

CRESCIMENTO RÁPIDO E SIMULTÂNEO DE MÚLTIPLOS NEVOS MELANOCÍTICOS ASSOCIADO A SEMINOMA

André Laureano¹, Alexandra Chaveiro², Ricardo Correia³, Ana Afonso⁴, Jorge Cardoso⁵

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Urologia/Consultant, Urology

⁴Chefe de Serviço de Anatomia Patológica/Chief of Pathology

⁵Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department
Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – Os potenciais efeitos em nevos melanocíticos, de hormonas associadas à gravidez, assim como de outras hormonas endógenas ou exógenas, são conhecidos desde há anos. Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 35 anos, observado pelo crescimento rápido e simultâneo, num período de 6 meses, de múltiplos nevos melanocíticos, previamente existentes, localizados no tronco, associado à elevação da gonadotrofina coriónica humana subunidade beta (β -HCG) produzida por seminoma testicular. Após orquidectomia radical e radioterapia adjuvante, verificou-se indetecção desse marcador tumoral. Sem evidência de recidiva ou de crescimento adicional dos nevos após 3 anos. Foi possível estabelecer uma relação, raramente descrita, entre β -HCG derivada do seminoma e o crescimento de nevos melanocíticos.

PALAVRAS-CHAVE – Gonadotropina coriónica humana subunidade beta; Melanose; Neoplasias da pele; Nevo pigmentado; Seminoma.

FAST AND SIMULTANEOUS GROWTH OF MULTIPLE MELANOCYTIC NEVI ASSOCIATED WITH SEMINOMA

ABSTRACT – Potential effects of pregnancy-associated hormones, endogenous and exogenous hormones on melanocytic nevi have been known for years. A 35-year-old man presented with a 6 month history of fast and simultaneous growth of previous, multiple melanocytic nevi located on the trunk, associated with increased levels of beta-human chorionic gonadotropin derived from testicular seminoma. After radical orchiectomy and adjuvant radiotherapy the tumor marker became undetectable. Without tumor relapse or further growth or other changes in skin lesion after 3 years of follow-up. We propose that in our patient, β -HCG derived from seminoma increased the growth pattern of previous nevi, a rarely described association.

KEY-WORDS – Chorionic gonadotropin, beta subunit, Human; Melanosis; Nevus, pigmented; Skin neoplasms; Seminoma.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, nº8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andre.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O mecanismo biológico dos nevos melanocíticos permanece em estudo, considerando-se a sua possível origem em precursores melanocíticos ou *stem cells* presentes na epiderme humana normal, concretamente em *stem cells* geneticamente modificadas. O efeito de hormonas nos receptores presentes na pele pode induzir a diferenciação destas *stem cells*, estimulando deste modo o crescimento e desenvolvimento de nevos melanocíticos¹.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 35 anos, fototipo III, observado em consulta de Dermatologia pelo crescimento rápido, num período de cerca de 6 meses, e simultâneo, de múltiplas lesões pigmentadas localizadas ao tronco, previamente existentes.

Era possível a observação de múltiplos nevos, em número superior a 50, predominantemente localizados na face posterior do tronco, com diâmetro entre 2mm e 10mm, bordos regulares e simétricos (Fig. 1- a e b).

