

MELANOSE NEURO-CUTANEA

RELATO DE UM CASO

*REYNALDO A. BRANDT**
*JOSÉ SALOMAO SCHWARTZMAN***
*CHARLES NASPITZ****

Rokitanski, citado por Fox⁴, descreveu em 1861 o caso de uma paciente de 14 anos que apresentava retardo mental e faleceu devido a tuberculose; a autópsia mostrou hidrocefalia e espessamento meníngeo, havendo pigmentação castanho-escuro das meninges sobre os hemisférios cerebrais, base do cérebro e tronco encefálico, bem como dos plexos coroídeos e epêndima; havia ainda grande nevo cutâneo dorsal, além de outros menores disseminados na pele; a anormalidade meníngea era devida a infiltração difusa por células pigmentadas, sem sinais de malignidade.

Fox⁴, em revisão da literatura até 1968, encontrou 40 casos confirmados por autópsia de melanose neuro-cutanea e estabeleceu os critérios básicos para a caracterização clínica da doença. Desde então pelo menos outros três casos foram descritos, com confirmação anátomo-patológica^{1,20,26}.

Touraine²⁴ estabeleceu os diversos graus de melanogênese, considerando 4 tipos fundamentais: 1 estado fisiológico — pigmentação normal da pele, reforçada em certos setores, e presença normal de células pigmentadas nas meninges; 2 melanismo — hiperpigmentação da pele e de setores normalmente mais pigmentados; pigmentação difusa da pia-mater predominantemente na base, ponte, pedúnculos cerebrais e ao longo das faces anterior e posterior da medula; 3) melanose — acúmulo em blocos de células pigmentadas sem hiperplasia tissular; nevos pigmentados planos, placas melânicas das meninges; 4) melanomas — acúmulos em nódulos ou tumores de células pigmentadas com hiperplasia tissular; podem ser benignos e malignos. Estes 4 tipos fundamentais podem combinar-se com formas distintas na pele e nas meninges.

OBSERVAÇÃO

R.G.B., sexo masculino, 3 meses de idade, trazido a consulta em 21 de agosto de 1974, por apresentar há 3 semanas episódios caracterizados por olhar ausente e cianose. Segundo produto de irmandade de dois, tendo a gestação sido aparentemente normal; parto cesareano 15 dias antes do termo previsto, tendo nascido com 2.870 g., sem ocorrência de problemas neo-natais. Ao nascimento foram notadas múltiplas lesões pigmentadas, grandes, disseminadas pelo tronco, membros e couro cabeludo. Desenvolveu-se de maneira aparentemente normal até há 3 semanas, quando surgiram os episó-

*Neurocirurgião; **Neuropediatra; ***Imunologista

dios referidos, de curta duração, que se repetiam várias vezes ao dia. O exame físico revelara as manchas referidas, (Fig. 1) sendo uma criança de olhar bastante vivo, estabelecendo bom contato com o examinador, tendo perímetro cefálico de 41 cm. (percentil 50). Não foram observadas anormalidades no exame neurológico para a idade nesta ocasião. Exame do líquido céfalo-raqueano (LCR) revelou hiperproteínoorraquia e discreta hipoglicorraquia (Quadro 1). Evoluiu com crises refratárias ao fenobarbital,



Fig. 1 — Caso R. G. B. Aspecto do paciente aos 9 meses de idade, apresentando nevos pigmentados disseminados pelo tronco e membros.

