



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MELANOMA BUCAL.
PRESENTACIÓN DE UN CASO.

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:

ENYA ANDREA SALOMÉ AYALA MONTOYA

TUTOR: Dr. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“Las personas, como las luciérnagas, necesitan la noche para brillar, no existe criatura más fascinante que aquella que es capaz de crear luz en la oscuridad”

Arthur Shopenhauer.

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí, por otorgarme sabiduría y fe en cada paso que doy, por amarme infinitamente y bendecirme cada día.

A mis padres Ramón y Amparo, por brindarme su apoyo. Gracias por desear y anhelar siempre lo mejor para mí vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante este proceso.

A mis hermanos Mónica y Alfredo, por sus consejos y apoyo incondicional, por ser los mejores hermanos, soy muy afortunada de tenerlos.

A todos mis amigos y compañeros de la carrera que creyeron en mí, por su apoyo, por las vivencias, por los buenos y malos momentos durante este proceso, gracias a todos los que siguen aquí.

A mi tutor Javier Portilla Robertson por brindarme de su tiempo, compartirme de su sabiduría, por creer en mí, por su apoyo incondicional y su paciencia para la realización de este trabajo. Estaré eternamente agradecida.

A la alumna R₁ de la especialidad de Patología Bucal Julissa Brillith Hernández Flores, por otorgarme de todo su apoyo y paciencia para este trabajo.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de ella, por ser mi segunda casa y por darme los mejores momentos de mi vida.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	5
2 ANTECEDENTES	6
3 DEFINICIÓN	9
4 LOCALIZACIÓN.....	10
5 PATOGÉNESIS	11
6 TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA.....	12
7 MARCADOR HMB-45.....	13
8 TIPOS	14
8.1 Melanoma de extensión superficial.....	15
8.1.1 Histopatología.....	16
8.2 Léntigo maligno	17
8.2.1 Histopatología.....	18
8.3 Melanoma lentiginoso acral	19
8.3.1 Histopatología.....	19
8.4 Melanoma nodular	20
8.4.1 Histopatología.....	22
9 EPIDEMIOLOGÍA	24
10 PRESENTACIÓN DEL CASO.....	26
10.1 Descripción clínica.....	28
10.3 Descripción macroscópica.....	31
10.4 Descripción histopatológica	32
10.5 Inmunohistoquímica.....	33
11 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	35
12 CONCLUSIONES	39
13 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1 INTRODUCCIÓN

Las neoplasias pigmentadas son poco frecuentes y agresivas, con un comportamiento poco predecible y de mal pronóstico. La neoplasia pigmentada más frecuente en la cavidad bucal es el melanoma. Los melanomas pueden presentarse con diversas manifestaciones clínicas y simular las características de lesiones pigmentadas benignas como el nevo, por lo que las condiciones y lesiones pigmentadas deben diagnosticarse para diferenciar de las malignas, o potencialmente malignas. Menos del 5% de todos los cánceres cutáneos corresponden a melanomas; sin embargo, este último es la mayor causa de muerte por cáncer cutáneo; siendo este uno de los que presenta mayor incidencia en los Estados Unidos de Norte América y en otros países. El melanoma suele ser pardo, rojizo, negro, negro azulado y amelanótico mostrando elevación discreta, con bordes irregulares. El melanoma de la cavidad bucal puede observarse como una zona pigmentada azul oscura o negra con los bordes más irregulares a medida que la lesión se desarrolla. Se ha propuesto la regla “ABCD” (por sus siglas en inglés) para ayudar a los trabajadores de la salud y al público en general a reconocer las lesiones sospechosas, esta regla consta de: asimetría, irregularidad del borde, color, diámetro y desdiferenciación.

El objetivo de este trabajo es presentar un melanoma maligno de la cavidad bucal que no fue diagnosticado a tiempo considerando que es una lesión muy agresiva que debe diagnosticarse y tratarse en su fase más temprana. Los melanomas en su fase inicial pueden confundirse con otras lesiones pigmentadas como el nevo azul, el tatuaje por amalgama, la pigmentación fisiológica y mácula melancólica, ya que el mal pronóstico es debido con frecuencia a que el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la lesión es tardío, dado que el dolor no es característico en su fase temprana, lo que contribuye a que el paciente acuda en estadios más avanzados cuando ya presenta sintomatología.

2 ANTECEDENTES

En Grecia, en el siglo V antes de Cristo, Hipócrates describió una condición que llamo el “tumor negro fatal”, este término fue la primera descripción conocida del melanoma. Sobre etimología griega “*melas*” (oscuro) y “*oma*” (tumor), la palabra “melanoma” se introdujo por primera vez por un patólogo escocés llamado Robert Carswell, en año de 1838. ¹

John Hunter: cirujano y pionero en la investigación experimental en la medicina dedicándose a efectuar estudios sobre anatomía, fisiología y patología tanto en humanos como en animales, extirpó en 1787 el primer melanoma documentado en la bibliografía médica occidental, la lesión se encontraba detrás del ángulo mandibular. ²

La evidencia más temprana en América del melanoma se encontró en los esqueletos y piel de momias precolombinas descubiertas en los de los Andes del Perú, encontrándose también evidencia de metástasis extendidas en hueso y “masas” melanóticas identificadas en la piel de estas momias. Según la prueba de carbono 14 se ha establecido que estos datan de hace unos 2.400 años. ¹

Jean Cruveilhier, alumno de Dupuytren presentó en 1816 el texto de anatomía patológica titulado “*Anatomie Pathologique du Corps Humain*” e incluyó una referencia de la *mélanose*. Más adelante publicó las primeras descripciones de melanomas de mano, pie y vulva con dibujos hechos por él mismo. También fue el primero en reportar metástasis de melanoma en corazón e intestino delgado. ²

En 1858, Oliver Pemberton un cirujano en Birmingham, (GB), informó de una serie de 60 pacientes con melanoma metastático, durante un período de 37 años, describiendo sus características clínicas y los sitios de las metástasis. ¹

El melanoma de la cavidad bucal es descrito por primera vez por Weber en el año de 1856 específicamente en mucosa bucal y en la piel del cuello. ³

Numerosos clínicos y cirujanos han contribuido al conocimiento que actual sobre el melanoma hasta nuestros días, mencionando a los más relevantes:

- René Laënnec: En 1804, introdujo el término *mélanose* y fue el primero en reconocer que las lesiones de melanoma constituían una entidad distinta, no asociada con los depósitos de carbón que comúnmente se encontraban en los pulmones durante las autopsias. ²
- William Norris: En 1820 describió el caso de un hombre que presentaba melanoma, llamándolo enfermedad fungoide, documentando su progresión durante 3 años hasta finalizar con la autopsia. Sugirió que podía tratarse de una enfermedad hereditaria; describiendo información epidemiológica, el manejo clínico y la relación con los nevos. Fue el primero en asociarlo con pacientes de cabello claro y piel blanca. Distingió a los melanomas pigmentados y no pigmentados, observando su tendencia a diseminarse por varios órganos, concluyendo que en etapas avanzadas la cirugía no era un tratamiento efectivo. ²

