

# Případ pozdně diagnostikovaného akrolentiginózního melanomu

## A Case of Delayed Diagnosis of Acral Lentiginous Melanoma

Gottvaldová M.<sup>1</sup>, Jedličková H.<sup>1</sup>, Poprach A.<sup>2</sup>, Vašků V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Klinika onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

**Východisko:** Maligní melanom je nádorové onemocnění kůže, které vzniká nekontrolovanou proliferací melanocytů. Nejčastěji se objevuje na kůži, ale může postihnout i sliznice, meningy či oko. Část melanomů se vyvíjí z melanocytárního névu. Akrolentiginózní melanom je typ melanomu lokalizovaný na dlaních, chodidlech, prstech, pod nehty, a je nejčastějším typem melanomu u fototypu VI. Nejdůležitějším faktorem úspěšné léčby je včasná detekce a excize tumoru s histologickým stagingem. Klíčová je chirurgická léčba v počátečním stadiu onemocnění, mnoho pacientů, ve větší míře mužů, vyšetření u lékaře ale odkládá a přichází až s pokročilým onemocněním. **Popis případu:** Autoři popisují případ 59letého pacienta trpícího syndromem bílého pláště, kterému byla provedena amputace článku prstu ruky pro údajnou gangrénu. Následně došlo k výsevu hnědočerných nodulů na předloktí a paži. Histologické vyšetření prokázalo metastázy maligního melanomu. Až v této fázi pacient anamnesticky přiznal na špičce amputovaného prstu névus, ve kterém postupně vznikla ulcerace. **Závěr:** Případ demonstruje kombinaci několika nepříznivých faktorů, které vedly k oddálení stanovení diagnózy a zahájení terapie.

### Klíčová slova

akrolentiginózní melanom – histologické vyšetření – metastázy – genové amplifikace – syndrom bílého pláště

### Summary

**Background:** Melanoma is a malignant skin disease. The tumor development is caused by an uncontrollable proliferation of melanocytes. The most common occurrence is on the skin, but melanoma may also develop on the mucous membrane, meninges, and eyes. Some melanomas develop from melanocytic nevus. Acral lentiginous melanoma occurs on palms, feet, fingers and under nails, and is the most common type of melanoma for phototype VI. The most important factor for successful treatment of malignant melanoma is an early detection, excision of the primary tumor and histological staging. Surgical treatment of an early-stage melanoma is a key to successful therapy; however, many patients (mostly men) do not seek medical attention before it is too late. **Case report:** This case study presents a 59-year-old patient, who suffers from white coat syndrome and whose finger was amputated for alleged gangrene. Subsequently, brownish black nodules appeared across his arm. Histological examination proved metastases of malignant melanoma. It was only at this phase, when the patient admitted a nevus at the tip of his amputated finger, from which ulceration and gangrene gradually emerged. **Conclusion:** This case demonstrates a combination of multiple unfavorable factors, which led to delayed diagnosis and therapy.

### Key words

acral lentiginous melanoma – histology – neoplasm metastasis – gene amplifications – white coat syndrome

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michaela Gottvaldová  
I. dermatovenerologická klinika  
LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53  
656 91 Brno  
e-mail:  
mudr.gottvaldova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 9. 2015

Přijato/Accepted: 1. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015439>

**Popis případu**

Muž (59 let) byl na naši ambulanci odeslán v listopadu roku 2010 pro výsev četných hnědočerných solitárních papul a nodulů v rozsahu celého pravého předloktí a paže. Ojedinelé projevy byly i v oblasti ramenního pletence a na přiléhající části trupu. Četné uzlíky měly

v centru šedočerné krusty a erytémový lem v okolí (obr. 1). V pravé axile bylo hmatných několik lymfatických uzlin o velikosti až 5 cm. V diferenciální diagnostice byl zvažován Kaposiho sarkom a maligní melanom.

