

Rozlana melanoza skórna

Diffuse cutaneous melanosis

Ewelina Mazur^{ID}, Robert Kijowski, Adam Reich^{ID}

Klinika i Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Czerniak złośliwy (MM, *melanoma malignum*) jest nowotworem najczęściej wywodzącym się ze skóry. Obecność przerzutów, zlokalizowanych lub odległych, w momencie stawiania diagnozy MM jest kluczowa, gdyż wpływa na wybór stosowanych terapii, decyduje o rokowaniu oraz determinuje czas przeżycia pacjentów. Rozlana melanoza skórna (DMC, *diffuse melanosis cutis*) jest rzadkim schorzeniem związanym z przerzutowym czerniakiem i stanowi zły czynnik prognostyczny. Charakteryzuje się rozlaną niebieskoszarą pigmentacją skóry i twardówki, jednak może dotyczyć także innych okolic czy wydzielin (może pojawić się np. pigmentacja śluzówek czy paznokci, ciemne zabarwienie moczu i in.). Etiopatogeneza powstawania DCM nie jest do końca poznana, jednak w jej rozwoju przypisuje się rolę mikroprzerutom, prekursorom melaniny uwalnianym podczas lizy przerzutów MM oraz czynnikom wzrostu melanocytów.

Forum Derm. 2023; 9, 1: 37–39

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, melanuria, przerzuty

ABSTRACT

Malignant melanoma (MM) most commonly arises within the skin. Presence of metastasis, localized or distant, at the time of making a diagnosis is crucial, because it dictates modes of treatment, determines prognosis and the survival of patients. Diffuse melanosis cutis (DMC) is a rare disorder associated with metastatic melanoma and is a poor prognostic factor. It is characterized by diffuse blue-gray pigmentation of the skin and sclera, however, other pigmentation changes may be present (e.g. pigmentation of mucosa or nails, dark urine, etc.). The etiopathogenesis of DCM is not fully understood, however, the role of micrometastases, melanin precursors released during the lysis of MM metastases and melanocyte growth factors is considered in its development.

Forum Derm. 2023; 9, 1: 37–39

Key words: melanoma malignum, melanuria, metastases

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 58-letni, dotychczas leczący się wyłącznie z powodu nadciśnienia tętniczego, został skierowany na konsultację dermatologiczną z powodu zmiany zabarwienia skóry i błon śluzowych twarzy oraz szyi (ryc. 1, 2). Według wywiadu do ciemniejszego zabarwienia skóry okolic eksponowanych na promieniowanie słoneczne dochodziło stopniowo w ciągu ostatnich kilku miesięcy. Według relacji pacjenta w 2018 roku przeżył on zabieg usunięcia czerniaka z okolicy łopatki prawej (typ szerzący się powierzchownie, pT2a, margines 2 mm, grubość nacieku 1,5 mm wg Breslowa. Po odebraniu wyniku histologicznego mężczyzna nie zgłosił się jednak do dalszego leczenia i do 2021 roku pozostawał bez kontroli onkologicznej. W sierpniu 2021 roku, z uwagi na hepatosplenomegalię, wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej, stwierdzając rozlane zmiany o typie przerzutów w płucach, wątrobie oraz śledzionie. Wykonano biopsję wątroby — w badaniu

histologicznym opisano przerzut czerniaka złośliwego. Po dokładnej analizie historii pacjenta, w trakcie konsultacji dermatologicznej, rozpoznano rozlaną melanozę skórą w przebiegu rozsianego czerniaka złośliwego i zakwalifikowano pacjenta do immunoterapii (z uwagi na brak obecności mutacji *BRAF* do leczenia włączono ipilumab i niwolumab). W trakcie stosowanej terapii obserwowano stopniowe nasilenie zabarwienia skóry i zajmowanie kolejnych okolic ciała, między innymi klatki piersiowej i powłok brzusznych, zmiany zabarwienia płytek paznokciowych oraz pojawienie się melanurii.

OMÓWIENIE

Czerniak złośliwy (MM, *melanoma malignum*) jest nowotworem najczęściej wywodzącym się ze skóry, jednak może dotyczyć również innych lokalizacji, na przykład gałki ocznej, czy nosogardła [1]. Obecność przerzutów skórnych, zlokalizowanych lub odległych, w momencie stawiania

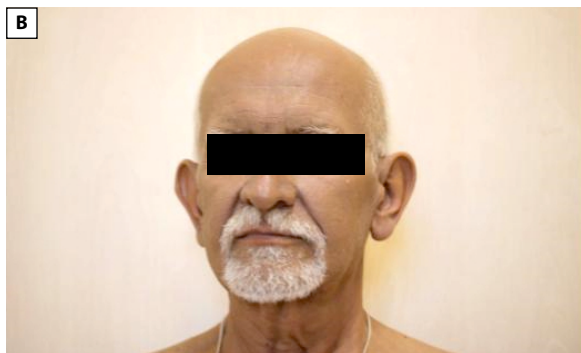
Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Klinika i Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel. +48 605 076 722, e-mail: adamandrzejreich@gmail.com

