

Czerniak błony naczyniowej u chorych z oczną lub oczno-skórną melanocytozą

Uveal melanoma in patients with ocular or oculodermal melanocytosis

Iwona Szuścik¹, Bożena Romanowska-Dixon¹, Barbara Jakubowska¹, Jolanta Orłowska-Heitzman²

¹ Z Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Z Katedry Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stachura

Summary:

Purpose: To describe patients with ocular or oculodermal melanocytosis and uveal melanoma.

Material and methods: In Department of Ophthalmology in Krakow 4 patients with ocular and 1 with oculodermal melanocytosis and uveal melanoma were diagnosed.

Results: In 4 patients with ocular melanocytosis and 1 with oculodermal melanocytosis the uveal melanoma was recognized and treated. Brachytherapy was used in 3 person, transcleral tumour resection in one case and in one enucleation was performed. During follow-up in two patients metastases to the liver were found.

Conclusions: Patients with ocular and oculodermal melanocytosis should be regularly controlled ophthalmoscopically for the occurrence of uveal melanoma.

Słowa kluczowe:

oczna melanocytoza, oczno-skórna melanocytoza, czerniak błony naczyniowej, brachyterapia, usunięcie gałki ocznej.

Key words:

ocular melanocytosis, oculodermal melanocytosis, uveal melanoma, brachytherapy, enucleatio.

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym u ludzi dorosłych. W 85% przypadków rozwija się w naczyniówce, w 9% – w ciele rzęskowym i w 6% – w tęczówce (1,2,3). Istotnymi zaburzeniami, które są związane z rozwojem czerniaka błony naczyniowej albo do niego predysponują, są znamiona naczyniówki, oczna lub oczno-skórna melanocytoza, zespół znamion dysplastycznych oraz neurofibromatoza typu 1. (4,5). W roku 1861 Hulke po raz pierwszy opisał przypadek czerniaka błony naczyniowej związanego z oczno-skórną melanocytozą (6). Melanocytoza oczna charakteryzuje się klinicznie nadmiernym ubarwieniem nadtwardówki, twardówki i błony naczyniowej gałki ocznej, co jest spowodowane wzrostem liczby, wielkości i pigmentacji melanocytów w tych obszarach (4,6,7,8,9,10,11). Jeżeli zajęta jest także skóra wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego, schorzenie to nosi nazwę melanocytozy oczno-skórnej (znaną jako Oty) i może powodować przebarwienia w okolicy powiek, skroni, czoła. W obu przypadkach może współwystępować zajęcie oczodołu, opon mózgowych, śluzówki nosa i ust (5,7,8,12). W materiale Gondera i wsp. badania histopatologiczne zajętych przez melanocytozę tkanek wykazały wzrost liczby melanocytów obładowanych dużą ilością barwnika w tych obszarach. Podobny obraz obserwuje się w przypadkach znamienia błękitnego, plamy mongolskiej i melanocytomy (7).

Materiał

W krakowskiej Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ w latach 1991-2006 leczono 4 chorych z oczną i 1 chorą

z oczno-skórną melanocytozą z powodu czerniaka błony naczyniowej.

Przypadek 1.

Chora, lat 29, zgłosiła się do Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie z podejrzeniem guza wewnątrzgałkowego oka prawego. W wywiadzie podawała obecność ciemnego ubarwienia na twardówce i inny kolor tęczówki od wczesnego dzieciństwa. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych był ujemny. W badaniu okulistycznym stwierdzono ostrość wzroku w dal oka prawego 0,1 bez korekcji, ostrość wzroku do bliży tego oka 1,0 bez korekcji, a ponadto prawidłową ostrość wzroku do dali i bliży oka lewego (badane na tablicach Snellena). Ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło w obojgu oczach 18 mmHg. W badaniu przedniego odcinka oka prawego stwierdzono poszerzone naczynia nadtwardówki, melanocytozę twardówki, tęczówkę koloru brązowego i w jej obrębie liczne znamiona. W badaniu przedniego odcinka i dna oka lewego nie stwierdzono patologii. W badaniu dna oka prawego w kwadrancie skroniowym górnym stwierdzono obecność brunatnego guza naczyniówki i ciała rzęskowego o klinicznych cechach czerniaka, średnicy podstawy 12 mm i grubości 8 mm. Chorej wykonano napromienianie guza radioaktywnym izotopem kobaltu (⁶⁰Co). W okresie 4-letniej obserwacji zmniejszyła się wielkość guza (średnica podstawy 10 mm i grubości 5 mm). Chora zmarła z powodu przerzutów do wątroby 58 miesięcy po rozpoznaniu.