Pacient byl v září téhož roku vyšetřen na chirurgii pro několik měsíců ne-

hojící se defekt na distálním článku 3. prstu pravé ruky, který vznikl po poranění prstu v dílně. Byl proveden prostý RTG snímek se závěrem osteomyelitida distálního článku (obr. 2), klinicky byl stav zhodnocen jako gangréna a byla provedena amputace distálního článku. Další anamnestické údaje byly již bez pozoruhodností.

Histologické vyšetření nodulů na předloktí prokázalo diagnózu metastazujícího maligního melanomu kůže (obr. 3). Při podrobnější cílené anamnéze si pacient vzpomněl, že na amputovaném distálním článku prstu měl pigmentaci, ve které vznikla ulcerace. Následoval výsev tmavých makul na dorzu ruky, které pokládal za drobná poranění po svařování, a chirurg vysvětlení akceptoval. U pacienta byl výrazně vyjádřen syndrom bílého pláště s cílenou bagatelizací obtíží a strachem z lékařského ošetření.

Jako primární tumor byl tedy určen exulcerovaný melanom 3. prstu pravé ruky, který byl odstraněn pod diagnózou poúrazové gangrény na chirurgickém pracovišti. Histologické vyšetření amputátu provedeno nebylo. Při našem vyšetření byla patrna na 3. prstu v okolí jizvy hnědá pigmentace.

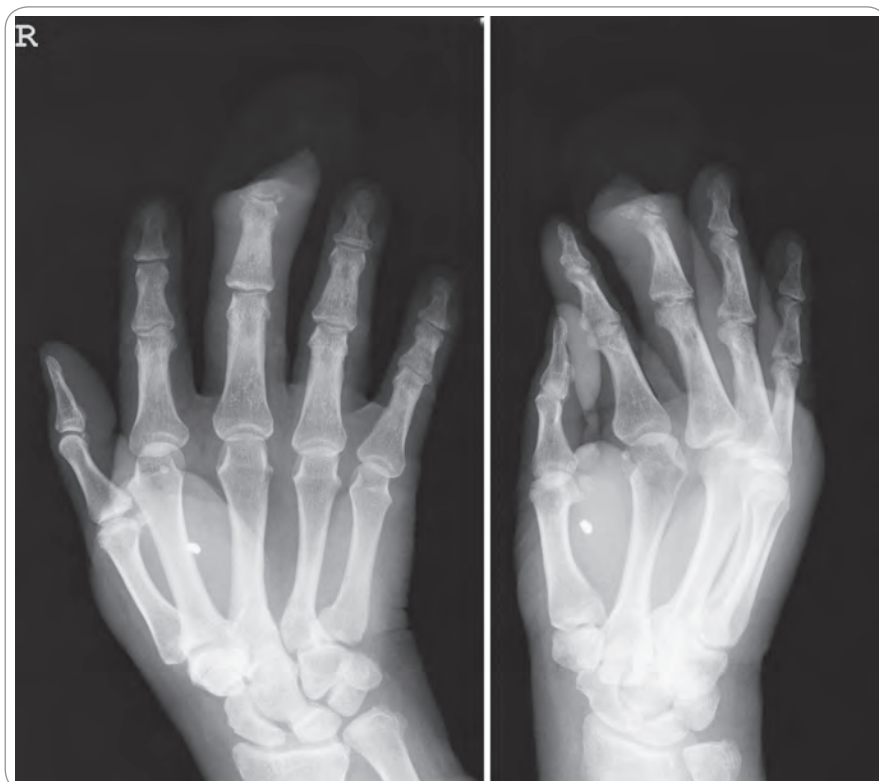
V rámci stagingu byla v laboratorních vyšetřeních zjištěna elevace závažných markerů: CRP 72,4 mg/l, FW 25/59 mm/hod, jaterních enzymů: GGT 7,48 kat/l, AST 2,55 kat/l a CA 19-9 128,6 U/ml. Hodnoty PSA, CEA a CA 15-3 byly v normě. Na UZ axil byly nalezeny tři patologicky zvětšené lymfatické uzliny. Na UZ břicha byla popsána hepatomegalie s rozměrem 20 cm v medioklavikulární čáře a s výrazně nehomogenní strukturou. Screeningová vyšetření byla na naší klinice zakončena RTG vyšetřením srdce a plic, bez patologického nálezu.

