CASO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

LENTIGO MALIGNO TRATADO CON IMIQUIMOD 5%. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DEL TEMA

MALIGNANT LENTIGO TREATED WITH IMIQUIMOD 5%. PRESENTATION OF A CASE AND REVIEW OF THE SUBJECT

JUL - SEP 2019 | VOL. 100 Nº3

Caso Clínico Patológico
Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (3): 86 a 94
Publicado en línea 2019, Sep 30 / Published online 2019 Sep 30
Lentigo maligno tratado con imiquimod 5%. Presentación de un caso y revisión del tema

Autores | Contacto

J. Manfrin [1], M. A. Marini [2], G. Duhm [3], F. Vigovich [4], J. G. Casas[5] y A.

1. SapoMédica dermatóloga, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
2. Profesor titular consulto, Dermatología, Universidad de Buenos Aires, Argentina
3. Médica consultora, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
4. Médico de planta, Servicio de Patología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
5. Médico consulto, Servicio de Patología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
6. Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentinanaro[6]

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 05/06/2018
Recibido primer Corrector: 05/08/2018
Recibido segundo corrector: 15/10/2018
Aceptado para su Publicación: 12/03/2019

Hospital Británico. Perdriel 74. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

RESUMEN

El lentigo maligno (LM) es una variante de melanoma in situ que se desarrolla principalmente en áreas de exposición solar crónica en pacientes de etnia blanca, de edad media-avanzada. Sin tratamiento, del 5% hasta el 35% de los LM pueden progresar a un melanoma lentigo maligno (LMM).

Aunque el tratamiento de elección es quirúrgico, el imiquimod aparece como una opción no invasiva viable. Suele indicarse en pacientes con tumores de gran tamaño, personas de edad avanzada o con patología de base, o que simplemente rechazan la extirpación quirúrgica de la lesión, especialmente por ser desfigurante.

Se presenta una paciente con LM tratada satisfactoriamente con imiquimod tópico.

PALABRAS CLAVE:

lentigo, maligno, melanoma, imiquimod, inmunomodulador

ABSTRACT

Malignant lentigo (LM) is a variant of in situ melanoma that develops mainly in areas of chronic sun exposure in middle-aged patients. Without treatment, 5% to 50% of the LM can progress to a lentigo maligna melanoma (LMM).

Although the treatment of choice is surgical, imiquimod seems to be a viable and non-invasive option in patients with large tumors, elderly or people with underlying disease, or who simply reject the surgical removal of the lesion.

We present a case of LM satisfactorily treated with topical imiquimod.

KEY WORDS:

lentigo, malignant, melanoma, imiquimod, immunomodulator

CASO CLÍNICO:

Paciente de género femenino de 74 años de edad, con antecedente de lesiones que incluían queratosis solares múltiples, queratoacantomas, carcinomas basocelulares y espinocelulares, desarrollados en zonas fotoexpuestas.

Consultó en noviembre de 2015 por una mácula pardusca, asimétrica, de bordes irregulares en ala nasal derecha, que se extendía hacia ladera nasal, surco nasogeniano y mucosa de fosa nasal homolateral (Figura 1). Se realizó una biopsia de piel que informó lentigo maligno de Hutchinson, sin evidencias de invasión dérmica.

Teniendo en cuenta la extensión y zona anatómica de la lesión, y evaluando las opciones terapéuticas con la paciente, se decidió comenzar tratamiento con imiquimod tópico al 5% de aplicación diaria por tres meses. La respuesta clínica fue la prevista, el edema y la inflamación resultaron tolerables.

Luego del primer ciclo, y con ausencia de lesión clínica, se realizó la primera biopsia control, que demostró persistencia de la lesión (Figura 2). Se decidió realizar nuevo ciclo de imiquimod tópico al 5%, de aplicación diaria, por dos meses.

Al finalizar el segundo ciclo, se confirmó la curación histopatológica con una nueva biopsia (Fgura 3).

Actualmente, la paciente continúa con controles periódicos estrictos con más de un año de evolución.

