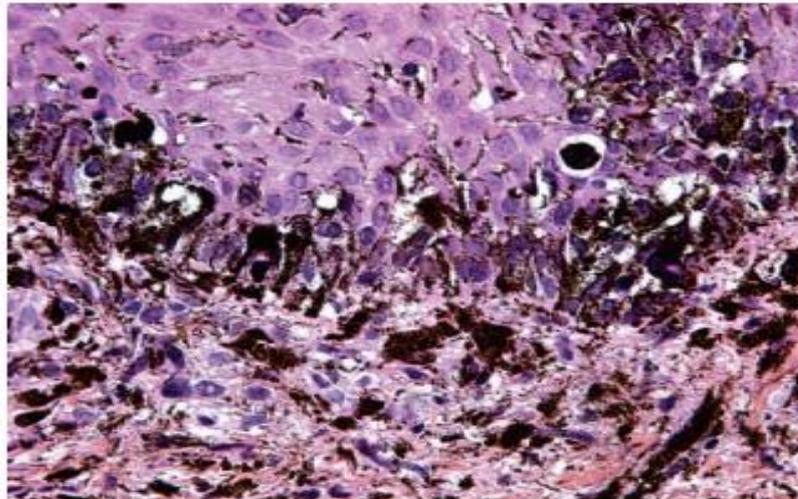
López y col. describieron 5 tipos de melanoma oral con base al aspecto clínico: melanoma nodular pigmentado, nodular no pigmentado, macular pigmentado, melanoma pigmentado mixto y melanoma no pigmentado mixto. La característica clínica que suele ser común en ellos es que la lesión inicial se encuentra rodeada por lesiones satélite. <sup>36,37,44,45</sup>

#### **4.8.5 Aspectos Histopatológicos.**

El melanoma oral puede presentar tres patrones histopatológicos: in situ (15%) donde la neoplasia se encuentra limitada al epitelio y a la interface epitelio conectiva (unión), un patrón invasivo o nodular (30%) en el que se encuentran células neoplásicas proliferando en el tejido conjuntivo subepitelial y un patrón combinado (55%) típico de la lesión avanzada, en el que se combina la proliferación neoplásica en la profundidad del tejido conjuntivo con actividad proliferativa maligna intraepitelial. <sup>36,47</sup>

Las células del melanoma exhiben un nucleolo central, único y anfófilo prominente y las células neoplásicas pueden exhibir morfología celular

variada: fusiforme, epitelioides, plasmocitoides o combinación de las anteriores también las células que se organizan en distintos patrones: sólido, alveolar, organoide o pagetoide, con producción variable de melanina. Además, se pueden observar características de malignidad como necrosis, invasión perineural y perivascular. <sup>36,41,43</sup> En las etapas tempranas la fase de crecimiento es radial y se caracteriza por la proliferación de melanocitos atípicos dentro del epitelio oral y por pequeñas rupturas de la membrana basal con nidos de células invasoras e infiltrado de células inflamatorias reactivas en la parte superficial de la lámina propia. (Figura 31). Una vez que se rompe la membrana basal, el tumor comienza a invadir el tejido conjuntivo subepitelial conformando la fase de crecimiento vertical. La mayoría de los MO en el momento del diagnóstico presentan un patrón de crecimiento vertical, invadiendo en profundidad el tejido conjuntivo. <sup>18,22,36,47</sup>

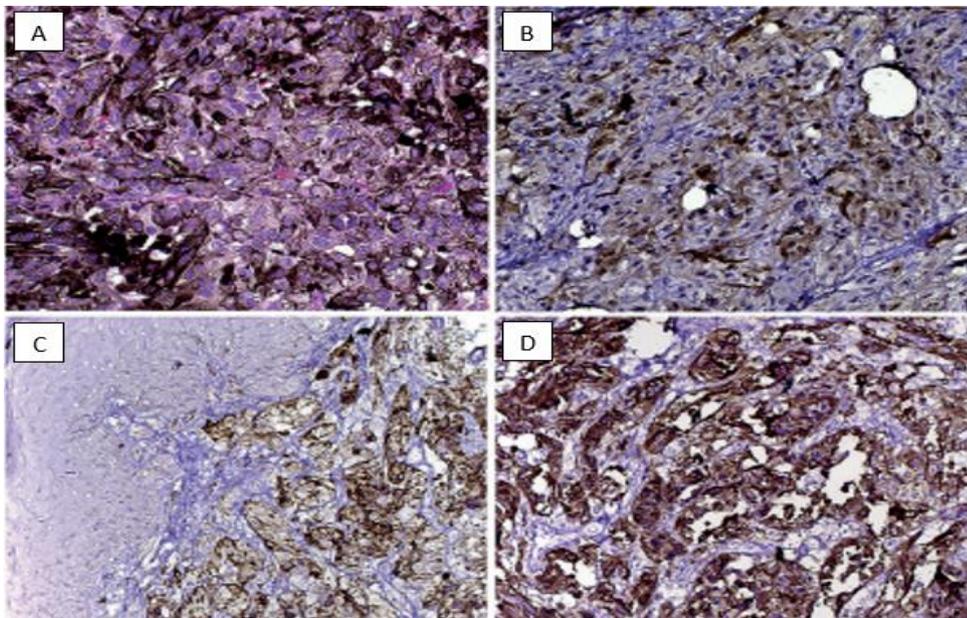


**Figura 31.** Melanoma maligno oral exhibiendo principalmente una fase de crecimiento radial con diseminación pagetoide de células tumorales (tinción de hematoxilina-eosina; aumento original x 400).<sup>18</sup>

