

MELANOZA CUTANATĂ DIFUZĂ. OBSERVAȚII ASUPRA UNUI CAZ CLINIC

DIFFUSE MELANOSIS CUTIS. OBSERVATIONS ON A CLINICAL CASE

MARIA MAGDALENA CONSTANTIN***, VERONICA ILIESCU*, SMARANDA ȚĂREAN**,
ALEXANDRU OANȚĂ*, FLORICA ȘANDRU****

Rezumat

Melanoza cutanată difuză (MCD) este o prezentare rară a melanomului metastatic caracterizată printr-o discromie progresivă de culoare gri-albastru, a pielii și mucoaselor.

Pacientă în vârstă de 60 ani este consultată pentru discromie cutanată difuză de colorație gri-brun localizată pe torace și membrul superior stâng apărută de 2 luni și având o evoluție progresivă. Antecedentele personale ale pacientei evidențiază un melanom malign operat în urmă cu 8 luni și în prezent cu metastaze cutanate și hepatice.

MCD reprezintă discromia progresivă a pielii și mucoaselor în cadrul melanomului malign metastatic. Actualmente se admite ca și cauză a MCD eliberarea de melanină din metastazele de melanom și fagocitarea acesteia de către histiocitele dermale. Prognosticul MCD este grav.

Intrat în redacție: 30.08.2019
Acceptat: 18.10.2019

Summary

Diffuse melanosis cutis (DMC) is a rare presentation of metastatic melanoma characterized by a progressive blue-grey discoloration of the skin and mucous membranes.

A 60-year-old female patient is consulted for diffuse brown-grey discoloration of the skin located on the chest and the left upper limb which appeared 2 months ago and had a progressive evolution. The personal history of the patient shows a malignant melanoma operated on 8 months ago and currently with skin and liver metastases.

DMC is the progressive discoloration of the skin and mucous membranes in metastatic malignant melanoma. The release of melanin from melanoma metastases and its phagocytosis by dermal histiocytes is currently recognized as the cause of DMC. DMC prognosis is poor.

Received: 30.08.2019
Accepted: 18.10.2019

Introducere

Melanoza cutanată difuză (MCD) reprezintă o manifestare rară a melanomului malign caracterizată prin pigmentarea pielii și mucoaselor în cadrul unui melanom metastatic. Descrierea inițială a MCD este atribuită lui Wagner în 1864 (1).

Introduction

Diffuse melanosis cutis (DMC) is a rare manifestation of malignant melanoma characterized by pigmentation of skin and mucous membranes in the context of a metastatic melanoma. The original description of DMC is attributed to Wagner in 1864 (1).

* Dermamed, Brașov, România

** TopMed, Secția Dermatologie, Târgu-Mureș, România
TopMed, Dermatology Department, Târgu-Mureș, România

*** Spitalul Clinic Colentina, București, România
Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania

**** Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias”, București, România
Department of Dermatology, “Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 60 ani este consultată pentru discromie cutanată difuză apărută în urmă cu 2 luni și cu evoluție progresivă. Antecedentele personale evidențiază un melanom malign operat în urmă cu 8 luni având indicele Breslow de 2,10 mm și indicele Clark de nivel IV, localizat la nivelul regiunii superioare a spatelui.

Examenul dermatologic evidențiază placcarde multiple, extinse de diferite dimensiuni, de culoare gri-brun localizate pe toracele anterior (fig. 1) și posterior (fig. 2), umărul și brațul stâng. Examenul histopatologic arată prezența în derm

Clinical case

A 60-year-old female patient is consulted for a diffuse discoloration of the skin which appeared 2 months ago and had a progressive evolution. The personal history of the patient shows a malignant melanoma operated on 8 months ago with a 2.10 mm Breslow's depth and a Clark level IV, located in the upper back region.

The dermatological examination reveals multiple, enlarged plaques of different sizes, of brown-grey colour located on the anterior (Fig. 1) and posterior (Fig. 2) thorax, the left shoulder and arm. The histopathological examination shows the presence in the dermis of melanin



Figura 1
Figure 1



Figura 2
Figure 2



Figura 3
Figure 3

a depozitelor de melanină intrahistiocitar, dar și extracelular în țesutul conjunctiv cu dispoziție predominant perivasculară.

