

DOI: <https://doi.org/10.46296/gt.v8i16.0326>

METÁSTASIS CEREBRAL POR MELANOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO: UN DIAGNÓSTICO DESAFIANTE. REPORTE DE CASO CLÍNICO

BRAIN METASTASIS FROM MELANOMA OF UNKNOWN PRIMARY: A CHALLENGING DIAGNOSIS. CLINICAL CASE REPORT

Tinitana-Guachizaca Luis Eduardo ¹; Briceño-Martínez Diana Katherine ²; Moreno-Proaña Verónica Katherine ³; Domínguez-Ortíz Ariel Ismael ⁴; Bermeo-Polo Ivan Mauricio ⁵

¹ Médico Residente de Emergencia CCQA-HD -IESS-Zamora. Ecuador.

Correo: eduardotinitana@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-4665>.

² Médico General, Universidad Nacional de Loja. Ecuador.

Correo: dk.briceno30@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0240-3240>.

³ Médico General en funciones hospitalarias del Hospital Pablo Arturo Suárez. Ecuador.

Correo: very_19_9@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8955-6084>.

⁴ Médico Ocupacional del GADMLT. Cuenca, Ecuador.

Correo: dominguezariel07@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0603-4919>.

⁵ Médico General, Ministerio de Salud Pública. Quito, Ecuador.

Correo: ivanb.p@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5576-057X>.

Resumen

Introducción: El melanoma cutáneo presenta elevada propensión a metastatizar al sistema nervioso central (SNC). En una minoría de pacientes, la metástasis se identifica sin hallarse el tumor primario pese a una evaluación exhaustiva, entidad conocida como melanoma de origen desconocido (MUP). Cuando el debut ocurre con afectación cerebral, el diagnóstico diferencial incluye tumores primarios del SNC y metástasis hemorrágicas de otros orígenes (2,12). **Presentación del caso:** Varón de 58 años, sin antecedente oncológico, consultó por cefalea progresiva y crisis convulsiva focal con generalización secundaria. La tomografía computarizada evidenció una lesión corticosubcortical parietal derecha hiperdensa, con edema vasogénico y discreto efecto de masa. La resonancia magnética mostró una lesión única con realce periférico y signos de hemorragia intralesional. Se realizó resección quirúrgica. El estudio histopatológico e inmunohistoquímico (SOX10, S100, HMB-45, Melan-A) confirmó metástasis cerebral de melanoma, y el análisis molecular documentó mutación BRAF V600E. La estadificación posterior (dermatología, mucosas, oftalmología y PET-TC) no identificó primario, por lo que se clasificó como MUP (1,11,12,14). **Discusión:** Las metástasis cerebrales por melanoma presentan tendencia hemorrágica y pueden simular lesiones primarias. El abordaje actual se basa en estrategias multimodales: cirugía en lesiones sintomáticas o con efecto de masa, radioterapia focal (SRS) y terapias sistémicas efectivas, particularmente inhibidores de puntos de control inmunitario. Ensayos y seguimientos prolongados respaldan la combinación ipilimumab + nivolumab por su actividad intracraneal y beneficios sostenidos en supervivencia en pacientes seleccionados (3,4,7,8,9,16). **Conclusiones:** Ante una lesión cerebral hemorrágica en un paciente sin cáncer conocido, debe considerarse melanoma metastásico incluso sin primario identificable. La confirmación histológica y el manejo multidisciplinario permiten instaurar terapias contemporáneas con potencial impacto favorable en el control intracraneal (1,2,3,4).

Palabras claves: Melanoma; Metástasis cerebral; Neoplasias de origen desconocido; Radiocirugía; Inmunoterapia; Reporte de caso.

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2025.

Fecha de aceptación: 17 de noviembre de 2025.

Fecha de publicación: 19 de diciembre de 2025.