Histopatológicamente el melanoma oral es conocido por su capacidad para imitar varias neoplasias debido a sus características morfológicas heterogéneas además de la ausencia de melanina que se ha observado en algunos casos. Solo el 10% de los melanomas pueden ser amelanóticos. Para el melanoma amelanótico sus diagnósticos diferenciales histopatológicos incluyen; tumores malignos de células fusiformes (como

leiomiosarcoma, carcinoma de células fusiformes, angiosarcoma), tumores epitelioides malignos (sarcoma epitelioides), tumores de células redondas, tumores malignos de células claras (carcinoma mucoepidermoide) y variedad de lesiones metastásicas representando un desafío para el diagnóstico clínico.<sup>36,41,43</sup>

Cuando hay pigmentación de melanina se puede realizar fácilmente el diagnóstico histopatológico, pero cuando nos enfrentamos a una lesión amelanótica el análisis inmunohistoquímico es esencial, utilizando los marcadores de melanocitos, proteína S-100, tirosinasa, Melan- A y HMB45 (Figura 32),<sup>36,39,40-44</sup>



**Figura 32.** Hallazgos microscópicos e inmunohistoquímicos del melanoma oral. A) Las células y los núcleos se muestran marcadamente pleomórficos con nucléolos anfófilos y exhiben diversos grados de pigmentos de melanina en el citoplasma (tinción de hematoxilina y eosina, aumento original C x 100, D x 400); B) Las células tumorales mostraron una fuerte positividad para la proteína S-100; C) HMB-45 y D) Melan A (IHQ, aumento original E, F y G x 200).<sup>41</sup>

#### 4.8.6 Diagnóstico.

En la historia clínica del paciente se debe registrar antecedentes personales patológicos (enfermedades sistémicas, adicciones a drogas, tabaquismo, alcohol), antecedentes heredofamiliares, cirugías, alergias y medicación habitual. La historia clínica detallada y la exploración física aunado a la regla del ABCDE que incluye; la simetría, bordes, la

uniformidad del color, el diámetro y evolución son fundamentales para el diagnóstico. La exploración física de la cavidad oral debe abarcar labios, mejillas, paladar, encías, lengua, palpación del piso de boca y las cadenas ganglionares cervicales.<sup>22,41,50</sup>

Los diagnósticos diferenciales clínicos del MOP a menudo deben incluir lesiones pigmentadas de origen melánico como mácula melanótica oral, melanosis del fumador, pigmentación inducida por fármacos (antipalúdicos, minociclina), melanoacantoma, pigmentación postinflamatoria, nevus, pigmentación fisiológica, pigmentaciones exógenas (tatuaje de amalgama) e incluir lesiones pigmentadas que se pueden observar en algunos síndromes y enfermedades sistémicas.<sup>41-43</sup>

Para ayudar al diagnóstico de presunción clínico del melanoma oral se propuso un método simple y práctico por Delgado Azañero y Mosqueda Taylor. Este método sugiere frotar la lesión pigmentada con una gasa y observar si se tiñe de color marrón oscuro o negro, lo que atribuye a la presencia de células que contienen melanina en el epitelio. Concluyeron que los resultados negativos de la prueba no descartan el diagnóstico de melanoma maligno ya que hay casos en los que las células tumorales no han invadido las células epiteliales superficiales.<sup>42,49</sup>

En 1953 Green y col. propusieron tres criterios para el diagnóstico de melanoma primario de la mucosa oral: 1) demostración de tumor clínico y microscópico (actividad proliferativa neoplásica melanocítica en la unión epitelio-conectiva); 2) presencia de actividad de unión en la mucosa oral, y 3) exclusión de otro sitio posible de origen. Cuando estos criterios no se cumplen la lesión se considera metastásica.<sup>20,22,36,37</sup>

Ante lesiones pigmentadas sospechosas en cavidad oral, la biopsia es necesaria y debe realizarse cuando las lesiones experimenten cambios clínicos; si son mayores a 6 mm de diámetro, si presentan diferentes colores y cuando sean irregulares. Si la lesión es pequeña se realiza biopsia excisional con un margen de 1 a 2mm y si es muy extensa se puede realizar una biopsia incisional del sitio más grueso u oscuro de la lesión.