Pacienta prezenta la nivelul umărului drept o formațiune tumorală cutanată metastatică (fig. 3), dar și metastaze hepatice evidențiate la rezonanță magnetică. Urina pacientei era de culoare neagră.

Discuții

Melanoza cutanată difuză (MCD) se caracterizează prin apariția unei pigmentații cutaneo-mucoase rapid progresive apărute în cadrul unui melanom metastatic. Culoarea pigmentației este variabilă, variind de la ardeziu la albastru închis-negru având în evoluție o progresie cefalo-caudală. Distribuția pigmentației este mai accentuată pe zonele fotoexpușe fiind mai frecvent sub formă de „stropi sau picături” și mai rar difuz ca și în cazul prezentat de noi.

Melanuria sau urina de culoare neagră este întâlnită la aproape toți pacienții cu MCD. De obicei mostra de urină trebuie expusă o perioadă prelungită de timp la lumina și aer pentru a vira în negru. Melanuria poate apărea și în asociere cu melanomul metastatic în lipsa MCD (2). În MCD pot apărea și alte manifestări clinice precum înnegrirea părului (3, 4), a serului (5) și a lichidului peritoneal (6), melanina putând fi prezentă și în expectorație (5). De asemenea pot fi întâlnite și pigmentarea mucoaselor (5, 7, 8, 9) precum și melanoza organelor interne inclusiv a măduvei osoase (2, 3, 5, 7, 10, 11, 12).

Histologia evidențiază creșterea pigmentului melanic în derm atât în histiocyte, dar și ca pigment liber în țesutul conjunctiv dermal, fibroblaste și în resturile celulare, având o dispunere îndeosebi perivascular. În epiderm se constată doar o creștere a pigmentării keratinocitelor. Microscopia electronică evidențiază modificări identice cu cele găsite în microscopia optică (3).

Patogenia MCD rămâne în continuare neclară. Inițial s-a presupus ca și cauză migrarea celulelor melanomului în derm, acestea fiind răspunzătoare de depozitarea melaninei (13). Lipsa prezenței celulelor tumorale în derm a infirmat această teorie. O altă teorie implică în apariția MCD, factorii de creștere melanocitari precum hormonul de stimulare α -melanocitar,

deposits intracytoplasmically, but also extracellularly in the connective tissue with predominantly perivascular disposition.

The patient has on the right shoulder a metastatic skin tumour formation (Fig. 3), but also liver metastases evidenced by magnetic resonance imaging. The patient's urine was black.

Discussions

Diffuse melanosis cutis (DMC) is characterized by the appearance of a rapidly progressive cutaneous-mucosal pigmentation in the context of a metastatic melanoma. The colour of the pigmentation is variable, ranging from the colour of slate to dark blue-black with a cephalocaudal progression. The pigmentation distribution is more pronounced on the photoexposed areas, being more frequently met in the form of “splashes or drops” and less frequently in a diffused form as in the case presented by us.

Melanuria or black urine is found in almost all patients with DMC. Usually the urine sample must be exposed for a long time to light and air to turn black. Melanuria may also occur in association with metastatic melanoma in the absence of DMC (2). Other clinical manifestations such as hair (3,4), serum (5) and peritoneal fluid blackening may occur in DMC as well, and melanin may also be present in expectoration⁵. Pigmentation of the mucous membranes^{5,7,8,9} as well as melanosis of the internal organs, including bone marrow (2,3,5,7,10,11,12) may also be encountered.

Histology highlights the growth of melanic pigment in the dermis both in histiocytes, and also as free pigment in dermal connective tissue, fibroblasts and in cellular debris, having a particularly perivascular disposition. In the epidermis there is only an increase of keratinocyte pigmentation. Electron microscopy shows changes identical to those found in optical microscopy(3).

