

# Melanoma conjuntival en niños

## Conjuntival Melanoma in Children

Mariam Rolón<sup>1</sup>, Carlos Cortes<sup>2</sup>

1. Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

2. Universidad Militar, Bogotá D.C., Colombia

### Resumen

Las lesiones melanocíticas de la conjuntiva abarcan un espectro que comprende desde nevos benignos y atípicos hasta el melanoma maligno. El melanoma conjuntival es un tumor poco común de personas adultas, con algunos casos reportados en niños. Las lesiones conjuntivales pigmentadas en niños son predominantemente nevos, y en raras ocasiones pueden sufrir transformación maligna. Se describirá el caso de una niña de 8 años con melanoma conjuntival, quien presentó antecedente de lesión pigmentada en la conjuntiva bulbar del ojo izquierdo desde los 3 años de edad, y la cual creció de forma progresiva.

**Palabras clave:** Melanoma, niños, nevo.

### Abstract

Melanocytic lesions of the conjunctiva range from benign and atypical nevus to malignant melanoma. Conjunctival melanoma is an uncommon tumor among adults, and few cases have been reported in children. Pigmented conjunctival lesions in children are predominantly nevus, and on rare occasion can become malignant. A case is described of an 8-year old girl with conjunctival melanoma with antecedent of pigmented lesion in the bulbous conjunctiva of the left eye from age 3 which underwent progressive growth.

**Key words:** Melanoma, child, Nevus

### Introducción

Las proliferaciones melanocíticas son los tumores más comunes de la conjuntiva, pues alcanzan cerca del 53% de todas las neoplasias conjuntivales. En una revisión reciente se encontraron únicamente 28 casos reportados (y solo 8 de ellos, con suficientes detalles clínicos) de melanoma conjuntival en niños menores de 15 años (1-3).

Los melanomas de las mucosas (cavidad nasal, cavidad oral, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal y conjuntiva) son bastante raros, y representan cerca del 3% al 4% de todos los melanomas

(4-6); por otra parte, en el total del cáncer ocular el melanoma conjuntival constituye cerca del 2% de los casos (es más común el melanoma intraocular), y tan solo el 1% de todos los melanomas conjuntivales ocurren en niños (7).

El melanoma conjuntival es una lesión maligna pigmentada que alcanza una mortalidad hasta del 30% en 10 años; después de 10 años el 50% de los casos tendrán recurrencia local, y se calcula que el 25% de ellos harán metástasis (8). Si bien su incidencia es rara, entre 0,45-0,8 por millón, actualmente se ha encontrado un aumento en la frecuencia del diagnóstico en Europa y en Estados Unidos.

Correspondencia

Mariam Rolón, Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Bogotá, Colombia.

Tel: 3341997

Correo electrónico: mariam-rolon@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de marzo de 2011. Fecha de aprobación: 08 de diciembre de 2011

El melanoma conjuntival es una lesión pigmentada de difícil diagnóstico histológico, que puede tener una fase *in situ* de muchos años o, incluso, décadas, antes de hacer una fase invasiva; esto, sumado a las dificultades que plantea diferenciar el verdadero melanoma de las melanosis benignas con atipia y de los nevos conjuntivales, hace relevante la descripción de sus características clínicas e histológicas, para un diagnóstico temprano de este tumor llevando a biopsia lesiones pequeñas y delgadas (9,10). La distribución por sexo del melanoma conjuntival varía en una proporción masculino-femenino desde 2:1 hasta 1:2 (10).

La etiología del melanoma conjuntival permanece desconocida, si bien algunos la atribuyen a una prolongada exposición a los rayos ultravioleta (UV); sin embargo, otros estudios no han demostrado una relación entre el melanoma conjuntival y la exposición UV, y muestran la ausencia entre mutaciones del gen N-ras inducida por UV (11).

Se sabe poco sobre la inmunología del melanoma conjuntival. En un estudio se investigó la expresión de moléculas de adhesión celular (Molécula-1 de adhesión celular intercelular- ICAM-1, molécula de adhesión celular vascular- VCAM-1 y molécula de adhesión celular neural-NCAM) en el melanoma conjuntival, y se demostró que la infiltración leucocitaria es mayor, comparada con los melanomas uveales. También se puso en evidencia que la expresión del NCAM en el melanoma conjuntival se asoció a peor pronóstico (11).

Muchas publicaciones previas han reportado la incidencia de lesiones conjuntivales en adultos. Las características fisiológicas y anatómicas de tales lesiones, así como su potencial maligno, difieren en el grupo pediátrico. El 97% de los tumores conjuntivales en niños son benignos, y solo el 3% son malignos.