Abstract

Introduction: Cutaneous melanoma has a high propensity to metastasize to the central nervous system (CNS). In a minority of patients, the metastasis is identified without the primary tumor being found despite exhaustive evaluation, an entity known as melanoma of unknown primary (MUP). When the initial presentation involves the brain, the differential diagnosis includes primary CNS tumors and hemorrhagic metastases from other origins (2,12). **Case presentation:** A 58-year-old man, with no prior history of cancer, presented with progressive headache and focal seizures with secondary generalization. Computed tomography revealed a hyperdense right parietal corticosubcortical lesion with vasogenic edema and a slight mass effect. Magnetic resonance imaging showed a single lesion with peripheral enhancement and signs of intralesional hemorrhage. Surgical resection was performed. Histopathological and immunohistochemical studies (SOX10, S100, HMB-45, Melan-A) confirmed brain metastases from melanoma, and molecular analysis documented a BRAF V600E mutation. Subsequent staging (dermatology, mucosal, ophthalmology, and PET-CT) did not identify a primary lesion, so it was classified as MUP (1,11,12,14). **Discussion:** Brain metastases from melanoma have a tendency to hemorrhage and can mimic primary lesions. Current management is based on multimodal strategies: surgery for symptomatic or mass-effect lesions, focal radiotherapy (SRS), and effective systemic therapies, particularly immune checkpoint inhibitors. Long-term trials and follow-up support the ipilimumab + nivolumab combination for its intracranial activity and sustained survival benefits in selected patients (3,4,7,8,9,16). **Conclusions:** In a patient with no known cancer, metastatic melanoma should be considered even without an identifiable primary tumor. Histological confirmation and multidisciplinary management allow for the implementation of contemporary therapies with potentially favorable impact on intracranial control (1,2,3,4).

Keywords: Melanoma; Brain metastasis; Neoplasms of unknown origin; Radiosurgery; Immunotherapy; Case report.

1. Introducción

El melanoma es una neoplasia cutánea de comportamiento biológico agresivo y con marcada capacidad de diseminación. En estadios avanzados, el SNC constituye un sitio frecuente de metástasis, con impacto directo en la calidad de vida, riesgo de hemorragia intratumoral y mortalidad (1,2).

El concepto de melanoma de origen desconocido (MUP) se aplica cuando existen metástasis confirmadas por histología sin

hallarse el primario tras una búsqueda clínica e imagenológica razonable. Aunque infrecuente, el MUP puede presentarse con compromiso cerebral como manifestación inicial, lo que dificulta el diagnóstico diferencial frente a gliomas de alto grado u otras metástasis hemorrágicas (11,12).

El tratamiento de las metástasis cerebrales por melanoma ha evolucionado con la radiocirugía estereotáxica (SRS) y las terapias sistémicas efectivas — especialmente la inmunoterapia con anti-PD-1 y la combinación anti-

CTLA-4/anti-PD-1—, además de opciones dirigidas en tumores con alteraciones BRAF (1,3,4,7,8,9).

2. Presentación del caso

Información del paciente

Varón de 58 años, mestizo, sin antecedente oncológico, sin inmunosupresión ni tratamiento crónico. No refería antecedentes familiares de melanoma. Consultó por cefalea holocraneana de 3 semanas, progresiva, acompañada de náuseas y un episodio de crisis convulsiva focal motora en miembro superior izquierdo con generalización secundaria.

Hallazgos clínicos

Al ingreso: Glasgow 15/15, presión arterial 128/78 mmHg, frecuencia cardíaca 82 lpm, temperatura 36,7 °C. Neurológicamente presentó leve paresia braquial izquierda (4/5) y signo de Babinski ipsilateral. La inspección cutánea inicial no evidenció lesiones pigmentadas francamente sospechosas.

Evaluación diagnóstica

La tomografía computarizada (TC) de cráneo mostró lesión hiperdensa corticosubcortical en región parietal derecha ($\approx 28 \times 24$ mm) con edema vasogénico y desviación de la línea media de 3–4 mm. La resonancia magnética (RM) con contraste evidenció lesión única con realce periférico, artefacto de susceptibilidad en T2*/SWI compatible con hemorragia intralesional y edema circundante. Se consideraron diagnósticos diferenciales: glioblastoma, metástasis hemorrágica (melanoma, renal, tiroides) y malformación vascular (2,3,13).

Se inició dexametasona (8 mg/día) y levetiracetam (1 g/día) con mejoría parcial de la cefalea. Dada la sintomatología, el efecto de masa y la necesidad diagnóstica, se indicó resección quirúrgica (3,4).