COMENTARIO

El LM es una variante de melanoma *in situ* que al hacerse invasor se denomina LMM. Suele desarrollarse en áreas de exposición solar crónica en pacientes de etnia blanca y edad avanzada (65-80 años).[1, 5]

La localización más frecuente suele ser en rostro: mejilla, seguida de área nasal, orejas y frente; luego cuello; por último, tronco o extremidades.[2, 3, 10]

Actualmente su incidencia está en aumento. Sin tratamiento, del 5 hasta el 35% de los LM pueden progresar a un LMM, con el consiguiente riesgo de metástasis regionales y a distancia, con el aumento de mortalidad que esto conlleva.[1, 6, 12] Sin embargo, no existe en la actualidad ningún dato clínico, histológico o biológico que permita predecir qué LM va a evolucionar a una forma invasora.[5]

El LMM representa el 4-15% de todos los melanomas y es el más frecuente de cabeza y cuello, donde asienta en el 86% de los casos.[5]

Desde el punto de vista clínico, ambos se presentan como una mácula asimétrica, de bordes irregulares y mal definidos. Suelen tener crecimiento lento y pigmentación variada.[1, 11]

En la histología se suelen observar características relacionadas con el daño solar crónico, que incluyen atrofia epidérmica, aumento de la pigmentación en los queratinocitos basales y elastosis solar prominente, con un infiltrado linfocitario de intensidad variable.[12]

El LM es una lesión que cuenta con una proliferación de melanocitos atípicos, distribuidos de forma individual a lo largo de la unión dermoepidérmica en una epidermis atrófica.[1, 5, 12] Pueden estar presentes nidos de melanocitos, que se distribuyen de manera desigual a través de la lesión. Algunos

melanocitos atípicos pueden penetrar capas superficiales epidérmicas y es frecuente el compromiso de estructuras anexiales cutáneas.[1]

Es importante destacar que los melanocitos atípicos más pequeños del LM pueden ser oscurecidos parcialmente por los queratinocitos basales pigmentados circundantes, dificultando el diagnóstico; para ello, son útiles las técnicas de inmunohistoquímica.[1, 11, 12]

La interpretación de los patrones de inmunomarcación, para una combinación de marcadores como las glicoproteínas melanosómicas gp100 y Melan-A / MART-1, puede paliar la falta de sensibilidad y especificidad de anticuerpos individuales.[11]

Siempre que sea posible, debe realizarse un tratamiento precoz y eficaz; el preferible es la cirugía con técnica micrográfica de Mohs.[1]

En la práctica hay que tener en cuenta factores como la edad, el tamaño de la lesión, la localización en zonas estéticas y funcionalmente comprometidas, el estado general del paciente, las comorbilidades, la expectativa de vida, la accesibilidad o conveniencia, las preferencias del paciente y la experiencia del profesional.[1]

TRATAMIENTO

El objetivo de tratar el LM es prevenir la progresión a LMM invasivo. Un estudio epidemiológico realizado por Weinstock y Sober informa que el riesgo de desarrollar LMM de un paciente de 45 años con LM sin tratamiento es de 4,7% durante toda su vida.[2]

Tratamiento quirúrgico

Actualmente se recomienda extirpar los melanomas con un margen de seguridad de piel sana en función del nivel de Breslow. Así, está protocolizado un margen de 0,5 cm para un melanoma *in situ* o un LM, por la Conferencia de Institutos Nacionales de Consensos de la Salud sobre el Diagnóstico y Tratamiento Temprano del Melanoma en 1992. Es importante destacar que cuando se trata de un LM en áreas con intenso fotodaño, se sugieren márgenes mayores: lesión primaria de <2 cm = 6-8 mm de margen y lesión primaria >2 cm = 8-10 mm de margen.[1, 2, 4, 14]

El mejor procedimiento quirúrgico en el tratamiento del LM y LMM, que asegura la extirpación completa de la lesión tumoral. Es aquel que conlleva el estudio tridimensional de la pieza extirpada, previo a cualquier tipo de reconstrucción, mediante una técnica denominada cirugía micrográfica de Mohs.[1]