Przypadek 2.

Chora, lat 50, zgłosiła się do Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie z podejrzeniem guza wewnątrzgałkowego oka prawe-

go. W wywiadzie podawała ciemne ubarwienie powierzchni oka prawego od urodzenia. Pacjentka od 12 lat była leczona z powodu nadczynności tarczycy, była też operowana z powodu dysplazji nabłonkowej macicy średniego stopnia. W badaniu okulistycznym stwierdzono ostrość wzroku w dal obojga oczu 1,0 bez korekcji oraz pełną ostrość wzroku do bliży z korekcją (badane na tablicach Snellena). Ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło w obojgu oczach 12 mmHg. W badaniu przedniego odcinka oka prawego stwierdzono melanocytozę twardówki i różnobarwność tęczęwek. Przedni odcinek i dno lewego oka były bez patologicznych zmian. W dnie oka prawego, w kwadrancie skroniowym górnym, w południkach godziny 8,30-11 stwierdzono obecność szarawo-żółtawego guza, z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki (klinicznie czerniak naczyńiówki i ciała rzęskowego). W badaniu ultrasonograficznym guz miał wielkość 11 x 10,5 x 5 mm i średnią echogeniczność. Chorą zakwalifikowano do leczenia brachyterapią jodową (^{125}I). Zastosowano dawkę na szczyt guza 100 Gy, czas aplikacji wynosił 5 dni i 3 godziny. W okresie 16 miesięcy po leczeniu obserwowano całkowite zbliznowacenie guza. Po 3 latach stwierdzono zaćmę początkową i retinopatię popromienną nieproliferacyjną. Zmiany w wątrobie o charakterze przerzutowym rozpoznano 76 miesięcy po leczeniu.

Przypadek 3.

Chory, lat 40, zgłosił się do Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie z podejrzeniem guza wewnątrzgałkowego oka lewego. W wywiadzie podawał ciemne ubarwienie powierzchni lewego oka od urodzenia. W badaniu okulistycznym stwierdzono ostrość wzroku w dal oka prawego 1,0 bez korekcji, oka lewego 1,0 z korekcją i pełną ostrość wzroku do bliży z korekcją (badane na tablicach Snellena). Ciśnienie wewnątrzgałkowe obojga oczu wynosiło 14 mmHg. W badaniu przedniego odcinka oka lewego stwierdzono rozległą melanocytozę twardówki. Przedni odcinek i dno prawego oka były bez patologicznych zmian. W dnie oka lewego, w kwadrancie nosowym górnym, w południkach godziny 9-12 był widoczny szarawożółtawy guz. Chorego zakwalifikowano do zabiegu przetwardówkowego wycięcia guza i następnego napromieniania radioaktywnym izotopem rutenu (^{106}Ru). Rozmiary guza po wycięciu wynosiły 15 x 10 x 8 mm. W badaniu histopatologicznym stwierdzono czerniak ciała rzęskowego, według Callendera typu mieszanego, bardzo silnie ubarwiony. Nowotwór bardzo powierzchownie i ogniskowo naciekał twardówkę, marginesy operacyjne były zachowane. W okresie 5 lat po leczeniu w obszarze przylegającym do poprzednio usuniętego guza pojawiło się podejrzane zgrubienie. Zastosowano powtórne napromienianie z użyciem aplikatora rutenowego. Po roku zaobserwowano, że poddana brachyterapii zmiana wykazuje powolny wzrost; wykonano powtórne napromienianie radioaktywnym jodem (^{125}I). W okresie 72 miesięcy od leczenia stwierdzono przerzuty w wątrobie. Pacjent jest w trakcie chemioterapii.