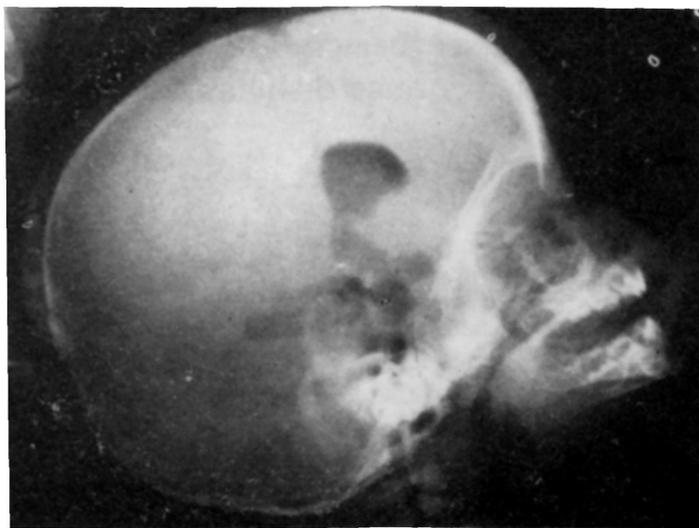


Fig. 2 — Caso R. G. B. Pneumencefalografia mostrando dilatação discreta dos ventrículos laterais, terceiro ventrículo e das cisternas basais.

	9/9/1974	21/9/1974	31/8/1975	1/9/1975	6/9/1975	9/9/1975
Nível de punção	lombo	lombo	lombo	lombo	s.o.d.	s.o.d.
Aspecto	limpido	opalesc.	turvo	opalesc.	?	limpido
Cor	incolor	?	xantocr.	xantocr.	?	xantocr.
Hemácias/mm ³	0	163	5	350	0	10
Leucocitos/mm ³	0,8	24	69	80	65	180
Neutrofilos	0	0	32%	0	35%	11%
Linfocitos	0	0	68%	3%	61%	88%
Monocitos	0	0	0	24%	3%	1%
Eosinofilos	0	0	0	0	1%	0
Macrófagos	0	0	0	13%	0	0
Cels. neoplásicas	0	presentes	0	60%	0	0
Figs. de mitose	—	—	—	presentes	—	—
Proteínas (mg%)	52	39	416	640	378	1230
Glicose (mg%)	42	28	28	18	11	15
Cloretos (mg%)	690	711	—	—	680	717
R. Pandy	opalesc.	negat.	opalesc.	turv.	opalesc.	opalesc.
R. Weichbrodt	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.
R. Nonne	opalesc.	negat.	negat.	opalesc.	opalesc.	opalesc.

Quadro 1 — Caso R.G.B.: Resultados dos exames do líquido céfalo-raqueano com a evolução da doença.

difenilhidantoína, primidona, benzodiazepínicos, nitrazepan, vitamina B6 e acetazolamida. Pneumencefalografia, obtida pela injeção de ar mediante punção lombar, evidenciou aumento das cisternas magna, pontina, interpeduncular e quiasmática; o quarto e o terceiro ventrículos apresentaram dilatação moderada, tendo situação anatômica normal. Os ventrículos laterais apresentaram dilatação discreta e simétrica, sem desvios posicionais. Não houve passagem do contraste para a convexidade cerebral, evidenciando um bloqueio do espaço sub-aracnoideo (Fig. 2). O exame do LCR nesta ocasião revelou a presença de células neoplásicas e hipoglicorraquia (Quadro 1). A biópsia de uma das lesões cutâneas pigmentadas mostrou-se tratar-se de nevo com componente intradérmico predominante, não havendo atipias celulares nem mitoses atípicas (Dr. Evandro Rivitti). No estudo imunológico, a dosagem de imunoglobulinas, feita em placas de imunodifusão, foi normal para a idade. A dosagem quantitativa de C3, por imunodifusão radial, mostrou um valor normal de 120 mg%. A injeção intradérmica de 2 µg de fitohemaglutinina em um volume de 0,1 ml induziu o aparecimento de um nódulo de 8 x 8 mm após 48 horas. A sensibilização com 2,4 dinitroclorobenzeno (DNCEB) foi fortemente positiva. O exame hematológico mostrou série vermelha sem alterações. A série branca mostrou 5.600 leucocitos/mm³, 1,3% bastonetes, 8% segmentados, 1,3% eosinófilos, 78,8% linfócitos, 10% monócitos, 0,6% plasmócitos. A hemossedimentação foi de 19 mm na primeira hora. A determinação de linfócitos T (60%) e linfócitos B (20%) mostrou valores percentuais e absolutos dentro da normalidade. A cultura de linfócitos "in vitro", estimulada pela fitohemaglutinina (PHA) e avaliada pela incorporação de timidina tritiada mostrou um índice de estimulação de 90 x, sendo considerados normais índices acima de 20 x. Todos estes resultados mostram que a competência imunológica do paciente era normal nesta fase da vida. A indicação de quimioterapia associada a imunoterapia não foi aceita pelos familiares do paciente, que continuou medicado com anticonvulsivantes. Evoluiu apresentando crises de frequência variável, chegando a 6 por dia. No sexto mes de vida tornou-se evidente um retardo motor, de vez que ainda não havia adquirido adequado controle postural da cabeça, havendo hipotonia muscular generalizada. A evolução das características líquóricas (Quadro 1) mostra hipoglicorraquia acentuada e persistente, aumento progressiva da taxa de proteínas, chegando a 1.230 mg%, além de aumento progressivo do número de células, com predomínio de linfócitos e de células neoplásicas, com a presença de figuras de mitose. A cultura de linfócitos feita com um ano de vida, ocasião em que o estado geral do paciente era precário, mostrou um índice de 9 x. Com um ano e 4 meses de idade desenvolveu síndrome de hipertensão intracraniana e sinais de irritação meníngea, falecendo alguns dias depois.