Por medio de la biopsia se podrá obtener el estudio histopatológico y confirmar el diagnóstico del melanoma oral.<sup>20,22,38,41,46,47,50</sup>

Considerando que el melanoma oral tiene una tendencia a la metástasis regional y a distancia,<sup>40,42</sup> generalmente se recomiendan los siguientes estudios complementarios de laboratorio:

Tomografía por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero para determinar si la lesión oral es primaria o metastásica, resonancia magnética, tomografía computarizada (TC) con contraste de la región de cabeza y cuello, la radiografía de tórax y las pruebas de función hepática (para detectar niveles elevados de aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa). Hasta el 60% de los pacientes con MOP presentan afectación de los ganglios linfáticos cervicales. La tasa de metástasis a distancia al diagnóstico es del 10% al 50%. Los pulmones son el sitio más frecuente de metástasis, seguido del hígado, los huesos y el cerebro.<sup>22,51</sup>

Debido al comportamiento asintomático del melanoma oral en sus fases iniciales, existe un retraso frecuente en la búsqueda de asistencia profesional, lo que contribuye que los tumores sean diagnosticados en estadios avanzados.<sup>41</sup>

#### **4.8.7. Tratamiento.**

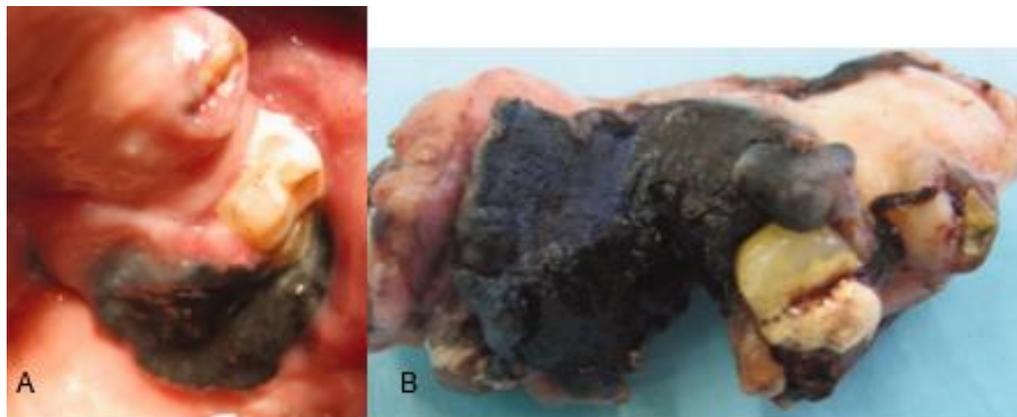
La agrupación por estadios correlaciona el estadio del tumor haciendo posible el establecimiento de criterios pronóstico de la enfermedad. El esquema de estadificación aceptado para el melanoma de la cavidad oral es el descrito en la 7.<sup>a</sup> edición de la Clasificación TNM de Tumores Malignos, publicado por la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) (Tabla 5).<sup>36,47,51,52</sup> Debido a la naturaleza agresiva del MOP, se omite el tamaño tumoral T1 y T2 y los estadios I y II.<sup>36,37,51</sup>

Actualmente el tratamiento para el MOP es la resección quirúrgica. La resección quirúrgica amplia de la lesión primaria, con márgenes de

seguridad de tejido blando de 1 a 1,5 cm y márgenes de tejido duro de 2 cm. (Figura 33).<sup>18,35,36,39,51</sup>

T Tumor Primario	
T3	Epitelio y/o submucosa (enfermedad de la mucosa).
T4 T4a	Enfermedad moderadamente avanzada el tumor envuelve tejido blando profundo, cartílago, hueso, piel suprayacente.
T4b	Enfermedad muy avanzada. Tumor que envuelve cerebro, duramadre, base del cráneo, nervios craneales inferiores (IX, X, XI, XII), espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral, estructuras mediastínicas.
N Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
Estadio	
Estadio III	T3 N0 M0
Estadio IVa	T4a N0 M0 T3-T4a N1 M0
Estadio IVb	T4b cualquier N M0
Estadio IVc	Cualquier T Cualquier N M1

**Tabla 5.** Clasificación TNM del melanoma de mucosa intraoral de la AJCC.<sup>37,47,51</sup>



**Figura 33.** A) Melanoma retromolar primario. Se observa una tumoración negra de 3 x 3,5 cm en el área retromolar superior izquierda, también se observó una lesión satélite de 3 mm en la encía palatina del molar 27; B) Resección quirúrgica de la lesión.<sup>44</sup>

Resección quirúrgica con 2cm de margen libre en tumores de paladar duro y encía superior:

- Melanoma T3: Realizar maxilectomía subtotal tipo II, según la clasificación de Brown.
- Melanoma T4: Realizar maxilectomía tipo III.<sup>37</sup>

Clasificación de Brown y Shawn.

Clasificación vertical (Figura 34):

Tipo I: maxilectomía que no causa fístula oronasal.

Tipo II: que no involucre la órbita.

Tipo III: Compromiso de los anexos orbitarios con retención orbitaria.

Tipo IV: con enucleación o exenteración orbitaria.

Tipo V: Defecto orbitomaxilar.

