

LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO NO DIAGNÓSTICO DE METÁSTASE CÉREBRO-MENÍNGEA DE MELANOMA MALIGNO DERIVADO DE NEVO MELANOCÍTICO GIGANTE CONGÊNITO

RELATO DE CASO

JOSÉ AUGUSTO B. ROLIM, ORLANDO G. P. BARSOTTINI*, GILMAR F. PRADO**, FERNANDO NAKANDAKARE**, MARIA L. A. A. REIS***, J. B. REIS-FILHO*****

RESUMO - Relatamos o caso de um paciente, de 28 anos, portador de nevo melanocítico gigante congênito (NMGC), com transformação em melanoma e metastatase no sistema nervoso central (SNC). Descrevemos resumidamente as características patológicas de ambas as lesões (NMGC e melanoma), a frequência de malignização do NMGC, os órgãos mais frequentemente acometidos pelas metástases do melanoma - dando ênfase ao acometimento do SNC - além dos fatores que podem levar à malignização do NMGC, os exames usados para o diagnóstico das metástases no SNC - ressaltando a importância do líquido cefalorraquiano - e algumas modalidades terapêuticas para o melanoma com acometimento do SNC.

PALAVRAS-CHAVE: Melanoma maligno, metástase, sistema nervoso central, líquido cefalorraquiano, nevo melanocítico gigante congênito.

Cerebral spinal fluid to diagnose CNS metastasis from malignant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus: case report

ABSTRACT - We describe the case of a 28-year-old man with a giant congenital melanocytic nevus (GCMN) with malignant transformation to melanoma and metastasis on the central nervous system (CNS). We also make a summary of the pathological features from both lesions (GCMN and melanoma), the occurrence of malignancy of GCMN, the organs more frequently involved with metastatic melanoma - with emphasis to involvement of CNS - just as the factors that cause malignant transformation of GCMN; the methods to diagnose metastases in CNS - emphasizing the importance of cerebrospinal fluid - and some therapeutical modalities for the metastatic melanoma in CNS.

KEY WORDS: Melanoma, metastases, central nervous system, cerebrospinal fluid, giant congenital melanocytic nevus.

O nevo melanocítico gigante congênito (NMGC) ocorre aproximadamente em 1 entre 20000 nascidos vivos. Seu potencial de transformação maligna é variável, havendo dados na literatura variando de 2% a 41%²³. O melanoma maligno é diagnosticado com frequência na Europa e América do Norte. Na Grã-Bretanha já é agora mais comum que a doença de Hodgkin⁶. O melanoma é a terceira causa mais frequente de metástases cerebrais depois do carcinoma de mama e pulmão²⁵. O nevo pigmentar ou melanocítico é dividido histologicamente em nevo de junção, intra-dérmico e composto, conforme o acúmulo de células melanocíticas ocorra, respectivamente, na junção derme-

Estudo realizado no Pronto-Socorro de Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP): *Médico-Residente do 3º ano de Neurologia da EPM-UNIFESP; **Médico Chefe do Plantão do Pronto Socorro de Neurologia da EPM-UNIFESP; ***Bióloga do Setor de LCR da EPM-UNIFESP; ****Professor-Adjunto, Pesquisador do CNPq e Chefe do Setor de LCR da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP. Aceite: 19-março-1996.

Dr. José Augusto Rolim - Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina UNIFESP - Rua Botucatu 740 04023-062 São Paulo SP - Brasil.

epiderme, na derme ou em ambas as localizações^{3,29}. A biologia do melanoma maligno tem sido pouco compreendida; é um tipo de tumor excepcional antes da puberdade, mais frequente na raça branca e com igual incidência para ambos os sexos^{7,11,13}. Origina-se do nevo melanocítico de junção e composto, embora em cerca de 25% dos casos não seja relatada a existência prévia do nevo pigmentar. A histologia demonstra células névicas atípicas na junção derme-epiderme e na derme^{3,30}. Recentes estudos da tumorigênese do melanoma têm levantado a hipótese de vários mecanismos, nos quais incluem-se aberrações do fator de crescimento celular, envolvimento do oncogene, perda de gene alelos, ou instabilidade cromossômica^{4,21,29}. O aumento do tamanho e da pigmentação, ulceração, sangramento e formação de crosta, e aparecimento de lesão satélite em nevo pigmentar são indicativos de desenvolvimento do melanoma maligno^{3,30}. O diagnóstico das metástases cerebrais pode ser feito pelos achados clínicos, análise do líquido cefalorraquiano (LCR) e exames radiológicos^{15,16,24,31}.