Una revisión sobre el tratamiento quirúrgico de LM demostró que las técnicas quirúrgicas controladas por margen, como la cirugía de Mohs, escisión escalonada o la técnica de espagueti, son buenas alternativas a la extirpación estándar y muestran tasas de recurrencia <5%.[2]

Aunque está demostrado que la extirpación quirúrgica es la mejor opción de tratamiento, no siempre es factible en pacientes con comorbilidades significativas, lesiones de gran tamaño que requieren cirugías amplias en zonas anatómicas con compromiso cosmético-funcional o por rechazo del paciente a la cirugía. Un factor adicional que puede complicar la evaluación histológica y escisión quirúrgica completa es la hiperplasia melanocítica actínica, que es común en la piel crónicamente dañada y puede ser difícil de diferenciar del LM verdadero. Se estima que hasta el 25% de los melanocitos en la piel dañada por el sol de adultos de piel clara son morfológicamente atípicos a mediana edad, con apariencia clínica moteada o hiperpigmentada.[1, 4]

Tratamiento no quirúrgico

Las principales limitaciones del tratamiento no quirúrgico son las mayores tasas de recidiva y la hipopigmentación asociada a algunos de los tratamientos, que puede llevar a retrasar el diagnóstico de una recidiva. Además, estas técnicas no permiten el estudio histopatológico completo de la lesión.[1]

Las prácticas más utilizadas son crioterapia, radioterapia, ablación con láser, 5-fluorouracilo tópico e imiquimod tópico.[1]

El imiquimod es una amino-imidazoquinolina sintética, modificadora tópica de la respuesta inmune, tanto innata como adquirida. Se ha demostrado que también induce la apoptosis y tiene actividad antiangiogénica, mecanismo que desarrolla a través de la inducción de citoquinas inhibidoras de la angiogénesis (interferones, IL-10, IL-12), la sobrerregulación local de inhibidores endógenos de la angiogénesis (TIMP, TSP-1), la subregulación de factores proangiogénicos (bFGF, MMP-9) y la estimulación de la apoptosis de las células endoteliales.[1, 3, 8, 13]

Su uso en el LM fue descrito por primera vez en el año 2000, en un paciente de edad avanzada y mal estado general que se rehusó a la cirugía. El fármaco se aplicó tres veces por semana durante siete meses con una frecuencia que dependía del grado de inflamación local (variando entre una a dos aplicaciones diarias). Se realizó una biopsia al finalizar el tratamiento y el paciente fue seguido durante nueve meses sin recidiva clínica.[5]

Se cree que el imiquimod podría funcionar induciendo distintas respuestas inmunes contra las proteínas características de las células del melanoma, entre ellas, melan A, gp100, tirosinasa, NY-ESO 1, MAGE A1 y MAGE A3. Además, se demostró su acción directa sobre las células neoplásicas, mediada por la inducción de los receptores tumorales Fas, cuya unión al FasR determina la apoptosis.[3, 13]

El fármaco promueve un estado inflamatorio a través de la activación de macrófagos y células presentadoras de antígenos mediante la estimulación de Toll-like receptors 7 y 8, que incrementa la respuesta inmune, tanto innata como adquirida, de manera eficiente, lo que da lugar a la regresión de células neoplásicas.[1, 5, 7, 8, 10,13]

La estimulación del TLR-7 resulta en una disociación del factor nuclear NFkB de su inhibidor, dejándolo en libertad para poder ingresar al núcleo y transcribir señales de producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, -6, -8, -10, -12, TNF-alfa, G-CSF, MG-CSP, MIP-1 y MCP-1.[5, 13] Como consecuencia, se activan las células CD-8 para constituirse en células T citotóxicas que destruyen células tumorales.[5]

Por otro lado, en células del sistema inmune el TLR-7 estimula la fosforilación del factor de trascripción del interferón alfa (INF-a), que al activarse induce la síntesis de ARNm, con la consiguiente producción de INF-a. También estimula tanto las células natural killer (NK) mediante la inducción de una 2'5'oligoadenilato sintetasa, como la proliferación de los linfocitos B.[8, 13]