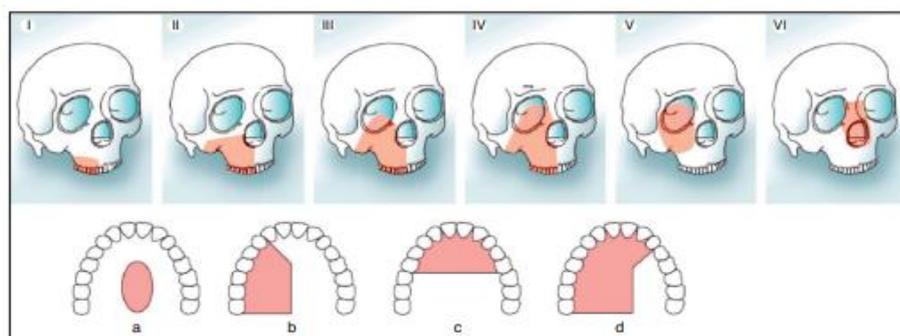
Tipo VI: Defecto nasomaxilar.

Clasificación horizontal (Figura 34): las letras se refieren a la creciente complejidad del defecto dentoalveolar y palatino, y califican la dimensión vertical.

- a) Defecto palatino solamente, que no afecta al alvéolo dentario.
- b) Menor o igual a 1/2 unilateral
- c) Menor que o igual a 1/2 anterior bilateral o transversal.
- d) Mayor que 1/2 maxilectomía.<sup>37</sup>

En tumores de encía mandibular:

- Melanoma T3: Mandibulectomía marginal.
- Melanoma T4: Mandibulectomía segmentaria.<sup>37</sup>



**Figura 34.** Última clasificación de Brown y Shaw, de las maxilectomía en sus dimensiones horizontal y vertical.<sup>37</sup>

Se recomienda para el control regional la disección electiva del cuello (END) en T cualquier caso N0 M0 y la disección radical o modificada del cuello (con preservación del nervio espinal accesorio) en T cualquier caso N1 M0. Estudios recientes han encontrado que el riesgo de la afectación ganglionar cervical (50%-60%) es mayor en melanomas orales que en otros

melanomas mucosos de cabeza y cuello. Esto respalda la END en pacientes N0 para estadificar con precisión la lesión del cuello e identificar a los pacientes que se beneficiarían de la terapia adyuvante. Sun et al. reportaron una tasa de recurrencia regional más baja en pacientes a los que se les confirmó que estaban en N0 después de la END (28,8 % frente a 36,4 %). La efectividad de la biopsia de ganglio centinela no se examina adecuadamente para MOP y no está respaldada sobre la base de informes en la literatura actual.<sup>51</sup>

La inclusión de otras modalidades adyuvantes de tratamiento son la quimioterapia, radioterapia, y la inmunoterapia. Estas terapéuticas se consideran complementarias al tratamiento quirúrgico, debido a que ninguna de ellas ha aumentado de manera significativa el periodo libre de cáncer post terapéutico, se continúan utilizando con el fin de brindar al paciente un eventual mejor pronóstico.<sup>36,37,42,47,51</sup>

Se ha demostrado que la radioterapia posoperatoria mejora el control local sin reducir la aparición de metástasis a distancia.<sup>52</sup> La radioterapia posoperatoria debe considerarse en todos los pacientes en estadio III/IVa en un intento de maximizar el control locorregional o en recidivas de pacientes tratados únicamente con cirugía (en este caso la recidiva se tratará con resección quirúrgica más radioterapia). En estos pacientes, la radioterapia aislada no ha demostrado mejoría de la supervivencia ni del tiempo libre de enfermedad por lo que deberá asociarse con quimioterapia.<sup>36,51</sup>

Cisplatino, sulfato de vinblastina, dacarbazina y otros agentes quimioterapéuticos se han utilizado en combinación con radioterapia primaria o adyuvante en pacientes con melanoma oral.<sup>51</sup> La combinación de los agentes quimioterápicos como dacarbazina y cisplatino se ha documentado en varios estudios, obteniendo en todos ellos un período de supervivencia significativamente mayor en los pacientes con quimioterapia postoperatoria que en aquellos que no la recibían.<sup>37,52</sup> Sin embargo otros estudios no lograron identificar ningún beneficio de supervivencia, y la

quimioterapia se ofreció principalmente como tratamiento paliativo para la enfermedad avanzada.<sup>51</sup>

Por otra parte, la inmunoterapia, aunque es ampliamente utilizada en el campo de la terapia del melanoma cutáneo, su valor terapéutico en el melanoma mucoso no ha sido adecuadamente investigado. Sun et al. demostraron una supervivencia significativamente mayor a 3 y 5 años en pacientes que recibieron una combinación de IL-2 e interferón IFN-a-2b. De acuerdo con las pautas de la National Comprehensive Cancer Network 2015, el IFN-a-2b puede usarse como terapia adyuvante en MO avanzados o recurrentes.<sup>41,52</sup>