Received: 6.07.2022

Accepted: 27.07.2022

Early publication date: 5.09.2022



Rycina 1. Melanodermia skóry twarzy; **A.** Widoczny wyraźny kontrast pomiędzy kolorem skóry twarzy i szyi a skórą klatki piersiowej i brzucha; **B.** Skóra twarzy i szyi w przybliżeniu

Figure 1. Facial skin melanoderma; **A.** Visible clear contrast between the skin color of the face and neck and the skin of the chest and abdomen; **B.** Skin of the face and neck — a close-up image

diagnozy wpływa na wybór stosowanej terapii oraz przeżycie pacjentów. Czerniak złośliwy może objawiać się zmianami pigmentacji skóry, między innymi leukodermą lub rozlaną melanozą skórną (DMC, *diffuse melanosis cutis* lub DCM, *diffuse cutaneous melanosis*), które są wyrazem immunogennego charakteru czerniaka i mogą wpływać na rokowanie [2,3].

Rozlana melanoza skórną jest rzadkim schorzeniem związanym z przerzutowym czerniakiem (~70 opisanych przypadków do roku 2012), najczęściej zlokalizowanym w wątrobie [4]. Charakteryzuje się rozlaną, niebieskoszarą pigmentacją skóry i twardówki. Ma ona charakter zstępujący — od głowy w kierunku kaudalnym — i zwykle jest bardziej widoczna w miejscach eksponowanych na promieniowanie słoneczne, między innymi na głowie i górnej części tułowia [5]. Mężczyźni chorują częściej od kobiet, a bardziej narażona na występowanie tego zjawiska jest rasa kaukaska. Najczęstszą



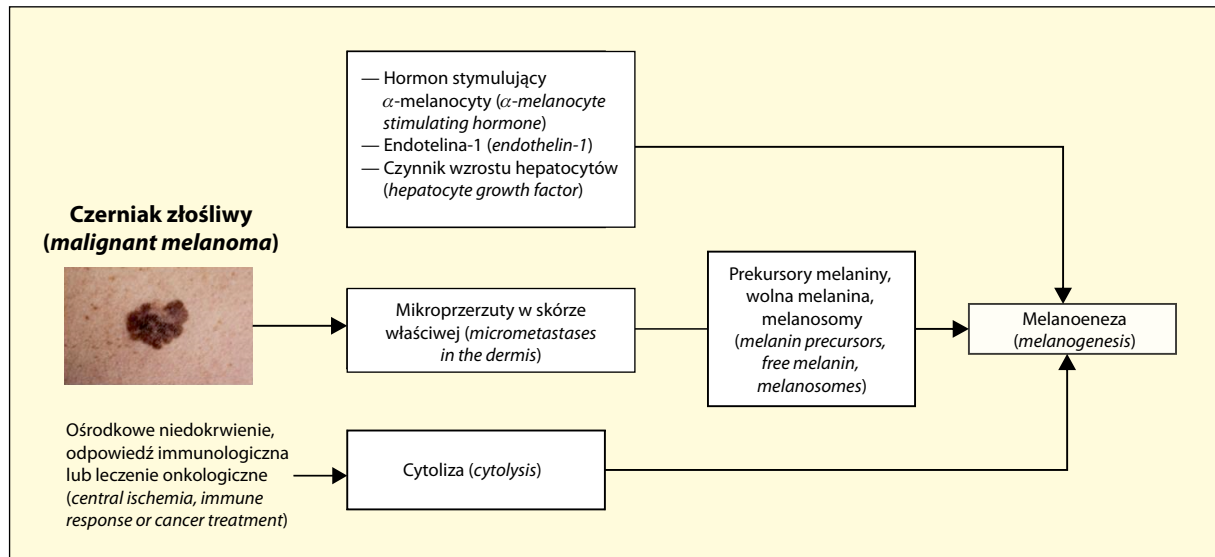
Rycina 2. Melanodermia błon śluzowych

Figure 2. Melanoderma of the mucous membrane

lokalizacją występowania czerniaka pierwotnego (w około 50% przypadków) są plecty. Poza wzmożoną pigmentacją skóry i błon śluzowych DMC współwystępuje w 77% przypadków z melanurią. Mogą być również obserwowane zmiany pigmentacyjne włosów, ciemnienie surowicy lub płynów otrzewnowych [6].

Rozlana melanoza skórną jest złym czynnikiem prognostycznym — średnie przeżycie pacjentów to 4–6 miesięcy od początku pojawienia się nadmiernej pigmentacji. Istnieje kilka teorii powstawania zmian w przebiegu rozlanej melanozy skórną: (1) dochodzi do podwyższenia stężenia czynników wzrostu melanocytów, takich jak hormon stymulujący α -melanocyty, endotelina-1 i czynnik wzrostu hepatocytów, które aktywują melanogenezę, proliferację i ruchliwość normalnych i złośliwych melanocytów; (2) melanina pochodząca z mikroprzerzutów czerniaka w skórze właściwej pobudza melanogenezę; (3) przerzutowy czerniak ulega cytolizie w wyniku ośrodkowego niedokrwienia, odpowiedzi immunologicznych lub leczenia onkologicznego, uwalniając duże ilości prekursorów melaniny, wolnej melaniny i melanosomów, które, docierając do skóry właściwej powodują zmianę jej pigmentacji. Melanofagi są ostatecznie degradowane, tworząc pozostałości melanosomów i melaniny, które również przyczyniają się do melanozy. Ponadto krążące prekursor melaniny mogą wnikać do kłębuszków nerkowych i być wydalane z moczem, powodując melanurię, która ze względu na utlenianie melaniny nasila się po ekspozycji na tlen [7–11]. Zależności te zostały przedstawione na rycinie 3.

