

## Casos Clínicos

# Melanoma Nasosinusal en paciente con Síndrome de Rendu Osler Weber: reporte de un caso

*Nasosinusal Melanoma in patient with Rendu Osler Weber Syndrome: case report.*

*Melanoma Nasossinusal em paciente com Síndrome de Rendu Osler Weber: relato de caso*

Dra. Ludy Carolina Beltrán Ordoñez <sup>(1)</sup>; Dr. Patricio Thompson <sup>(2)</sup>; Dr. Raúl Alvarenga <sup>(3)</sup>

### Resumen

Los melanomas mucosos son un subtipo de melanoma que difiere del melanoma cutáneo, son de rara aparición y de mal pronóstico, representan alrededor del 1% del total de melanomas y el 0,5% de los tumores malignos de cabeza y cuello.

En fosa nasal producen sintomatología inespecífica como obstrucción respiratoria, epistaxis o dolor facial. En caso de enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la cirugía. La radioterapia y quimioterapia se pueden emplear como tratamiento adyuvante.

Se ha mencionado en la literatura que la telangiectasia hemorrágica hereditaria podría estar asociada con el desarrollo de diversas neoplasias, entre ellas, el melanoma maligno.

Se presenta el caso de una paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria y melanoma mucoso nasal con sobrevida de 3 años y realizamos una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** melanoma mucoso, telangiectasia hemorrágica hereditaria, nasosinusal.

### Abstract

Mucosal melanomas are a subtype of melanoma that differs from cutaneous melanoma. They are rare and have a poor prognosis, they represent about 1% of total melanomas and 0.5% of malignant tumors of the head and neck.

In the nasal cavity they produce nonspecific symp-

toms such as respiratory obstruction, epistaxis or facial pain. In case of localized disease, the treatment of choice is surgery. Radiation therapy and chemotherapy can be used as adjuvant treatment.

It has been mentioned in the literature that hereditary hemorrhagic telangiectasia could be associated with the development of various malignancies, including malignant melanoma.

The case of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and nasal mucosal melanoma with 3-year survival, is introduced. A review of the literature is performed.

**Keywords:** mucosal melanoma, hereditary hemorrhagic telangiectasia, nasosinusal.

### Resumo

Os melanomas mucosos são um subtipo de melanoma que difere do melanoma cutâneo, são raros e têm um prognóstico ruim, representam cerca de 1% do total de melanomas e 0,5% dos tumores malignos da cabeça e pescoço.

Na narina, produzem sintomas inespecíficos, como obstrução respiratória, epistaxe ou dor facial. No caso de doença localizada, o tratamento de escolha é a cirurgia. Radioterapia e quimioterapia podem ser usadas como tratamento adjuvante.

Foi mencionado na literatura que a telangiectasia hemorrágica hereditária pode estar associada ao desenvolvimento de várias neoplasias, incluindo melanoma maligno.

<sup>(1)</sup> Médica de planta del Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Central, Villa Regina, Río Negro, Argentina.

<sup>(2)</sup> Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General de Agudos Doctor Ignacio Pirovano. Buenos Aires. Argentina.

<sup>(3)</sup> Médico de Planta, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Villa Regina, Río Negro, Argentina.

Mail de contacto: carolinabeltran2011@hotmail.com

Fecha de envío: 25 de enero de 2020 – Fecha de aceptación: 8 de Abril de 2020

Apresentamos o caso de um paciente com telangiectasia hemorrágica hereditária e melanoma mucoso nasal com sobrevida em três anos e revisamos a literatura.

**Palabras clave:** melanoma mucoso, telangiectasia hemorrágica hereditária, nasossinusal.

**Introducción**

Los melanomas mucosos representan el 1% de todos los melanomas, se desarrollan a partir de los melanocitos de las mucosas, donde cumplen funciones inmunológicas antibacterianas y fagocíticas. (1, 2)

Tienen una edad media de presentación de 70 años, sin distribución por sexo, con predilección por raza negra, asiáticos e hispanos. (1, 3)

En la región nasosinusal el 80% de los pacientes presentan enfermedad localizada al momento del diagnóstico, gracias al desarrollo de síntomas tempranos, como epistaxis y obstrucción nasal. (1)

El tercio anterior del septum y la pared lateral nasal se describen como las localizaciones más frecuentes, seguidas por el seno maxilar y el etmoides. En raras ocasiones aparecen en esfenoides, nasofaringe o vestíbulo nasal. (1, 2, 4)