O material considerado no presente estudo é constituído de dados clínicos e exames subsidiários relacionados a um paciente, o qual foi avaliado clinicamente, foi submetido a exame neurológico completo pelos autores e a exame dermatológico na Disciplina de Dermatologia da EPM-UNIFESP.

RELATO DO CASO

JSB, paciente de 28 anos, sexo masculino, que procurou o pronto-socorro com queixa de dificuldade de andar e falar há 9 dias, acompanhada de cefaléia frontal incaracterística, que aparecia quando assumia decúbito dorsal e lateral e melhorava com a posição ortostática. O exame físico geral apresentava-se normal, exceto pela presença de NMGC pigmentado (Fig 1) que se estendia da região da crista ilíaca anterior até a raiz de coxa, apresentando vários e pequenos nevos enegrecidos, principalmente nas extremidades. Ao exame neurológico verificou-se fala escandida, marcha atáxica e disidiadococinecia bilateral, sendo o restante do exame normal.

Investigação laboratorial mostrou contagem sanguínea normal, exceto por eosinofilia de 19%, velocidade de hemossedimentação 17 na primeira hora, bioquímica sanguínea sem anormalidades. Foi submetido a investigação radiológica por tomografia computadorizada de crânio (CT); além de angiografia cerebral. A CT sem contraste evidenciou área espontaneamente hiperdensa na região frontal direita e espessamento acentuado da tenda do cerebelo. A arteriografia cerebral foi normal. A ressonância nuclear magnética de crânio (RNM) mostrou lesão parassagital frontal direita que apresentava hiperssinal em T1 e hipossinal em T2, não havendo realce após a injeção de contraste. Observou-se também realce intenso da tenda do cerebelo, sugestivo de carcinomatose meníngea. Foi submetido a colheita de LCR, que revelou células tumorais do tipo blastomatosas, algumas com grande quantidade de pigmentos de melanina no citoplasma, caracterizando melanossarcoma (Fig 2).

Em reunião multidisciplinar (Neurologia, Radiologia e Oncologia), foi optado pela não indicação de terapêutica radioterápica ou quimioterápica, pois o estado geral do paciente estava bastante comprometido, sendo medicado apenas com anticonvulsivantes profilaticamente. O paciente faleceu 6 meses após o diagnóstico, não tendo sido submetido a autópsia.

DISCUSSÃO

A associação de melanoma maligno e NMGC e o potencial de degeneração maligna deste último ficam claramente demonstrados neste caso. Essa associação foi descrita pela primeira vez por Rokitansky em 1861, e o termo melanose neuro-cutânea foi juntado a esta síndrome em 1948 por Van Bogaert; ela também é conhecida como síndrome de Touraine²⁷. O melanoma é tumor com grande capacidade de dar origem a metástases, com envolvimento dos mais variados órgãos e tecidos. Têm-se encontrado metástases em locais raros, como miocárdio e endocárdio. Certos locais são sítios mais frequentes de metástases, como por exemplo linfonodos, pulmão, fígado, a própria pele (subcutâneo e região intradérmica) e ossos^{19,20}. O nevo melanocítico gigante tem grande capacidade de desenvolver melanoma^{18,22,23,28} e, quando este está presente, a incidência estimada de metástase no sistema nervoso central (SNC) é em torno de 40%^{7,11,13,32}.

O SNC também está envolvido em 50-75% dos pacientes quando da autópsia e, durante o período de vida, 5-20% dos pacientes têm sintomas referidos ao SNC. Quando metástases do SNC são encontradas, geralmente são múltiplas, com envolvimento das meninges, parênquima cerebral e medula espinal. Quando



Fig 1. Foto do nevo melanocítico gigante congênito apresentado pelo paciente.



Fig 2. Célula melanomatosa evidenciada no LCR do paciente.



Fig 1. Foto do nevo melanocítico gigante congênito apresentado pelo paciente.