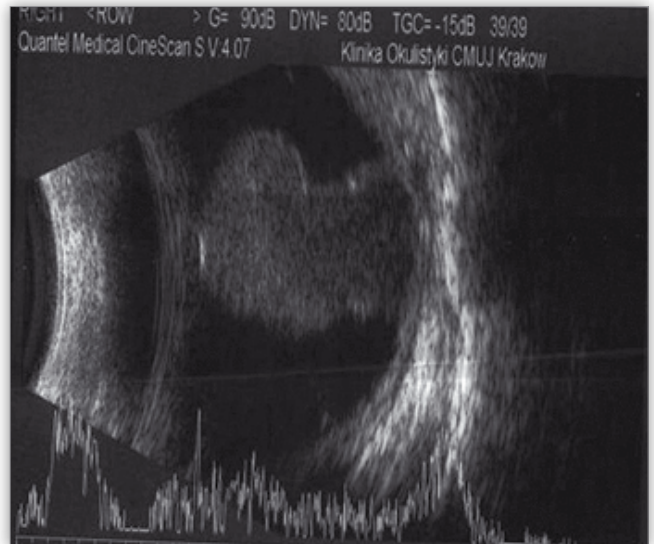
Przypadek 4.

Chora, lat 36, zgłosiła się do Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie z powodu guza wewnątrzgałkowego oka lewego. Stwierdzono pełną ostrość wzroku w dal i do bliży oka prawego, a w lewym oku znaczne obniżenie ostrości wzroku (w dal chora liczyła palce przed okiem, a do bliży nie czytała tekstu). Ciśnienie wewnątrzgałkowe w obojgu oczach było prawidłowe. W badaniu przedniego odcinka oka lewego stwierdzono poszerzone



Ryc. 1a. Przypadek 4. Nadmierna pigmentacja w obszarze przedniego odcinka gałki ocznej lewej.

Fig. 1a. Case 4. Anterior segment of the left eye showing episcleral pigmentation.



Ryc. 1b. Przypadek 4. Guz wewnątrzgałkowy w badaniu ultrasonograficznym.

Fig. 1b. Case 4. B-scan ultrasonography showing intraocular tumor.



Ryc. 1c. Przypadek 4. Fotografia gałki ocznej z widoczną hiperpigmentacją twardówki.

Fig. 1c. Case 4. Photograph of globe showing episcleral pigmentation.



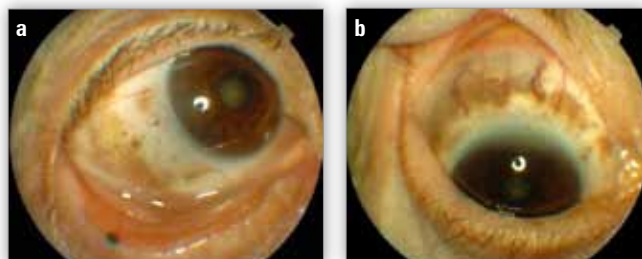
Ryc. 1d. Przypadek 4. Badanie histopatologiczne uwidocznione komórki czerniaka.

Fig. 1d. Case 4. Histopathologic examination showing melanoma cells.

naczynia nadtwardówki i melanocytozę twardówki (ryc. 1a). W badaniu przedniego odcinka oka prawego nie zaobserwowano patologii, natomiast w dnie tego oka rozpoznano rozwarstwienie siatkówki. Na obwodzie dna oka lewego w okolicy skroniowej stwierdzono obecność brunatnego guza naczyniówki i ciała rzęskowego, którego wielkość w ocenie ultrasonograficznej wynosiła 14,4 x 13,5 x 12,3 mm (ryc. 2b). Chorej usunięto gałkę oczną lewą, a wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki, według Callendera typu nabłonkowatokomórkowego (ryc. 2c). Nowotwór naciekał twardówkę do $\frac{3}{4}$ grubości od strony wewnętrznej, a w świetle pojedynczych naczyń stwierdzano zatory z komórek czerniaka (ryc. 2d). Naciek czerniaka dochodził w bezpośrednie sąsiedztwo tarczy nerwu wzrokowego, ale jej nie naciekał. Chora pozostaje w obserwacji od 14 miesięcy, bez zmian o charakterze przerzutowym.

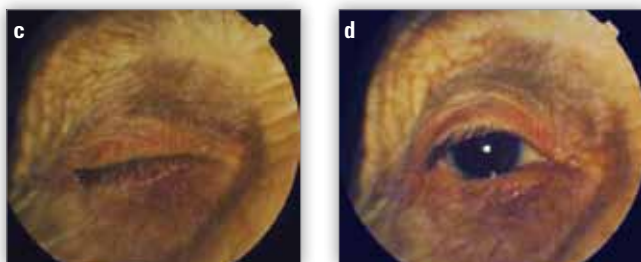
Przypadek 5.