Varios informes señalan que la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) podría estar asociado con el desarrollo de diversas neoplasias, entre ellas el melanoma debido a la presencia de mutaciones en el gen endoglin (ENG), encontradas en ambas patologías. (5-7)

El pronóstico es malo y no parece tener relación con la estadificación del tumor o su localización primaria. (5)

El tratamiento de elección es la cirugía en caso de enfermedad localizada. La radioterapia y quimioterapia se pueden emplear como tratamiento adyuvante, con el fin de controlar localmente la enfermedad. (1, 3, 5)

**Caso clínico**

Una mujer de 45 años, procedente de Villa Regina, provincia de Río Negro, con antecedente de síndrome de Rendu-Osler-Weber, fue derivada a nuestro servicio de O.R.L Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano en diciembre de 2017, por presentar una lesión exofítica en fosa nasal derecha, de 1 año de evolución, con rápido crecimiento, asociado a epistaxis recurrente, deformidad y algia facial ipsilateral. (figura 1)

En la tomografía computada de macizo craneofacial, se observó una imagen de densidad de partes

blandas, que ocupaba fosa nasal derecha y seno maxilar ipsilateral, con remodelación ósea. La resonancia magnética nuclear de macizo craneofacial evidenció, una imagen hipointensa en T1 e isointensa en T2, de aspecto sólido, con moderado realce post contraste en fosa nasal derecha, y ocupación de aspecto mucoso del seno maxilar homolateral. (figura 2 a, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>)



Figura 1: Rinoscopia Anterior: paciente femenina 45 años (lesión exofítica fosa nasal derecha)

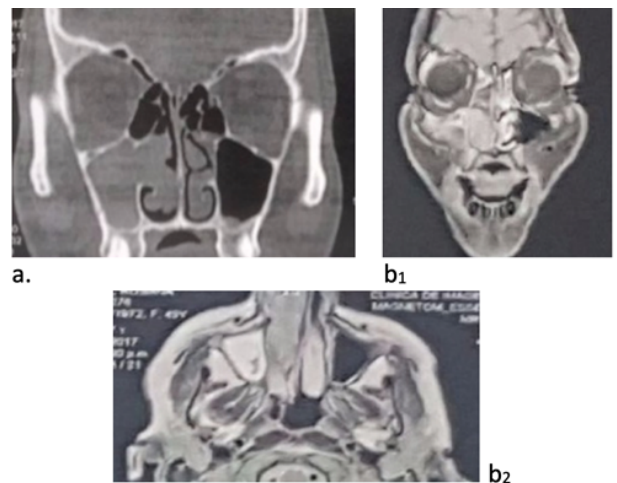


Figura 2: a. Tomografía Computarizada de macizo craneofacial: evidencia imagen de densidad de partes blandas que ocupa la fosa nasal derecha y seno maxilar ipsilateral. b Resonancia magnética nuclear macizo craneofacial: b1. Corte coronal T1 con contraste evidencia imagen de baja señal, con moderado realce, en fosa nasal derecha, con remodelación ósea. b2: corte axial T2 se ve ocupación de aspecto mucoso del seno maxilar derecho.

Se realizó abordaje quirúrgico conservador con cirugía endoscópica nasal, observándose en fosa nasal derecha, lesión rojiza, friable, de consistencia dura, adherida a cornete inferior. Se hizo resección en bloque de la lesión, turbinectomía inferior, uncinectomía y antrostomía media, sin evidencia de lesión en seno maxilar. (figura 3)



Figura 3: Pieza Quirúrgica: tumoración rojiza extirpada por cirugía endoscópica nasal

La paciente presentó una adecuada recuperación y fue externada de la institución al 4to día posoperatorio, en espera del informe anatomopatológico.

El reporte de anatomía patológica informó tumor indiferenciado rendocelular, cuyo perfil inmunofenotípico apoyó una proliferación atípica de estirpe melánica, positivo para S-100 y HMB-45. Era impreciso en los márgenes de resección tumoral.

La paciente realizó en su lugar de residencia tratamiento radiante con 3600cGy (300 cGy/día- 5 días/semana por 4 semanas), y quimioterapia con pembrolizumab.

En septiembre de 2018 presentó una nueva lesión en fosa nasal derecha, para lo cual le realizaron ciclo de quimioterapia con pembrolizumab. Desconocemos localización exacta o estudios complementarios.

En abril de 2019 consultó por crisis convulsiva y se encontró una lesión única encefálica a nivel occipital, para lo cual se indicó tratamiento radiante. La paciente falleció en agosto de 2019.