- Thomas Fawdington: En 1826 publicó su libro “Un caso de melanosis: con observaciones generales sobre la patología de esta interesante enfermedad” en donde describió el caso de un paciente que desarrolló un melanoma ocular luego de un traumatismo en el ojo; concluyendo que no había procedimientos claros para la curación, puesto que los tratamientos entonces eran solo paliativos.²
- Jonathan Hutchinson: Su principal contribución al conocimiento de esta patología fue la publicación de varios casos clínicos entre 1890 y 1900, en donde le dio el termino de mancha melanótica de Hutchinson o lentigo maligno.²
- William Sampson Handley: Influyó en el desarrollo de la cirugía del melanoma. En 1907, basado en la autopsia de un paciente en 1905, describió las vías de diseminación del melanoma por vía linfática, realizando los principios que rigieron el tratamiento quirúrgico; dando recomendaciones como: “amputar” el melanoma que se presente en dedos; melanomas que se encuentran en otros sitios, se debe realizar una incisión circular alrededor de la piel del tumor a una pulgada (2.5 cm), donde debe ser lo suficientemente profunda, hasta el tejido adiposo subcutáneo; mencionado que los ganglios linfáticos deben extirparse en la primera operación.²

3 DEFINICIÓN

Los melanocitos llamados también células claras, se derivan a partir de la cresta neural compartiendo un origen embriológico común con los odontoblastos, poseen un cuerpo celular redondeado y ligeramente pigmentado de donde parten sus prolongaciones citoplasmáticas que se intercalan entre las células basales y los queratinocitos adyacentes, con un aspecto dendrítico, carecen de desmosomas y tonofilamentos. No obstante, contienen numerosos cuerpos de Golgi y retículo endoplásmico rugoso, donde sintetizan la enzima tirosinasa para la formación de melanina. Estas células en condición normal se localizan en el estrato basal, confinados solo a la epidermis. Además de formar un orgánulo específico llamado melanosoma.
6,7

La melanina que es formada a partir del aminoácido tirosina en presencia de la enzima tirosinasa en el interior de los melanosomas, 6,7

El melanoma es una neoplasia maligna que se origina del melanocito, puede surgir de un novo o de una lesión melanótica preexistente que, habitualmente pasa un periodo variable de crecimiento inicial, radial y superficial, antes de extenderse a los tejidos subyacentes y metastatizar. 4,5 Fig. 1

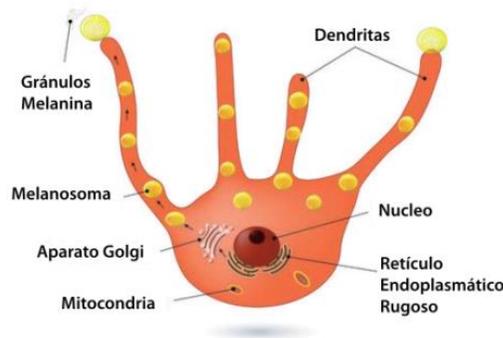


Fig.1 Estructura del melanocito. 14

4 LOCALIZACIÓN

El melanoma cutáneo es la forma predominante, donde el factor de riesgo principal es la exposición solar. ¹

En la cavidad bucal el sitio más frecuente para melanoma es el paladar duro y la encía maxilar con una incidencia del 71.77%, otros sitios incluyen encía mandibular y piso de boca (12.39%), labios (6.19%), mucosa bucal (4.92%), lengua (2.73%), mucosa de paladar blando (1.46%) y las amígdalas (0.55%) (fig. 2).⁸

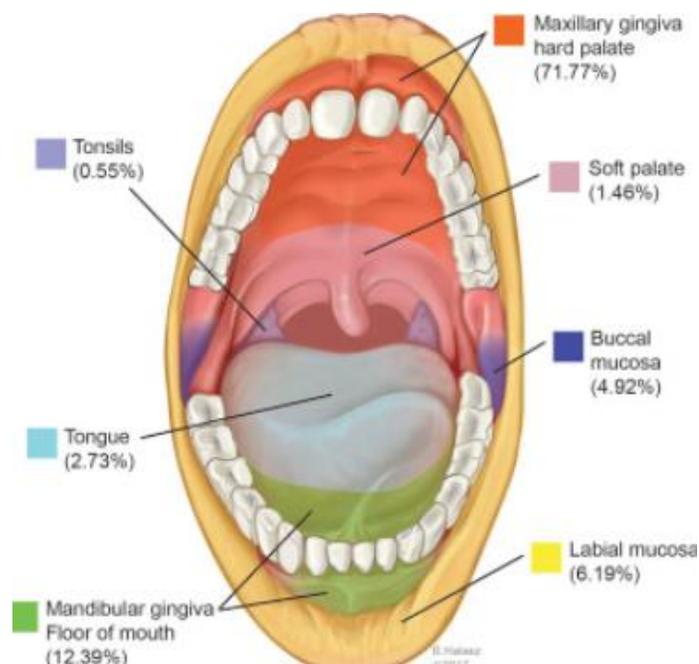


Fig.2 Zonas representativas del Melanoma bucal.⁸

5 PATOGÉNESIS

La actividad del melanocito normal en la piel es proteger al núcleo de la exposición al sol, es un mecanismo innato de defensa contra el daño por radiación ultravioleta al material del genético del núcleo (ADN). Cuando se presentan cambios en el material genético de los melanocitos, empieza un crecimiento descontrolado de melanocitos anómalos. Al principio el crecimiento se limita a la epidermis limitados por la membrana basal. Pudiendo pasar la membrana basal e iniciar el proceso tumoral invasivo. Este proceso depende de muchos factores, que pueden ser genéticos, moleculares, micro ambientales, ambientales, pudiendo variar según el tipo de melanoma.

El riesgo individual para este desarrollo está determinado por la presencia de mutaciones o polimorfismos en los genes asociados a melanoma. Los principales genes reconocidos en el melanoma son el CDKN2A y el CDK4 que se encuentran involucrados en el control del ciclo celular, existiendo un porcentaje del 50% para el gen CDKN2A. También los polimorfismos en el receptor MC1R, que desempeña un papel importante en la pigmentación de la piel y el pelo. Varios locus cromosómicos determinan la propensión al melanoma, siendo el más importante el p16/CDKN2A, un gen localizado en el cromosoma 9p21, este gen es miembro de una clase de moléculas que juegan un papel central en la regulación del ciclo celular.

El riesgo de desarrollar un melanoma cutáneo en un paciente portador de CDKN2A es del 30 al 90% y varía según la localización geográfica. Existen pruebas para determinar las mutaciones del locus p16/CDKN2A, pero en la actualidad su utilidad clínica aún no es clara. ^{9,10,20}

6 TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Se basa en la utilización de un anticuerpo previamente marcado con un enlace químico que contiene una enzima que puede transformar un sustrato invisible en visible y permite la identificación de proteínas específicas respetando su sustrato morfológico; produce una tinción permanente, estable, que puede contrastarse con un microscopio de campo claro. Es un auxiliar valioso en el estudio histopatológico y fundamental en el diagnóstico de neoplasias, identificación de la diferenciación celular y como marcador pronóstico de neoplasias.

Nos ayuda a identificar productos de oncogenes y de genes supresores de tumores con anticuerpos monoclonales, especialmente p53 y p21.

Como marcadores de diferenciación predictivos y de pronóstico, como AE1 para carcinomas, vimentina para sarcoma, CD45 para leucocitos en linfomas y HMB-45 para melanocitos en los casos de melanoma.

Su principio básico es la unión de un anticuerpo específico o un antígeno específico para dar un complejo antígeno-anticuerpo exclusivo.

