

**RELATO DE CASO****Melanoma metastático de sítio primário indeterminado: relato de caso**

1º Ten (Md) JULIANA CELIDONIO AMERICANO KNECHT \*1

CF (Md) SIMEI GONÇALVES ABREU \*2

1º Ten (Md) CAROLINE DE ALMEIDA MONTE \*3

Médica Residente PRISCILA PEREIRA DE SOUZA \*4

LUÍS AUGUSTO KNECHT SILVA \*5

ALICE MARINA LISBOA BASTOS \*6

**Resumo**

Melanoma cutâneo é o câncer de pele mais frequente. É uma neoplasia maligna classificada em quatro subtipos. Em casos em que o sítio primário da lesão é indeterminado, a imunohistoquímica das lesões metastáticas auxilia no diagnóstico, sendo fundamental descartar a possibilidade de sarcoma de células claras. O sarcoma de células claras é um tumor maligno raro de partes moles, que possui similaridade histológica, citológica e imunohistoquímica com o melanoma. O objetivo do estudo é relatar o caso de uma paciente de 47 anos, que procurou atendimento no Hospital Naval Marcílio Dias em maio de 2020 devido à cefaleia e sintomas neurológicos. Tomografia computadorizada evidenciou lesões metastáticas em cérebro, pâncreas e adrenal. A paciente foi submetida à biópsia, cujo laudo foi compatível com melanoma metastático não podendo descartar sarcoma de células claras. Realizada pesquisa de mutação do gene BRAF e estudo cromossomal negativo para sarcoma de células claras, definindo o diagnóstico de melanoma. Realizado tratamento proposto, porém paciente evoluiu a óbito. Discutiui-se que a diferenciação dos tumores ocorre através do teste de translocação (12;22)(q13;12) que gera a fusão do gene EWS com ATF1, que está presente em 75% dos casos de sarcoma de células claras, ou pela fusão EWS com CREB1 (gene 2q13) achado em um subtipo de sarcoma de células claras com preferência para o trato gastrointestinal. Conclui-se que há necessidade de descartar o diagnóstico de sarcoma de células claras em pacientes que apresentam melanoma metastático de sítio primário indeterminado devido às semelhanças encontradas, porém com tratamento e prognóstico distintos.

**Palavras-chave:** Melanoma; Sarcoma de Células Claras; Proteína EWS de ligação a RNA; Fator 1 Ativador da Transcrição; Translocação Genética.

**Abstract**

Cutaneous melanoma is the most common skin cancer. It is a malignant neoplasm classified into four subtypes. In cases where the primary site of the lesion is undetermined, the immunohistochemistry of the metastatic lesions helps in the diagnosis, and it is essential to rule out the possibility of clear cell sarcoma. Clear cell sarcoma is a rare malignant soft tissue tumor that has histological, cytological, and immunohistochemical similarity to melanoma. The aim of the study is to report the case of a 47-year-old patient sought care at Hospital Naval Marcílio Dias in May 2020 due to severe headache and neurological symptoms. Computed tomography showed metastatic lesions in the brain, pancreas and adrenal. The patient underwent

Submetido em: 11/8/2021

Aprovado em: 17/8/2022

\*1 Médica na Marinha do Brasil, 1o Distrito Naval. Residência de Clínica Médica pelo Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD). Aperfeiçoanda de Dermatologia pelo Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD). E-mail: juliana.americano@marinha.mil.br.

\*2 Médica na Marinha do Brasil; 1o Distrito Naval. Chefe da Clínica Médica do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD).

\*3 Médica na Marinha do Brasil, 1o Distrito Naval.

\*4 Residente de Dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD).

\*5 Clínico geral pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

\*6 Dermatologista pelo Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD).

\*\* Os autores contribuíram de forma equivalente para o desenvolvimento do artigo.dicina.

a biopsy whose report was compatible with metastatic melanoma and could not rule out clear cell sarcoma. A BRAF gene mutation search and a negative chromosomal study for clear cell sarcoma were performed, defining the diagnosis of melanoma. The proposed treatment was performed, but the patient died. It was argued that tumor differentiation occurs through the translocation test (12;22)(q13;12) that generates the fusion of the EWS gene with ATF1, which is present in 75% of cases of clear cell sarcoma, or by the fusion of EWS with CREB1 (2q13 gene) found in a clear cell sarcoma subtype with a preference for the gastrointestinal tract. It concluded that there is a need to rule out the diagnosis of clear cell sarcoma in patients with metastatic melanoma of an undetermined primary site due to the similarities found, but with different treatment and prognosis.