De los tumores malignos los más habituales son el linfoma y el melanoma conjuntival. La neoplasia conjuntival más común en niños incluye el nevus en un 64% de los casos.

Del melanoma conjuntival pediátrico algunos autores consideran que puede originarse en una melanosis primaria adquirida con atipia (término muy usado en la literatura de la patología oftalmológica, y al que se considera un eufemismo en las actuales clasificaciones de la dermatopatología, por entender este término como un verdadero melanoma *in situ*),

aunque el melanoma conjuntival también pueden surgir de un nevus preexistente, o de novo.

La probabilidad de que un nevus conjuntival se vuelva melanoma es extremadamente baja (<1%) (12,13).

En la literatura se reportan muy pocos casos de melanoma conjuntival en niños menores de 10 años, así como pocos casos con metástasis; justamente lo contrario ocurre entre la población adulta (14,15).

Teniendo en cuenta lo anterior, en el presente reporte se hace una revisión de la literatura y se describe un caso de melanoma conjuntival en una menor de 10 años.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de 8 años de edad, con un nevus melanocítico de la conjuntiva del ojo izquierdo desde los 3 años de edad, asintomática, y que a los 5 años de edad presenta crecimiento progresivo, sin antecedente personal ni familiar de melanoma.

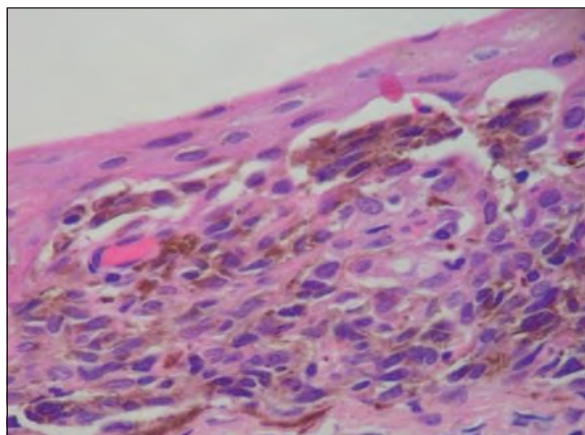
La paciente fue evaluada inicialmente por optometría, y referida a oftalmología, donde se realiza biopsia con diagnóstico histológico inicial de lesión melanocítica atípica con actividad de unión, Melanoma *vs.* Nevus; además, se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro y de órbitas que no mostró compromiso por neoplasia. Con este diagnóstico histológico es remitida al Instituto Nacional de Cancerología (INC), para valoración y revisión del material histológico, donde se diagnostica melanoma conjuntival.

Con tal diagnóstico y ante la presencia clínica de lesión pigmentada residual hacia el punto lagrimal inferior, la paciente es llevada a Cirugía, para ampliación de bordes. En la actualidad la paciente se encuentra asintomática y en seguimiento.

## Hallazgos del estudio patológico

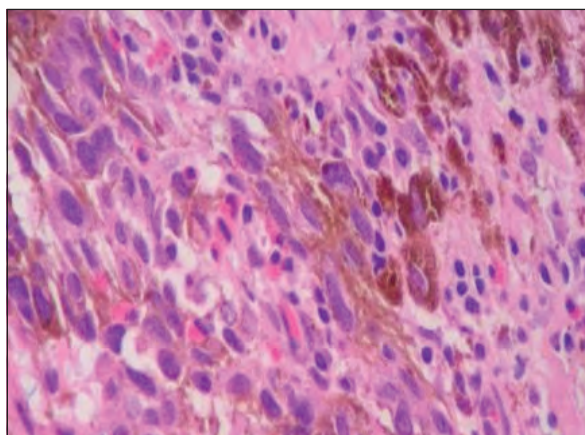
Se recibieron para estudio 2 bloques de parafina, cuyos cortes mostraban conjuntiva con una lesión melanocítica de tipo epiteloide, con componente intraepitelial, y que muestra diseminación pagetoide y compromiso del estroma conjuntival. Se reconoce, además, infiltrado inflamatorio de tipo linfoide en parches, así como ausencia de madu-

ración en la base de la lesión. Por otra parte, se observan ocasionales mitosis menos de una por mm<sup>2</sup>, Figuras. 1 y 2.



**Figura 1.** Melanoma conjuntival. El componente intraepitelial es altamente atípico, con formación de nidos discohesivos e invasión del estroma conjuntival por células epitelioides sin maduración (H&E 10X).

