

## Apendicitis aguda secundaria a melanoma

Nicolás Desentis-Suárez<sup>1\*</sup>, Carlos A. Avecilla-Guerrero<sup>2</sup>, Ana L. Ramírez-Ocampo<sup>1</sup> y Ana San Juan-Romero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía; <sup>2</sup>Cirugía Oncológica. Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Querétaro, Qro., México

### Resumen

El melanoma maligno es el cáncer de piel que genera más muertes en el mundo. Esta alta mortalidad se debe a un alto potencial metastásico y a la pobre respuesta a las terapias sistémicas disponibles en etapas avanzadas. El tratamiento primario es quirúrgico. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan metástasis gastrointestinales, pero solo un mínimo porcentaje tiene sintomatología. La presentación como apendicitis aguda de una metástasis es rara y la incidencia exacta es desconocida, se limita a una serie de reporte de casos. Presentamos a una paciente de 67 años con diagnóstico de melanoma maligno, tratada con resección quirúrgica, radioterapia e inmunoterapia; con presentación de apendicitis un año posterior al diagnóstico inicial. Siempre que se presente un paciente con cuadro sugestivo de abdomen agudo, con antecedente de melanoma maligno, incluso en remisión, se debe sospechar que sea una manifestación de una metástasis.

**Palabras clave:** Melanoma maligno. Metástasis. Apendicitis perforada.

### Acute appendicitis secondary to melanoma

### Abstract

Malignant melanoma represents the first cause of death as a result of skin cancer on a global scale. This elevated mortality rate is due to its high metastatic potential and its poor response to systemic therapies available in advanced stages. Primary treatment is surgery. Half of all patients have gastrointestinal metastases, although only a minimum percentage presents symptoms. Metastasis presentation as acute appendicitis is rare and the exact incidence is unknown, it is limited to a series of case reports. We present a 67-year-old woman diagnosed with malignant melanoma, treated with surgical resection, radiotherapy and immunotherapy, who presented acute appendicitis one year after the initial diagnosis. Whenever a patient presents suggestive acute abdomen, with a history of malignant melanoma, even in remission, a manifestation of metastasis should be suspected.

**Key words:** Malignant melanoma. Metastasis. Perforated appendicitis.

### Introducción

El melanoma es la neoplasia maligna de los melanocitos, células de origen neuroectodérmico que producen pigmento y se encuentran en prácticamente

todo el cuerpo (incluyendo la piel, el iris y el recto). La exposición solar (UV, ultravioleta) es el factor de riesgo más importante. Se le atribuye el 75% de las muertes por cáncer de piel en el mundo. La incidencia mundial es de 15-25 por cada 100,000 individuos. Esta alta

### Correspondencia:

\*Nicolás Desentis-Suárez

E-mail: ndesentis@gmail.com

Fecha de recepción: 30-01-2020

Fecha de aceptación: 06-03-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000019

Disponible en internet: 13-05-2020

Gac Mex Oncol. 2020;19(Suppl):6-9

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

mortalidad se debe a un alto potencial metastásico, las características biológicas agresivas de las lesiones avanzadas y la pobre respuesta a las terapias sistémicas disponibles en etapas avanzadas<sup>1,2</sup>.

El tratamiento primario del melanoma en los estadios tempranos continúa siendo la escisión quirúrgica con linfadenectomía del área correspondiente, que es curativa en la mayoría de casos. Sin embargo, algunos pacientes reincidirán con enfermedad diseminada. El 10% se presenta como enfermedad metastásica al diagnóstico. Desde 2011 para estos pacientes se han aprobado varios agentes terapéuticos innovadores (inmunoterapia), como los inhibidores de las cinasas RAF y MEK, que actúan potenciando al sistema inmunitario como anticuerpos contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (anti-CTLA-4) y anticuerpos contra la proteína 1 de muerte celular programada<sup>3</sup>.

