

Melanoma en niños prepuberales: dificultades diagnósticas y terapéuticas



Melanoma in prepuberal children: Diagnostic and therapeutic challenges

Sra. Editora:

El melanoma es raro en niños, constituyendo menos del 3% de los cánceres pediátricos, y especialmente inusual en menores de 5 años¹. Dado el bajo índice de sospecha y su similitud clínica con otras entidades, el diagnóstico suele ser tardío. A pesar de un comportamiento distinto al del adulto, no existen guías terapéuticas específicas pediátricas¹.

Presentamos el caso de una paciente de 12 meses sin enfermedad previa relevante. Manifiesta inicialmente una lesión en maléolo derecho de 0,5 cm de diámetro (fig. 1A), evolucionando posteriormente a lesión nodular cupuliforme eritematosa irregular (fig. 1B). Durante 13 meses se diagnostica como una lesión traumática, verruga viral vulgar y granuloma telangiectásico recibiendo distintos tratamientos tópicos, crioterapia hasta finalmente escisión y biopsia. El patrón histológico muestra una proliferación melanocítica fusiforme atípica con alto índice mitótico (>20%). El estudio inmunohistoquímico (kit *Vysis Melanoma FISH Probe*) demuestra una sobreexpresión de RREB1 y CNND1 en el 80% y el 40% de células, presencia de 2 copias/núcleo de Cep6, sin amplificación de MYB. Bcl-2 resulta positivo en el 80%. No se detecta mutación de BRAF^{V600E} ni ganancia de 11p. Se amplían márgenes ante Breslow 2,25 mm, negativos, a 4 y 7 mm de los bordes y se biopsia el ganglio centinela (GC), que se encuentra infiltrado subcapsularmente. Se realiza PET/TC corporal, negativo. Se decide la linfadenectomía completa inguinal derecha (clínicamente negativa), con ganglios histológicamente no infiltrados. Recibe tratamiento adyuvante con interferón alfa-2b pegilado; 6 µg/kg/sem intravenoso 2 meses y 3 µg/kg/sem subcutáneo 11,5 meses, bien tolerado. Diez años después, la paciente continua en remisión.

El melanoma pediátrico es excepcional, constituyendo menos del 1% de todos los diagnósticos de melanoma, todavía más insólito en prepúberes². El diagnóstico diferencial es particularmente difícil por su similitud clínica e histológica con otras entidades como el espectro de las lesiones spitzoides y otras lesiones no melánicas, haciendo imprescindibles la intervención de un/a dermatólogo/a y patólogo/a experto/as y estudios moleculares. Alejado de los signos cardinales del adulto, existe un «ABCDE» pediátrico, presente en menos del 40% de los casos²: lesión amelanocítica, hemorrágica, ulcerativa, de color uniforme, *de novo*, de cualquier diámetro y progresiva.

Típicamente, se localiza en cabeza, cuello y extremidades. Se manifiesta generalmente en pacientes sin factores de riesgo previos². Existen 3 entidades diferenciadas: los melanomas originados sobre nevus melanocíticos congénitos, con gran capacidad de metástasis a distancia; el melanoma convencional, clínica y molecularmente similar al del adulto; y, como nuestra paciente, el melanoma spitzoide, con un patrón agresivo locorregional, pero rara capacidad de diseminación a distancia^{2,3}. El pronóstico del melanoma a esta edad es generalmente excelente. En la [tabla 1](#) se resumen las series de melanoma pediátrico más relevantes.

Los test inmunohistoquímicos como el utilizado, han demostrado una sensibilidad y especificidad del 85-100 y 95% para diferenciar malignidad y benignidad en las lesiones spitzoides. Las ganancias en 6p25 (RREB1) en más del 63% de las células y en 11q13 (CCND1) en más del 38% como en el caso, se asocian a melanoma y no a lesiones benignas^{2,4}. Los reordenamientos cromosómicos que inducen fusión de quinasas (ROS1, NTRK1, ALK, BRAF y RET) están presentes en más del 50% de melanomas, pudiendo encontrarse en otras lesiones spitzoides, así como mutaciones en HRAS^{3,5}. Excluyen el diagnóstico la mutación de BRAF^{V600E} y NRAS, típicas del melanoma convencional. La sobreexpresión de Bcl-2 no se ha demostrado de utilidad diagnóstica⁶. Se desconocen los marcadores de mal pronóstico, habiéndose detectado TERT-p y la delección homocigótica de 9p21 en melanomas spitzoides con diseminación hematogena³.