Otro mecanismo demostrado es la inducción de apoptosis mediante estimulación de receptores Fas, down-regulation de Bcl-2 (molécula antiapoptótica) y la activación de las caspasas 3 y 9; además de la actividad antiangiogénica.[8, 13]

Al analizar los datos publicados hasta la fecha se sugiere que el tratamiento es posiblemente más eficaz si se aplica con la mayor frecuencia y duración tolerable por el paciente.[7] El esquema óptimo para lograr la eliminación clínica e histológica consistió en una dosis acumulativa de más de 60 aplicaciones y una intensidad de tratamiento de más de cinco aplicaciones por semana.[2]

Los factores responsables de una depuración completa de las lesiones de LM aún no están claramente definidos, aunque se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la inflamación inducida por el fármaco y la eliminación clínica o histológica.[4, 9]

El tiempo medio para inducir una respuesta inflamatoria fue de cuatro semanas (Rango de 1-16 semanas).[9] Se ha correlacionado el grado de inflamación con la capacidad de aclaramiento de las lesiones. Si después de una biopsia diagnóstica se observa un gran LM clínico residual, la probabilidad de respuesta inflamatoria significativa es mayor, si se compara con su uso en el contexto adyuvante o en una hiperplasia actínica melanocítica, en los que puede existir lesión histológica sin correlato clínico, y suelen responder con menor o ninguna inflamación.[4]

No existe una clasificación estandarizada para describir la respuesta inflamatoria clínica inducida por imiquimod.[2]

En un estudio de 34 pacientes, todas las lesiones fueron clínica / histológicamente eliminadas por completo. Sólo una lesión recidivó después de 30 meses, y se retiró exitosamente con imiquimod. Este paciente cursaba una inmunodeficiencia causada por un linfoma de células B, lo que muestra que la inmunocompetencia es importante para la eliminación completa de las lesiones con este método.[9]

Según refieren Kirtschig, van Meurs y van Door, si se logra la remisión clínica es aconsejable realizar una biopsia a los 3 meses y otra a los 12 meses para confirmar también la remisión histológica.[7] Se recomienda un seguimiento cercano en pacientes tratados con imiquimod, junto con un bajo umbral de alerta para realizar biopsias post-tratamiento, tomando muestras de cualquier pigmentación recurrente en sitios tratados.[4]

En cuanto al aclaramiento incompleto de las lesiones después del tratamiento con imiquimod, se ha sugerido que la recurrencia puede ser causada por la eliminación incompleta de melanocitos atípicos que se extienden profundamente en las unidades pilosebáceas.[2] En contraste, las unidades pilosebáceas pueden actuar como una vía de administración de fármacos, favoreciendo su llegada a estratos cutáneos más profundos.[2]

La presencia de hiperpigmentación residual al finalizar el tratamiento no indica necesariamente la persistencia de lesión.[7]

Las reacciones adversas son causadas por la respuesta inmune inducida por el imiquimod y serían indicadoras de eficacia terapéutica. Pacientes sin ningún tipo de reacción local podrían pertenecer a grupos TLR-7 negativos.[13]

Los efectos secundarios más frecuentes son: discromía post-inflamatoria, eritema y edema, erosiones, telangiectasias, sobreinfección secundaria y una queratopatía punctata reversible con disminución de la agudeza visual en lesiones perioculares. [1, 2]

A nivel sistémico, se puede desencadenar un síndrome de liberación de citoquinas (con cefalea, malestar gastrointestinal, fiebre y malestar general). También se ha descrito vitiligo, herpes simple y elevación de enzimas hepáticas.[1]

Una desventaja importante del tratamiento con imiquimod respecto de la cirugía es la pérdida de una confirmación histológica específica que asegure la completa resolución del tumor. En la mayoría de los trabajos la confirmación histológica de la curación se realizó mediante la obtención de una o dos biopsias con punch de las áreas cutáneas donde previamente se tenía constancia clínica de la presencia de lesión. Por lo tanto, no se evaluó toda la zona tratada para hacer una adecuada estimación del valor predictivo positivo y negativo de la evaluación clínica de la respuesta.