Následně byl pacient předán do péče Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ), kde bylo doplněno CT plic a mediastina (obr. 3, 4) se závěrem patologické lymfatické uzliny v pravé axile (největší 50 × 30 mm), v mediastinu a pravém hilu, v levém hilu suspektní nález. V plicním parenchymu bylo po jednom drobném ložisku a v obou křídlech se našel bilaterálně lem výpotku. Dále byla popsána hepatomegalie



**Obr. 1. Kožní metastázy ALM v podobě četných tmavých nodulů.**

ALM – akrolentiginózní melanom



**Obr. 2. Osteolýza distálního článku 3. prstce před amputací na RTG snímku pravé ruky.**

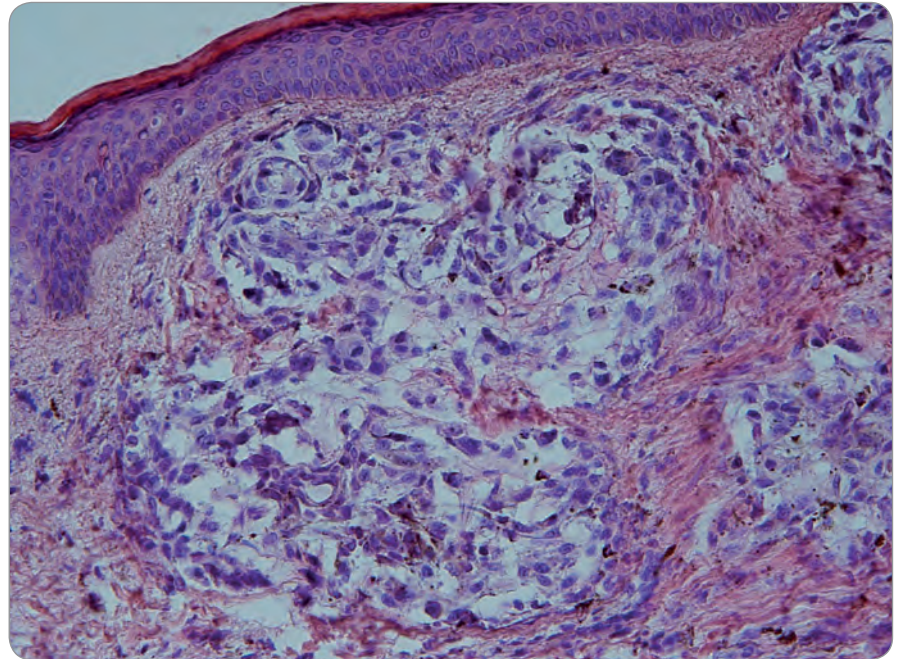


se zcela patologickým pravým lalokem s velmi suspektní metastatickou infiltrací a se separovanými ložisky a drobnými infiltráty v levém laloku v.s. v cirhotickém terénu. Patologické uzliny byly shledány také v jaterním hilu, kolem pankreatu, v retroperitoneu a paraaortálně. Bylo detekováno malé množství ascitu kolem jater a v malé pánvi.

Na MOÚ byla zahájena chemoterapie s aplikací dvou cyklů cisplatinu, vinblastinu a dakarbazinu. V prosinci, po ukončení druhého cyklu, byl pacient doma nalezen v bezvědomí, bylo diagnostikováno kraniotrauma s intrakraniálním krvácením. Byl hospitalizován na Anesteziologicko-resuscitačním oddělení v nemocnici v Boskovicích, kde v lednu zemřel se závěrečnou diagnózou nekomplikace při kraniotraumatu.