Para la reacción antígeno-anticuerpo, se puede utilizar un método como es la reacción sustrato que convierte un cromógeno sin color en un compuesto teñido.¹¹

7 MARCADOR HMB-45

Es un anticuerpo monoclonal, que se produce por una sola línea de células por un clon de linfocitos B, detecta antígenos en un tejido y es útil para la unión del antígeno, contiene un peso molecular de 70 kDa que va dirigido contra la glucoproteína 100 (gp 100) componente del premelanosoma.

Es positivo en melanocitos activos, inmaduros e intraepidérmicos y negativo en melanocitos maduros. Es un marcador sensible de proliferaciones melanocíticas como en el nevo de Spitz, azul y displásicos. El HMB-45 se correlaciona con la producción de melanosomas y con la proliferación melanocíticas. ¹¹

MARCAJE	APLICACIÓN CLINICA	CONTROL POSITIVO
Intracitoplasmático.	Es uno de los marcadores más útiles en la confirmación del diagnóstico de melanoma en caso de tumores de histogénesis dudosa y en melanomas amelanóticos o melanomas metastásicos a cavidad bucal.	Epidermis y epitelio de los anexos.

8 TIPOS

El melanoma de piel y mucosas presenta características clínicas similares; pueden ser de color marrón oscuro, negro azulado o negro, y melanoma no pigmentado (melanoma amelanótico).

La mayoría de los melanomas, tienden a crecer en dos fases:

a. a. I) FASE DE CRECIMIENTO RADIAL:

En esta fase, las células neoplásicas se extienden lateralmente en todas direcciones, pero permanecen confinadas al epitelio superficial, se caracteriza por la presencia en la capa epitelial de grandes melanocitos atípicos que muestran un citoplasma abundante pálido y están organizadas en pequeños cúmulos redondos en la interfase entre el epitelio y el tejido conjuntivo.

a. a. II) FASE DE CRECIMIENTO VERTICAL:

Las células neoplásicas invaden y se propagan en el tejido conjuntivo. Esto tiene lugar debido a las células neoplásicas, la disminución de respuesta de célula huésped o una combinación de ambas. Es posible que se presente metástasis una vez que el melanoma invade el tejido conjuntivo.

Cabe señalar que no todos los melanomas tienen ambas fases de crecimiento.⁵

Clínicamente se reconocen cuatro tipos:

8.1 MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL

El melanoma de extensión superficial es el tipo de melanoma más común en la piel y mucosas, representando aproximadamente el 80% de todas las lesiones. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes en la 5ta década de la vida; con una fase de crecimiento radial y consiste en una mácula o placa color pardo marrón o negro jaspeado que presenta un contorno irregular. Con frecuencia, hay una o más lesiones satélites cercanas. La fase de crecimiento radial puede durar desde meses a varios años. Durante esta fase la lesión aumenta de tamaño es más pigmentada y finalmente, nodular y ulcerada.

⁵ Fig. 5



Fig.5 Melanoma de extensión superficial: hay un gran nódulo de melanoma invasivo con un componente macular circundante.
N.P. Smith MD, Instituto de Dermatología, Londres, Reino Unido.¹²

8.1.1 HISTOPATOLOGÍA

Suele ser evidente la microinvasión focal. Se emplea el término “pagetoide” para designar las células claras dispuestas en el singular patrón de crecimiento intraepitelial del melanoma de extensión superficial. El estadio nodular y ulcerado se caracteriza por una invasión franca al tejido conjuntivo por las células tumorales, las cuales suelen organizarse presentando un patrón alveolar. Las células individuales muestran un citoplasma pálido que contiene cantidades variables de melanina en finos gránulos, que da un aspecto “polvoriento” al citoplasma. Las figuras mitóticas pueden ser pocas o no evidentes. Las células tumorales pueden mostrar de una intensa hiperplasia pseudoepiteliomatosa del epitelio subyacente.⁵ Fig.6

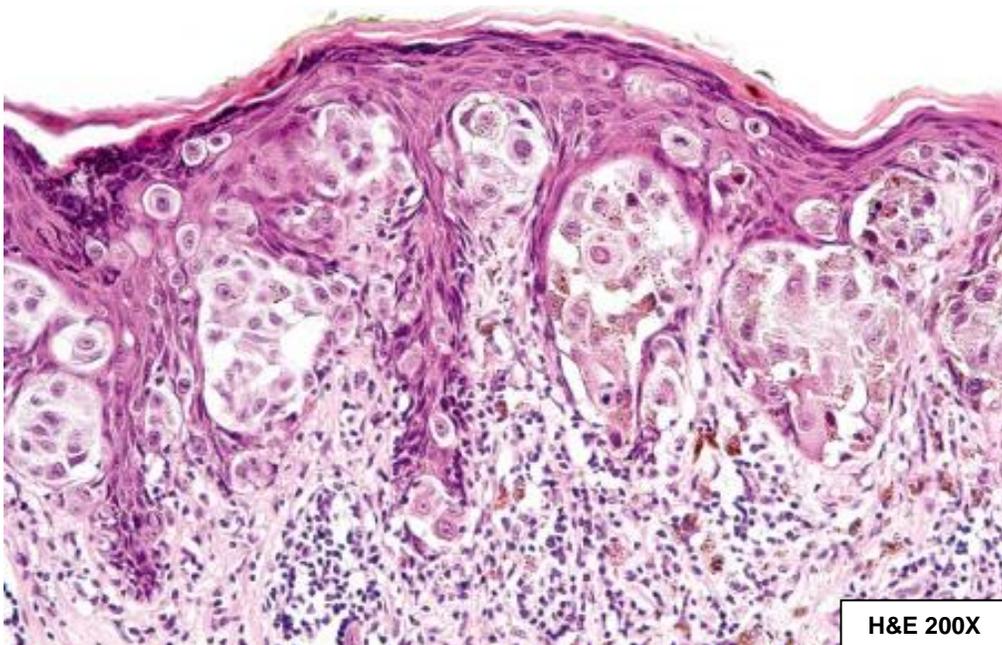


Fig.6 Los melanocitos tienen abundante citoplasma eosinofílico y núcleos vesiculares pleomórficos. Los nucléolos son conspicuos.¹²

8.2 LÉNTIGO MALIGNO

El lentigo maligno se presenta en áreas de la piel expuestas al sol, principalmente en las mejillas y sienes de varones y mujeres ancianos de raza blanca. Es una forma de melanoma poco común y representa el 5% de las lesiones de melanoma. Suele aparecer sobre una lesión pigmentada preexistente conocida como peca melanótica de Hutchinson y evoluciona lentamente a lo largo de un periodo de 15 o más años. El lentigo maligno se presenta como una lesión macular relativamente grande, irregular y asimétrica. Su color varía ampliamente desde un ligero tono pardo a negro, siendo este último por lo general indicativo de malignidad. Algunas lesiones muestran un área central de cicatrización pálida, signo de que ha tenido lugar alguna regresión.⁵ Fig. 7



Fig.7 Melanoma lentigo maligno.
N.P. Smith MD, Instituto de Dermatología, Londres, Reino Unido.¹²