Hay que tener en cuenta, entonces, que este método podría fácilmente no incluir una lesión persistente y solamente la escisión completa del área previamente afectada será confirmatoria.[5, 6, 8]

CONCLUSIONES

El imiquimod tópico parece ser una opción viable y no invasiva para el tratamiento primario o adyuvante de LM en pacientes con tumores de gran tamaño, personas de edad avanzada o con patología de base, o simplemente en pacientes que rechazan la extirpación quirúrgica de la lesión. [4, 6, 12]

El desafío médico hoy es realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de este enfoque terapéutico, brindándole al paciente una completa información y así lograr la conformidad, tanto del paciente como del médico tratante, a la hora de elegir esta alternativa terapéutica.

Imagen 1: Lesión asimétrica de bordes irregulares en ala nasal derecha, que se extiende hacia ladera nasal, surco nasogeniano y mucosa de fosa nasal

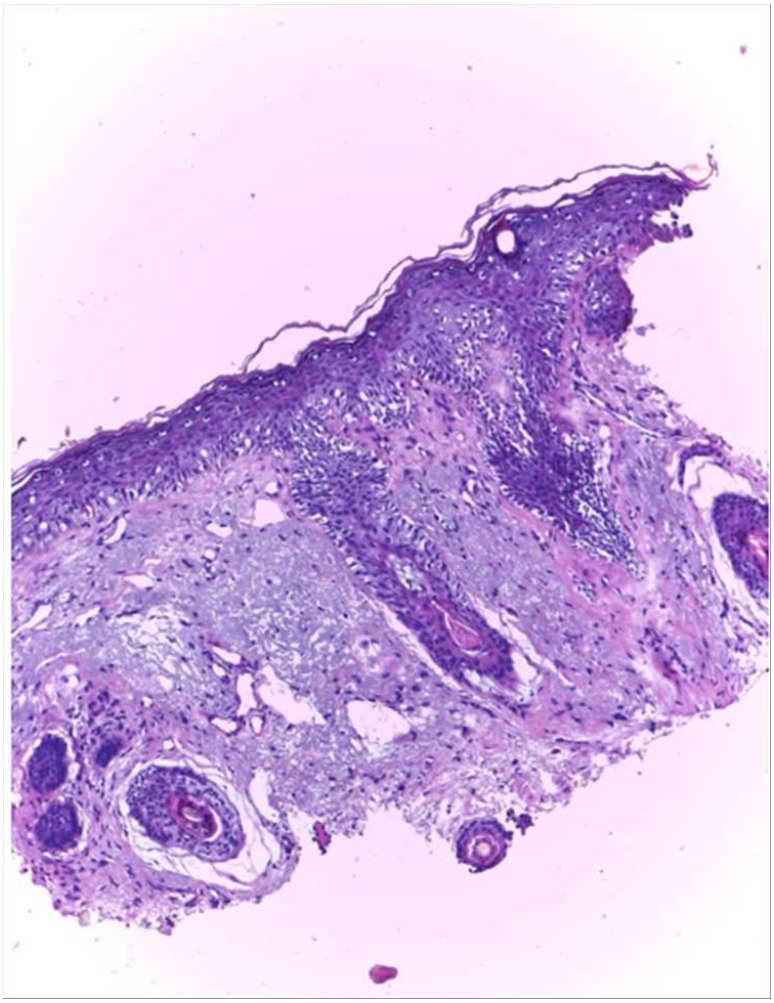

Imagen 2: Hematoxilina- eosina 200X

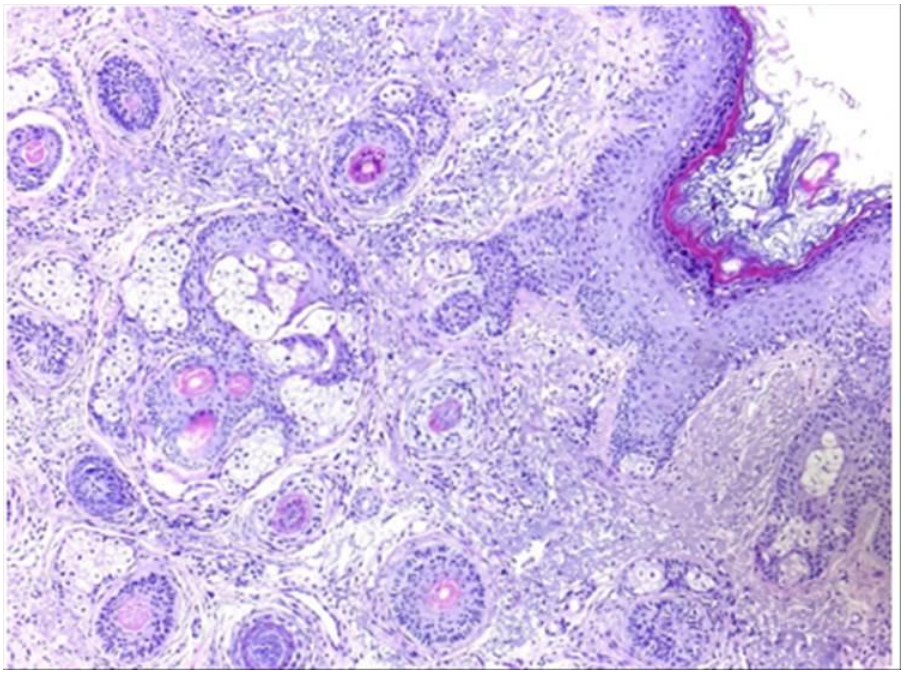

Imagen 3: Hematoxilina- eosina 40X

REFERENCIAS:

1. Samaniego E y Redondo P. Lentigo maligno. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104(9): 757-775.
2. Tio D, van der Woude J, Prinsen C A C, Jansma E P, Hoekzema R y van Montfrans C. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. JEADV 2017; 31: 616-624.
3. Marsden J R, Fox R. et al. on behalf of the NCRI Skin Cancer Clinical Studies Group, the U.K. Dermatology Clinical Trials Network and the LIMIT-1 Collaborative Group. Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. British Journal of Dermatology 2017; 176: 1148-1154.