W wynikach badań histologicznych w wielu przypadkach DMC opisywano histocyty skórne o rozmieszczeniu okołonaczyniowym, zawierające fagolizosomy z melanosomami o różnym stopniu dojrzałości, a także amorficzny, gęsty elektronowo materiał. W skórze właściwej obserwowano również wolne melanosomy i barwnik. W większości przypadków zmiany w naskórku były nieobecne, poza występowaniem hiperplazji melanocytów, melanosomów



Rycina 3. Mechanizmy powstawania rozlanej melanozy skórnej

Figure 3. Mechanisms of diffuse cutaneous melanosis

w warstwie kolczystej, czy melanosomów olbrzymich [4]. W diagnostyce różnicowej rozlanej melanozy skórnej powinno wziąć się pod uwagę chorobę Addisona, porfirię skórną pogną oraz hemochromatozę.

PODSUMOWANIE

Pomimo niewielkiej liczby doniesień na temat DMC wiadomo, że można ją uznać za stan paraneoplastyczny, który może pomóc w ustaleniu rozpoznania zaawansowanego MM. Ponieważ DMC nie jest oddzielną jednostką chorobową, schemat leczenia koncentruje się na leczeniu MM w stadium IV. Onkolodzy i dermatonkolodzy powinni znać DMC i związane z nią złe rokowanie. Biorąc pod uwagę przewidywane przeżycie tych pacjentów, w doświadczonych ośrodkach powinno być oferowane interdyscyplinarne leczenie w opiece paliatywnej, mające na celu zapewnienie dobrej indywidualizowanej kontroli objawów i ulgi we wszystkich obszarach życia pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Scott JF, Gerstenblith MR, ed. Noncutaneous melanoma. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506988/> (06.06.2022).
2. Quagliano P, Marengo F, Osella-Abate S, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma

- patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol.* 2010; 21(2): 409–414, doi: [10.1093/annonc/mdp325](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp325), indexed in Pubmed: [19622589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622589/).
3. Vyas R, Selph J, Gerstenblith MR. Cutaneous manifestations associated with melanoma. *Semin Oncol.* 2016; 43(3): 384–389, doi: [10.1053/j.seminoncol.2016.02.031](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.031), indexed in Pubmed: [27178692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178692/).
 4. Sebaratnam DF, Venugopal SS, Frew JW, et al. Diffuse melanosis cutis: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(3): 482–488, doi: [10.1016/j.jaad.2012.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.018), indexed in Pubmed: [23219556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219556/).
 5. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition. McGraw-Hill, New York 2008: 1094–1198.
 6. Mische'el S, Ziv M, Bisharat N. Black urine and black pleural fluid: a distinctive presentation of metastatic melanoma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2016; 3(4): 000416, doi: [10.12890/2016_000416](https://doi.org/10.12890/2016_000416), indexed in Pubmed: [30755875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755875/).
 7. Böhm M, Schiller M, Nashan D, et al. Diffuse melanosis arising from metastatic melanoma: pathogenetic function of elevated melanocyte peptide growth factors. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(5): 747–754, doi: [10.1067/mjd.2001.112349](https://doi.org/10.1067/mjd.2001.112349), indexed in Pubmed: [11312419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11312419/).
 8. Busam KJ, Wolchok J, Jungbluth AA, et al. Diffuse melanosis after chemotherapy-induced tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma. *J Cutan Pathol.* 2004; 31(3): 274–280, doi: [10.1111/j.0303-6987.2003.00154.x](https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2003.00154.x), indexed in Pubmed: [14984582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984582/).
 9. Jantke ME, Schön MP, Kretschmer L, et al. Diffuse melanosis in a patient with multifocal liver and thyroid metastases of a malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(10): 764–765, doi: [10.1111/j.1610-0387.2012.07988.x](https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07988.x), indexed in Pubmed: [22759393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759393/).
 10. Fitzpatrick T, Montgomery H, Lerner A. Pathogenesis of generalized dermal pigmentation secondary to malignant melanoma and melanuria. *J Invest Dermatol.* 1954; 22(3): 163–172, doi: [10.1038/jid.1954.22](https://doi.org/10.1038/jid.1954.22).
 11. Maj J, Jankowska-Konsur A, Gruber J, et al. Diffuse melanosis cutis related to dermal micrometastases as the first clinical symptom of distant metastatic malignant melanoma: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(15): e6470, doi: [10.1097/MD.0000000000006470](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006470), indexed in Pubmed: [28403076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403076/).