### Diskuze

U pacienta byl diagnostikován metastazující akrolentiginózní melanom s mnohočetnými metastázami v kůži, játrech, plicích a v uzlinách. Tomuto stavu předcházelo oddalování návštěvy lékaře a udávání nepřesných anamnestických dat pacientem. Na mechanickém inzultu, který údajně předcházel tvorbě ulcerace na prstu, pacient trval. O mechanické traumatizaci se uvažuje jako o jednom



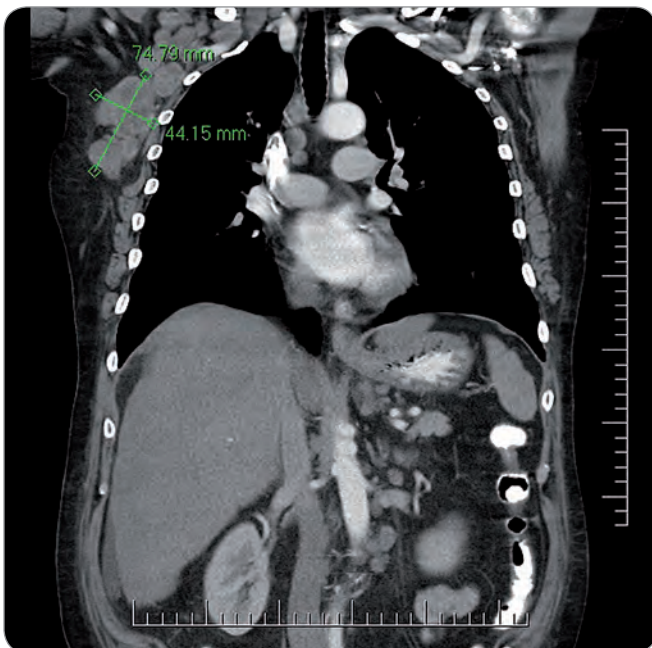
Obr. 3. Kožní metastáza ALM, hnízda nádorových buněk v kůři.

Histologický nálezn, barvení HE.

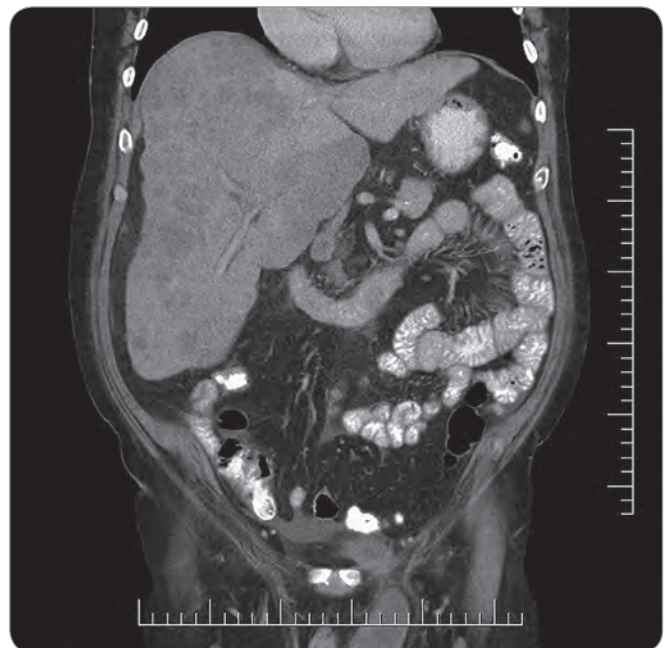
ALM – akrolentiginózní melanom

z etiologických faktorů akrolentiginózního melanomu (ALM). Rozsáhlá studie v USA na 1 413 probandech zjistila výskyt ALM na dolních končetinách napříč lidskými rasami v 78 %. I když kůže na nohou a rukou je podobná, jsou nohy

téměř kontinuálně vystavovány vlivům tření, tlaku a maceraci [1]. Dle studie, ve které popisuje 17 % pacientů před výskytem ALM pigmentovou lézi, udávalo v anamnéze 21 % z těchto nemocných recentně trauma dané oblasti



Obr. 4. Patologické uzliny v pravé axile při CT plic a mediastina.



Obr. 5. Suspektní metastatická infiltrace pravého laloku jater na CT plic a mediastina.

(tj. bodné rány, modřiny, puchýře, kontaktní dermatitidu) [2].