COMENTARIOS

A melanose neuro-cutânea tem seu diagnóstico firmado pela presença de lesões cutâneas pigmentadas, geralmente notadas desde o nascimento, cuja importância é essencialmente cosmética; associam-se sinais e sintomas neurológicos inespecíficos e variáveis, dependendo da idade, do grau de comprometimento meníngeo e da existência, ou não, de malignidade. Nos casos benignos pode não haver sintomatologia neurológica, constituindo achado casual de autópsia, o que no entanto constitui a minoria dos casos. A sintomatologia nos casos benignos é geralmente devida a hidrocefalia, que pode atingir intensidade suficiente para determinar o óbito, freqüentemente associada a convulsões. Nos casos malignos predomina o quadro da hidrocefalia nas crianças mais jovens e o de tumor intracraniano nos adolescentes e adultos. Formas menos comuns são constituídas por quadros psiquiátricos, de hemorragia meníngea, de meningite basal e de aracnoidite.

As alterações cutâneas são sempre benignas nesta entidade, ao passo que a transformação maligna nas meninges ocorre com grande freqüência, tendo sido descrita em 31 dos 40 casos analisados por Fox⁴. Apesar de o nome

melanose neuro-cutânea estar consagrado, parece evidente que, pela classificação de Touraine²⁴, a maioria dos casos descritos é de melanose cutânea associada a melanomatose meníngea e encefálica. É fundamental para o diagnóstico a ausência de melanoma maligno em qualquer outro órgão além das meninges, constituindo-se, portanto, em entidade clínica diversa dos melanomas malignos da pele, com ou sem metástase para o sistema nervoso central e outros órgãos; estes são também particularmente raros na infância^{2,6,12,19,21,22,25}. O curso da doença é geralmente fatal, com morte na infância na maioria dos pacientes, quer seja por transformação maligna, quer seja por hidrocefalia mesmo nos casos de melanose benigna das meninges.

Gibson e col.⁵ compararam a incidência de morte por idade dos pacientes com melanomas malignos da pele e das meninges. Abaixo dos 20 anos de idade o índice é de 22% para os melanomas meníngeos e 1% para os cutâneos; 73% dos pacientes com melanomas meníngeos morre antes dos 50 anos, o que ocorre em 36% dos pacientes com melanomas cutâneos.

Outras doenças podem estar associadas à melanose neuro-cutânea, tais como a neurofibromatose, a síndrome de Sturge-Weber, a telangiectasia da dura-mater, a angiomatose capilar do cérebro e das meninges, a doença de Hallervorden-Spatz^{4,5,15}.

O exame do líquido cefalorraqueano pode revelar a presença de células inflamatórias, onde geralmente predominam os linfócitos, ou agregados de células pleomórficas de aspecto imaturo, com figuras de mitose, que possibilitam o diagnóstico de transformação maligna nas meninges; estas foram observadas em dois dos 6 exames do LCR realizados em nosso paciente. Importante é a alta frequência de hipoglicorraquia notada por vários autores, que foi progressiva e atingiu 11 mg% no nosso paciente, e que não deve levar à confusão diagnóstica com meningite por tuberculose, sífilis, fungos, sarcoidose. Associa-se na maioria dos casos a aumento da taxa de proteínas, que pode ultrapassar os 1000 mg%^{3,4,7,8,13,27}, tendo sido progressiva no nosso caso.