8.2.1 HISTOPATOLOGÍA

El epitelio es atrófico; la capa basal presenta un número mayor de melanocitos citológicamente atípicos con cantidades variables de gránulos de melanina. Aunque en la mayoría de los casos los melanocitos atípicos están dispersos individualmente por toda la capa basal, pueden presentarse también en pequeños nidos de células (tecas). Puede haber extensión intraepitelial de células tumorales. Cuando la lesión avanza, la intensidad de la pigmentación aumenta y empiezan a observarse melanocitos atípicos individuales en el tejido conjuntivo superficial. Este patrón invasivo o de crecimiento vertical temprano, suele ir acompañado de una respuesta de fibroblástica y linfocítica del huésped. Durante el estadio invasivo avanzado los melanocitos neoplásicos suelen ser fusiformes y pueden presentar desmoplasia o neurotropismo.⁵ Fig.8

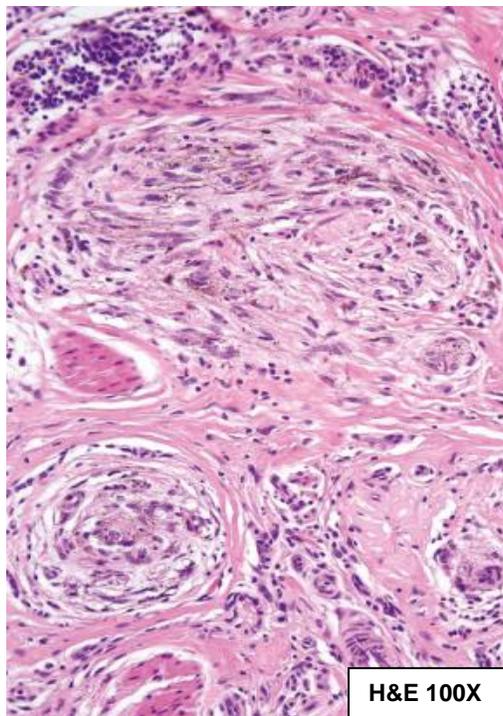


Fig.8 Melanoma lentigo maligno.¹²

8.3 MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL

Es una lesión macular de color marrón, con forma irregular, de la piel de las palmas de las manos y las plantas de los pies, que experimenta evolución hacia un melanoma nodular. Se presentan en todas las razas y no parecen tener relación con la exposición a la luz solar. Representan el 8% del total de los melanomas. Este tipo de melanoma empieza en forma de una mácula marrón con los bordes irregulares. Cuando el tumor aumenta de tamaño se convierte en ulcerado, papuloso o nodular, lo cual es indicativo de su transición de un crecimiento en extensión superficial o radial a una fase de crecimiento vertical.⁵

8.3.1 HISTOPATOLOGÍA

La fase macular de las lesiones cutáneas presentan una proliferación basal de melanocitos atípicos individuales que muestran un aspecto vacuolado en la región basal del epitelio. Pueden verse o no figuras mitóticas durante la fase de crecimiento radial. Cuando el tumor adopta un aspecto papuloso y nodular penetran en el tejido conjuntivo masas confluentes de melanocitos neoplásicos, que suelen ser fusiformes. Muchas de estas lesiones muestran un intenso infiltrado linfocitario que pueden mostrar un patrón liquenoide en la unión epitelio mesénquima. En estos casos, la presencia de melanocitos neoplásicos puede estar oculta por el infiltrado linfocitario. Se requiere entonces de una exploración microscópica detallada apoyada con inmunohistoquímica.⁵ Fig.9

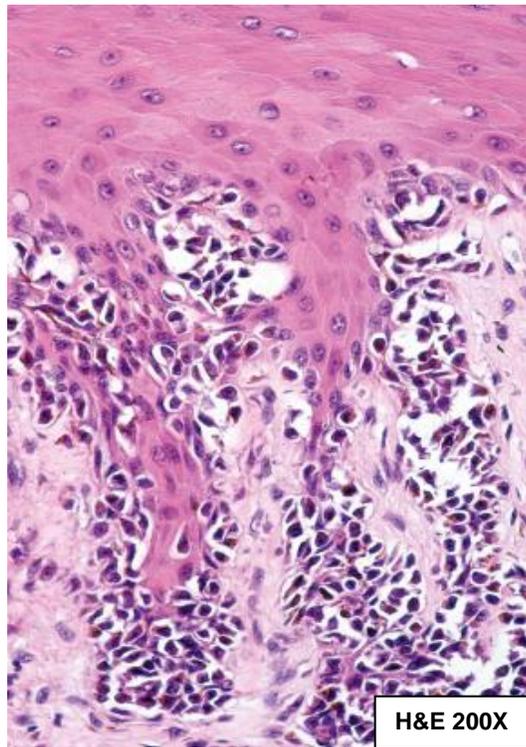


Fig.9 Melanoma lentiginoso acral.¹²

8.4 MELANOMA NODULAR

Este melanoma surge como una masa elevada con una fase limitada de crecimiento macular en forma radial; invade y metastatiza con rapidez, es el segundo tipo, más frecuente de melanoma y representa el 15% de lesiones. Se presenta principalmente en la piel, pero también en las mucosas bucales. Difiere significativamente de otros tipos por tener una fase de crecimiento radial corta o ausente y presentar una fase de crecimiento vertical destacada casi desde sus comienzos. A veces sin evidencia clínica, y microscópicamente sin pigmentación de origen melánico.

La lesión está constituida por combinaciones de nódulos rosados, rojos, marrones y negros, muchos de los cuales están ulcerados. La presencia de metástasis se observa pronto en el transcurso de la enfermedad.⁵ Fig.10



Fig.10 Melanoma nodular a) nódulo con forma de cúpula muy pigmentado.
b) Los tumores amelanóticos, como se muestra aquí, son a menudo una fuente de dificultad diagnóstica clínica e histológica. N.P. Smith MD, Instituto de Dermatología, Londres, Reino Unido.¹²

8.4.1 HISTOPATOLOGÍA

El tejido conjuntivo suele estar densamente invadido por células tumorales. Las células muestran diversidad de tipos morfológicos, siendo los más comunes elementos epitelioides con citoplasma ligeramente rosado o claro; otros son fusiformes y análogos a linfocitos. Diversas áreas del tumor pueden presentar diferentes combinaciones de tipos celulares. Son frecuentes figuras mitóticas normales y anormales y células pleomórficas. El depósito de melanina suele ser escaso, con áreas exentas de pigmento. Otras áreas pueden mostrar depósitos abundantes de gránulos de melanina que, ocultan los rasgos de las células individuales. El epitelio superficial en los márgenes del tumor suele estar libre de células malignas, indicando la ausencia de una fase de crecimiento radial.⁵ Fig.11

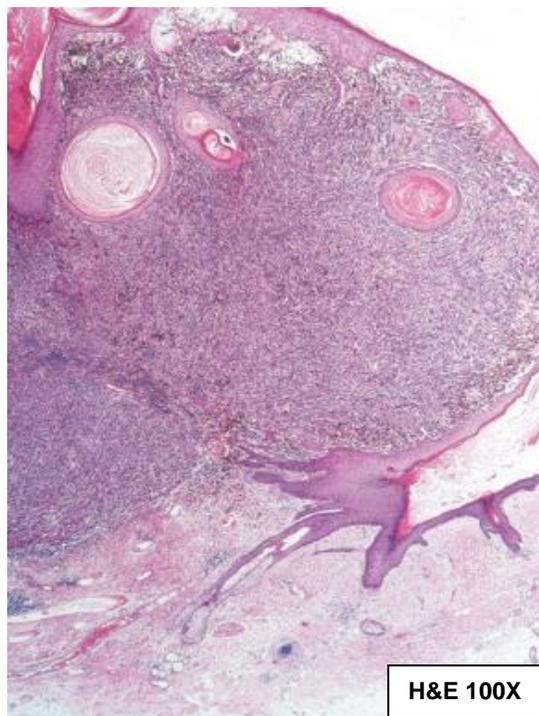


Fig.11 Esta variante suele estar bien circunscrita.¹²

El melanoma bucal puede presentarse en tejidos no expuestos al sol, siendo su etiología distinta a la del melanoma cutáneo. Aunque la etiología del melanoma se desconoce, es posible que el consumo del tabaco, la irritación crónica, los antecedentes familiares, uso de drogas, bronceadores, inmunosupresión en pacientes trasplantados y los defectos citogenéticos pueden desempeñar algún papel en su desarrollo.^{9,4} Fig. 12