Další studie tuto teorii nepotvrzují. Ruce jsou také vystavovány mechanickým vlivům, traumatům a v neposlední řadě UV záření [1], navíc nebyla pozorována žádná změna ve výskytu melanomu chodidel při urbanizaci afrických kmenů, tedy poté, co začali používat obuv [3,4]. Dalším faktorem, který může hrát roli v častější plantární lokalizaci, je skutečnost, že hustota melanocytů je o 50 % vyšší než v kůži dlaně [1].

AML je nejméně častý ze čtyř hlavních typů maligního melanomu. Jako subtype melanomu byl poprvé definován až v roce 1986. Stejně jako u ostatních typů je v etiologii prokázána polygenní dědičnost (konkrétní mutace byly nalezeny na chromozomu 9p21 – gen *CDKN2A* [5]), ovšem bez průkazu podílu ultrafialového záření. Mezi ALM a ostatními druhy melanomů se dají prokázat zřetelné rozdíly i pomocí srovnávací genomové hybridizace [6]. Při srovnání 15 pacientů s ALM a 15 pacientů s SSM (superficial spreading melanoma – povrchově se šířící melanom) byla nalezena genová amplifikace u všech pacientů s ALM (oproti dvěma případům u SSM), přičemž v 50 % případů byla oblast na chromozomu 11q13. Tyto amplifikace byly pomocí FISH studie (fluorescenční *in situ* hybridizace) prokázány již ve stadiu ALM *in situ*, i v jednotlivých, histologicky nenápadných melanocytech blízce naléhajících na *in situ* komponentu. Tyto „field cells“ byly detekovány na okrajích histopatologických excízií ALM opakovaně, dají se tedy považovat za formu minimálního reziduálního melanomu, z čehož vyplývá perzistence onemocnění do jejich odstranění [7]. Další studie prokázaly, že všechny AML se chovají nezávisle na histologických růstových znacích. Navíc melanomy postihující tyto anatomické oblasti mají signifikantně nižší míru mutací *BRAF* onkogenu (6/39, 15 %) než melanomy na trupu (23/43, 53 %) [6], což by mohlo napovídat, že ALM reprezentuje geneticky odlišné formy melanomů nezávislých na histologických růstových znacích [7].

Pro ALM je typické časně vyplavení maligních buněk do tenkostěnných lymfatických cév horního koria. Vznik je

možný jak v terénu klinicky zdravé kůže, tak v již existujícím melanocytárním névu. AML obvykle začíná jako plošná (lentiginózní), skvrnitě pigmentovaná, nepravidelně ohraničená léze na ploskách nebo ve dlaních. Dalším častým místem výskytu je nehtové lůžko, kde se AML projevuje difuzní změnou barvy nehtu nebo jako pigmentový pruh pod nehtovou ploténkou, s pigmentací na nehtových valech (subungvální melanom). Vykazuje, stejně jako ostatní druhy melanomů, dvoufázový růst – horizontální (*in situ* fáze) – a vertikální. Roste však převážně invazivně do hlubších struktur, a proto i zdánlivě plochá ložiska dosahují výrazné tloušťky [8].

Výrazný podíl na výskytu má i rasová podmíněnost. Zatímco v Německu je popisováno 7 % pacientů s melanomem lokalizovaným na akrálních částech těla [9], v USA u černošské populace je to 36 % [10] a u japonských pacientů s melanomem kůže byla akrální lokalizace popsána v 77 % případů [2].