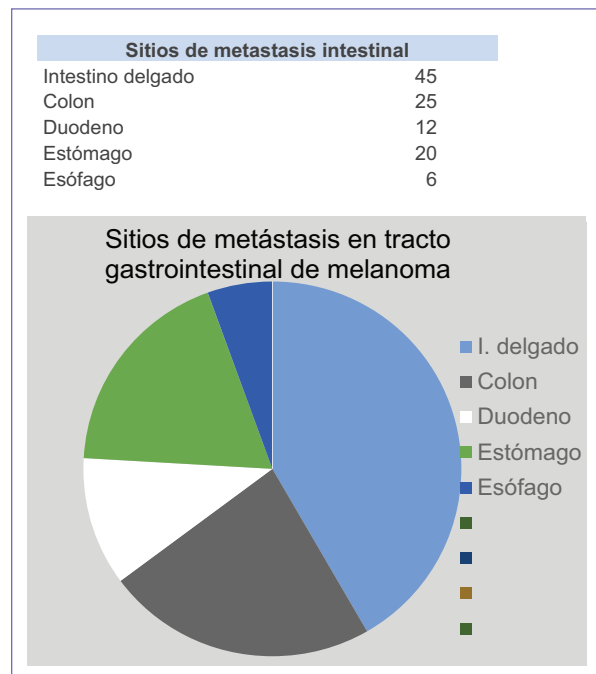
A pesar de que el 50-60% de los pacientes tienen metástasis gastrointestinales en la autopsia, únicamente el 4% tendrán manifestaciones clínicas. Las metástasis intestinales pueden detectarse clínicamente años después de la resección del tumor primario potencialmente curado por la presentación de sangre oculta o franca en heces, intususcepción, obstrucción o apendicitis<sup>2,4,5</sup>. El sitio más común es el intestino delgado, seguido por colon, estómago, duodeno y esófago (Fig. 1).

Se ha descrito al melanoma metastásico como causa de apendicitis aguda, pero su incidencia exacta es desconocida y se limita a una serie de reporte de casos<sup>2</sup>. A continuación se describe un caso de apendicitis aguda secundaria a metástasis de melanoma tratado en el Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Querétaro.

## Presentación del caso

Mujer de 67 años originaria de México con diagnóstico de melanoma nodular ulcerado con diámetro de 0.5 cm en pabellón auricular derecho (Figs. 2 y 3). A la exploración física, sin adenomegalias palpables en cuello. Se realiza resección quirúrgica con márgenes negativos, en marzo del 2017. Se reporta por el Departamento de Patología un Breslow de 10 mm, cartílago y bordes sin tumor, correspondiendo a una etapa clínica T4bN0M0 estadio IIC. Recibe tratamiento adyuvante a base de radioterapia.

En mayo del 2017 presenta progresión ganglionar cervical y se programa para realizar disección radical de cuello, la cual se reportó con metástasis en 6 de 16



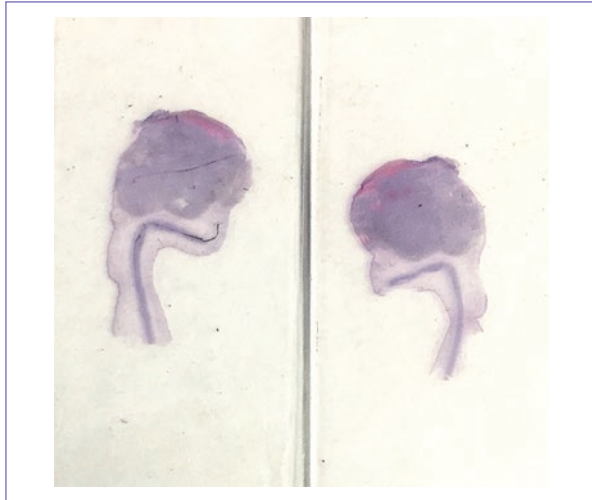
**Figura 1.** Metástasis de tracto gastrointestinal de melanoma maligno.



**Figura 2.** Lesión maligna en hélix del pabellón auricular derecho.

ganglios linfáticos. Continuó con ciclos de radioterapia. En julio del 2018 se inicia terapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg.