Fig 12 Melanoma bucal. a) Lesión por palatino. Departamento de Medicina Oral y Radiología, Instituto de Ciencias Odontológicas Sibar, Takkellapadu, Guntur, Andhra Pradesh, India.
b) Lesión que afecta a la mucosa gingival inferior y de los labios. Departamento de Anatomía Patológica, AC Cáncer Center. São Paulo, Brasil.¹⁷

9 EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma bucal es una neoplasia que representa entre uno y el ocho por ciento de todos los melanomas.

La etnicidad es un factor importante en el desarrollo. Por ejemplo, se identifican más melanomas en Japón y Uganda, y los nativos americanos y latinos tienen la mayor prevalencia en Estados Unidos. Se estima que sólo 4 por cada 10 millones de personas presentan melanoma bucal.

Los melanomas bucales son precedidos por la aparición de una zona de melanososis en el 30% al 50% de los casos, estudios retrospectivos reportan una tasa elevada de melanomas en la vía nasosinusal, con recurrencias locales del 82% y metástasis a distancia del 92%, el 47% de las lesiones eran pigmentadas y el 93% mostraba ulceración.

Un análisis de varios registros mundiales sobre el cáncer ha demostrado tasas de incidencia similares al melanoma bucal que representa tan solo el 0,26% de todos los cánceres de la cavidad bucal. ⁽¹⁾ Es más frecuente en pacientes de edad avanzada, 0.6% se presentan antes de los 20 años, 82% son pacientes mayores de 40 años y 37% mayores de 60 años, es ligeramente más frecuente en el varón. ^{4,9,13}

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el cáncer (GLOBOCAN), reporto 1,562 casos nuevos en Centroamérica sobre el melanoma de piel, México tiene un número estimado de 1,372 (87.8%) casos en el año 2018 en el sexo masculino, abarcando todas edades (fig.13).¹⁵

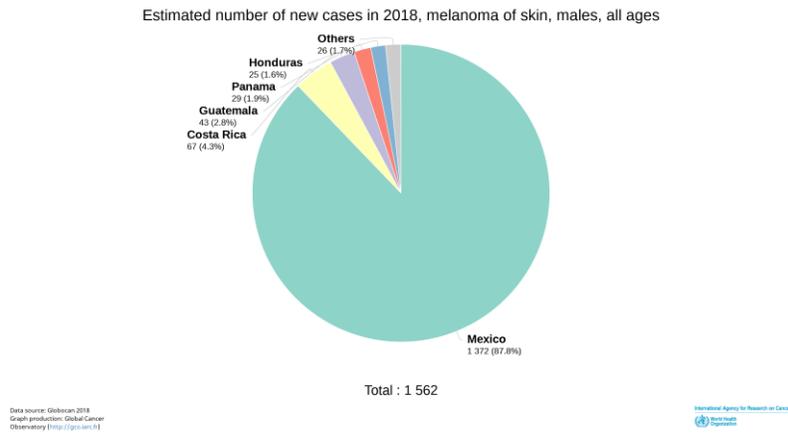


Fig. 13 Esquema representativo sobre el melanoma de piel en México en el sexo masculino. Fuente: Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer (GLOBOCAN).

En el caso del sexo femenino de 1,928 casos nuevos en Centroamérica de melanoma en piel, México tiene un número estimado de 1,707 (88.5%) casos en el año 2018, abarcando todas las edades (fig. 14).¹⁵

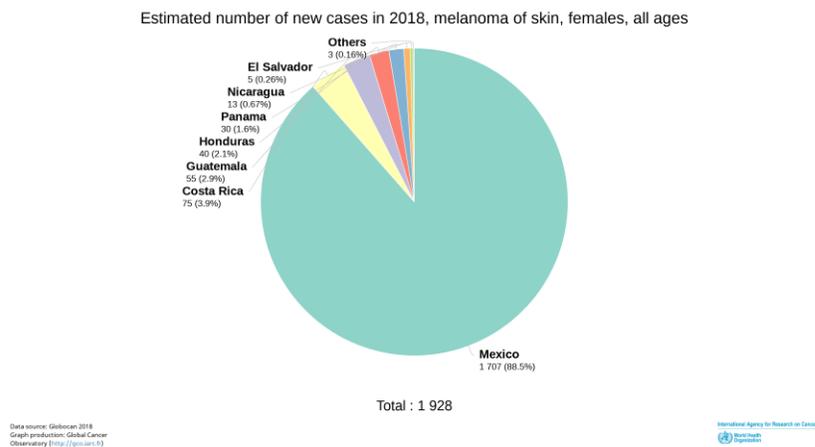


Fig. 14 Esquema representativo sobre el melanoma de piel en México en el sexo femenino. Fuente: Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer (GLOBOCAN).

10 PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 60 años que fue referido por consulta de su cirujano dentista a CEDIVIPA y posteriormente a la Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM para la toma de biopsia. Por presentar una pigmentación en la zona vestibular y palatina del lado derecho en la zona premolares y molares.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE	M.A.C. R
GÉNERO	FEMENINO
EDAD	60 AÑOS
ESTADO CIVIL	CASADA
RESIDENCIA	CDMX
OCUPACIÓN	AMA DE CASA
ESCOLARIDAD	PRIMARIA

HISTORIA CLÍNICA

Motivo de la consulta:

“Vine porque mi dentista dice que me encontró una mancha negra y tengo que revisarme”

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS.	SD
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.	<ul style="list-style-type: none">• Padre: Hipertensión arterial (Finado)• Madre: Diabetes Mellitus tipo II (Finado)
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS.	<ul style="list-style-type: none">• Quirúrgicos: se le realizó una cesárea• Inmunizaciones completas
EXÁMENES, TERAPÉUTICA Y DIAGNÓSTICO PREVIOS:	SD

10.1 DESCRIPCIÓN CLÍNICA

A la exploración intraoral se observa un aumento de volumen localizado en zona de premolares y molares del lado derecho de color negro homogéneo, blando a la palpación (fig.15).



Fig.15 Hallazgos clínicos intraorales a) Se observa la lesión con extensión hacia palatino b) Se observa la lesión por zona vestibular. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.

10.2 DESCRIPCIÓN RADIOGRÁFICA.

En la radiografía oclusal y dentoalveolar se observó pérdida ósea (fig. 16).



Fig. 16 Hallazgos Radiográficos. a) Se observa una pérdida ósea vertical. b) Se observa una pérdida ósea en zona de los molares. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

Melanoma bucal vs Melanoacantoma

Se procedió a la toma de una biopsia incisional, que se envía al Servicio de Diagnóstico del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial (FO, UNAM) (fig. 17).