En el estudio inmunofenotípico se evidenció HMB45 positivo (Figura 3), Melan-A positivo (Figura 4), Bcl2 positivo (Figura 5) y WT1 positivo (Figura 6). La expresión de estos marcadores en las células tumorales es considerada como una herramienta muy útil para favorecer el diagnóstico de malignidad en lesiones pigmentadas de la conjuntiva. Con los mencionados hallazgos histológicos y de inmunohistoquímica se diagnosticó tumor melanocítico atípico, que plantea, en primera instancia, melanoma conjuntival, con un nivel de profundidad estromal de 0,30 mm y con bordes de sección comprometidos por lesión.



**Figura 2.** Melanoma conjuntival. Las células tumorales presentan nucleólo prominente, pleomorfismo nuclear marcado y abundante citoplasma eosinófilo con pigmento de melanina (H&E 10X).

## Discusión

El melanoma conjuntival es una neoplasia maligna derivada de las células melanocíticas de las mucosas, que constituye cerca del 3% al 4% de todos los melanomas en edad pediátrica (4); el 1% de todos los melanomas conjuntivales ocurre en niños.

En la actualidad la patogénesis molecular del melanoma conjuntival es pobremente entendida.

Mutaciones en el exón del proto-oncogen BRAF, comúnmente encontrado en el melanoma cutáneo, fueron identificadas en 3 de 21 y en 5 de 22 melanomas conjuntivales. No se ha observado una predisposición genética a desarrollar melanoma conjuntival en los pacientes con melanoma cutáneo (16,17).

En este tipo de neoplasia maligna la distribución por sexo varía dramáticamente tanto en la población adulta como en la pediátrica. Por lo general, la incidencia del melanoma conjuntival ha aumentado de 0,24 a 0,8 por millón por año en Europa y Estados Unidos en hombres blancos; ello podría deberse a un diagnóstico temprano que lleva a biopsia de las lesiones pequeñas y delgadas.

De otra parte las personas que se exponen a grandes dosis de luz ultravioleta, aumentan el riesgo para adquirir melanoma conjuntival (1,18).

La principal manifestación clínica del melanoma conjuntival en pediatría muestra una variabilidad clínica importante: desde una mácula, una pápula o una placa de milímetros, la cual puede ser pigmentada (65%), ligeramente pigmentada (19%) o no pigmentada (16%), de color rosado, amarillo o marrón, y que puede comprometer la conjuntiva palpebral, la bulbar y la del fondo del saco.

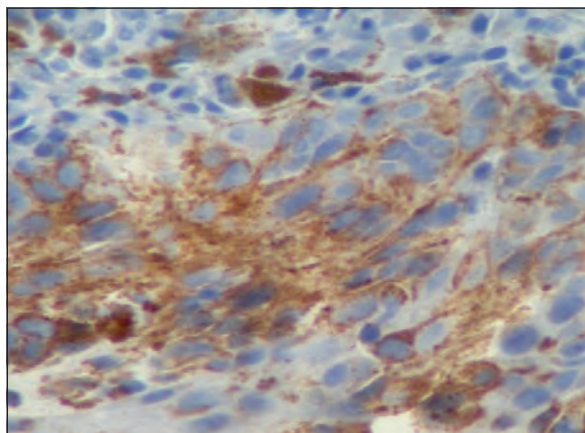
Se han propuesto 3 tipos clínicos de histogénesis en el melanoma conjuntival:

1. Melanosis primaria adquirida con atipia (71% de los casos).
2. Nevus preexistente que sufre transformación maligna (17% de los casos).
3. De novo (12% de los casos).

El melanoma conjuntival que se desarrolla en melanosis primaria adquirida con atipia presenta un alto riesgo de recurrencia (19,20).

Los principales factores de riesgo para enferme-

dad recurrente localmente incluyen localización no limbal, escisión sin terapia adyuvante y márgenes quirúrgicos positivos. Los melanomas que se desarrollan en los cuadrantes mediales también son más



**Figura 3.** Campo de alto poder de HMB-45, con inmunomarcación positiva (40X).

agresivos.

La localización más común del melanoma conjuntival es la conjuntiva bulbar cerca al limbo. La principal vía de metástasis puede ocurrir a través del drenaje linfático, vía hematogena, y localmente, por el espacio subepitelial. Los ganglios linfáticos más comprometidos son los preauriculares, la parótida y la cadena cervical. Los principales blancos de metástasis a distancia son el hígado, los pulmones, la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central.