La paciente se presentó el 2 de agosto del 2018 con dolor abdominal difuso de intensidad 10/10 EVA (escala analógica visual) de tres días de evolución, acompañada de distensión abdominal, anorexia y náuseas sin



**Figura 3.** Corte histológico de tumor primario resecado.



**Figura 4.** Apéndice cecal con implante metastásico en la punta. Se observa perforación puntiforme.

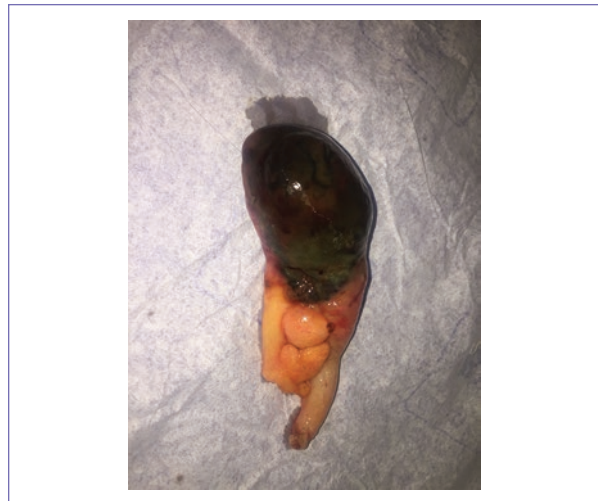
vómito. A la exploración física, con datos de irritación peritoneal. En los laboratorios contaba con leucocitos de  $1.16 \times 10^3/\mu\text{l}$  (rango de referencia:  $3.4-8.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Se incrementó el dolor irradiándose a fosa iliaca derecha, sugestivo de apendicitis aguda.

Se realizó una laparotomía exploratoria, evidenciando 200 cm<sup>3</sup> de ascitis y sigmoides distendido, así como múltiples implantes tumorales en hígado, mesenterio y pared abdominal. Se identificó en fosa iliaca derecha 20 cm<sup>3</sup> de líquido fecal y apéndice cecal con diámetro mayor de 8 x 8 cm con implante tumoral melanocítico en la punta con una perforación en su tercio distal (Figs. 4 y 5). Se realizó apendicectomía con técnica de Pouchet.

En el postoperatorio, la paciente mostró buena evolución y recuperación del apetito. Se dio de alta a su domicilio por mejoría después de cinco días de estancia hospitalaria. En el reporte de patología se describe apéndice cecal de 9 cm de largo con dilatación distal de 3.5 cm de ancho, de coloración grisácea y zona de perforación de 0.4 cm. Al corte es fétida, con extensa necrosis y aspecto negruzco y hemorrágico, con diagnóstico microscópico de melanoma maligno pigmentado.

## Discusión

El factor pronóstico del melanoma maligno primario más importante es el índice de Breslow, que mide en milímetros desde el estrato granuloso hasta la célula melánica tumoral más profunda. Un índice de Breslow de más de 4 mm condiciona una supervivencia a cinco años de menos del 50%, lo que refleja la alta propensión a metastatizar del melanoma<sup>1</sup>.



**Figura 5.** Pieza quirúrgica de apéndice cecal con metástasis de melanoma en la punta.

La apendicitis aguda se encuentra entre las causas más comunes de dolor abdominal agudo<sup>6</sup>. El diagnóstico es clínico, con una evolución clásica, sin embargo bajo circunstancias especiales se puede presentar como un cuadro atípico, por lo que conocer su fisiopatología y apoyarse en estudios de gabinete disminuye la morbilidad del paciente<sup>7</sup>. El 10-20% de estos se presentan con una perforación apendicular, pero si el diagnóstico es tardío o la cirugía se realiza después de 48 horas, este porcentaje aumenta considerablemente. No todas las apendicitis evolucionan hacia la perforación, esta complicación parece estar vinculada a las apendicitis con obstrucción<sup>8</sup>.

La incidencia exacta de apendicitis secundarias a obstrucción por melanoma metastásico es desconocida y se limita a una serie de reporte de casos. En el paciente con cáncer puede ser difícil el diagnóstico debido a los síntomas vagos, condiciones concomitantes o los efectos secundarios de algunas terapias<sup>2</sup>.