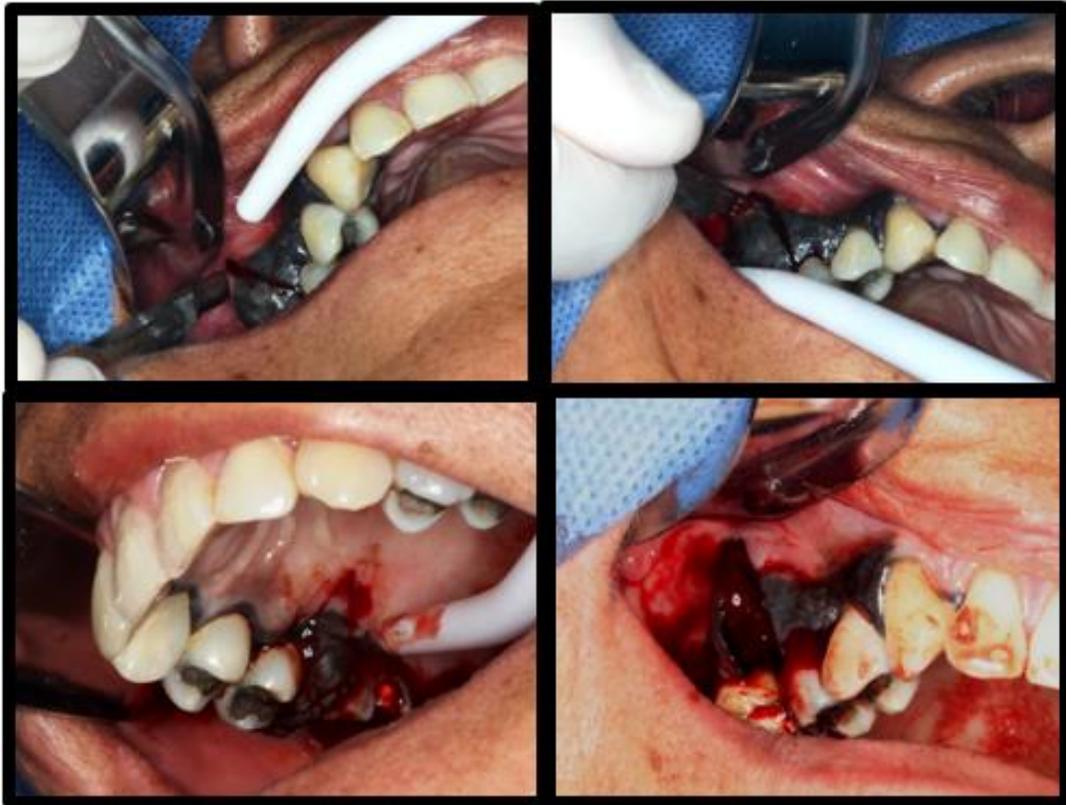


Fig. 17 Biopsia incisional. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.

10.3 DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Biopsia incisional de tejido blando de forma ahusada. La superficie es lobulada hacia la zona referida como mucosa y superficie aterciopelada hacia la base. El color es predominantemente negro intenso, excepto una zona correspondiente al borde vestibular y palatino para lo cual se entintan y se orientan de la siguiente manera:

Blanco: Vestibular

Azul: Palatino

(figs. 18 y 19).

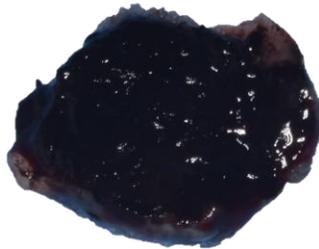


Fig. 18 2.5 x 2.0 x 1.0 cm. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.



Fig. 19 Zona correspondiente al borde vestibular y palatino. 2.3 x 1.8 x 0.8 cm. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.

10.4 DESCRIPCIÓN HISTOPATOLÓGICA

En los cortes histopatológicos se observa una proliferación de melanocitos atípicos en su mayoría pigmentados, dispuestos en un patrón de nidos, cordones y áreas sólidas dispersos en el epitelio infiltrando el tejido conjuntivo. Las células neoplásicas son epiteloides, algunas fusiformes con marcada anisocitosis y anisonucleosis, con núcleos grandes y nucléolos prominentes con abundante citoplasma granular. Se observa infiltración a tejido óseo (fig. 20).

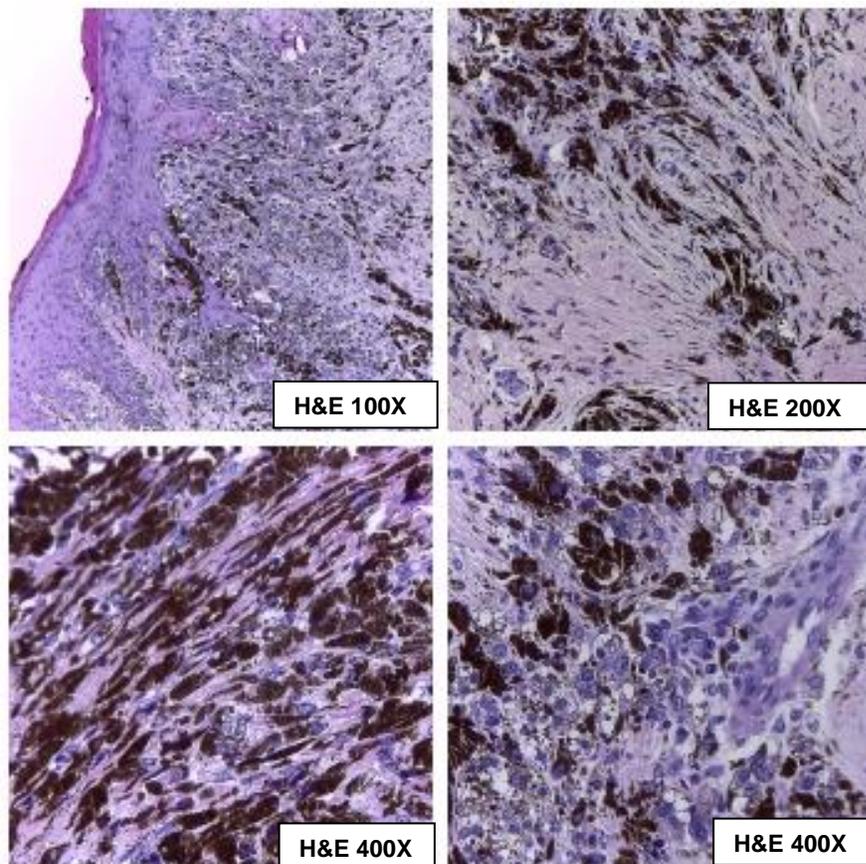


Fig.20 Fotomicrografías histopatológicas del melanoma bucal. Teñidas con H&E a 100, 200 y 400X donde se observan las células neoplásicas con núcleos grandes y nucléolos prominentes, con citoplasma granular. Fuente: Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FO. UNAM.