Chora 77-letnia zgłosiła się do Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie z rozpoznaniem guza wewnątrzgałkowego oka prawego. Cztery lata wcześniej pacjentka przeżyła zawał mięśnia sercowego. W wywiadzie podawała obecność ciemnego ubarwienia skóry okolicy powieki górnej i dolnej, twardówki i inny kolor tęczęwki tego oka od wczesnego dzieciństwa. W badaniu okulistycznym stwierdzono ostrość wzroku w dal oka prawego ruchy ręki przed okiem i 0,3 bez korekcji oka lewego, do blizy



Ryc. 2a, b. Przypadek 5. Nadmierna pigmentacja w obszarze przedniego odcinka gałki ocznej prawej.

Fig. 2a, b. Case 5. Anterior segment of the right eye showing episcleral pigmentation.



Ryc. 2c, d. Przypadek 5. Nadmierna pigmentacja skóry powiek górnej i dolnej oka prawego.

Fig. 2c, d. Case 5. Periorbital hyperpigmentation of the skin of the right eye.

oko prawe – nie czyta, prawidłowa ostrość wzroku oka lewego. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w obojgu oczach było prawidłowe. W badaniu przedniego odcinka oka prawego stwierdzono melanocytozę górnej i dolnej powieki, poszerzone naczynia nadtwardówki, melanocytozę twardówki, liczne zmiany barwnikowe na tęczęwce oraz zaćmienia podtorebkowe tylne i jądrowe (ryc. 2a, b, c, d). W badaniu przedniego odcinka oka lewego poza zaćmieniami w soczewce nie zaobserwowano patologii. Na obwodzie dna oka lewego, w kwadrancie nosowym górnym, stwierdzono obecność brunatnego guza naczyniówki i ciała rzęskowego o klinicznych cechach czerniaka, odwarstwienie siatkówki i liczne krwawienia do ciała szklistego. W badaniu ultrasonograficznym guz miał wielkość 17 x 17 x 12 mm. Ze względu na wiek chorej i stan ogólny, pomimo dużych rozmiarów guza, zdecydowano o napromienianiu guza izotopem jodu (^{125}I). Chora pozostaje w obserwacji od 3 miesięcy.

Dyskusja

Oczna i oczno-skórną melanocytozą jest wrodzonym schorzeniem częstym u rasy orientальной, natomiast w białej populacji występuje tylko u około 0,04% (5,7,8,12). W piśmiennictwie ocenia się, że około 1,4% chorych z czerniakiem błony naczyniowej ma oczną lub oczno-skórną melanocytozę, co wskazuje, że jest ona 35 razy częstsza w tej grupie niż w reszty populacji, wg porównania (6,7,8,9). Singh i wsp. stwierdzili, że czerniak błony naczyniowej może rozwinąć się u jednego na 400 pacjentów z oczno-skórną melanocytozą, co stanowi znacznie większą częstość w porównaniu z populacją ogólną (1 z 13000) (5).

Wielu autorów wskazuje na związek między melanocytozą a czerniakiem błony naczyniowej (6,7,8). Istotną kwestią wydaje się młody wiek chorych, u których rozpoznawany jest czerniak (4,12). Verdaguer opisał 7 przypadków czerniaka naczyniówki u pacjentów w wieku poniżej 20. roku życia, u 4 stwierdzono także oczną melanocytozę (13). W naszym materiale 3 chorych było w wieku od 29. do 40. roku życia. W piśmiennictwie średni wiek rozpoznania czerniaka błony naczyniowej wynosi 55 lat (2).

Wielu autorów zauważyło, że jeżeli czerniak występuje u chorych z melanocytozą, to właśnie w oku objętym tym schorzeniem, a nie w drugim (7,8,10,12). Zależność tę zaobserwowaliśmy również u naszych chorych. Blodi kwestionuje powyższe zależności, opierając się na jednym przypadku pacjenta z oczną melanocytozą, u którego stwierdzono czerniaka w drugim oku (14).