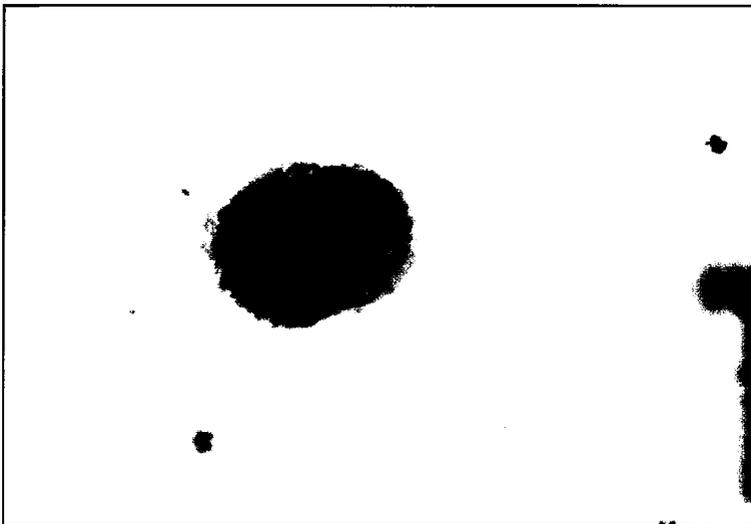


Fig 2. Célula melanomatosa evidenciada no LCR do paciente.

do diagnóstico de melanoma maligno com envolvimento do SNC, o período médio de sobrevida tem sido de 2-3 meses^{9,17,19,20}. Sobrevida de até 1 ano tem sido descrita em alguns casos na literatura¹.

Em vista da possibilidade do tumor poder disseminar-se através do espaço subaracnoídeo, a análise do LCR pode ser feita precocemente para o diagnóstico da infiltração meníngea maligna. Em alguns casos, a análise repetida do LCR em busca de células malignas pode resultar negativa, mesmo na evidência de múltiplas lesões meníngeas¹. O exame citomorfológico do LCR pode dispensar outros exames para o diagnóstico de carcinomatose meníngea no SNC, porém os exames neurorradiológicos são indispensáveis para detectar metástases que se apresentam como lesões expansivas no SNC^{1,15}.

O único tratamento curativo de melanoma maligno é a cirurgia e seu sucesso dependerá da fase em que estiver o tumor quando da exérese, porém, nos casos de carcinomatose meníngea, esta conduta não é indicada. As demais modalidades de tratamento são paliativas¹². A radioterapia em frações moderadas de 200 a 300cGy (centGray, que corresponde a 100Gray ou 1 RAD), de um total de 30 Gy (Gray, que corresponde a 100 RADS), parece controlar temporariamente o crescimento da massa tumoral, mas o melanoma não é particularmente um tumor radiosensível. Em estudo de 41 pacientes com metástases cerebrais secundárias a melanoma maligno, Gottlieb et al. relataram que pacientes com melhora neurológica após irradiação tendem a ter maior tempo de sobrevida do que aqueles que não apresentaram melhora neurológica¹². A quimioterapia para pacientes com melanoma e envolvimento do SNC raramente tem se mostrado eficaz. A quimioterapia associada a radioterapia não tem melhorado a sobrevida, que varia de 3-4 meses^{2,5,8,9,10,12}. Várias drogas lipossolúveis como as nitrosuréis (BCNU) têm sido tentadas, mas com resultados desapontadores^{10,18,19}.

Apesar disso, Legha et al. citam que pelo menos dois regimes de quimioterapia têm se mostrado razoavelmente eficazes¹⁴. Uma combinação de cisplatina, dacarbazina e vinblastina induziram remissão em 18 (37%) de 49 pacientes com melanoma, incluindo dois dos cinco pacientes com metástases cerebrais. Altas doses de quimioterapia com agentes como o melphalan, thiotepa ou BCNU ou a combinação do BCNU e melphalan seguidos pela reinfusão de medula carmustina óssea autóloga parece apresentar alguma resposta. Porém, após boa resposta a este tratamento houve grande aumento da mortalidade por sangramento intratumoral nas metástases cerebrais^{19,20}.

A terapia imunológica aparece atualmente como a mais promissora alternativa para esta doença grave. Existem duas possibilidades com o uso de modificadores da resposta biológica (biomodulares), a combinação de baixas doses de ciclofosfamida e interleucina 2 (IL-2), e imunoterapia ativa específica com o novo adjuvante imunológico DETOX^{19,20,27}.

