

## MELANOMA MALIGNO EN CAVIDAD BUCAL EN UNA MUJER DE TUCUMÁN (ARGENTINA)

*Recibido para arbitraje: 21/03/2006*

*Aceptado para publicación: 08/08/2006*

- **Ferrari, Marta:** Prof. Titular Cátedra de Semiología y Clínica Estomatológica FOUNT
- **Soria de González, Analía:** Prof. Adjunto Laboratorio de Patología Molecular (LAPAM). Facultad de Bca., Qca. y Farmacia. U.N.T..
- **Wierna, Alicia:** Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra. de Semiología y Clínica Estomatológica FOUNT
- **Arias, Nilda Noemí:** Jefe de Trabajos Prácticos Laboratorio de Patología Molecular (LAPAM). Facultad de Bca., Qca. y Farmacia. U.N.T..
- **Annonnaud, Ana María:** Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra. de Semiología y Clínica Estomatológica FOUNT
- **González Mac Donald, Mauricio:** Odontólogo agregado Cátedra. de Semiología y Clínica Estomatológica FOUNT

Cátedra de Semiología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Tucumán (FOUNT) (Argentina). Dirección postal: Avenida Benjamín Araoz 800. San Miguel de Tucumán. Argentina. Código postal: 4000.

Toda correspondencia dirigirla a: Dra. Analía Soria de González. Santiago del Estero 1316. (4000). San Miguel de Tucumán. E-mail: [gonzalez\\_stojan@uolsinectis.com.ar](mailto:gonzalez_stojan@uolsinectis.com.ar)

RECONOCIMIENTOS: Este trabajo fue realizado con aportes provenientes de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT). Código 26/D234. Al Sr. Miguel A. Martínez por la preparación del trabajo.

### RESUMEN

El melanoma es un cáncer de origen melanocítico extremadamente raro, de pronóstico grave con una pobre sobrevida a los cinco años. El objetivo del presente trabajo es comunicar un caso clínico de melanoma de la cavidad bucal correspondiente a una mujer de 75 años de edad, en la cuál se estudiaron los niveles séricos de las enzimas lisosomales, Fosfatasa Ácida (FA), Hexosaminidasa (Hex), Beta Galactosidasa (-Gal) y el Antígeno Carcinoembrionario (CEA). El tratamiento efectuado fue quirúrgico completándose el mismo con quimio e inmunoterapia, falleciendo la paciente a los doce meses del diagnóstico. El dosaje de las enzimas lisosomales séricas al momento del diagnóstico mostraban un valor superior al valor máximo normal, por lo que investigaciones posteriores podrían validar el dosaje de estas enzimas como método complementario para el diagnóstico de esta patología. La identificación de lesiones precursoras del melanoma maligno y la determinación de marcadores tumorales séricos junto a la aplicación de terapias locales y sistémicas mas efectivas podrían contribuir a mejorar la sobrevida de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVES:** melanoma, cáncer, enzimas lisosomales

### SUMMARY

The melanoma is a melanocytic start cancer extremely strange, of serious forecast with a poor survive at five year. The aim of the present work is communicate a clinical case of mouth cavity melanoma belonging to a 75-year-old woman, in which were studied lysosomal enzymes levels, Acid Fosfatase (FA), Hexosaminidase (Hex), B-Galactosidasa (B-Gal) and the Carcinoembryonic Antigen (CEA). The treatment carried out was surgical and being completed with quimio and immunotherapy, dying twelve months latter the patient. The seric lysosomal enzymes at the moment of diagnostic showed a value over the normal one, for what this study suggested may be used as complementary method of diagnosis to this pathology. The precursor injuries identification of malignant melanoma and seric determination of tumour scoreboards with the application of local and systemic therapies more effective might help to provide better survive to these patients.