## Discusión

El melanoma mucoso es una entidad clínica y biológicamente distinta del melanoma cutáneo. Representa el 1% de todos los melanomas, el 55% se localizan en cabeza y cuello, de estos el 80% se localizan en cavidad nasal y el 18% en senos paranasales. (1, 2, 4)

Tienen una edad media de presentación de 70 años, en ambos sexos por igual, aunque algunos autores indican un leve predominio en varones. Hay predilección por la raza negra, asiáticos e hispanos y presentan afectación ganglionar entre un 6 a 21% de los casos. (1, 2)

A nivel de cavidad nasal, los sitios de presentación más frecuentes son, el septum (el 41 % de los

casos), de los cuales la mayoría se localiza en el tercio anterior, cornete medio (29 %), cornete inferior (23 %), pared lateral nasal (7 %) y suelo de la fosa nasal (1%). (2,4)

Los síntomas de presentación dependen del sitio anatómico de inicio. Los pacientes con melanomas de fosas nasales suelen presentar epistaxis e insuficiencia ventilatoria nasal. Síntomas como proptosis, diplopía, dolor y asimetría faciales son más frecuentes en los originados en los senos paranasales y se suelen relacionar con enfermedad en estadios avanzados. (2, 8, 9)

En la literatura se mencionan algunas asociaciones o factores de riesgo relacionados al melanoma mucoso. Dentro de éstos están, el uso de formaldehído, la mutación KIT (receptor tirosín cinasa) encontrada en un 7 a 8 % de melanomas mucosos nasales y la HHT; se encuentra asociada con el desarrollo de diversas neoplasias, entre ellas el melanoma maligno. (1, 5, 8)

La HHT o síndrome de Rundu-Osler-Weber, patología que estaba presente en nuestro caso clínico, es una rara displasia vascular autosómica dominante, caracterizada por telangiectasia y malformaciones arteriovenosas (MAV). (5,10)

En su patogénesis están implicados dos genes, HHT1 y HHT2. La variante HHT1 se origina por mutaciones en el gen endogлина (ENG) localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33- q34.1); esta mutación también se ha encontrado en melanomas malignos, relacionando ambas patologías. Se desconoce la prevalencia y hacen faltan más estudios para confirmarlo. (5-7, 10)

El diagnóstico diferencial se debe hacer con entidades como: poliposis nasal, osteoma, papiloma invertido, neuroblastoma, sarcoma, entre otros. Siempre se debe realizar un examen físico cutáneo y oftalmológico con el fin de excluir la posibilidad de una metástasis en estas localizaciones. (1, 8)

La patología con inmunohistoquímica confirma el diagnóstico, siendo positivo para HMB-45 y proteína S-100. (8, 9)

Para los melanomas de cabeza y cuello se utiliza el sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tabla 1). (1)

Sin embargo, en los melanomas rinosinuales no hay un sistema de estadificación del tipo TNM, por lo que comparar diferentes tratamientos entre sí es muy difícil. Hasta el momento el sistema más utilizado es el sistema de Ballantynes, el cual los divide en tres estadios: estadio I, tumores confinados al sitio de origen; estadio II, tumores con metástasis ganglionares regionales, y estadio III, tumores con metástasis sistémicas. (2, 11)

Tabla 1. clasificación TNM del melanoma mucoso de cabeza y cuello

Tumor primario (T) T3: enfermedad mucosa T4a: enfermedad moderadamente avanzada; tumor que afecta a tejidos blandos profundos, cartilago hueso o piel subyacente T4b: enfermedad muy avanzada; tumor que afecta al cerebro, dura madre, pares craneales bajos (IX, X, XI, XIII), espacio masticador, arteria carótida, espacio paravertebral, arteria carótida, espacio paravertebral o estructuras mediastínicas
Ganglios Regionales (N) NX: ganglios linfáticos no evaluables N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia M0: sin metástasis a distancia M1: metástasis a distancia

Fuente: AJCC cancer staging manual, 7th ed. (2010)

El manejo principal es fundamentalmente quirúrgico, bien por vía abierta o por vía endoscópica y lo ideal es obtener márgenes libres del tumor la resección completa con márgenes negativos es difícil de alcanzar debido al crecimiento lentiginoso, a la enfermedad multifocal y a las dificultades anatómicas. <sup>(1, 4)</sup>

A pesar de realizar cirugías agresivas, las tasas de recurrencia permanecen altas (29-79%), por lo que la tendencia hoy en día es hacia una resección endoscópica más conservadora. <sup>(4, 8)</sup>