The pathogenesis of DMC remains unclear. It was initially thought that its cause was melanoma cell migration into the dermis, this being responsible for melanin storage (13). The absence of tumour cells in the dermis has dismissed this theory. Another theory involves in the occurrence of DMC the melanocyte growth factors such as α -melanocyte stimulating

endotelina-1 și factorul de creștere hepatocitar care ar activa melanogeneza, proliferarea și răspândirea melanocitelor normale și maligne (10), teorie infirmată prin negăsirea de modificări ale numărului de melanocite sau keratinocite pigmentate. Actualmente se admite ca și cauză a MCD eliberarea de melanină, precursori ai acesteia și melanozomi din metastazele de melanom și fagocitarea acestora de către histiocitele dermale (14).

Durata medie între diagnosticarea melanomului și apariția melanozei la același pacient este mai puțin de 1 an, iar supraviețuirea din momentul apariției MCD este de aproximativ 4 luni. În concluzie MCD este o manifestare rară a melanomului malign metastatic anunțând un prognostic grav.

hormone, endothelin-1 and hepatocyte growth factor that would activate melanogenesis, proliferation and spread of normal and malignant melanocytes (10), a theory denied by the absence of alteration of the number of melanocytes or pigmented keratinocytes. The release of melanin, its pre-cursors and melanosomes from melanoma metastases and their phagocytosis by dermal histiocytes is currently recognized as the cause of DMC(14).

The average duration between the diagnosis of melanoma and the occurrence of melanosis in the same patient is less than 1 year, and the survival from the time of onset of DMC is of approximately 4 months. In conclusion, DMC is a rare manifestation of metastatic malignant melanoma, having a poor prognosis.

Bibliografie/Bibliography

1. Wagner E. Fall von Kobination eines Pigmentkrebsses mit einer reinen Pigmentgeschulst. *Arch Pigmentgeschulst. Arch Heilkunde.* 1864;5:280.
2. Gambichler T, Stucker M, Kerner K, et al. Acute kidney injury in a patient with melanuria, diffuse melanosis, and metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 144: 943-945.
3. Lerner AB, Moellmann G. Two rare manifestations of melanomas: generalized cutaneous melanosis and rapid solar induction of showers of small pigmented lesions. *Acta Derm Venerol* 1993;73:241-50.
4. Rorsman H, Agrup P, Carlen B, Hansson c, Jonsson N, Rosengren E, et al. Trichochromia in melanosis of melanoma. *Acta Derm Venerol* 1986;66:468-73.
5. Eide J. Pathogenesis of generalized melanosis with melanuria and melanoptysis secondary to malignant melanoma. *Histopathology* 1981;5:285-94.
6. Legg JW. Multiple melanotic sarcomata beginning in the choroid, followed by pigmentation of the skin of the face and hands. *Trans Path Soc Lond* 1884;35:367-72.
7. Valente PT, Atkinson BF, Guerry D. Melanuria. *Acta Cytol* 1985;29:1026-8.
8. Silberg I, Kopf A, Gumpert S. Diffuse melanosis in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1968;97:671-7.
9. Schuler G, Honigsman H, Wolff K. Diffuse melanosis in metastatic melanoma. further evidence for disseminated single cell metastasis in the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:363-369.
10. Bohm M, Schiller M, Nashan D. Diffuse melanosis arising from metastatic melanoma: pathogenetic function of elevated melanocyte peptide growth factors. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:747-54
11. Rowden G, Sulica VI, Butler TP. Malignant melanoma with melanosis. *J Cutan Pathol* 1980;7:125-39.
12. Manganoni AM, Facchetti F, Lonati AS. Generalized melanosis associated with malignant melanoma: unusual histologic appearance. *Cutis* 1993;52:93-4.
13. Konrad K, Wolff K. Pathogenesis of diffuse melanosis secondary to malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 1974;91:635-655.
14. Eide J. Pathogenesis of generalized melanosis with melanuria and melanoptysis secondary to malignant melanoma. *Histopathology.* 1981;5:285-294

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Smaranda Țărean
TopMed, Clinica Dermatologie, str. Dorobanților nr. 1, Târgu-Mureș, România
e-mail: oanta_smaranda@yahoo.com

Correspondance address: Smaranda Țărean
TopMed, Dermatology Department, 1 Dorobanților street Târgu-Mureș, Romania
e-mail: oanta_smaranda@yahoo.com