Os aspectos radiológicos da melanose neuro-cutânea tem sido pouco descritos^{8,9,10}. A pneumencefalografia pode revelar hidrocefalia, que geralmente é severa, com bloqueio à passagem do ar nas cisternas basais e ausência do contraste na convexidade dos hemisférios cerebrais. No nosso paciente a hidrocefalia foi discreta, não justificando derivação liquórica. Síndrome de hipertensão intracraniana foi notada apenas no estágio final da doença. Nos casos com manifestação tumoral, particularmente nos adultos, a angiografia cerebral mostra os desvios característicos dos processos expansivos intracerebrais ou intracerebelares, com vascularização tumoral anormal. A mielografia pode mostrar as alterações encontradas nas aracnoidites quando há infiltração das meninges raqueanas, ou então bloqueios nos tumores melânicos intrarraqueanos.

Não encontramos referência ao estudo imunológico em nenhum dos casos descritos na literatura. No caso presente, a avaliação da competência imunitária do paciente, na idade de 4 meses, mostrou valores dentro da normalidade, tanto para a imunidade humoral quanto para a celular. Um ano depois, uma queda acentuada na resposta à PHA "in vitro" foi observada. É nossa experiência que na fase inicial de tumores a competência imunitária encontra-se bem conser-

vada e que, com o progredir da doença, há uma queda progressiva da mesma. Valores abaixo de 20, para culturas de linfócitos, indicam um prognóstico muito grave.

A anatomia patológica^{1,4,5,8,10,13,15,16,20,27} revela a presença de nevos cutâneos extensos, parecendo haver distribuição metamérica dos mesmos; frequentemente há nevo gigante pigmentado tipo "capa" ou tipo "calção" isolado ou associado a outros disseminados na pele. As lesões cutâneas são sempre de natureza benigna, o que foi confirmado pela biópsia de pele do presente caso. Há pigmentação anormal e espessamento meníngeo difuso, predominante na base do cérebro e sobre o tronco encefálico, particularmente sobre a ponte, pedúnculos cerebrais, fossa interpeduncular e face inferior dos lobos cerebrais. Hidrocefalia é achado comum a quase todos os casos; é de grau leve ou moderado nos adultos e acentuado na maioria dos pacientes que falecem na infância. É devida a espessamento meníngeo, levando à obstrução dos forâmenes do quarto ventrículo, ou dificultando a circulação líquórica nas cisternas basais; em alguns casos foi relatada obstrução do aqueduto e em poucos não foi estabelecida a causa da hidrocefalia com precisão. Característica é a ausência de metástases, nos casos malignos, em outros órgãos que não as meninges e o tecido nervoso. Porém, no caso descrito por Kaplan e col.¹⁰, havia metástases hepáticas e vertebrais, tendo sido considerado pelos autores como sendo melanose neuro-cutânea.

Histologicamente há infiltração meníngea por melanocitos ou por melano-blastos; as células apresentam formas variadas, frequentemente agrupadas em cordões e ninhos, semelhantes aos nevos cutâneos. Característica é a infiltração perivascular, estendendo-se para os espaços de Virchow-Robin dos vasos cerebrais^{1,4,15}. Anaplasia celular como sinal de malignidade é freqüente, com pleomorfismo celular e figuras de mitoses nas meninges. Pode haver tumores invasivos do parênquima cerebral, cerebelar, pontino e medular. Por vezes o diagnóstico de malignidade é difícil, pela imprecisão de limites entre o benigno e o maligno, sendo comum o pleomorfismo celular mesmo nos melanomas benignos; o melhor índice de malignidade, portanto, é a presença de mitoses, cuja descrição nos casos considerados malignos, no entanto, é rara⁴.