REFERÊNCIAS

1. Aichner F, Schuler G. Primary leptomeningeal melanoma: diagnosis by ultrastructural cytology of cerebrospinal fluid and cranial computed tomography. *Cancer* 1982;50:1751-1756.
2. Amer MH, Al-Sarruf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978;42:660-668.
3. Arnold HL Jr, Odom RB, James WD. Doenças da pele de Andrews. *Dermatologia clínica*. Ed 8. São Paulo: Manole, 1994:870-890.
4. Caporaso N, Greene MH, Tsai S, Pickle LW, Mulvihill JJ. Cytogenetics in hereditary malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome: is dysplastic nevus syndrome a chromosome instability disorder? *Cancer Genet Cytogenet* 1987;24:299-314.
5. Carella RJ, Gebler R, Hendrickson F, Berry HC, Cooper JS. Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma: radiation therapy oncology group, brain metastases study I and II. *Cancer* 1980;45:679.
6. Castilla EE, Durta MDG, Oriolo-Parreirs IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi: incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981;104:407-415.
7. Das Gupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma: a clinicopathological study. *Cancer* 1964;17:1323-1339.
8. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cutaneous melanoma in Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1982:1124-1170.
9. Einhorn LH, Burgess MA, Vallejos C et al. Prognostic correlations and response to treatment in advanced metastatic malignant melanoma. *Cancer Res* 1974;34:1995-2004.
10. Feun LG, Lee YY, Plager C, Papadopoulos N, Savaraj N, Charnsangavej C, Benjamin RS, Wallace S. Intra-carotid cisplatin-based chemotherapy in patients with malignant melanoma and CNS metastases. *Am J Clin Oncol* 1990;13:448-451.

11. Fox H. Neurocutaneous melanosis. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North Holland, 1972;14:414-428.
12. Gottlieb JA, Frei E, Luce JK. An evaluation of the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1972;29:701-705.
13. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:747-755.
14. Legha S, Ring S, Plager C. Evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and DTIC in patients with metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:250.
15. Livramento JA, Machado LR, Clemente HAM, Tabares-Olives A, Spina-França A. Melanomatose meníngea: análise citomorfológica do LCR. *Arq Neuropsiquiatr* 1979;37:7-14.
16. Madajewics S, Karakousis C, West CR. Malignant melanoma brain metastases: review of the Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer* 1984;53:2550-2552.
17. McGrady BJ, McCormick DF, Toner PG. Ultrastructural aspects of tumour invasion in the central nervous system. *J Pathol* 1993;169:89-97.
18. Mitchell MS. Relapse in the central nervous system in melanoma patients successfully treated with Biomodulares. *J Clin Oncol* 1989;7:1701-1709.
19. Mitchell MS, Kan-Mitchell J, Kempf RA. Active specific immunotherapy for melanoma: phase I trial of allogeneic lysates and a novel adjuvant. *Cancer Res* 1988;48:5883-5893.
20. Padilla SR, McConnel TS, Gribble JT, Smoot C. Malignant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus. *Cancer* 1988;62:2589-2594.
21. Quaba AA, Wallace AF. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in large congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:174-179.
22. Reed WB, Becker SW Sr, Becker SW Jr et al. Giant pigmented nevi melanoma and leptomeningeal melanocytosis. *Arch Dermatol* 1965;91:100-119.
23. Reis JB, Bei A, Reis-Filho JB. Líquido cefalorraquiano. São Paulo: Sarvier, 1980.
24. Retsas S, Gershuny AR. Central nervous system involvement in malignant melanoma. *Cancer* 1988;61:1926-1934.
25. Rey JA, Bellow MJ, de Campos JM, Ramos MC, Benitez J. Cytogenetic findings in a human malignant melanoma metastatic to the brain. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;16:179-183.
26. Reyes-Mugica M, Chou P, Byrd S, Ray V, Castelli M, Gattuso P, Gonzales-Crussi F. Nevomelanocytic proliferations in the CNS of children. *Cancer* 1993;71:2277-2285.
27. Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, et. al. Nonepidermal origin of malignant melanoma with giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:782-790.
28. Richmond A, Fine R, Murray D, Lawson DH, Priest JH. Growth factor and cytogenetic abnormalities in cultured nevi and malignant melanomas. *J Invest Dermatol* 1986;86:295-302.
29. Sampaio S, Castro R, Rivitti E. *Dermatologia básica*. Ed3. São Paulo: Artes Médicas, 1989:504-512.
30. Singhal S, Singh K, Fernandes P, Sharma S, Chander S, Rath GK, Bose S. Primary melanoma of the CNS: report of a case and review of the literature. *Indian J Cancer* 1991;28:92-98.
31. Uematsu Y, Yukawa S, Yokote H, Itakura T, Hayashi S, Komai N. Meningeal melanocytoma: magnetic resonance imaging characteristics and pathological features. *J Neurosurg* 1992;76:705-709.
32. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intra cerebral metastases in solid tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384-394.