A pesar de su diferente comportamiento, no existen guías específicas para el melanoma pediátrico. El tratamiento de primera línea reside en la extirpación local con márgenes. La indicación de biopsia de ganglio centinela es discutida, pudiendo realizarse un seguimiento ecográfico². En caso de afectación regional, la linfadenectomía regional ha perdido su indicación debido a una importante morbilidad asociada sin beneficio pronóstico². También es discutida la indicación de interferón-alfa, muy tóxico en adultos, seguro y bien tolerado en niños^{1,2}. La presencia de mutaciones específicas permite tratamientos dirigidos, ejemplo es BRAF. Los inhibidores de quinasas podrían tener relevancia en el tratamiento de melanomas spitzoides con fusión de quinasas⁵.

El melanoma en pediatría es excepcional, especialmente en prepuberales, afectos más frecuentemente por el melanoma spitzoide. Su diagnóstico diferencial es amplio, confundiendo con otras lesiones no melánicas y spitzoides, que hacen necesario un alto índice de sospecha. Presenta un agresivo patrón locorregional, a pesar de lo cual tiene buen pronóstico. El tratamiento local se basa en la extirpación de la lesión y ampliación de márgenes. Todavía queda por precisar el perfil molecular oncogénico, marcadores de potencial diseminación hematogena y el rol de la terapia adyuvante en esta entidad.

Tabla 1 Revisión de las series pediátricas de melanoma más significativas en la literatura

Estudio	Periodo de estudio	n	Edad (años)	Breslow	Subtipo histológico	Biopsia ganglio centinela	Estadio	Tratamiento	Supervivencia	Conclusiones
Brecht et al. (2018)	2002-2012	219	1-14: 51,6% 15-18: 46,6%	< 1 mm: 27,8% 1,01-2 mm: 21,46% 2,01-4 mm: 19,63% > 4 mm: 21,46% No definido: 9,6%	SSM: 31,9% Nodular: 20,5% Spitzoide: 18,7% Otros: 19,2% No definido: 9,65%	77% global 76% en > 0,75mm (37,5%+)	I: 42,47% II: 26,94% III: 20,09% IV: 4,6% No referido: 5,9%	Cirugía: 100% QT (7) IFN-alfa (19) Inmunoterapia (4) QT + IFN alfa (2) QT + vemurafenib (1) RT (3) LRC	SLE 1 año: 93,6% SLE 3 años: 84% OS 1 año: 98% OS 3 años: 91,4%	Misma supervivencia en E III para pacientes que recibieron o no terapia sistémica
Parikh et al. (2017)	1973-2010	917	< 10: 12% 10-19: 88%	< 1 mm: 59% 1-2 mm: 17,5% 2-4 mm: 15% > 4 mm: 8%	SSM: 33% Nodular: 7% Maligno, NOS: 52% Desmoplásico: 0,2% Otros: 7,5%	15,9% (34%+)	I: 69% II: 6,7% III: 15% IV: 0,7%		SG 10 años: no BGC (99%) vs. BGC (100%) vs. BGC + LRC (80%) p < 0,0001	La biopsia del ganglio centinela no modifica la supervivencia
Richards et al. (2016)	1998-2012	84.744	< 18: 657 (0,8%) > 18 a 98,2%	< 18 vs. > 18 a 1,52 mm vs. > 0,15 mm Ulceración: 14,7 vs. -8,4%	< 18 vs. > 18 a NOS: 56,5 vs. 58,7% SSM: 24 vs. 19,9% Nodular: 9 vs. 9,8% Otros: 9,4 vs. 1,5%	< 18 vs. > 18 a 70% (38,5%+) vs. 45% (18,5%)	< 18 vs. > 18 a I: 47,7 vs. 60,1% II: 22,9 vs. 25,2% III: 28,3 vs. 11,8% IV: < 1 vs. 2,9%	Inmunoterapia: 17,1 vs. 3,8% RT: 3,7 vs. 4,8%	OS 5 a HR 0,92 vs. 0,68 adultos OS 10 a HR 0,88 vs. 0,49 adultos	Los pacientes pediátricos presentan mayor estadio al diagnóstico a pesar de lo cual presentan mejor pronóstico