Intervención terapéutica

Se realizó craneotomía parietal derecha con resección macroscópicamente completa y hemostasia cuidadosa. El análisis histopatológico confirmó metástasis de melanoma. En

inmunohistoquímica: SOX10 y proteína S100 intensamente positivos; HMB-45 y Melan-A positivos; AE1/AE3 y EMA negativos. El índice Ki-67 fue $\approx 30\%$. El estudio molecular reportó mutación BRAF V600E (1,14,15).

Posteriormente se efectuó estadificación completa: evaluación dermatológica con dermatoscopia, examen oftalmológico, evaluación de mucosas (ORL y anorrectal) y PET-TC. No se identificó lesión primaria, clasificándose el cuadro como melanoma de origen desconocido (MUP) (11,12).

En junta multidisciplinaria se decidió radiocirugía estereotáxica adyuvante

al lecho quirúrgico y tratamiento sistémico con ipilimumab + nivolumab. Se planificó vigilancia de toxicidades inmunomediadas y la opción de terapia dirigida en caso de progresión o contraindicación para inmunoterapia (1,3,6,7,8,9,16).

Seguimiento y resultados

A los 3 meses, la RM de control no evidenció recurrencia local y el edema disminuyó significativamente. Presentó fatiga grado 1 y dermatitis leve asociadas a inmunoterapia, manejadas con medidas de soporte. A los 12 meses, permanecía sin evidencia de progresión intracraneal y con funcionalidad preservada (ECOG 0–1) (7,8,10).

Tabla 1. Línea de tiempo del caso (sugerida)

PERIODO	EVENTO
SEMANA -3 A -1	Cefalea progresiva y náuseas.
DÍA 0	Crisis convulsiva; ingreso; TC/RM.
DÍA 1	Dexametasona + levetiracetam.
DÍA 3	Craneotomía y resección completa.
SEMANA 2–4	IHQ melanoma; BRAF V600E; estadificación sin primario.
MES 1	SRS al lecho quirúrgico.
MES 1–2	Inicio de ipilimumab + nivolumab.
MES 3	RM sin recurrencia.
MES 12	Seguimiento: sin progresión intracraneal; ECOG 0–1.

3. Resultados y discusión

Las metástasis cerebrales por melanoma suelen presentar componente hemorrágico, lo cual puede manifestarse como

hiperdensidad en TC y susceptibilidad en RM. Aun así, estos hallazgos no son exclusivos y obligan a una aproximación sistemática del diagnóstico diferencial (2,3,13).

En ausencia de un tumor primario identificable, el MUP debe considerarse, particularmente cuando la histología confirma diferenciación melanocítica. Los mecanismos propuestos incluyen regresión inmunomediada del primario cutáneo y primarios ocultos en mucosas u ojo. Revisiones recientes integran hallazgos inmunológicos y moleculares del MUP y respaldan que el enfoque terapéutico sea similar al melanoma avanzado (11,12).

El panel inmunohistoquímico es determinante. SOX10 y S100 aportan alta sensibilidad, mientras que Melan-A y HMB-45 contribuyen a la especificidad; Ki-67 puede apoyar la estratificación proliferativa. La evaluación de biomarcadores como BRAF y otros marcadores predictivos se asocia a decisiones terapéuticas contemporáneas (14,15).

Respecto al tratamiento local, guías internacionales recomiendan resección quirúrgica en lesiones sintomáticas, hemorrágicas, con efecto de masa o cuando se requiere confirmación histológica. Posteriormente, la SRS al lecho

quirúrgico mejora el control local y evita, en muchos casos, la radioterapia holocraneal (3,4,9,13).

El componente sistémico ha modificado el pronóstico. El seguimiento a 7 años del ensayo ABC confirmó la actividad intracraneal y los beneficios prolongados de ipilimumab + nivolumab frente a nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales (principalmente asintomáticas). Asimismo, los resultados finales de CheckMate 204 reforzaron la utilidad de la combinación, especialmente en escenarios con baja necesidad de esteroides (7,8,16,17).

En práctica clínica, la coordinación entre neurocirugía, oncología, radioterapia, imagenología, patología y enfermería es esencial. El equipo de enfermería cumple un rol clave en vigilancia neurológica, prevención de complicaciones y educación sobre efectos adversos inmunomediados (p. ej., colitis, hepatitis, neumonitis, endocrinopatías), facilitando consultas tempranas y adherencia a algoritmos de manejo (6,10,16).