Ipilimumab, un anticuerpo contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y los anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte programada (anti-PD-1) podrían ser una opción de tratamiento factible en pacientes con melanoma mucoso metastásico.<sup>47</sup> Actualmente la práctica de oncología está experimentando una revolución como resultado del desarrollo de inhibidores de puntos de control y la aprobación de ipilimumab (antiCTLA-4) y pembrolizumab (anti-PD-1) por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) como terapia de primera línea para el melanoma metastásico. Sin duda, el futuro del tratamiento para MOP implicaría una combinación de inhibidores de puntos de control, vacunas y otros adyuvantes además de la terapia convencional.<sup>51</sup>

El seguimiento para melanomas de piel y mucosas es necesario, para evaluar recurrencias y se realizará el primer año cada 2-4 meses, el segundo año cada 4-6 meses y a partir del tercer año cada 6 meses. Además, es conveniente realizar TC de cabeza y cuello y torácico cada 6 meses.<sup>37</sup>

#### **4.8.8 Pronóstico.**

El melanoma mucoso primario de la cavidad oral es una de las neoplasias malignas más agresivas en la región de cabeza y cuello. Los pacientes tienen un pronóstico desfavorable, independientemente del manejo del

tratamiento, ya sea cirugía radical sola o con terapia adyuvante. Puede recurrir aun cuando fue resecado completamente, las recurrencias locales se informan en más del de 50% de los casos. En la literatura la tasa de supervivencia a los 5 años para el MOP es del 15-25% y del 0 % para pacientes con tumores en etapa avanzada, metástasis regionales y/o metástasis distante.<sup>36,40-47,51,53</sup>

Considerando que la localización del melanoma en la cavidad bucal es una zona menos visible para los pacientes, un diagnóstico tardío conlleva a un pronóstico desfavorable con una mayor tendencia de metástasis. El diagnóstico y tratamiento precoz es la clave para mejorar el pronóstico.<sup>36,46,53</sup>

## **5. Presentación de caso clínico.**

### **5.1 Historia Clínica.**

Paciente femenina de 36 años de edad que acude a consulta odontológica especializada porque refiere “Tengo una mancha muy rara en la boca”. En el interrogatorio directo, la paciente refirió dos años de evolución aproximadamente sin sintomatología aparente y haber acudido a consultas dentales donde únicamente le proponían raspados de encía para eliminar las manchas.

Niega enfermedades sistémicas, así como consumo de medicamentos.

Como antecedentes heredofamiliares refirió que su abuela materna fue finada por diabetes mellitus, madre con diabetes mellitus tipo II controlada y padre con hipertensión arterial controlado.

Los antecedentes personales patológicos que refirió fueron: varicela a los 10 años de edad. Negando antecedentes quirúrgicos, traumáticos, transfusionales, alérgicos, enólicos y de tabaco. Mencionó tener su esquema nacional de vacunación completo.

## 5.2 Exploración clínica.

Se procede a tomar fotografías intraorales del paciente, donde se puede observar en una fotografía del sector anterior el maxilar y la mandíbula.

A la exploración intrabucal en el maxilar se observó una lesión pigmentada (mácula) que involucra la encía insertada, marginal e interdental del eje central del diente 13 al eje central del diente 23 con aumento de volumen y de consistencia blanda asintomático. La lesión fue evaluada y cumplió la regla ABCDE dónde fue asimétrica, bien delimitada con bordes irregulares, color heterogéneo de predominio negro con zonas café oscuro, diámetro aproximado de 6 a 7cm con leve aumento de tamaño (Figura 35).

En una fotografía intraoral lateral del lado derecho del maxilar se observa que la mácula está bien delimitada, desde mesial del diente central 11 contorneando la unión mucogingival hasta el eje central del canino 13 involucrando la encía interdental mesial del diente 13 hasta mesial del diente 11.

En la zona posterior derecha se observan ligeras máculas multifocales color café claro, así como en la zona mandibular entre los dientes 44 y 45 (Figura 36).



**Figura 35.** Vista anterior del aumento de volumen asociado a una mácula color predominantemente negro con zonas café oscuro. Se observa bien delimitada, pero con bordes irregulares y asimétrica.



**Figura 36.** Vista lateral derecha se observa la extensión de la mácula bien definida, de bordes irregulares, así como la heterogeneidad de la lesión. y se aprecia el incremento de tamaño a nivel del central superior izquierdo. Fuente directa.

En la fotografía intraoral lateral izquierda en el maxilar se observa una lesión de color negro intenso de bordes irregulares bien definida y consistencia blanda que abarca de mesial del diente 21 hacia la encía insertada y marginal del diente 22; continuando hasta el eje central del diente 23 incluyendo las papilas interdentes mostrando un color negro menos intenso. La encía del sector mandibular solo mostró máculas leves color café claro compatibles con melanososis racial. (Figura 37 A).