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Periodo de estudio	n	Edad (años)	Breslow	Subtipo histológico	Biopsia ganglio centinela	Estadio	Tratamiento	Supervivencia	Conclusiones
Mitkov et al. (2016)	2000-2015	86	< 17: 50% 17-21: 49%	1,2 mm mediana Clark* I: 4,8% II: 33,7% III: 18,1% IV: 38,6% V: 4,8%	SSM: 47,8% Nodular: 8,7% Spitzoide: 16,3% No especificado: 27,2%	No consta	I: 51,1% II: 19,1% III: 17,1% IV: 12,8%	No consta	No evaluada	Lesiones de apariencia benigna con una evolución tórpida, sangrado o ulceración deberían hacer sospechar melanoma
Lorimer et al. (2016)	1998-2011	4.968	< 10: 6,2% > 10: 73,6%	< 10: > 2 mm 37% > 10: > 2 mm 14%	No consta	< 10: 63% (42%+) 11-20: 51,35% (18,3%+) > 20: 44,7% (10,8%+)	< 10 I: 49,6% II: 13,4% III: 37,5% IV: 17,65% > 10 I: 60% II: 13,8% III: 9,3% IV: 4,51%	< 10 IFN: 5,14% QT: 1,61% RT: 1,41% > 10 IFN: 10,20% RT: 0,91% QT: 2,53%	SG 5 años: < 10 GC-: 94,1% GC+: 96% > 10 GC + vs. - HR 4,82 (CI 3,38-6,67) Regresión de cox RR IFN: 0,77 (0,74-0,80) RT: 2,60 (2,28-2,96) QT 1,33 (1,25-1,41) GC + : SG 7 años 88 vs. 66% adultos	No diferencias supervivencia con IFN, biopsia GC, LA. Positividad GC no implicación pronóstico en < 10 años. Mejor supervivencia en niños vs adolescentes
Kim et al. (2016)	2004-2011	310	< 20: 100%	Mediana: 1,5 mm	No consta	84% (28%+)	III: 23% Resto no consta	IFN > SLE No estudiado como variable de SG	GC + : SG 7 años 88 vs. 66% adultos	Ganglio centinela sirve para estratificar en grupos de riesgo, pero su positividad no se asocia a peor supervivencia global en niños. Pacientes pediátricos mejor supervivencia que adultos para mismo estadio evolutivo.

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Periodo de estudio	n	Edad (años)	Breslow	Subtipo histológico	Biopsia ganglio centinela	Estadio	Tratamiento	Supervivencia	Conclusiones
Brecht et al. (2015)	1983-2011	443	< 18: 80,7% < 10: 9,3%	< 1 mm: 60% > 2 mm: 16,5%	Superficial: 4% Nodular: 1% Desconocido: 5%	16% (24%+)	I-II: 93% III: 5,7% IV: 0,7%	Cir. lesión + márgenes LRC	SG a 5 años: 94,8% Ulceración: 65,6 vs. 99,2% Superficial (100%) vs. nodular (77,9%) vs. otro (96,9%) Nivel de Clark (I, II, III) 99,1 vs. (IV, V) 87,1% Breslow < 1 mm (99,1%) vs. 1-2 mm (91,4%) vs. >2 mm (84,9%) Estadio I (98,5%), II (91,1%), III/IV (53%).	Peor supervivencia en melanomas profundos y nodulares y con estadios avanzados
Cordoro et al. (2013)	1984-2009	70	< 10: 27% 10-20: 72%	< 10: 3,9 mm > 10: 2,4 mm (mediana)	Inclasificado	15% (17%+)	I-II: 0% III: 65,4% IV: 34,6%	Cir. lesión + márgenes LRC IFN	SG 85% Breslow > 1 mm 20% Clark < III 90% Clark > III 40% Metástasis: 0% LRC: 50% IFN: 50% Estadio Ib 90% Estadio lib 80% Estadio IV 60%	Características melanoma < 10 años: Mayor grosor, amelanocíticos, ulcerativos, agresivos
Averbook et al. (2012)	1973-2001	365	< 10: 6,8% > 10: 93,2%	< 10: 2,66 mm > 10: 1,59 mm	No estudiado	36,6% (25,4%+)	< 10 I: 25% II: 29,2% III: 41,7% IV: 4,2% > 10: I: 56,6% II: 20,7% III: 22,1% IV: 2,5%	No consta	SG 10 años < 10: 100% SG 10 años > 10: 74,6% SG 10 años: Estadio I 94,1% Estadio II 79,6% Estadio III: 77,1% Estadio IV: no aplicable SG a 10 años GP: 65,5% SG a 10 años ulceración sí/no: 74,1 vs. 91,6%	La profundidad, ulceración, afectación ganglionar y estadio comprometen el pronóstico del melanoma pediátrico de manera similar al del adulto. La supervivencia es mejor en pacientes < 10 años.