Quanto à histogênese da melanose neuro-cutânea, há boa evidência de que a pia-mater deriva da crista neural, sendo muito provável ser esta também a origem dos melanoblastos. Parece portanto razoável considerá-la como displasia congênita da crista neural. A sua associação, por vezes, com a neurofibromatose e a síndrome de Sturge-Weber apoia esta teoria^{4,15}. Parece não haver dúvida quanto a sua natureza congênita, não havendo no entanto anormalidade cromossômica conhecida e não tendo sido relatados casos familiares¹¹. A maioria dos autores classifica-a como uma das facomatoses^{4,8,16}.

O tratamento dos casos benignos é sintomático; utilizam-se os anticonvulsivantes nas manifestações epiléticas da doença e pode estar indicada a derivação líquórica nos casos de hidrocefalia. Não há tratamento eficaz conhecido para os pacientes com transformação maligna nas meninges e com a forma tumoral do parênquima nervoso. Cirurgia^{8,13}, radioterapia¹⁰, quimioterapia^{8,10} e imunoterapia²⁶ tem sido indicadas ou utilizadas, sem que tenhamos encontrado relato de cura destes casos malignos.

Acreditamos ser importante ressaltar o valor dos exames laboratoriais e radiológicos nos pacientes com melanose cutânea, particularmente crianças, e que apresentam sintomatologia neurológica, apesar de sua raridade. A benignidade das lesões cutâneas não deve levar a conclusão de ser a doença benigna, pela alta possibilidade de haver transformação maligna nas meninges, constituindo-se em doença de prognóstico grave com os recursos terapêuticos atuais.

RESUMO

É relatado o caso de um paciente do sexo masculino, de 3 meses de idade, com múltiplas lesões cutâneas, cuja biópsia revelou tratar-se de nevos, sem sinais de malignidade. Apresentou crises convulsivas refratárias ao tratamento medicamentoso e retardo de desenvolvimento psico-motor. Exames do líquido céfalo-raqueano evidenciaram a presença de células neoplásicas, hipercitose, hiperproteíno-rraquia e hipoglicorraquia. Pneumencefalografia revelou hidrocefalia discreta por bloqueio do espaço sub-aracnoideo. O estudo imunológico mostrou capacidade imunitária normal na fase inicial da doença e queda acentuada da mesma no seu estadio final. São feitos comentários baseados neste e em outros 43 casos descritos na literatura, destacando-se a importância dos exames laboratoriais na detecção de transformação maligna nas meninges em crianças portadoras de nevos benignos da pele.

SUMMARY

Neurocutaneous melanosis: a case report.

The clinical, laboratorial and radiological features of a 3-month-old child with neurocutaneous melanosis are described. The patient was born with multiple disseminated benign cutaneous nevi, proven by skin-biopsy, and presented with drug-resistant seizures and psycho-motor retardation. Serial cerebrospinal fluid studies showed high protein and low glucose levels, with pleocytosis and malignant cells in the fluid. Pneumoencephalogram showed mild non-obstructive hydrocephalus. Immunological studies showed normal immunological activity at three months of age and very poor activity at one year. The patient died at 16 months of age, after the sudden onset of intracranial hypertension and meningeal signs.

Immunotherapy and chemotherapy were suggested but not accepted by the family. Some comments are made based on this and other 43 cases described in the literature; the value of laboratory studies in detecting malignant transformation in the meninges in patients with benign skin nevi is stressed.

REFERENCIAS

1. BATTIN, J.; VITAL, C.; ALBERTY, J.; GUYONLT-DUPERAT, J. P.; LEGER, J. FONTAN, A. — La mélanose neuro-cutané. Arch. Franç. Péd. 25:277, 1968.
2. DOBSON, L. — Prepubertal malignant melanomas: report of two cases. Amer. J. Surg. 89:1128, 1955.