**KEY WORDS:** melanoma, cancer, lysosomal enzymes

## INTRODUCCIÓN

Los melanomas malignos de la mucosa son extremadamente raros representando aproximadamente el 1,3% del total de los melanomas (1). La localización en cabeza y cuello representa aproximadamente la mitad de estos casos distribuidos un 56% en el tracto respiratorio superior y un 44% en la cavidad bucal (2) siendo la región más afectada el paladar duro. La edad más frecuente de aparición para algunos autores fue referida alrededor de los 55 años (3). Los melanomas de la mucosa afectan más a mujeres (64%) que a hombres (4). Sin embargo, si consideramos los melanomas mucosos de la cavidad bucal la distribución con respecto al género es 2:1 a favor del sexo masculino (5). El diagnóstico de los melanomas mucosos malignos se basa en la demostración de las células tumorales pigmentadas con melanina intracelular, la actividad tiroquinasa y la presencia de premelanosomas. Los melanomas con células pigmentadas son fáciles de diagnosticar pero aquellos amelanóticos requieren una identificación por inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico final. En este sentido, los marcadores de diferenciación, HMB-45, S100 y Melan-A son de utilidad, habiéndose demostrado que el HMB-45 y el S100 muestran un alto nivel de positividad por lo que son buenos marcadores para el diagnóstico de melanomas de la mucosa primaria de la cavidad bucal (6). Dichos melanomas muestran un comportamiento más agresivo que los melanomas de piel. Los pacientes presentan metástasis en sitios regionales y a distancia o recurrencia local (3). El tratamiento óptimo primario es la cirugía. En la mayoría de los casos, la radioterapia, la inmunoterapia adyuvante ha sido utilizada como modalidad paliativa (3,7). En la práctica clínica la utilidad de los marcadores tumorales séricos no es lo suficientemente clara para la detección de melanomas mucosos de cavidad bucal. La alteración de la actividad de las enzimas lisosomales podría ser útil como marcadores de diagnóstico, seguimiento y pronóstico de estas patologías (8).

El objetivo del presente trabajo es comunicar un caso clínico de melanoma de la cavidad bucal correspondiente a una mujer de 75 años de edad, en la cual se estudiaron los niveles séricos de las enzimas lisosomales, Fosfatasa Ácida (FA), Hexosaminidasa (Hex), Beta Galactosidasa (-Gal) y el Antígeno Carcinoembrionario (CEA).

## CASO CLÍNICO:

Presentamos una mujer de 75 años de edad, con caracteres étnicos típicos del aborigen del norte argentino. Residió desde su nacimiento en la localidad de Ampimpa (Provincia de Tucumán, Argentina), lugar de clima seco caracterizado por la gran intensidad de la radiación solar. En sus antecedentes se destacó que fue portadora de una prótesis durante 20 años, la cual se fracturó, por lo que concurrió al odontólogo para la confección de una nueva. La historia familiar reveló una hermana con carcinoma gástrico, otra con carcinoma de ovario y la madre con carcinoma de cérvix uterino. La paciente no había consumido tabaco ni alcohol y por su actividad estaba expuesta a la luz solar. En el examen intrabucal se observó en el maxilar superior edéntulo, una tumoración que afectaba el lado derecho del borde de 3,5 x 3,3 x 2 cm en sus diámetros mayores y se extendía desde la zona de los incisivos hasta el segundo molar, involucrando paladar hasta la línea media y flanco vestibular hasta fondo de surco (Foto 1). La misma presentaba límites netos, superficie lobulada, ligeramente parda con áreas rojo violáceas, de base sesil, de aspecto hiperplásico. A la palpación era blanda, sangrante e indolora, con ganglios negativos. El informe histopatológico reportó: proliferación de células neoplásicas constituidas por nidos de células fusiformes y epitelioides con moderada atipicidad citológica, regular número de mitosis, amplia infiltración del corión, embolias vasculares neoplásicas y compromiso de los límites de la resección (Foto 2). Se realizó inmunohistoquímica para la determinación de S-100 y HMB-45 habiendo reaccionado en ambos casos positivamente. El diagnóstico fue de Melanoma de la cavidad bucal. En la TAC de maxilar superior (Foto 3) se observó a nivel del maxilar superior a la altura del paladar óseo, una formación de densidad de tejidos blandos que en su crecimiento predominantemente expansivo desplazó y obliteró los tejidos faciales. La formación se acompañaba de remodelación ósea y microcalcificación en su seno. No se observaron ganglios en el rango de las adenomegalias. Había moderada extensión del proceso hacia las partes blandas relacionadas con el maxilar inferior derecho. En esta paciente se estudió el dosaje sérico de las enzimas lisosomales (FA, HEX, Gal) empleando sustratos específicos p-nitrofenilados (PNP) expresándose la actividad en nmoles de PNP liberados / ml de suero / hora. Asimismo, la determinación sérica del CEA se efectuó utilizando el autoanalizador para inmunoensayo automatizado (Abbott, IMx) con tecnología en micropartículas como fase sólida. Los niveles obtenidos fueron FA: 1338; Hex: 1589; B-Gal: 756, para un valor máximo normal de 1050, 950, y 260 nmolPNP/ml suero/ h respectivamente. El dosaje de CEA se encontró dentro de los límites normales. Un mes más tarde se le realizó la intervención quirúrgica con resección del maxilar superior derecho. El tratamiento se completó con quimio e inmunoterapia. La TAC de tórax, pulmón, cerebro y cuello realizada 2 meses posteriores a la cirugía reveló metástasis en todas estas localizaciones. Meses después se realizó la prótesis con el fin de obturar la comunicación buconasal y proporcionar a la paciente una mejor calidad de vida. A 12 meses del diagnóstico la paciente fallece por compromiso general.