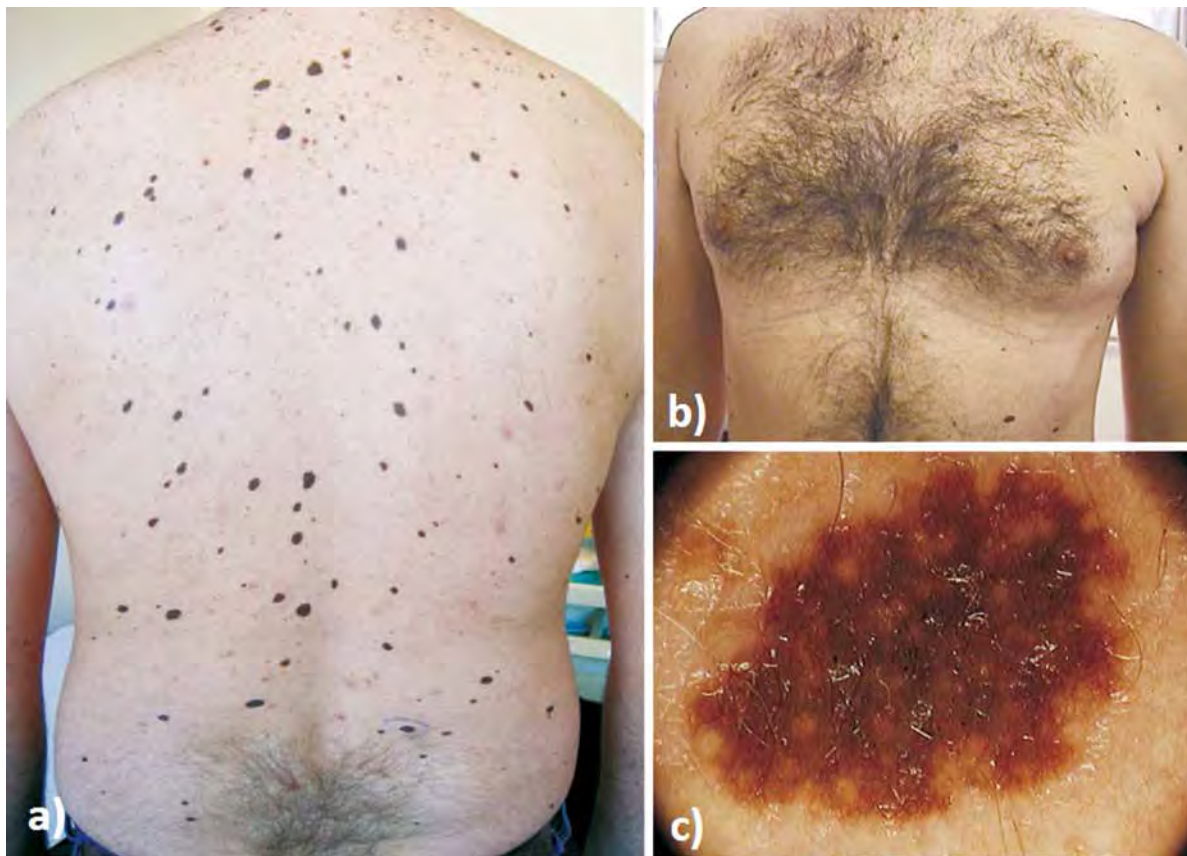


Fig. 1 - Crescimento rápido e simultâneo de múltiplos nevos melanocíticos localizados no tronco (a e b); Observação dermatoscópica (FotoFinder Dermoscope®, luz não-polarizada, x10, meio de interface álcool): padrão reticular e globular de distribuição regular com predomínio periférico (c).

Caso Clínico

Na observação dermatoscópica verificou-se um padrão comum a todos eles: reticular com linhas finas castanhas de distribuição regular e esbatimento gradual na periferia, e globular com glóbulos castanhos de distribuição predominantemente periférica; sem outras estruturas pigmentadas ou vasculares (Fig. 1- c).

À data desta primeira consulta, negou outras queixas, antecedentes pessoais ou familiares.

Foi novamente observado 6 meses depois, verificando-se persistência do padrão de crescimento dos nevos e das suas características dermatoscópicas. Nesta altura, referiu tumefacção dolorosa do testículo direito, que notou 3 meses antes, desde então com progressivo aumento da sua dimensão. Havia sido avaliado em consulta de Urologia, tendo sido efectuada ecografia testicular que evidenciou uma massa heterogénea no polo inferior do testículo direito. Tendo em conta esta alteração imagiológica, foi solicitada avaliação laboratorial, que incluiu doseamentos de marcadores tumorais de tumores de células germinativas testiculares, gonadotrofina coriônica humana subunidade beta (β -HCG) e α -fetoproteína. Destacou-se um aumento da β -HCG, 22,4mUI/L (limite superior do normal: 2,7mUI/L), com α -fetoproteína normal, assim como restante avaliação laboratorial, destacando-se os doseamentos da hormona adrenocorticotrópica, hormona de crescimento e do factor de crescimento semelhante à insulina.

