

Melanoma primário múltiplo sincrônico em mulher jovem: relato de caso e revisão da literatura

Mariana Alvares Penha^I, Eliane Roio Ferreira^I, Gabriel Peres^I, Eloisa Bueno Pires de Campos^{II}, Mariangela Esther Alencar Marques^{III}, Hélio Amante Miot^{IV}, Ana Cláudia Cavalcante Espósito^V

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp)

RESUMO

Contexto: Melanoma corresponde a apenas 3% dos cânceres da pele, porém, tem alta letalidade. Pacientes diagnosticados com melanoma têm risco de 1% a 8% de desenvolver um segundo melanoma, o que se denomina de melanoma primário múltiplo (MPM). Até 30% dos casos de MPM são sincrônicos. **Descrição do caso:** Mulher, de 39 anos, com duas lesões melanocíticas no membro inferior. Exame histopatológico evidenciou serem ambos melanomas primários, sendo, portanto, diagnosticados como MPM sincrônicos. **Discussão:** MPM sincrônico é raro e há poucos relatos na literatura, sendo as características da doença pouco conhecidas pelos dermatologistas. Principais fatores de risco para desenvolvimento de MPM são história pessoal de nevo displásico e antecedente familiar de melanoma. **Conclusões:** Pacientes com MPM devem ter seguimento clínico regular minucioso, por apresentarem maior risco que a população geral de desenvolver outros melanomas. Com o aumento da incidência do melanoma, casos de MPM devem tornar-se mais frequentes na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Melanoma, neoplasias cutâneas, letalidade, pele, melanócitos

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é o tipo de câncer que tem origem a partir dos melanócitos. Tais células localizam-se na camada basal da epiderme e têm a função de sintetizar melanina, o pigmento que determina a cor da pele. Apesar de

corresponder a apenas 3% dos casos de câncer da pele, o melanoma é responsável por 75% das mortes relacionados a eles.^{1,2} Na última década, sua incidência aumentou em 38% e sua taxa de mortalidade em 26%.³ Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, no Brasil foram estimados 5.670 casos novos de melanoma no ano de 2016.⁴

^IResidentes do serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

^{II}Cirurgiã plástica, médica contratada do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

^{III}Patologista, professora titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

^{IV}Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

^VDermatologista colaboradora da cirurgia oncológica do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da FCM-Unicamp, Campinas (SP) e professor aposentado do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

Endereço de correspondência:

Ana Cláudia Cavalcante Espósito

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp)

Botucatu (SP) — CEP 18618-000

Tel./Fax. (14) 3882-4922 — E-mail: anaclaudiaesposito@gmail.com

Fonte de fomento: Nenhuma declarada — Conflito de interesse: Nenhum conflito

Entrada: 10 de agosto de 2017 — Última modificação: 17 de setembro de 2017 — Aceite: 22 de setembro de 2017

Um paciente diagnosticado com melanoma tem risco de 1% a 8% de desenvolver um segundo tumor melanocítico, sendo esta ocorrência denominada de melanoma primário múltiplo (MPM).^{2,5} Quando dois ou mais melanomas são diagnosticados em um intervalo de até três meses, são denominados MPM sincrônicos. Correspondem a 30% dos MPM e seus relatos na literatura são pouco frequentes.²

Apresentamos caso de MPM sincrônicos, enfatizando a sua raridade, a necessidade de exame físico minucioso e seguimento dos pacientes.

RELATO DA COMUNICAÇÃO

Paciente do sexo feminino, 39 anos, de fototipo III de Fitzpatrick, sem antecedentes pessoais ou familiares de melanoma, foi encaminhada ao Serviço de Dermatologia devido ao aparecimento, há dois anos, de duas lesões enegrecidas, assintomáticas e de crescimento progressivo localizadas no membro inferior esquerdo. Trabalhava como faxineira e relatava fotoexposição importante.

Ao exame dermatológico, apresentava uma mácula enegrecida, simétrica e com uma tonalidade, de 0,5 cm de diâmetro localizada na face medial da perna; à dermatoscopia, presença de rede pigmentar (lesão melanocítica) com estrias periféricas difusas, pseudópodes e glóbulos periféricos (Figuras 1 e 2). A segunda lesão era uma mácula acastanhada



Figura 1. Mácula enegrecida, simétrica, de 0,5 cm de diâmetro localizada na face medial do membro inferior esquerdo.

de limites imprecisos, 1 cm de diâmetro, encimada por nódulo hiperqueratótico, localizada na porção medial do calcâneo esquerdo (Figura 3 e 4).