10.5 INMUNOHISTOQUÍMICA

Se obtuvo una laminilla con corte a 4 μm . Se realizó el desparafinado y rehidratado convencional por inmersiones en xilol y alcohol. Se realizó la recuperación de los antígenos con buffer de citratos 0.01 M por medio de microondas con un tiempo de 4 minutos y una potencia de 700W a ebullición. Se procede a enfriamiento a temperatura ambiente. Se realizaron 3 lavados con TBS a 1X con una duración de 3 minutos por lavado, se inhibió la actividad de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrogeno al 3% incubando 20 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente, transcurrido ese tiempo se realizaron 3 lavados de TBS. Se delimitó con lápiz hidrofóbico, posteriormente se realizó el bloqueo del marcaje inespecífico con PBS-albumina durante 20 minutos en cámara húmeda, se lavó con TBS y permeabilizo con Tritón x100 al 2% por 20 minutos. Se lavó con TBS a 1X tres ocasiones. Se incubó en cámara húmeda a 4°C con el anticuerpo (HMB-45, Santa Cruz Biotechnology. CA®) a dilución 1:800 durante toda la noche. Se realizó 3 lavados con TBS a 1x con una duración de 3 minutos para incubar nuevamente por 20 minutos con SuperEnhancer (Super Sensitive Polymer-HRP Kits, Biogenex®) a temperatura ambiente, lavando con TBS. Se coloca Polymer HRP durante 30 minutos a temperatura ambiente en cámara humeda. Se prepara el cromógeno que le da la pigmentación de color marrón a la muestra con Stable DAB Buffer a 900 μl y diaminobenadina (BioGenex®) a 100 μl y se colocó durante 10 minutos en cámara húmeda, se retira realizando 2 lavados, uno con agua corriente con duración de 3 minutos y el segundo con agua ionizada durante 5 minutos. Se realizó contratinción de Hematoxilina de Mayers durante 2 minutos y se retira con agua corriente hasta quitar el excedente. Posteriormente se deshidrató y aclaró en inmersiones en alcohol y xilol de manera convencional, para finalmente montar el cubreobjetos con resina hidrofóbica (Entellan®).

Para la interpretación de la inmunexpresión se obtuvieron fotomicrográficas de 100, 200 y 400 aumentos microscopio LEICA DM 750 y cámara ICC50 HD con el software LAS EZ (Leica, Suiza®).

La interpretación del inmunomarcaje dio positividad citoplasmática al marcador HMB-45 en poblaciones de células neoplásicas, es decir, tanto en las células neoplásicas de morfología epiteloide como en las células de morfología ahusada fueron intensamente positivas (fig.21).

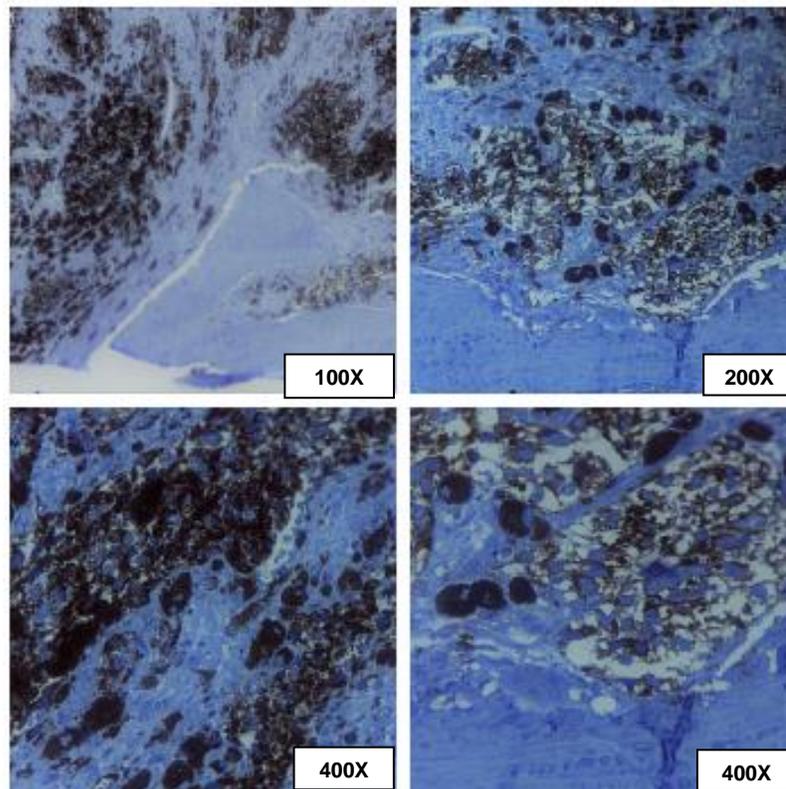


Fig. 21 Fotomicrográficas de Inmunexpresión del marcador HMB-45. Fuente: Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial FO. UNAM.

Fue atendida en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" en donde se le realizó cirugía de resección radical el día 07 de noviembre del año 2018, posteriormente fue diagnosticada con metástasis en ganglios linfáticos por lo que se le realizó una disección del cuello el día 31 de enero del año 2019, la paciente se encuentra en espera de radioterapia.

11 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pronóstico depende de varios factores entre los cuales están:

- I. Tiempo de evolución
- II. Tamaño
- III. Metástasis ganglionares o a otros órganos
- IV. Presencia de ganglio centinela y recidiva (biopsia que determina el estadio del cáncer y calcula el riesgo de células del tumor que hayan adquirido la capacidad de diseminarse a otras partes del cuerpo)

Para el melanoma bucal es extremadamente malo, ya que generalmente al momento en que se diagnostica el tumor, las células malignas generalmente han invadido al tejido conectivo y se encuentran en una etapa avanzada que el melanoma cutáneo promedio.

El pronóstico es pobre por las siguientes razones:

- I. La lesión por lo general es asintomática
- II. La mucosa bucal sufre traumas repetidos
- III. El tratamiento es difícil por lo complicado del tratamiento quirúrgico

El sistema TNM del *Joint Committee on Cancer (AJCC)* publicó el estadiaje, para el establecimiento de criterios pronóstico de la enfermedad. ^{18,19}

En el melanoma intraoral se omite el tamaño tumoral T1 y T2 y los estadios i y ii al tratarse de un tumor de alta agresividad.

(T) = Tumor primario

En el melanoma intraoral se omite el tamaño tumoral T1 y T2 y los estadios i y ii al tratarse de un tumor de alta agresividad.

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos).
- T1: Tumor solitario sin invasión vascular.
- T2: Tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples de no más de 5 cm.
- T3a: Tumores múltiples más de 5 cm.
- T3b: Tumor único o tumores múltiples de cualquier tamaño que involucren una rama importante de la vena porta o hepática.
- T4a: El tumor se localiza en tejidos blandos de plano profundos, cartílago, hueso o piel.
- T4b: Invasión de duramadre, base de cráneo, pares craneales, espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, cartílago, hueso o músculo esquelético. ^{19,21,22}

Estadio I,
Estadio II
Estadio III

Hay cáncer presente. En cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.