Foto 1

Melanoma en reborde y paladar duro; extensión superficial hacia la mitad derecha

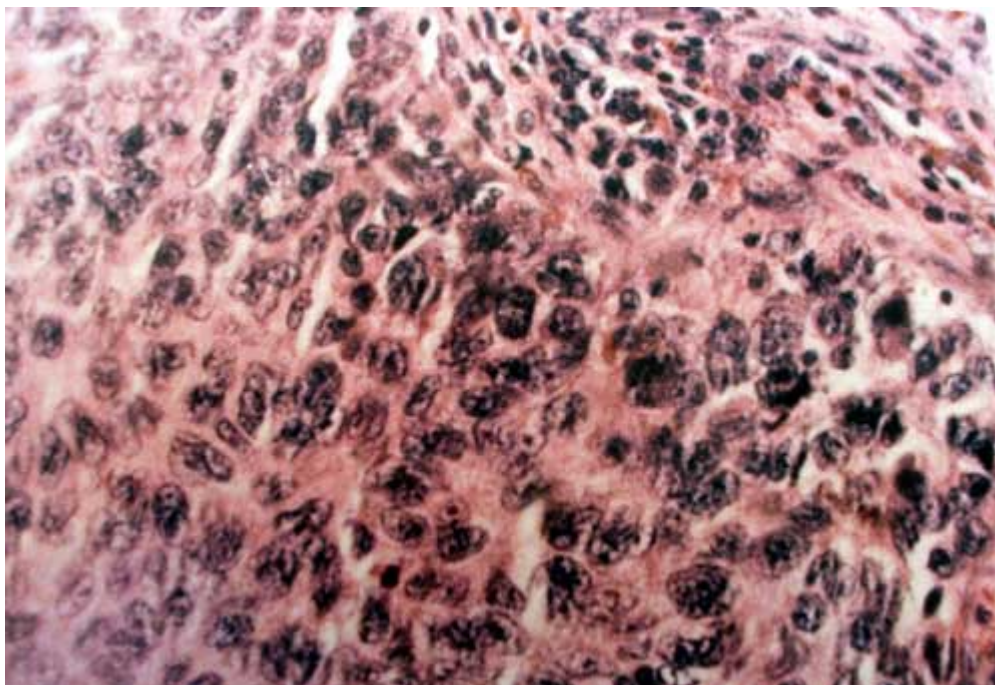


Foto 2

Histopatología: Proliferación de células neoplásicas fusiformes y epitelioides

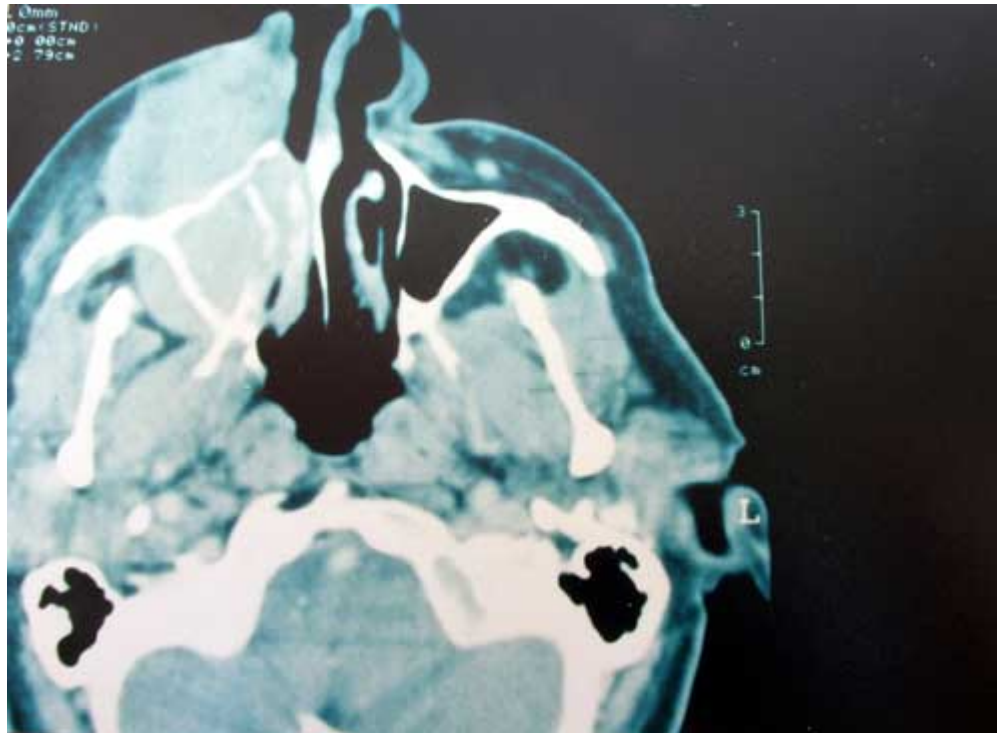


Foto 3

TAC: Desplazamiento y obliteración de los tejidos faciales

#### DISCUSIÓN:

El melanoma maligno de la mucosa de cavidad bucal es un tumor extremadamente raro, por lo que no constituye un diagnóstico diferencial de rutina para el profesional odontólogo. De acuerdo a lo publicado por otros autores la paciente cuyo caso clínico presentamos supera las décadas de mayor incidencia de esta patología (3,9). Sin embargo, otros autores han referido casos clínicos con edades similares a la paciente comunicado en este trabajo (10,11,12). Asimismo, cabe destacar que la presencia de prótesis removible mal diseñadas en la zona de la lesión, como la que presentaba la paciente, ha sido mencionada como posible factor etiológico (13). El diagnóstico surge de las características clínicas y localización de la lesión sospechosa, lo cual constituye una clara indicación de efectuar biopsia y estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico de la misma.

La búsqueda de marcadores tumorales séricos con la suficiente sensibilidad y especificidad para detectar cáncer oral continúa siendo un desafío para la ciencia. El estudio de las alteraciones de las enzimas lisosomales podría contribuir en este aspecto. Los niveles séricos elevados de las enzimas dosadas en este caso clínico nos alentarían a estudiar las mismas como método complementario de diagnóstico, seguimiento y pronóstico si bien el número de casos diagnosticados no es óptimo para validar el método.

El pronóstico del melanoma maligno es grave a pesar del tratamiento, ya que el diagnóstico, en general, es realizado cuando la enfermedad presenta metástasis a distancia (14). La sobrevida de la mujer fue similar a otros casos comunicados a nivel internacional (3,15).

La identificación de lesiones precursoras del melanoma maligno y la determinación de marcadores tumorales séricos junto a la aplicación de terapias locales y sistémicas más efectivas podría contribuir a mejorar la sobrevida de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hicks MJ, Flaitz CM: Oral mucosa melanoma: epidemiology and pathology, Oral Oncol, 2000;