Por otra parte, a nivel del diente 26 se observó una mácula color café oscuro de aproximadamente 1cm, la cual abarca la encía insertada y marginal con bordes bien definidos, pero ligeramente irregulares (Figura 37 B). Aunque la mácula se mostró de menor intensidad en color respecto a la de mayor tamaño en la zona central, se consideró que se trataba de la misma entidad, pero con manifestación multifocal.

En la fotografía intraoral oclusal superior se observa que la extensión de la mácula tiene bordes mal definidos dirigiéndose hacia la mucosa palatina predominando hacia el lado izquierdo disminuyendo la intensidad de color en relación a la mácula de la zona vestibular del diente 21 y 22.

También se observaron máculas multifocales a nivel de las papilas palatinas de los dientes 24, 25 y del diente 21 y 22 (Figura 38).



**Figura 37.** A) Vista lateral izquierda se observa una macula bien definida, de bordes irregulares de color negro intenso del diente 21 al diente 22; B) A nivel del diente 26 se observó una mácula color café sin aumento de volumen, Fuente directa.



**Figura 38.** Vista palatina en donde se destaca la extensión y aspecto irregular poco definido que adoptan los bordes hacia la mucosa palatina de lado izquierdo. Fuente directa.

Con una gasa se efectuó el método de Delgado Azañero y Mosqueda Taylor que tras deslizarla en la zona de la lesión de mayor pigmentación se tiñó de forma contundente (Figura 39).

El aspecto clínico de la lesión hizo sospechar de un probable melanoma oral por lo cual se cuestionó a la paciente si es que había notado cambios en otros sectores del organismo lo cual fue negado.

Bajo una sospecha diagnóstica de probable melanoma primario de cavidad oral, la paciente fue remitida al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) para que llevaran a cabo los protocolos necesarios para su oportuna atención.

En el INCAN se le realizó una biopsia incisional revelando un diagnóstico definitivo de melanoma “primario de boca” por lo que se inició un protocolo de tratamiento a base de cirugía y radioterapia adyuvante.



**Figura 39.** En entidades pigmentadas con sospecha de melanoma, un ejercicio de apoyo diagnóstico es deslizar con una gasa la superficie afectada para evidenciar la probable presencia de melanoma de la mucosa oral. Fuente directa.

### **5.3 Tratamiento.**

La cirugía consistió en la remoción parcial del sector anterior del maxilar. Se realizaron extracciones del diente 13 al 23, se hizo la remoción de la lesión con márgenes de seguridad de 7 mm que incluyó mucosa y hueso alveolar adyacentes. Posteriormente se iniciaron 14 ciclos de radioterapia coadyuvante. Durante este periodo la encía masticatoria presentó mucositis grado 1 (Figura 40). Esta fue controlada paliativamente con solución filadelfia realizando enjuagues tres veces al día por un minuto durante el periodo de los síntomas.

En la siguiente fotografía oclusal se observa una remisión de la mácula inicial en la mucosa palatina con leves zonas de eritema asociada a mucositis 15 meses después de la remoción quirúrgica (Figura 41).

Las características clínicas de cicatrización de los tejidos duros y blandos permitieron la realización de una prótesis provisional del sector anterior que abarca diente 13 al 23 en el servicio de prótesis maxilofacial (Figura 42). Con el objetivo de devolver en medida de lo posible las funciones de fonación, estética y masticación a la paciente (Figura 43).



**Figura 40.** Fotografía intraoral de seguimiento a los 15 meses posteriores a la remoción quirúrgica. Se mostraron zonas focalizadas de mucositis a nivel de la mucosa alveolar. Cortesía del servicio de prótesis maxilofacial del INCAN.



**Figura 41.** Fotografía intraoral de seguimiento a los 15 meses de la zona de paladar. Cortesía del servicio de prótesis maxilofacial del INCAN.



**Figura 42.** Vista anterior que muestra la prótesis provisional del sector anterior que abarca diente 13 al 23. Cortesía del servicio de prótesis maxilofacial del INCAN



**Figura 43.** Vista frontal del paciente. Cortesía del servicio de prótesis maxilofacial del INCAN.

Actualmente la paciente está en fase de seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) en espera de recibir los estudios de Tomografía por emisión de positrones y poder continuar con su tratamiento de rehabilitación. Por la edad de la paciente estaría indicado la colocación de implantes o prótesis removible a consideración del paciente.

## **6. Conclusiones.**

Con este trabajo se concluye que es importante que los cirujanos dentistas conozcan las características clínicas en salud y características patológicas de los tejidos orales para que se pueda realizar una inspección meticulosa. La importancia de conocer los diagnósticos diferenciales, los auxiliares de diagnóstico, así como ejecutar una correcta historia clínica para registrar antecedentes personales de importancia y patológicos familiares nos dará información para poder indagar sobre los agentes causales de la enfermedad y así efectuar un diagnóstico ante cualquier lesión en cavidad oral, que aunado a las diferentes materias multidisciplinarias nos darán los elementos para poder referir al paciente a un área especializada para su oportuna y adecuada atención.