3. FISHMAN, R. A. — Cerebrospinal Fluid. *In* BAKER, A. B. — Clinical Neurology, Vol. 1, Hoeber-Harper, New York, 1962, pp. 350-388.
4. FOX, H. — Neurocutaneous melanosis, *In* VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W. — Handbook of Clinical Neurology, Vol. 14, North Holland, Amsterdam, 1972, pp. 414-428.
5. GIBSON, J. B.; BURROWS, D. & WEIR, W. P. — Primary melanoma of the meniges. *J. Pathol.* 74:419, 1957.
6. HENDRIX, R. C. — Juvenile melanomas, benign and malignant, *A. M. A. Arch. Path.* 58:636, 1954.
7. HJELT, L. & VILSKA, J. — Malignant menigeal melanoma in a 3-year-old boy. *Ann. Pedit. Fenn.* 12:246, 1966.
8. HOFFMAN, H. J. & FREEMAN, A. — Primary malignant leptomeningeal melanoma in association with giant hairy nevi. *J. Neurosurg.* 26:62, 1967.
9. JACOBSEN, H. H. & LESTER, H. — A myelographic manifestation of diffuse spinal leptomeningeal melanomatosis. *Neuroradiology* 1:30, 1970.
10. KAPLAN, A. M.; ITABASHI, H. H.; HANELIN, L. G. & LU, A. T. — Neurocutaneous melanosis with malignant leptomeningeal melanoma: a case with metastases outside the nervous system. *Arch. Neurol. (Chicago)* 32:669, 1975.
11. KOCH, G. — Genetic aspects of the phakomatose. *In* VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W. — Handobook of Clinical Neurology, Vol. 14, North-Holland, Amsterdam, 1972, pp. 488-561.
12. MC WHORTER, H. E. & SOOLNER, L. B. — Pigmented nevi: juvenile melanomas and malignant melanomas in children, *Cancer* 7:564, 1954.
13. MORRIS, L. L. & DANTA, G. — Malignant cerebral melanoma complicating giant pigmented naevus: a case report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31:628, 1968.
14. NATHANSON, L.; HALL, T. C. & FARBER, S. — Biological aspects of human malignant melanoma. *Cancer* 20:650, 1967.
15. REED, W. B.; BECKER, S. W.; BECKER JR., S. W. & NICKEL, W. R. — Giant pigmented nevi, melanoma and leptomeningeal melanocytosis. *Arch. Dermatol.* 91:100, 1965.
16. RUBINSTEIN, L. J. — Tumors of the Central Nervous System. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1972, pp. 309-311.
17. RUSSEL, J. L. & REYES, R. G. — Giant pigmented nevi. *JAMA* 171:2083, 1959.
18. SALM, R. — Primary malignant melanoma of the cerebellum. *J. Pathol.* 94:196, 1967.
19. SCHULTZ, R. C. — Fatal malignant melanoma in children with giant nevi. *Plast. Reconstr. Surg.* 27:551, 1961.
20. SOBAJIMA, Y.; UCHIYAMA, T. & KUDO, H. — An autopsy case of melanose neurocutanée (Touraine). *Acta Path. Jap.* 21:553, 1971.
21. SPITZ, S. — Melanomas of childhood. *Amer. J. Path.* 3:591, 1948.
22. SWEET, L. K. & CONNERTY, H. V. — Congenital melanoma; report of a case in which antenatal metastasis ocured. *Amer. J. Dis. Child.* 62:1029, 1941.
23. TOLNAI, G.; CAMPBELL, J. S.; HILL, D. P.; PETERSON, E. W.; HUDSON, A. J. & LUNEY, F. W. — Primary malignant melanomatosis of the leptomeninges. *Arch. Neurol. (Chicago)* 15:404, 1966.
24. TOURAINÉ, A. — Les mélanoses neuro-cutanées. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 9:489, 1948.
25. TRUAX, K. F. & PAGE, H. G. — Prepubertal malignant melanoma. *Ann. Surg.* 137:255, 1953.
26. VITAL, C.; BIOULAC, B.; GOT, M.; HENRY, P.; BEYLOT, J.; MORETTI, J. L. & LEBLANC, M. — Étude clinique et anatomique d'un cas de mélanose neurocutanée. *Bord. Med.* 5:523, 1972.
27. WILCOX, J. C. — Melanomatosis of the skin and central nervous system in infants. A congenital neurocutaneous syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 57:391, 1939.