4. Conclusiones

La metástasis cerebral puede ser la primera manifestación de melanoma y, en casos seleccionados, ocurrir sin identificarse un primario (MUP). La confirmación diagnóstica exige correlación clínico-radiológica y panel inmunohistoquímico adecuado. El tratamiento multimodal (cirugía, SRS e inmunoterapia) se asocia a mejor control intracraneal y potencial beneficio de supervivencia en pacientes seleccionados (1,3,4,7,8,9).

Consideraciones éticas

Manuscrito elaborado siguiendo las guías CARE para reportes de caso. Se requiere consentimiento informado escrito del paciente para publicación y anonimización estricta de datos e imágenes. Ajustar según comité de ética institucional y normativa local (16).

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento específico para este reporte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Amaral T, Tampouri I, Eigentler T, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(1). doi:10.1016/j.annonc.2024.11.006.
2. Le Rhun E, Weller M, Anders C, Larkin J, Li J, Moss NS, et al. "Symptomatic" melanoma brain metastases: A call for clear definitions and adoption of standardized tools. *Eur J Cancer.* 2024;208:114202. doi:10.1016/j.ejca.2024.114202.
3. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-1347. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016.
4. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):492-516. doi:10.1200/JCO.21.02314.
5. Miccio JA, Tian Z, Mahase SS, Lin C, Choi S, Zacharia BE, et al.

- Estimating the risk of brain metastasis for patients newly diagnosed with cancer. *Commun Med.* 2024;4:27. doi:10.1038/s43856-024-00445-7.
6. Eroglu Z, Tawbi HA. How I treat melanoma brain metastases. *ESMO Open.* 2022;7(4):100520. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100520.
7. Long GV, Atkinson V, Lo SN, Guminski AD, Sandhu SK, Brown MP, et al. Ipilimumab plus nivolumab versus nivolumab alone in patients with melanoma brain metastases (ABC): 7-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025;26(3):320-330. doi:10.1016/S1470-2045(24)00735-6.
8. Tawbi HA, Forsyth PAJ, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain (CheckMate 204): final results. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3.
9. Williams GJ, Hong AM, Thompson JF. Treatment of melanoma brain metastases with radiation and immunotherapy or targeted therapy: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;202:104462. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104462.
10. Zheng S, Lin Z, Zhang R, Cheng Z, Li K, Gu C, et al. Progress in immunotherapy for brain metastatic melanoma. *Front Oncol.* 2025;14:1485532. doi:10.3389/fonc.2024.1485532.
11. Khanal K, Rajbhandari B, Pandey A, Sherpa PL, Parajuli S, Pandey N, et al. Malignant metastatic melanoma in brain with unknown primary origin: a case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(11):6772-6779. doi:10.1097/MS9.00000000000002562.
12. Xu W, Gui J, Guo P, Zhang Y, Wu D. Melanoma of unknown primary: a comprehensive review of immune-mediated pathogenesis and therapies. *Oncologist.* 2025;31(1):oyaf410. doi:10.1093/oncolo/oyaf410.
13. Avino A, Ion DE, Gheoca-Mutu DE, Abu-Baker A, Țigăran AE, Peligrad T, et al. Diagnostic and therapeutic particularities of symptomatic melanoma brain metastases from case report to literature review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(7):688.

doi:10.3390/diagnostics14070688.

14. Voiculescu VM, Popescu AI, Costache M. Immunohistochemistry for skin cancers: new insights into diagnosis and treatment of melanoma. *Cancers (Basel)*. 2025;17(11):1769. doi:10.3390/cancers17111769.
15. Manacorda S, De Toro Carmena M, Malone C, Le HML, Furness AJS, Larkin J, et al. Ipilimumab plus nivolumab in patients with symptomatic melanoma brain metastasis requiring corticosteroids. *Eur J Cancer*. 2023;188:98-107. doi:10.1016/j.ejca.2023.04.018.
16. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-235. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
17. Knox A, et al. Symptomatic brain metastases in melanoma. *Exp Dermatol*. 2024. doi:10.1111/exd.15075.