Nejdůležitějším faktorem úspěšné léčby maligního melanomu je včasná detekce a exstirpace tumoru. Histologické vyšetření u ALM někdy obtížně odliší akrolentiginózní névus. Především často v okrajích i klinicky jednoznačných lézí AML v radiální růstové fázi histologicky detekujeme pouze mírně atypické melanocyty v junkční zóně, bez melanocytů v horních partiích epidermis. Tyto znaky neumožní jednoznačnou histopatologickou diagnózu. Dobrá komunikace klinika s patologem je v těchto případech nutná, stejně jako případně opakované biopsie. Névy bývají zpravidla skryty pod nehtem a projevují se jako pigmentový pruh podél nehtové ploténky. U névů v nehtovém lůžku nepigmentuje proximální nehtový val jako u melanomu (Hutchinsonovo znamení). Jakákoli pigmentace na nehtových valech a v okolí nehtu je podezřelá z maligního bujení. ALM je často lékařem zaměněn za subunguální hematom, diabetickou ulceraci, névus, unguis incarnatus, vulgární veruku nebo onychomykózu. V diferenciální diagnostice je třeba též odlišit glomus tumor nebo subunguální keratoakantom. Zavádějí je u AML pomalá progresse, světle

hnědá barva i amelanotické projevy (10–15 % případů tvoří amelanotické formy) [8]. Pigmentace může být velmi nenápadná, typicky v okrajích léze.

### Závěr

V ČR zemřelo na maligní melanom v roce 2011 celkem 365 osob (201 mužů, 164 žen), přičemž tendence v čase vykazuje mírný růst (v roce 1980 zemřelo 288 osob). Standardizovaná úmrtnost však stagnuje [11].

Mortalita u žen je pod 3,1/100 000 obyvatel ročně, zatímco u mužů se blíží ke 4/100 000 obyvatel, což se dává do souvislosti s pozdním příchodem k prvnímu vyšetření [8], a tento fakt byl potvrzen i naším případem.

Dle epidemiologických dat bylo v ČR v roce 2011 nově diagnostikovaných 95 pacientů s pokročilým melanomem a cca 300 pacientů do tohoto stadia relabovalo z časnějších stadií. Celkově se tedy jedná o cca 400 pacientů s pokročilým melanomem (nereseabilní stadium III, metastatické stadium IV) [12].

I na našem případě je názorně poukázáno na nutnost včasné diagnostiky a důsledně odebrané anamnézy. V případě včasné histologické verifikace a interdisciplinární spolupráce je v léčbě možné účinně zasáhnout. Každý atypický pigmentový projev by měl být konzultován s odborníkem zabývajícím se diagnostikou pigmentových lézí. Klinická diagnostika melanomu závisí na zkušenosti hodnotícího lékaře. Praktický lékař diagnostikuje správně melanom asi v 50 %, všeobecný dermatolog v 70 % a specialista na diagnostiku pigmentových projevů až v 90 % [13,14], přičemž nezbytným nástrojem je dermatoskopie, která zvyšuje přesnost diagnostiky melanomu o 10–27 % [15].

Histologické vyšetření biopsií kožních pigmentovaných, tumorózních či ulcerujících lézí a amputátů by mělo být standardem.

### Literatura

1. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980; 46(11): 2492–2504.
2. Seiji M, Takematsu H, Hosokawa M et al. Acral melanoma in Japan. *J Invest Dermatol* 1983; 80 (Suppl): 56s–60s.



3. Coleman WP, Philip RL, Reed RR et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol* 1980; 116(7): 773–776.
4. Kaplan I, Youngleson J. Malignant melanomas in the South African Bantu. *Br J Plast Surg* 1972; 25(1): 65–68.
5. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13/p22. *Science* 1992; 258(5085): 1148–1152.
6. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24): 1878–1890.
7. LeBoit PE, Burg G, Weedon D et al. Pathology and genetics of skin tumours. *Lyn: IARC Press* 2006: 75.
8. Krajsová I (ed.). *Melanom*. Praha: Maxdorf 2006: 123–125, 332.
9. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Grabe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000; 143(2): 275–280.
10. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML et al. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005. *Arch Dermatol* 2009; 145(4): 427–434. doi: 10.1001/archdermatol.2008.609.
11. Uzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Česká republika [aktualizováno 13. května 2014; citováno 4. září 2015]. Dostupné z: [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz).
12. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 17. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2013: 290.
13. Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L et al. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(6): 979–986.
14. Morton CA, Mackie RM. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138(2): 283–287.
15. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion – when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5): 852–871. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2015 a těšíme se na další.

## PF 2016



ambit media®