Las características histológicas del melanoma conjuntival se pueden agrupar en uno o cuatro diferentes tipos de células:

1. Células poliédricas pequeñas
2. Células epitelioides
3. Células en forma de globo
4. Células fusiformes

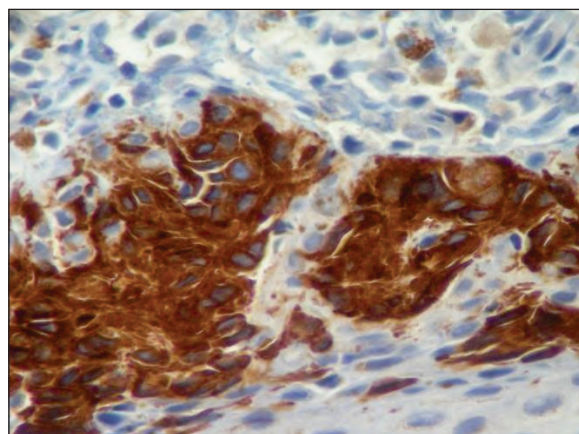
Se debe tener en cuenta que en algunos casos es un todo un reto diagnosticar los tumores de células poliédricas, y que estos pueden ser confundidos con nevus. Los melanomas compuestos solamente por células fusiformes, según se ha encontrado, son menos agresivos, en comparación de los tumores de celularidad mixta, que presentan tres veces aumento de la mortalidad (1,21).

Los patrones arquitecturales más útiles y sugestivos de melanoma conjuntival incluyen:

1. Crecimiento pagetoide con componente intraepitelial
2. Extensión radial del componente intraepitelial
3. Inflamación en parches o en banda en la base de la lesión Actividad mitótica
4. Ausencia de maduración en la base
5. Invasión de la esclerótica, la córnea o el estroma conjuntival.

Recientemente los estudios de inmunohistoquímica en patología conjuntival han puesto en evidencia una nueva batería para el diagnóstico de lesiones melanocíticas, ya que algunas lesiones son no pigmentadas, y para ayudar en el diagnóstico diferencial como los tumores de células pequeñas redondas y azules de la conjuntiva.

En una revisión de 123 casos el Bcl2 mostró alta sensibilidad como inmunomarcador para tumores melanocíticos malignos de la conjuntiva; igualmente el HMB45 y el WT1 se usan para distinguir lesiones benignas de las malignas. También el Ki-67 fue un inmunomarcador valioso, junto a la morfología, para



**Figura 4.** MELAN-A con tinción de inmunohistoquímica positiva en las células tumorales (40X).

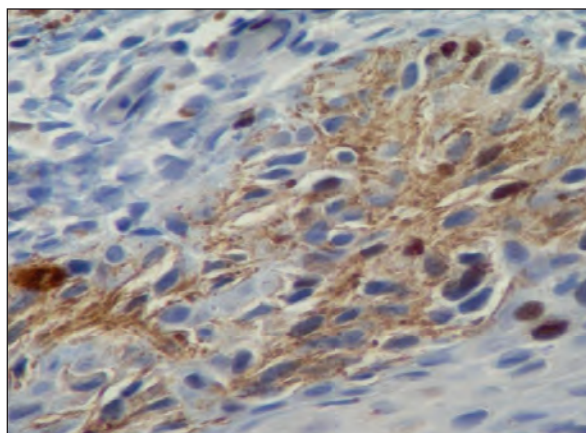
diagnosticar melanoma conjuntival, debido a que en dicha neoplasia un valor mayor al 10% se puede considerar un índice de proliferación celular alto (22,23).

En un estudio la expresión de CD 56 (NCAM) en melanoma conjuntival debe considerarse como una observación preliminar, y no como factor pronóstico, debido a la limitación estadística de dicho estudio (4).

En el presente estudio se documentó positividad para Bcl2, para WT1 y para HMB45, hallazgo que favorece la malignidad de la lesión y un índice de proliferación con Ki67 de, aproximadamente, el 40%.

La piedra angular en el tratamiento de todo melanoma conjuntival resecable es la escisión quirúrgica con márgenes “libres de tumor” de al menos 3-5 mm, usando la “técnica de no tocar”, la cual evita la manipulación del tumor durante la cirugía; se cree que esta técnica reduce la tasa de recurrencia local y la diseminación linfática asociada a crioterapia adyuvante o a quimioterapia tópica (Mytomicin C).

La biopsia del ganglio centinela se debe realizar en los casos de alto riesgo de metástasis, como los tumores >10 mm de diámetro y 2 mm de grosor en región diferente del limbo. La exanteración de la órbita no mejora el pronóstico, y solo está indicada en casos de tumores avanzados que comprometan la órbita, o como terapia paliativa.