En el caso clínico expuesto hubo un predominio al sexo femenino, discrepando así con la mayor incidencia en hombres reportado en la más reciente literatura. Desafortunadamente para la paciente, la evolución de la lesión fue propiciada por dos factores; 1) el desconocimiento de la severidad de la patología por parte de la paciente y 2) el mal diagnóstico por parte de los odontólogos que había visitado con anterioridad retrasó una evolución satisfactoria. Dicho lo anterior es fundamental inducir a los pacientes a realizarse una autoexploración y acudir de manera oportuna a una revisión odontológica y si existiera alguna pigmentación benigna, el odontólogo realizará un seguimiento periódico para evaluar la zona donde hay sospecha de una lesión.

## 7. Referencias bibliográficas.

1. Ponce SB. Histología Básica Fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. Mexico: Médica Panamericana; 2016. P. 144-170.
2. Ross M. and Pawlina W. Histología: Texto y Atlas. 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 115-146; 534-546.
3. Saavedra J, Domínguez A. Tejido Epitelial. En: Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular. 2e. McGraw Hill; 2014. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506&sectionid=98182304>
4. Cui D, Naftel J, Lynch J, Yang G, Daley W, Haines D., et al. Atlas de histología: con correlaciones clínicas y funcionales. 1st Edition. Barcelona: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 27-48; 241-251.
5. Monsalve L. Epitelios. En: Fortoul van der Goes DI, editor. Histología y biología celular 3ª ed. McGraw Hill; 2017. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995&sectionid=150300052>
6. Gartner LP, Hiatt JL. Epitelios y Glándulas. En: Biología celular e histología. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 75-86.
7. Gómez de Ferraris, Campos Muñoz. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular bucodental. 4a ed. Ciudad de Mexico: Medica Panamericana; 2019. p. 93-104
8. Vielmuth F. Anatomy of the Oral Mucosa. En: Schmidt E editor. Diseases of the Oral Mucosa. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 5–19.
9. Gartner LP, Hiatt JL. Tegumento. En: Atlas en color y texto de histología. México: Editorial Médica Panamericana; 2015.p. 255-259.
10. Castell Rodríguez A.E., & Herrera Enríquez M. Piel y anexos. En: Fortoul van der Goes DI. Histología y biología celular, 3e. McGraw Hill: 2017. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995&sectionid=150301510>

11. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. EMC - Dermatología. 2014;48(1):1–11.
12. Feller L, Khammissa RAG, Lemmer J. A review of the aetiopathogenesis and clinical and histopathological features of oral mucosal melanoma. Scientific World Journal [Internet]. 2017;9189812. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/9189812>
13. Schaffer J. Biología del melanocito. En: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryn JC, Marks R, editores. Cáncer de piel. La Villa y Corte de Madrid, España: Elsevier; 2006. p. 29–45.
14. Marín D, del Pozo A. Pigmentación de la piel (I). Melaninas: conceptos generales e implicaciones cosméticas. Offarm. 2005;24(1):116–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pigmentacion-piel-i-melaninas-conceptos-13070745>
15. Ariyan S, Kanthak FF, Kluger H, editors. The Melanoma Handbook. New York, NY: Springer Publishing Company; 2017.
16. Lu SY, Lin CF, Huang SC. Metastatic oral malignant melanoma transformed from pre-existing pigmented lesions in mandibular gingiva: Report of an unusual case. J Dent Sci. 2013;8(3):328–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2012.11.005>
17. Sen S, Sen S, Kumari MG, Khan S, Singh S. Oral malignant melanoma: A case report. Prague Med Rep. 2021;122(3):222–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14712/23362936.2021.20>
18. Aguirre A, Alawi F, Tapia JL. Pigmented Lesions of the Oral Mucosa. In: Glick M. Burket's. Oral Medicine. Shelton: People's Medical Publishing House; 2014.p. 123-146
19. Xavier-Junior JCC, Ocanha-Xavier JP, Asato MA, Bernabé DG. The “AEIOU” system to identify primary oral melanoma. Oral Oncol

- [Internet]. 2022;124(105670):105670. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105670>
20. Venugopalan S, Makadia R, Parsana M. Oral malignant melanoma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12070-021-02735-1>
21. Mukherjee D. Pigmented lesions of the oral cavity – A brief review. J Dent Res Rev. 2020;7(4):228. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jdrr.jdrr\\_38\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/jdrr.jdrr_38_20)
22. Fernández-Blanco G, Guzmán-Fawcett A, Vera I. Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2015;13(2):139-148.
23. Hassona Y, Sawair F, Al-Karadsheh O, Scully C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. Int J Dermatol. 2016;55(9):1005–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13133>
24. Diz Dios P, Scully C, Paes de Almeida O, Bagn JV, Mosqueda Taylor A. Oral Medicine and Pathology at a Glance. Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated; 2016. p.26-33
25. Lambertini M, Patrizi A, Fanti PA, Melotti B, Caliceti U, Magnoni C, et al. Oral melanoma and other pigmentations: When to biopsy? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(2):209–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14574>
26. O'hana D, Barthélémy I, Baudet-Pommel M, Pham-Dang N, Devoize L. Differential diagnosis of an oral mucosal pigmented lesion: a case of essential melanosis. Méd Buccale Chir Buccale. 2017;23(3):156–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1051/mbcb/2017003>
27. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(6): e919-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17679>
28. Sharma D, Yadav J, Garg E, Bajaj H. Peutz-Jeghers syndrome with oral melanosis: Interesting pictures. Med j Dr D Patil Univ.