Foi realizada biópsia excisional de ambas as lesões (2 mm de margem). O exame histopatológico da primeira lesão (face medial da perna) evidenciou melanoma extensivo superficial *in situ* com extensas áreas de regressão (mais de 50% da lesão), sem invasão angiolímfática, perineural ou ulceração. Já a lesão do calcâneo foi diagnosticada como melanoma lentiginoso acral, com fase de crescimento vertical, Breslow 3,5 mm, 3 mitoses/mm², sem invasão angiolímfática ou perineural, áreas de regressão, satelitose ou ulceração (Figura 5 e 6).

A paciente foi submetida ampliação de margem cirúrgica em ambas as lesões. A Pesquisa de linfonodo sentinela referente à lesão calcânea foi negativa.

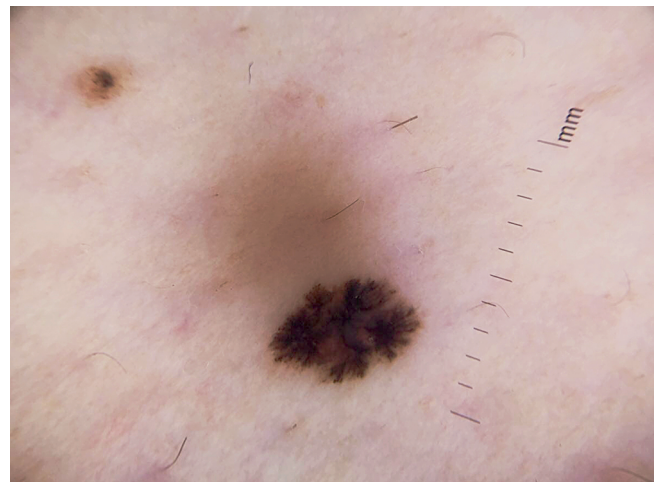


Figura 2. Dermatoscopia: lesão melanocítica com estrias periféricas difusas, pseudópodes e glóbulos periféricos.



Figura 3. Mácula acastanhada de limites imprecisos, 1 cm de diâmetro, encimada por nódulo hiperqueratótico, localizada na porção medial do calcâneo esquerdo.

A paciente está em seguimento clínico e mapeamento corporal, frente ao risco aumentado de novos melanomas.

DISCUSSÃO

A ocorrência de melanoma primário múltiplo é um tema que tem ganhado destaque na literatura científica, como se pode notar pelo número relativamente elevado de artigos sobre o tema nas bases de dados (Tabela 1).

Nos pacientes com MPM, é fundamental a diferenciação entre a ocorrência de uma nova lesão primária *versus* um acometimento secundário (metástase). Além do exame clínico minucioso, o exame anatomopatológico é fundamental: nas metástases, há epidermotropismo, afinamento da epiderme, distensão da derme papilar por melanócitos malignos e infiltração dérmica; já as lesões primárias de melanoma apresentam alterações juncionais e disseminação pagetoide.^{1,6}



Figura 4. Fotografia das duas lesões melanocíticas encontradas no membro inferior esquerdo.

Os fatores de risco mais importantes para desenvolvimento de MPM são história pessoal de nevo displásico e antecedente familiar de melanoma em parente de primeiro grau.³ Entre 39% a 63% dos pacientes com MPM apresentam nevo displásico e, nos indivíduos com história familiar positiva para melanoma, o risco de desenvolver MPM em cinco anos

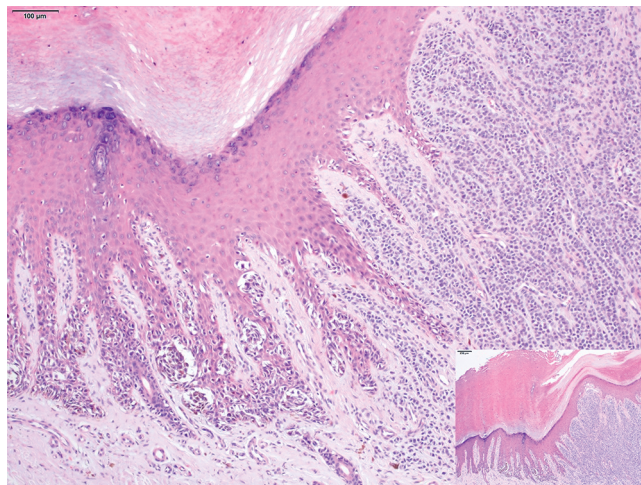


Figura 5. Histopatologia de melanoma lentiginoso acral (hematoxilina-eosina, aumento de 100 x).