**Keywords:** Melanoma; Sarcoma, Clear Cell; RNA-Binding Protein EWS; Activating Transcription Factor 1; Translocation, Genetic.

## INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia maligna que ocorre a partir da mutação dos melanócitos, cujas células são responsáveis pela produção de melanina. O melanoma é subdividido em quatro tipos, sendo eles melanoma expansivo superficial (MES), melanoma nodular (MN), melanoma lentiginoso acral (MLA) e melanoma lentigo maligno (MLM). O local mais comum de manifestação é a pele, mas pode acometer o trato gastrointestinal, conjuntiva, leptomeninge, mucosa oral, nasal e região vaginal. Quando evoluem com metástases, os sítios mais acometidos são linfonodo axilar, tecido subcutâneo, fígado, pulmões ou

cérebro.<sup>1</sup> Entretanto, em 2 a 3% dos casos, os tumores que evoluem com metástases possuem sítio primário indeterminado.

A exposição solar excessiva representa um dos fatores de risco para a condição, apesar dessa relação não ser totalmente conhecida, diferente do que ocorre com os carcinomas basocelulares e espinocelulares. Os fatores etiológicos conhecidos são: história familiar positiva para melanoma; relato de melanoma cutâneo prévio; raça caucasiana; idade adulta; presença de nevos congênitos; existência de lesões pigmentares irregulares e nevos em transformação ou transformados.<sup>2</sup>

O diagnóstico é realizado através da dermatoscopia das lesões suspeitas para posterior biópsia do material para confirmação e microestadiamento, feito através do crescimento vertical, estadiado pelos níveis de Clark, e a classificação de Breslow<sup>1</sup>, que avalia o espessamento do tumor em milímetros e posteriormente ampliação das margens, se necessário. Em casos em que o sítio primário da lesão é indeterminado, o diagnóstico é feito através do estudo imunohistoquímico das lesões metastáticas e é fundamental descartar a possibilidade de sarcoma de células claras, que era conhecido em 1983 como melanoma maligno de partes moles devido às similaridades histológicas e imunohistoquímicas.<sup>3</sup>

Nesse contexto, este trabalho relata um caso de melanoma metastático de sítio primário indeterminado, a importância do diagnóstico e da diferenciação com sarcoma de células claras.

## RELATO DO CASO

Relato aprovado pelo CEP (4.303.99) do Hospital Naval Marcílio Dias, que consta paciente branca,

feminina, quarenta e sete anos, solteira, natural do Rio de Janeiro e católica. Nega comorbidades e uso de medicações contínuas. História de tabagismo há vinte anos, 1 maço/dia, e etilismo social. Atendida em maio de 2020 na emergência com quadro de cefaleia de forte intensidade, do tipo em aperto, localizada em região frontoparietal, de início há 2 meses, refratária a analgésicos e anti-inflamatórios orais e de evolução progressiva, associada a náuseas e vômitos. Além disso, durante o último mês, apresentou ataques isquêmicos transitórios (AIT) e um episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo, portanto, internada para investigação.

Ao exame físico, paciente encontrava-se lúcida e orientada no tempo e espaço, corada, hidratada, anictérica, acianótica e afebril. Pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória normais. Durante o exame neurológico, apresentou déficit de força grau três em membro inferior esquerdo e não foram encontradas lesões suspeitas de malignidade ao exame dermatológico, apenas múltiplos nevos com padrão benigno e presença de cicatriz mediana em dorso e flanco esquerdo, hipocrômicas de origem desconhecida.

Exames laboratoriais e dosagem de marcadores tumorais, como antígeno carcinoembrionário (CEA), alfafetoproteína (AFP), e os antígenos de câncer CA 19.9, CA 15.3 e CA 125 dentro da normalidade. Realizada tomografia computadorizada (TC) de crânio, tórax, abdome e pelve com contraste evidenciando múltiplas lesões nodulares intraxiais espontaneamente densas, exibindo realce homogêneo, com tamanhos variados e distribuição aleatória e difusa pelos parênquimas cerebrais e cerebelares,

circundadas pelo halo de edema vasogênico, consistentes com implantes secundários, a maior medindo 2,4 x 1,8 cm no lobo frontal direito (Figura 1). Destacam-se, ainda, duas lesões com características de imagem semelhantes nos lobos frontal e parietal esquerdos, em situação parassagital, com a margem em contato com a foice inter-hemisférica, não se podendo afastar a possibilidade de acometimento meníngeo secundário.