Deste modo, face à evidência imagiológica de massa heterogénea testicular, associada a elevação da β -HCG, foi colocada a hipótese diagnóstica de tumor de células germinativas testicular, pelo que se procedeu a orquidectomia radical direita.

O exame histopatológico do testículo evidenciou seminoma clássico intra-testicular, PLAP positivo (Fig. 2).

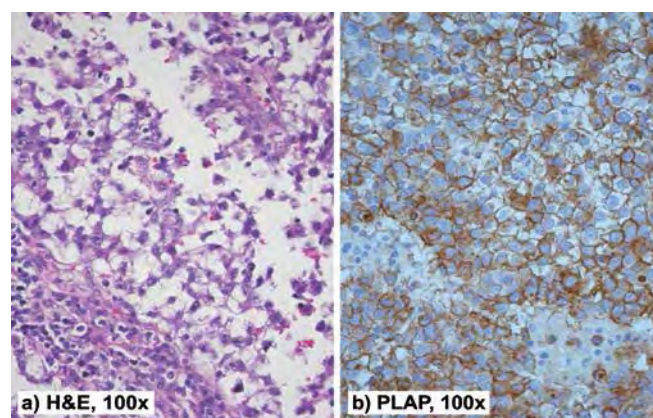


Fig 2 - Exame histopatológico (testículo): seminoma clássico intra-testicular (a), PLAP positivo (b).

A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica foi normal. Tratava-se de um seminoma localizado, em estadio Ib (T2 N0 M0), tendo sido efectuada radioterapia pós-orquidectomia.

Após o referido tratamento combinado verificou-se indetecção da β -HCG, sem outras evidências de recidiva tumoral, persistentes após 3 anos. Simultaneamente, não se verificou crescimento adicional, ou outras alterações clínicas ou dermatoscópicas dos nevos.

Foi efectuada biopsia excisional de um dos nevos (de maior dimensão) da face posterior do tronco, e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico de nevo melanocítico composto, sem displasia.

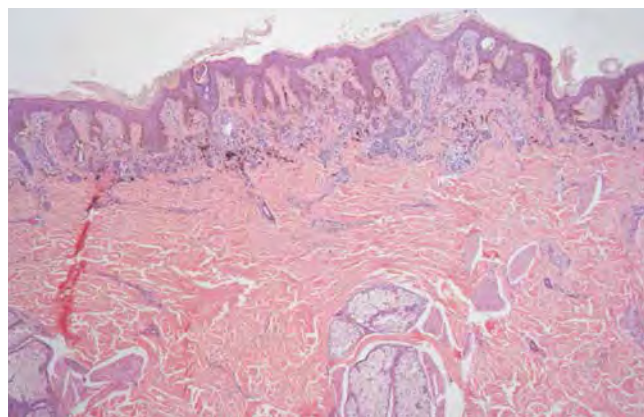


Fig 3 - Exame histopatológico (H&E, 10x): nevo melanocítico composto, sem displasia.

DISCUSSÃO

Os potenciais efeitos das hormonas nos nevos melanocíticos, no seu crescimento e desenvolvimento, permanecem em estudo, particularmente as hormonas associadas à gravidez, assim como outras hormonas endógenas e exógenas¹.

Nas hormonas associadas à gravidez, considera-se o efeito da melanocortina ou hormona estimulante dos melanócitos (MSH) e dos estrogénios, no tamanho e pigmentação das lesões melanocíticas, pelo seu efeito nos receptores de estrogénios, particularmente no subtipo beta, mais frequente em nevos displásicos e melanomas *in situ*. No entanto, são ainda escassos os estudos prospectivos relativos às alterações clínicas e dermatoscópicas de nevos melanocíticos durante a gravidez, considerando-se que estas não ocorrem normalmente²⁻⁴.