La cirugía es el tratamiento de elección para el melanoma bucal con resección radical tumoral con un amplio margen. Las modalidades adyuvantes en el tratamiento son la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia se les atribuye hasta un 10% en la tasa de supervivencia. ¹⁹

Tratamiento local

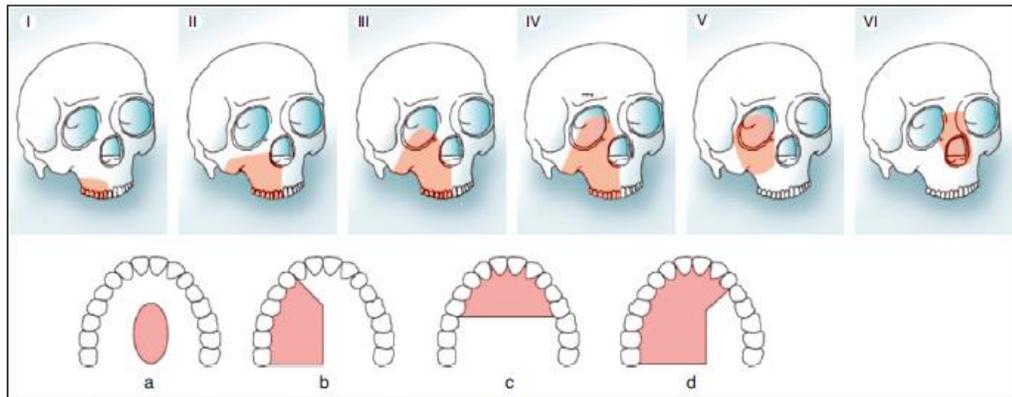
Resección quirúrgica con 2 cm de margen libre. En tumores de paladar duro y encía superior:

- Melanoma T3: realizar maxilectomía subtotal tipo ii, según la clasificación de Brown.
- Melanoma T4: realizar maxilectomía tipo iii.

En tumores de encía mandibular:

- Melanoma T3: mandibulectomía marginal.
- Melanoma T4: mandibulectomía segmentaria. Fig. 21

Inmunoterapia: en todos los pacientes tras el tratamiento quirúrgico, salvo contraindicación.



Classification of vertical and horizontal maxillectomy and midface defect
Vertical classification: I—maxillectomy not causing an oronasal fistula; II—not involving the orbit; III—involving the orbital adnexae with orbital retention; IV—with orbital enucleation or exenteration; V—orbitomaxillary defect; VI—nasomaxillary defect. Horizontal classification: a—palatal defect only, not involving the dental alveolus; b—less than or equal to 1/2 unilateral; c—less than or equal to 1/2 bilateral or transverse anterior; d—greater than 1/2 maxillectomy. Letters refer to the increasing complexity of the dentalveolar and palatal defect, and qualify the vertical dimension.

Fig. 21 Clasificación de Brown y Shaw, de las maxilectomías en sus dimensiones horizontal y vertical. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.¹⁹

Seguimiento:

En melanomas de piel y mucosas el seguimiento se realizará:

- El primer año: cada 2-4 meses.
- El segundo año: cada 4-6 meses.
- A partir del tercer año: cada 6 meses

12 CONCLUSIONES

El melanoma bucal es una neoplasia de alta agresividad, poco frecuente en comparación con otras neoplasias, la falta de conocimiento sobre esta neoplasia y la confusión frecuente con lesiones névicas benignas e incluso con un tatuaje por amalgama, como fue el caso que se presenta en el cual diagnóstico fue tardío. El interrogatorio y el examen clínico, cuidadoso y sistemático, el tiempo de evolución, desde el momento en que el paciente nota la lesión y la toma de una biopsia es crucial en el pronóstico y el tratamiento. Debe siempre tomarse en consideración que con frecuencia los melanomas bucales no son primarios y tratarse de una metástasis de un primario, siendo la lesión bucal es el primer síntoma en el paciente.

Es importante en el diagnóstico la mutación del gen CDKN2A para contribuir a la casuística y nuevos estudios sobre la identificación de factores genéticos que influyen con el riesgo de melanoma. La predicción del CDKN2A en familias con antecedentes de melanomas puede contribuir al diagnóstico oportuno.

Los estudios de inmunohistoquímica son una herramienta importante el diagnóstico de esta neoplasia, especialmente en el melanoma amelanótico, y la confirmación del diagnóstico.

13 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richard Kefford John F. Thompson, Graham Stevens, and Scolyer Richard. Melanoma, A Modern Multidisciplinary Approach. USA: Springer; 2018. p. 1-149.
2. Esteban Alonso Carlos, Esteban Salerni Gabriel. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley. Med Cutan Iber Am (Arg) 2016; 44 (1): 64-67.
3. Ruiz- Godoy y colaboradores. Melanoma de mucosa de cabeza y cuello; Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Patología. México. 1992. p. 157-161.
4. Neville Brad W. Damm D. D, Allen M.C, Bouquot E.J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3^a ed. St. Louis Missouri: Elsevier; 2009. p. 433-439.
5. Sapp Philip J, Eversole R. Lewis, Wysocki P. George. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 2^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2005. p. 200-2005.
6. Geneser Finn, Brüel A, Christensen E. I, Qvortrup K, Tranum- Jensen J. Histología. 4^a ed. Madrid, España: Panamericana, 2015. p. 440- 441.
7. Fortoul van der Goes Teresa, Histología y Biología celular. 3^a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2017. p. 220-221.
8. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. TX, USA. 1999; 36 (2000): 152-169.
9. De Long. Leslie, Burkhart Nancy W. Neoplasia. En: De Long. Leslie. Patología Oral y General en Odontología. 2^a ed. Philadelphia. Wolters Kluwer; 2015. p. 102-104.
10. Enrique Acosta Álvaro, Fierro Eduardo, Velásquez Eugenia Victoria, Rueda Xavier. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol 2009; 17 (2): 87-108.
11. Leyva Huerta Elba Rosa, Jacinto Alemán L.F, Portilla Robertson J., Gaitán Cepeda L.A, Domínguez Sandoval L.A, Cruz Chávez A. Manual de Inmunohistoquímica para Patología Oral, Programa UNAM-DGAPA-PAPIME

PE209016. 1ª ed. México: EPUB, 2018.

12. Calonje Eduardo, Brenn T, Lazar A.J, Billings S.D. McKee's Pathology of the Skin, with clinical correlations. 5ª ed. London: Elsevier, 2018.

13. Valerdi Leticia, Resendiz Jaime, Labastida Sonia, Gallegos Francisco, Kimura. Melanoma primario en mucosa de cavidad bucal. Oral. Méx 2017; 18(58): 1526,1529.

14. EcuRed melanocito, 2017, disponible en:

<https://www.ecured.cu/Melanocito>

15. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2019, disponible en:

<https://gco.iarc.fr/today/home>

16. Atlas de Genética y Citogenética en Oncología y Hematología, 2015, disponible en:

<http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/OralMelanomaID6647.html>

17. Naik NP, Kiran AR, Samata Y, Kumar AV. Tumor más letal de la cavidad oral: un caso raro de melanoma maligno intraoral. J Oral Res Rev, 2014; 6: 49-52.

Disponible en: <http://www.jorr.org/text.asp?2014/6/2/49/152908>

18. Pinzón Tofiño Ma. Eugenia, Ledesma Montes C, Portilla Robertson J, Garcés Ortiz M. Melanoma maligno de la cavidad bucal. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev ADM. Méx 2004; 61 (1): 26-29.

19. Pingarrón Matín Lorena, González Marin Moro J, Yue Ma C, Wei Yu Z, Ping Zhang C. Melanoma de mucosa intraoral: ¿enfermedad local o sistémica? Rev Esp Cir Oral Maxilofac, 2014; 36 (1): 15-20.

20. Marqueste Gaudy C, Monestier S, Grob J.J. Melanoma. EMC Dermatologia 2015; 49(2): 1-20.

21. ResearchGate. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2010, disponible en:

https://www.researchgate.net/figure/The-American-Joint-Committee-on-Cancer-AJCC-International-Union-Against-Cancer-UICC_fig3_319599503

22. Seoane González Beatriz. TNM Escala de Estadiaje del cáncer, disponible en:

<https://meiga.info/escalas/TNM.pdf>