- 36: 152-69.
2. Batsakis JD, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH: The pathology of head and neck tumors - part 13: mucosal melanomas, *Head Neck Surg*, 1982; 4:404-12.
  3. Rapidis AD, Apostolidis C, Vilos G, Valsamis S: Primary malignant melanoma of the oral mucosa, *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 61:1132-9.
  4. Chang AE, Karnell LH, Mench HR: The National Cancer Data Base Report on cutaneous and non cutaneous melanoma, *Cancer*, 1998; 83:1664-78.
  5. Rapini RP, Golitz LE, Greer Jr Ro, Krekorian EA, Poulson T: Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases, *Cancer*, 1985; 55:1543-51.
  6. Yu CH, Chen HH, Liu CM, Jeng YM, Wang JT, Wang YP, Liu BY, Sun A, Chiang CP: HMB-45 may be a more sensitive marker than S-100 or Melan-A for immunohistochemical diagnosis of primary oral and nasal mucosal melanoma, *J Oral Pathol Med*, 2005; 34:540-5.
  7. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP: Head and neck mucosal melanoma, *Am J Clin Oncol*, 2005; 28:626-30.
  8. Balasubramaniam S, Nagarajan B, Govindasamy S: Studies of the activities of lysosomal enzymes in serum and buccal pouch tissue of hamster during 7, 12 - dimethyl benz [a] anthracene - induced carcinogenesis, *Cancer Lett*, 1996; 101:9-14.
  9. Manganaro AM, Hammond HL, Dalton MJ, Williams TP: Oral Melanoma: Case reports and review of the literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*, 1993; 80:670-676.
  10. Chonova EV, Amavi BL, Bakardjiev AG, Drangov MJ: Primary malignant melanoma of oral cavity, *Folia Med*, 2001; 43:169-72.
  11. Bongiorno MR, Arico M: Primary malignant melanoma of the oral cavity: case report, *Int J Dermatol*, 2002; 41:178-81.
  12. Lahoz Zamarro MT, Martínez Subias J, Muniesa Soriano JA, Laguia Perez M: Melanoma en paladar duro, *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2001; 52:422-425.
  13. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología Bucal*. 3ª edición. México: Interamericana. McGraw Hill, 2000.
  14. Patton LL, Brahim JS, Baker A R. Metastatic malignant melanoma of the oral cavity: a retrospective study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994; 78:51-6.
  15. López Ortega K, Soares de Araujo N, Bitu de Souza F, Magalhaes MH: Primary malignant melanoma of the oral cavity: a case report. *Int. J Dermatol.*, 2004; 43:750-2.