Zaobserwowano także, że jeżeli melanocytoza zajmuje określony sektor gałki ocznej, w tym obszarze pojawia się czerniak wewnątrzgałkowy (6).

Kolejnym argumentem przemawiającym za związkiem tych dwóch schorzeń są przypadki obuocznego lub wieloogniskowego czerniaka opisane u chorych z melanocytozą (6,9). Singh i wsp. w swoim materiale stwierdzili melanocytozę w obojgu oczach u 14 chorych, wśród których u 2 rozwinął się obuoczny guz (6).

W piśmiennictwie przedstawiano także przypadki czerniaka oczodołu, centralnego systemu nerwowego i skóry, które mogą występować u osób z oczno-skórną melanocytozą (6,7,8).

W naszym materiale zastanawiający jest fakt, że wszystkie guzy zajmowały naczyniówkę i ciało rzęskowe. W materiale Singha i wsp. tylko 12 guzów to czerniaki ciała rzęskowego i naczyniówki, pozostałe 44 były umiejscowione w naczyniówce (6).

W leczeniu czerniaka u chorych z melanocytozą oczną lub oczno-skórną wykorzystuje się wszystkie dostępne metody. U naszych chorych zastosowaliśmy terapię zależną od wielkości guza, jego lokalizacji i indywidualnych uwarunkowań, takich jak wiek i stan ogólny pacjenta.

Chorzy z melanocytozą powinni być regularnie badani okulistycznie w celu wczesnego wykrycia czerniaka, który może się umiejscawiać w gałce ocznej, oczodole, centralnym systemie nerwowym lub skórze (7,8,10).

Piśmiennictwo:

1. Tucker MA, Hartge P, Shields JA: *Epidemiology of intraocular melanoma*. Cancer Research, Vol 102, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1986, 159-161.
2. Singh AD, Topham A: *Incidence of uveal melanoma in the United States; 1973-1997*. Ophthalmology 2003, 110, 956-961.
3. Żygulska-Mach H: *Epidemiologia. Czerniak złośliwy*. Termedia, Poznań 1998, 145-147.
4. Gunduz K, Shields JA, Shields CL, Eagle RC: *Choroidal melanoma in a 14-year-old patient with ocular melanocytosis*. Arch. Ophthalmol 1998, 116, 1112-1114.
5. Shields JA, Shields C, Leagle RC, Santos C, Singh AD: *Malignant melanoma arising from a large uveal melanocytoma in a patient with oculodermal melanocytosis*. Arch Ophthalmol 2000, 118, 990-993.
6. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC: *Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with ocular(dermal) melanocytosis*. Ophthalmology 1998, 105, 195-198.
7. Gonder JR, Shields JA, Albert DM: *Malignant melanoma of the choroid associated with oculodermal melanocytosis*. Ophthalmology 1981, 88, 372-376.
8. Gonder JR, Shields JA, Albert DM: *Uveal melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis*. Ophthalmology 1982, 89, 953-960.
9. Honavar SG, Shields CL, Singh AD, Demirci H, Rutledge BK, Shields JA, Eagle RC: *Two discrete choroidal melanoma in an eye with ocular melanocytosis*. Surv Ophthalmol 2002, 47, 36-41.
10. Toivonen P, Kivela T: *Malignant uveal melanoma in ocular melanocytosis*. Ophthalmology 1998, 105, 195-198.
11. Harry J, Missob G: *Clinical Ophthalmic Pathology*. Butterworth-Heinemann 2001, 182.
12. Infante de German-Ribon R, Singh AD, Arevalo JF, Driebe W, Eskin T: *Choroidal melanoma with oculodermal melanocytosis in Hispanic patients*. Am J Ophthalmol 1999, 128, 251-253.
13. Verdaguer J Jr.: *Prepuberal and puberal melanomas in ophthalmology*. Am J Ophthalmol 1965, 60, 1002-1011.
14. Blodi FC: *Ocular melanocytosis and melanoma*. Am J of Ophthalmol 1975, 80, 389-395.

Praca prezentowana w formie plakatu elektronicznego na Kongresie SOE/ AAO 2007 w Wiedniu.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2007 r. (1010)
Zakwalifikowano do druku 20.10.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Iwona Szuścik
ul. Czwartaków 10
30-395 Kraków
iszuscik@mp.p