La recurrencia local se presenta en el 50% de los pacientes durante los 12 meses siguientes al tratamiento y se asocia a metástasis a distancia, en especial a pulmones y cerebro y, con menor frecuencia, a ganglios linfáticos cervicales. Se debe considerar una tomografía de emisión positrónica y estudios de resonancia magnética en busca de estas metástasis, lo que puede cambiar la actitud terapéutica y plantearse medidas de tipo paliativo. <sup>(1, 2)</sup>

El papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela y de la linfadenectomía electiva no está todavía claro, esta última se recomienda solo en caso de adenopatías clínicamente aparentes. No existen diferencias en la supervivencia de pacientes con y sin afectación ganglionar dada la temprana y alta tasa de diseminación hematogena, a pesar de un manejo agresivo de los ganglios. <sup>(1)</sup>

Aunque típicamente los melanomas mucosos se caracterizan por ser tumores radorresistentes, la radioterapia adyuvante ha mostrado en repetidas ocasiones mejorar el control local y se ha utilizado como tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica, sin embargo, su beneficio no está claro y no mejora la supervivencia. <sup>(1, 8)</sup>

La quimioterapia como único tratamiento ha tenido resultados decepcionantes, siendo la dacarbazina, el único fármaco útil en etapas avanzadas. Se ha utilizado inmunoterapia con BCG, vacuna de células dendríticas e interferón alfa con escaso éxito. Los nuevos tratamientos con inhibidores de pequeñas moléculas de c-KIT, como el imatinib, han

demostrado actividad en pacientes con mutaciones y/o amplificaciones de c-KIT 58. <sup>(1, 3)</sup>

El pronóstico general es malo con supervivencia de 10 a 20% a los 5 años. <sup>(2, 3)</sup>

En el presente caso clínico, la paciente tuvo diagnóstico de melanoma nasal a temprana edad, con HTT como factor de riesgo; presentó una evolución rápida, con recidiva local en el noveno mes posterior al tratamiento, así como metástasis a distancia a los 16 meses, con sobrevida de 3 años. El seguimiento fue escaso debido a su lugar de residencia y dificultad en la comunicación. Cabe resaltar que, aunque en la literatura se describe el mal pronóstico de la patología, el seguimiento estricto de recidivas locales y metástasis es fundamental, por lo que hubiera sido ideal un mayor control.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés*

## Bibliografía

- Ballester Sánchez R, de Unamo Bustos B, Navarro Mira M, Botella Estrada R. Actualización en melanoma mucoso. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015;106(2):96-103.
- Díaz Molina J, Tapia J, Llorente Pendas J, Suárez Nieto C. Melanomas mucosos rinosinusales. Revisión de 17 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(10):489-93.
- Sarra L, Rodríguez J, García-Valea M, Arédez-Ferrer A, Vino A, Guassardo B. Melanoma mucoso de tabique nasal. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2013; 35(4):167-169.
- Terré-Falcón R, Roque-Taberas L, Orte-Aldea C, Gil-Paraiso P, Ayerbe-Torrero V, Bernat-Gili A. Melanoma maligno nasal: ¿por qué tratamiento endoscópico? *O.R.L. ARAGON*. 2015;18 (2):15-17.
- Kluger N, Rivière S, Coupier I, Bessis D, Guillot B. Association of hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) and malignant melanoma in two patients. *Melanoma Research*. 2007;17:201-203.
- Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, Testa NF, Lo Muzio L, Favia G, et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av. Odontostomatol*. 2005; 21-6: 297-310.
- Altomonte M, Montagner R, Fonsatti E, Colizzi F, Cattarossi I, Brasoveanu LI. Expression and structural features of endoglin (CD105), a transforming growth factor beta1 and beta3 binding protein, in human melanoma. *Br J Cancer*. 1996; 74:1586-1591.
- Núñez V, Rojas K, Serdio J. Melanoma maligno mucoso de cavidad nasal. *Rev. Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015; 75: 152-156.
- Milá de la Roca A, Ortiz J, Alfaro G. Reporte de caso: Melanoma Maligno Amelánico Nasosinusal. *CIMEL*. 2008; 13(2): 67-72.
- Shoolin C, Guttmacher A, Buscarini E, Faughnan M, Hyland R, Westermann C, et al. Diagnostic Criteria for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *American Journal of Medical Genetics*. 2000; 91:66-67.
- Moctezuma-Bravo G, Díaz de León-Medina R, Rodríguez-Quilantán F, Salgado-Nevárez M, Moctezuma-Dávila M. Melanoma nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(3):181-186.