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Periodo de estudio	n	Edad (años)	Breslow	Subtipo histológico	Biopsia ganglio centinela	Estadio	Tratamiento	Supervivencia	Conclusiones
Moore-Olufemi et al. (2011)	1992-2006	109	< 10: 23% 10-18: 77%	< 10: > 2 mm: 57% > 10: > 2 mm: 23%	Spitzoide: < 10 12% > 10 5% No spitzoide: < 10 56% > 10 84% Mixto: < 10 20% > 10 6% Atípico: < 10 12% > 10 años 6%	< 10: 76% (53% +) > 10: 52% (34% +)	< 10: I: 35% II: 9% III-IV: 57% > 10: I: 56% II: 21% III-IV: 23%	Cir. lesión + márgenes	SG: 89%, sin diferencias entre prepuberales y adolescentes SLE: 73%. 88% para pacientes con GCP < 10 años y 54% en > 10 años	Pacientes prepuberales mayor Breslow y positividad GC. Mayor incidencia de melanoma pediátrico en pacientes de origen hispano/latino. Positividad de GC y mayor Breslow inversamente relacionados con SG y SLE
Austin et al. (2013)	1998-2007	1.447	< 10: 11% > 10-18 a: 89%	< 10: ≤ 1 mm: 21% 1,01-2,0 mm: 4% 2,01-4,0 mm: 7% 4,0 mm: 6% 10-18: ≤ 1 mm: 39% 1,01-2,0 mm: 6% 2,01-4,0 mm: 5% 4,0 mm: 3%	Superficial: 46% Nodular: 5% Desmoplásico: 3% No especificado: 46%	< 10: 8,7% (12,6% +)	I-II: 73,2% III-IV: 26,8% III: 21% IV: 5,8%	No consta	No consta	Pacientes pediátricos mayor Breslow y afectación de GC

BGC: biopsia del ganglio centinela; Cir: cirugía; GC: ganglio centinela; IFN: interferón; LRC: linfadenectomía regional completa; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SSM: melanoma de extensión superficial.

Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-8.

Parikh PP, Tashiro J, Rubio GA, Sola JE, Neville HL, Hogan AR, et al. Incidence and outcomes of pediatric extremity melanoma: A propensity score matched SEER study. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2018;53:1753-60.

Richards MK, Czechowicz J, Goldin AB, Gow KW, Doski J, Goldfarb M, et al. Survival and surgical outcomes for pediatric head and neck melanoma. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2017;143:34-40.

Mitkov M, Chrest M, Diehl NN, Heckman MG, Tollefson M, Jambusaria-Pahlajani A. Pediatric melanomas often mimic benign skin lesions: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2016;75:706-11.e4.

Lorimer PD, White RL, Walsh K, Han Y, Kirks RC, Symanowski J, et al. Pediatric and Adolescent Melanoma: A National Cancer Data Base Update. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:4058-66.

Kim J, Sun Z, Gulack BC, Adam MA, Mosca PJ, Rice HE, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2016;51:986-90.

Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer*. 2015;51:861-8.

Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2013;68:913-25.

Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, Gow KW, Zager JS, Sondak VK, et al. Pediatric melanoma: Analysis of an international registry. *Cancer*. 2013;119:4012-9.

Moore-Olufemi S, Herzog C, Warneke C, Gershenwald JE, Mansfield P, Ross M, et al. Outcomes in pediatric melanoma: Comparing prepubertal to adolescent pediatric patients. *Ann Surg*. 2011;253:1211-5.

Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: An epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2013;48:2207-13.

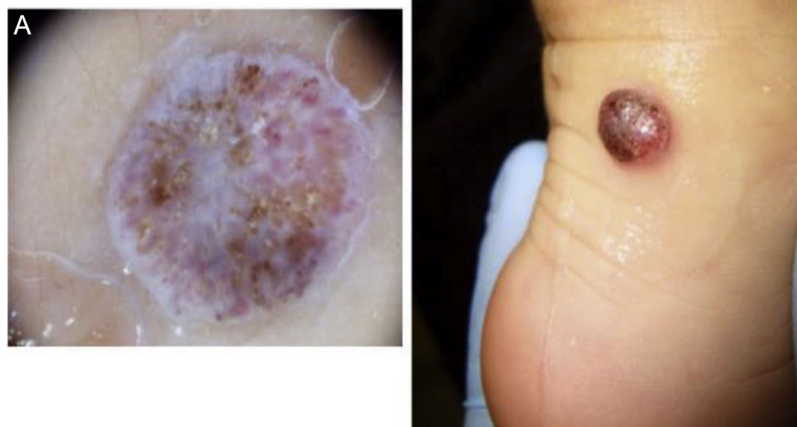


Figura 1 A) Imagen de dermatoscopia: lesión pseudovascular. B) Lesión cupuliforme, irregular, de coloración eritematosa viva.

Bibliografía

1. Stefanaki C, Chardalias L, Soura E, Katsarou A, Stratigos A. Paediatric melanoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:1604–15.
2. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019;3:646–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30116-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30116-6).
3. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J, Lee S, Liu Z, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol.* 2015;135:816–23. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.425>.
4. Requena C, Rubio L, Traves V, Sanmartín O, Nagore E, Llombart B, et al. Fluorescence in situ hybridization for the differential diagnosis between Spitz naevus and spitzoid melanoma. *Histopathology.* 2012;61:899–909.
5. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, Jr MJM, Klaus J, Murali R, et al. Genomic aberrations in spitzoid tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. 2017;48:113–31.
6. Stefanaki C, Stefanaki K, Antoniou C, Argyrakos T, Patereli A, Stratigos A, et al. Cell cycle and apoptosis regulators in Spitz

nevi: Comparison with melanomas and common nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:815–24.

Cristina Larrosa^{a,*}, Antonio Torrelo^b, Luis Madero^a y Álvaro Lassaletta^a

^a Unidad de Onco-Hematología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Unidad de Dermatología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinalarrosaespina@gmail.com (C. Larrosa).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.01.008>
1695-4033/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Negativización de PCR a SARS-CoV-2 en muestra respiratoria en pacientes con necesidad de asistencia recurrente



SARS-CoV-2 PCR negativization in respiratory sample in patients with need for recurring assistance

Sra. Editora:

Además de las consecuencias en términos de morbimortalidad (especialmente en pacientes adultos), la pandemia de

SARS-CoV-2/COVID-19 ha amenazado con bloquear los circuitos asistenciales habituales. En este sentido, la detección de SARS-CoV-2 en pacientes con necesidad de contacto reiterado con el sistema sanitario ha obligado a establecer estrategias seguras de control clínico y de negativización.

Se analizaron los datos de los pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 mediante PCR en muestra respiratoria entre el 11 de marzo y el 30 de abril de 2020 en un hospital terciario pediátrico de referencia de Barcelona (España), a los que se hubiera practicado posteriormente un nuevo estudio para comprobar la negativización de la PCR en aspirado nasofaríngeo. Dicho estudio se realizó a pacientes con necesidad de asistencia seriada en hospitales de día, procedimientos, hospitalizaciones programadas, etc. Para estos controles clínicos y de negativización, y pos-