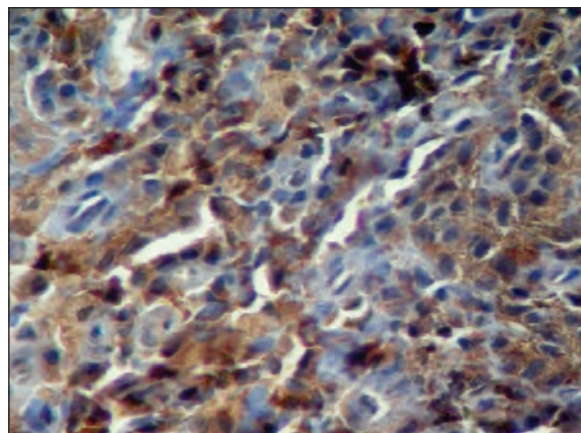


**Figura 5.** En las células tumorales se reconoció positividad para BCL-2 (40X).

Finalmente, en los melanomas conjuntivales se han encontrado algunos factores que se asocian a un peor pronóstico, como la localización no bulbar (fornix, palpebral), el compromiso de la carúncula, la invasión al globo ocular, la recurrencia local, una profundidad >4 mm y la infiltración del estroma corneal.

Para algunos autores uno de los aspectos que favorecen el diagnóstico de melanoma conjuntival es la edad del paciente (lesión más usual después de los 50 años de edad); tal hallazgo dificulta aún más el diagnóstico del melanoma conjuntival en la infancia; por tanto, se necesita precisar los hallaz-

gos histológicos y recurrir a herramientas como la inmunohistoquímica, así como a buscar cada día la expresión de mutaciones genéticas que faciliten un diagnóstico más temprano de esta lesión melanocítica maligna de difícil diagnóstico clínico e histológico. Igualmente, no se debe desconocer que estos tumores pueden presentarse a temprana edad, y así constituir un reto diagnóstico (6,22).



**Figura 6.** En este campo de alto poder se puede apreciar la marcación positiva para WT-1 (tumor de Wilms) (40X).

## Referencias

1. Zembowicz A, Mandal R, Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1785-92.
2. Ash JE. Epibulbar tumors. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:1203-19.
3. Shields CL, Demirci H, Karatza E, et al. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology.* 2004;111:1747-54.
4. Pandela S, Fonseca E, Prieto V. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:307-16.
5. Barrnhill RL. *Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma* 2nd ed. New York: Springer; 2004.
6. Aldrink JH, Selim MA, Diesen DL, et al. Pediatric melanoma: a single-institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1514-21.
7. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, et al. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in Whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3399-408.
8. Seregars S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:321-50.
9. Yevgenly S, Matthew WW. Current opinion in ophthalmology. 2010;21:380-6.
10. Triay E, Bergman L, Nilsson B. Time trends in the incidence of conjunctival in Sweden. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1524-8.

11. Anastassiou G, Esser M, Bader E, et al. Expression of cell adhesion molecules and tumor infiltrating leucocytes in conjunctival melanoma. *Melanoma Res.* 2004;14:381-3.
12. Yu GP, Hu DN, Cormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;135:800-6.
13. Shiels CI, Shields JA. Current opinion in ophthalmology. 2007;18:351-60.
14. Brownstein S, Faraji H, Jackson WB, et al. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1190-2.
15. Cohen VML, Ahmadi-Lari S, Hungerford JL. Gastric metastases from conjunctival melanoma. *Melanoma Res.* 2007;17:255-6.
16. Spendlove HE, Damato BE, Humphreys J, et al. BRAF mutations are detectable in conjunctival but not uveal melanomas. *Melanoma Res.* 2004;14:449-52.
17. Gear H, Williams H, Kemp EG, et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2484-8.
18. Tuomaama S, Kivela T. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1189-90.
19. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Hum Pathol.* 1985;16:136-43.
20. Grover S, Jacobs DS, Colby KA. Boston ocular surface prosthesis for persistent epitheliopathy after treatment of conjunctival melanoma. *Cornea.* 2010;29:459-61.
21. Paridaens AD, Minassian DC, Cartney AC, et al. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:252-9.
22. Furusato E, Hidayat AA, Man YG, et al. WT1 and Bcl2 expression in melanocytic lesions of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:964-8.
23. Jakobiec FA, Colby K, Bajart AM, et al. Immunohistochemical studies of atypical conjunctival melanocytic nevi. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:970-80.