4. Swetter S, Chen F, Kim D y Egbert B. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. J AM ACAD DERMATOL. 2015; 72 (6): 1047-1053.
5. Nagore E y Botella-Estrada R. Imiquimod para el tratamiento del lentigo maligno. Actas Dermosifiliogr. 2011; 102(8): 559-562.
6. Martín T, Ojeda A, Martínez S y Vera A. Lentigo maligno tratado con crema de imiquimod al 5%. Actas Dermosifiliogr 2005; 96 (10): 700- 702.
7. Kirtschig G, van Meurs T y van Doorn R. Twelve-week Treatment of Lentigo Maligna with Imiquimod Results in a High and Sustained Clearance Rate. Acta Derm Venereol 2015; 95: 83-85.
8. Craythorne E y Lawrence C M. Observational Study of Topical Imiquimod Immunotherapy in the Treatment of Difficult Lentigo Maligna. Clinical Medicine: Oncology 2008; 2: 551-554.
9. Buettiker U, Yawalkar N, Braathen L y Hunger R. Imiquimod Treatment of Lentigo Maligna: An Open-Label Study of 34 Primary Lesions in 32 Patients. ARCH DERMATOL. 2008; 144 (7): 943-945.
10. García Olmedo O, Molina Figuera E et al. Estudio 2000-2012 de pacientes con lentigo maligno tratados tópicamente con imiquimod 5%. Med Cutan Iber Lat Am 2015; 43 (1): 36-40.
11. Reed J y Shea C. Lentigo Maligna: Melanoma in Situ on Chronically Sun-Damaged Skin. Arch Pathol Lab Med 2011; 135: 838-841.
12. McKenna J, Florell S, Goldman G y Bowen G. Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma: Current State of Diagnosis and Treatment. Dermatol Surg 2006; 32: 493-504.
13. Allevato M y Marini M. IMIQUIMOD: Estimula y acierta bien. Act Terap Dermatol 2005; 28: 374.
14. Marini M y Remorino L. Melanoma (en línea) PIEL- Latinoamericana, 2011. Disponible en http://piel-l.org/libreria/item/1145/