- 2015;8(3):417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-2870.157119>
29. Pichard DC, Boyce AM, Collins MT, Cowen EW. Oral pigmentation in McCune-Albright syndrome. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):760–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.184>
30. López DA, Granizo LRM, Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial. *Cirugía oral y maxilofacial.* Madrid: Médica Panamericana, Cop; 2012.p. 482-487.
31. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo.* 2014 nov 1;28(6):1005–11 Disponible en: <https://iv.iijournals.org/content/28/6/1005>
32. Cámara-Salazar A, Santos-Zaldívar KP, Bracamonte-Barahona R, Calderón- Sauri IS, Flores-Mendoza KF, Mijangos-Vergara F, et al. Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018. *Dermatol Rev Mex* 2020 May;64(3):248–54.
33. BOBOS M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021 jul;156(3).
34. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>
35. Valerdi-F ML, Resendiz-C J, Labastida-A S, et al. Melanoma primario en mucosa de cavidad bucal. *Oral.* 2017;18(58):1526-1529.
36. Mondon H, Tancredi N. Melanoma oral primario. Revisión de la literatura. *SALUD MILITAR.* 2020;38(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35954/sm2019.38.2.4>
37. Pingarrón Martín L, Martín-Moro JG, Ma C-Y, Yu Z-W, Zhang C-P. Melanoma de mucosa intraoral: ¿enfermedad local o sistémica? *Rev*

- esp cir oral maxilofac. 2014;36(1):15–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.07.001>
38. Akhil S, Rb VK, Mustafa SM, Mathew J. A rare case of primary oral malignant melanoma of mandibular gingiva with an update on clinical staging. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):427–30.
  39. Mellouli N, Sioud S, Garma M, Chokri A, Hamdi H, Selmi J. Oral malignant melanoma: History of malignant degeneration of a pigmented lesion. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25(2):19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1051/mbcb/2019003>
  40. Langan EA, Terheyden P. Melanoma of the Oral Cavity. In: Schmidt E, editor. *Diseases of the Oral Mucosa: tudy guide and review.* Cham, Switzerland: Springer; 2021;371–7.
  41. Rodrigues BT, Cunha JL, Albuquerque DM, Chagas WP, Freire N-D, Agostini M, et al. Primary melanoma of the oral cavity: A multi-institutional retrospective analysis in Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3): e379–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.24240>
  42. Ashok S, Damera S, Ganesh S, Karri R. Oral malignant melanoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(Suppl 1): S82–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_5\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_5_19)
  43. Santana LA da M, Cunha JLS, Ribeiro TS, Sánchez-Romero C, Trento CL, Marqueti AC, et al. Late Diagnosis of Oral Melanoma. *Int. J. Odontostomat.* 2019; 13(2):230-234.
  44. Ardila CM, Arce-Jaramillo JM, Álvarez ME. Primary retromolar malignant melanoma in a Latin American patient. *J Int Med Res.* 2020;48(4): 1-6 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520919245>
  45. Chaudhry A, Saluja P, Manjunath M. Is focal melanotic lesion potentially malignant? A case report. *J Taibah Univ Med Sci.* 2018;13(2):195–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.10.003>

46. Al Salman RH, Fageha ME, Alghamdi KAS. Natural history and surgical management of oral malignant melanoma. *Egypt J Hosp Med.* 2017;69(8):3016–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12816/0042849>
47. Warszawik-Hendzel O, Słowińska M, Olszewska M, Rudnicka L. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep.* 2014;8(3):60–6.
48. Rambhia PH, Stojanov IJ, Arbesman J. Predominance of oral mucosal melanoma in areas of high mechanical stress. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1133–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.064>
49. Delgado Azañero WA, Mosqueda Taylor A. Un método práctico para el diagnóstico clínico de melanomas de la mucosa oral. *Med Oral* 2003; 8:348-52.
50. Cortés Caballero D, Cortés P, Avendaño C, Velásquez H. y Segovia D. Melanoma de la mucosa oral: Historia natural de la enfermedad a propósito de un caso. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(3):531-536, 2015.
51. Chatzistefanou I, Kolokythas A, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Primary mucosal melanoma of the oral cavity: current therapy and future directions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2016 jul;122(1):17–27.
52. Chae Y-S, Lee J-Y, Lee J-W, Park J-Y, Kim SM, Lee J-H. Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(9):1097–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.05.028>
53. Thuairé R, Nicot M, Boileau et al., Oral mucosal melanoma – A systematic review, *Journal of Stomatology oral and Maxillofacial Surgery* (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.02.002>