Quanto às hormonas endógenas, para além do

Caso Clínico

efeito dos estrogénios, encontram-se descritos casos raros de nevos melanocíticos eruptivos associados à doença de Addison, provavelmente resultantes da estimulação de receptores presentes na pele pelas corticotropinas¹.

É ainda reconhecido o efeito de hormonas exógenas no comportamento de nevos melanocíticos. Verificou-se raramente o crescimento e aumento do número de nevos melanocíticos em doentes com síndrome de Turner tratados com hormona de crescimento, por provável estimulação de receptores dessa hormona identificados na pele normal e em nevos melanocíticos^{5,6}. Foram também descritos escassos casos de nevos melanocíticos eruptivos associados à suplementação com levotiroxina e análogos da α -MSH^{7,8}.

Foram identificados vários receptores hormonais na pele, destacando-se aqui os receptores da HCG/hormona luteinizante, preferencialmente localizados na epiderme, glândulas sebáceas e sudoríparas, com uma distribuição coincidente com a dos receptores de androgénio e da 5- α -redutase⁹⁻¹². A HCG poderá exercer os seus efeitos na pele através da regulação de enzimas esteroidogénicas (inibição da subunidade 2 dos receptores da 5- α -redutase e dos receptores de androgénios) e pela modulação do crescimento e diferenciação celulares, nomeadamente nas referidas *stem cells*, promovendo o eventual crescimento de nevos melanocíticos¹³⁻¹⁵.

Partindo destes pressupostos, neste doente com história prévia de múltiplos nevos melanocíticos, a β -HCG produzida pelas células tumorais do seminoma terá sido o factor indutor do crescimento rápido e simultâneo destes nevos. A orquidectomia e subsequente indetecção da β -HCG levaram à interrupção deste crescimento, provavelmente resultante dos efeitos da β -HCG no crescimento e diferenciação celulares na pele, pela possível estimulação de precursores melanocíticos.

Foi então possível estabelecer uma relação, raramente descrita, entre nevos melanocíticos, o seu comportamento, e os efeitos da β -HCG.

REFERÊNCIAS

1. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi, and melanoma: An approach to the patient. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:919-31.
2. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; n24:80-3.
3. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol.* 2009; 27:116-21.
4. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, Dry SM, Walsh SJ, Gelineau JP, et al. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:378-82.
5. Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Influence of genetic and environmental factors on melanocytic naevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol.* 1998; 138:993-7.
6. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, Heinrichs C, Craen M, Rochiccioli P, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet.* 1993; 341 (8859):1505-6.
7. Caldarola G, Battista C, Pellicano R. Melanoma onset after estrogen, thyroid, and growth hormone replacement therapy. *Clin Ther.* 2010; 32(1):57-9.
8. Cardones, AR, Grichnik JM. α -Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol.* 2009; 145(4):441-4.
9. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1(2):81-6.
10. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol.* 2003; 120(6):905-14.
11. Rahman NA, Rao CV. Recent progress in luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin hormone research. *Mol Hum Reprod.* 2009; 15(11):703-11.
12. Bird J, Li X, Sanfilippo J, Yussman MA, Rao CV. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin decrease type 2 5 (alfa)-reductase and androgen receptor protein level in women's skin. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1998;83: 1776-82.
13. Raghavan D, Zalcherg JR, Grygiel JJ, Teriana N, Cox KM, McCarthy W, et al. Multiple atypical nevi: a cutaneous marker of germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1994; 12(11):2284-7.
14. Pabon JE, Bird JS, Li X, Huang ZH, Lei ZM, Sanfilippo JS, et al. Human skin contains luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2738-41.
15. Avril MF, Chompret A, Verne-Fourment L, Terrier-Lacombe MJ, Spatz A, Fizazi K, et al. Association between germ cell tumours, large number of naevi, atypical naevi and melanoma. *Melanoma Res.* 2001; 11(2):117-22.