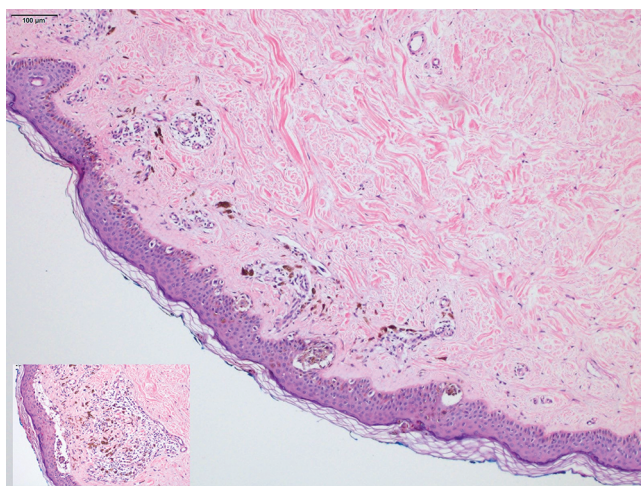


Figura 6. Histopatologia do melanoma extensivo superficial *in situ* com extensas áreas de regressão (hematoxilina-eosina, aumento de 100 x).

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas realizada no dia 29/08/2017

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Embase via Elsevier	(multiple primary melanoma) Filtro: case reports	143
Scopus	(multiple primary melanoma) Filtro: case reports	143
MEDLINE (via PubMed)	(multiple primary melanoma) Filtro: case reports	974

é de 19%. Outros fatores preditores de MPM são: fototipo claro (I ou II de Fitzpatrick), sexo masculino e primeiro melanoma do subtipo nodular ou lentigo maligno.^{2,3,6,7} A paciente em questão não possui fatores de maior risco para MPM relatados: seu fototipo é mais elevado, não apresenta história familiar de melanoma e sem antecedente de nevo displásico.

O gene CDKN2A, localizado no cromossomo 9p21, codifica p16, um importante supressor tumoral e mediador da senescência celular. Mutações nesse gene ocorrem em 8,3% a 15% dos pacientes com MPM; entre os pacientes com MPM e antecedente familiar de melanoma, essa porcentagem sobe para 47%. Já o MITF (fator transcricional associado a microphthalmia) está mutado em 3% dos pacientes com MPM sem história familiar de melanoma.^{2,8,9}

A literatura ainda é controversa sobre prognóstico e mortalidade dos pacientes com MPM. Artigos clássicos evidenciam não haver diferença de mortalidade entre pacientes com

MPM e melanoma único, entretanto novos estudos retrospectivos sugerem maior mortalidade entre o grupo de pacientes com MPM, sendo independente do subtipo histopatológico, metástase a distância, acometimento linfonodal e Breslow.^{7,10,11}

Alguns autores defendem a avaliação e aconselhamento genético para pacientes com MPM, mesmo sem história familiar da doença. Todos os parentes de primeiro grau devem realizar seguimento dermatológico.^{7,11}

CONCLUSÕES

Ao apresentar um caso raro de MPM sincrônico, enfatizamos a importância do seguimento clínico adequado e regular dos pacientes diagnosticados com MPM, bem como a necessidade de mapeamento corporal total fotográfico, pois eles apresentam maior risco que a população geral de desenvolver outro melanoma.

REFERÊNCIAS

1. Payapvipapong K, Kanechorn-Na-Ayuthaya P. Multiple primary melanoma in a Thai Male: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 2:S234-8.
2. Solís-Arias MP, Lammoglia-Ordiales L, Toussaint-Caire S, Galván-Martínez I, Fonte-Ávalos V. Melanoma primário múltiplo (MMP) sincrônico: caso clínico y revisión de la literatura. *Gaceta Médica de México.* 2014;150:101-5. Disponível em: http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_101-105.pdf. Acessado em 2017 (5 set).
3. Krajewski AC, Hart DR, Hieken TJ. Multiple primary melanoma in the elderly. *Am J Surg.* 2016;211(1):84-8.
4. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Pele melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao. Acessado em 2017 (07 ago). (Autores, verificar se a referência citada é: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>. Acessado em 2017 (14 set).
5. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. [Multiple primary melanoma]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(5):414-9.
6. Lopes MMMF, Olivera Filho RS, Calvis LA, et al. Melanoma primário múltiplo. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 1997;72(1):21-5. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/631/Melanoma-primario-multiplo>. Acessado em 2017 (5 set).
7. Savoia P, Quaglino P, Verrone A, Bernengo MG. Multiple primary melanomas: analysis of 49 cases. *Melanoma Res.* 1998;8(4):361-6.
8. Bruno W, Pastorino L, Ghiorzo P, et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):325-32.
9. Gibbs DC, Orlow I, Kanetsky PA, et al. Inherited genetic variants associated with occurrence of multiple primary melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(6):992-7.
10. Pardo LM, van der Leest RJ, de Vries E, et al. Comparing survival of patients with single or multiple primary melanoma in the Netherlands: 1994-2009. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):531-3.
11. Buljan M, Tomić Sremec N, Sremec J, et al. Disease Progression in Cases Multiple Primary Melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015;23(4):260-4.