Letovanec, et al. reportaron el primer caso de apendicitis aguda secundaria a melanoma maligno obstructivo. En este caso no se pudo determinar si la lesión fue primaria o una metástasis<sup>9</sup>. Kitano, et al. presentan dos casos de pacientes con melanoma conocido multitratado con posterior presentación de apendicitis aguda. La mayoría de los melanomas malignos en tracto digestivo son secundarios a metástasis<sup>10</sup>. Alduaij presentó un paciente con antecedente de melanoma resecado en el cual se diagnosticó un mucocoele en apéndice que se dejó con tratamiento conservador, con posterior inflamación de este y diagnóstico de metástasis. Similar a los tres últimos casos, nuestra paciente se presentó con una apendicitis obstructiva, en donde la sospecha de metástasis es clave para realizar el diagnóstico correcto.

El pronóstico de melanoma maligno metastásico es bastante sombrío, con una tasa de supervivencia a 10 años menor del 10%<sup>11</sup>.

Los tratamientos actuales para melanoma metastásico constan de dacarbazina, interleucina 2, ipilimumab y vemurafenib. La paciente fue tratada con ipilimumab, que bloquea la señal inhibidora del CTLA-4, estimulando la proliferación y activación de los linfocitos T, los cuales facilitan la destrucción de las células tumorales<sup>12</sup>. Se ha asociado a algunos efectos adversos gastrointestinales como colitis (30%), con un 10% que requiere intervención quirúrgica<sup>13,14</sup>, sin embargo no se encontró descrita una perforación en apéndice por su inflamación. No hay elementos para asegurar que la perforación fue debido a la terapia sistémica o la evolución de la enfermedad.

## Conclusión

Los pacientes con melanoma pueden cursar con metástasis en múltiples sitios, con una vía de diseminación linfática o sanguínea principalmente. Las zonas linfoportadoras, hígado y pulmón son los destinos más frecuentes. Un sitio menos frecuente es la cavidad abdominal, ya sea en vísceras huecas o peritonealmente. Por lo cual se debe sospechar enfermedad visceral o peritoneal secundaria si la clínica lo sugiere. Se puede requerir en algún momento intervención quirúrgica como tratamiento paliativo o terapéutico para apendicitis. En algunos casos puede llegar incluso a ser curativo en pacientes seleccionados, siempre

y cuando las metástasis sean únicas o se puedan retirar todas. Siempre que se presente un paciente con cuadro sugestivo de abdomen agudo, con antecedente de melanoma maligno, incluso en remisión, se debe sospechar que sea una manifestación de una metástasis.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Schadendorf D, Fisher D, Garbe C, Gershenwald J, Grob J, Halpern A, et al. Melanoma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15003.
- Kitano M, Maker A, Lanier B, Danforth D, Kammula U. Appendicitis secondary to metastatic melanoma. JAMA Surgery. 2014;149(7):735.
- Leonardi G, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos D, Mccubrey J, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Int J Oncol. 2018;52(4):1071-80.
- Alduaij A, Resnick M, Kawata M, Pricolo V. Metastatic malignant melanoma presenting as an appendiceal mucocoele. J Oncol. 2011;2011:546570.
- Blecker D, Abraham S, Furth E, Kochman M. Melanoma in the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol. 1999;94(12):3427-33.
- Di Saverio S, Birindelli A, Kelly M, Catena F, Weber D, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. World J Emerg Surg. 2016;11(1):34.
- Rebollar González RC, García Álvarez J, Trejo Téllez R. Apendicitis aguda: Revisión de la literatura. Rev Hosp Jua Mex. 2009;76(4):210-6.
- Wray C, Kao L, Millas S, Tsao K, Ko T. Acute Appendicitis: Controversies in Diagnosis and Management. Current Problems in Surgery. 2013;50(2):54-86.
- Letovanec I. Primary appendiceal melanoma: fiction or reality? Hum Pathol. 2004;35(5):627-9.
- Gutman M, Klausner J, Inbar M, Chaitchik S, Rozin R. Surgical approach to malignant melanoma in the gastrointestinal tract. J Surg Oncol. 1987;36(1):17-20.
- Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. Lancet Oncol. 2009;10(5):516-21.
- Agarwala S. Current systemic therapy for metastatic melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(5):587-95.
- Fecher L, Agarwala S, Hodi F, Weber J. Ipilimumab and its toxicities: A multidisciplinary approach. Oncologist. 2013;18(6):733-43.
- Burdine L, Lai K, Laryea J. Ipilimumab-induced colonic perforation. J Surg Case Rep. 2014;2014(3).