Além disso, observa-se massa sólida com realce heterogêneo pelo meio de contraste, localizada no corpo pancreático, medindo 4,4 x 3,3 cm nos maiores eixos axiais, consistente com lesão secundária, envolvendo artéria esplênica e em contato com a veia esplênica. Nota-se ainda volumosa massa com característica de imagem

semelhante em ambas as adrenais, medindo 9,3 x 8,0 cm à esquerda e 3,6 x 3,0 cm à direita, igualmente sugestivas de implantes. Presença de linfonodo para-aórtico, como apresentado na Figura 2.

A paciente foi submetida à ecoendoscopia digestiva, onde foram realizadas punções guiadas das lesões pancreática e adrenal esquerda, cujo laudo histopatológico foi compatível com melanoma metastático, não podendo afastar a possibilidade de sarcoma de células claras. Para elucidação do diagnóstico definitivo, foi realizado estudo cromossomal e biópsia das lesões cerebrais definindo o diagnóstico de melanoma metastático.

Por conseguinte, foi avaliada pela Dermatologia que confirmou a ausência de lesão cutânea, assim como lesões em conjuntiva após

estudo oftalmológico. Dessa forma, foram indicadas, pela Clínica de Oncologia, dez sessões de radioterapia no crânio e pesquisa de mutação do proto-oncogene B-Raf (BRAF), com resultado negativo, porém paciente evoluiu a óbito devido às complicações neurológicas da doença.

## DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo é o câncer de pele mais frequente no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Estima-se incidência de 8.450 novos casos por ano, sendo mais prevalente no sexo feminino.<sup>4</sup>

O melanoma expansivo superficial (MES) é o mais frequente, entre os subtipos existentes, atingindo 70% dos casos, localizado normalmente em troncos e membros. O segundo mais comum é o melanoma nodular (MN), correspondendo a 15 a 30% dos casos. O melanoma lentiginoso acral (MLA) é o mais frequente na população negra, surgindo mais comumente em regiões palmoplantares, mucosas e submucosas. E o menos frequente, totalizando 5% dos casos, é o melanoma lentigo maligno.<sup>5</sup>

O local mais comum de manifestação é a pele, mas pode acometer locais atípicos, como o trato gastrointestinal, conjuntiva, leptomeninge, mucosa oral, nasal e região vaginal. Quando evoluem com metástases, os sítios de predileção são linfonodo axilar, tecido subcutâneo, fígado, pulmões ou cérebro. Entretanto, em 2 a 3% dos casos, os tumores que evoluem com metástases possuem sítio primário indeterminado.

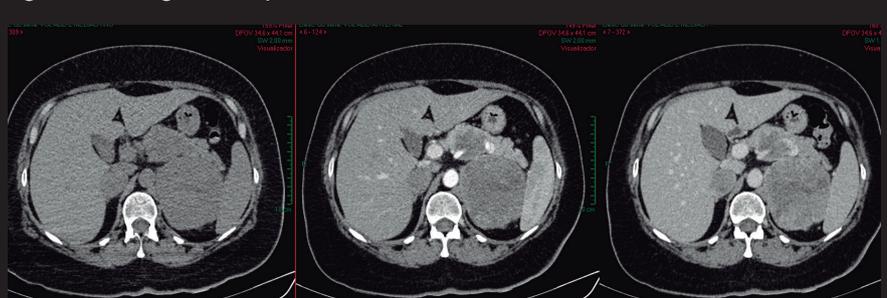
As teorias existentes para explicar esse fenômeno são: uma lesão primária retirada cirurgicamente sem estudo histopatológico realizado;

Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio com contraste



Fonte: Banco de imagens do Hospital Naval Marcílio Dias, 2020.

Figura 2 - Tomografia computadorizada de abdome com contraste



Fonte: Banco de imagens do Hospital Naval Marcílio Dias, 2020.

lesão primária com regressão espontânea devido a eventos imunológicos; melanoma de sítio primário cutâneo com características clínicas de lesão benigna; lesão primária de localização atípica.<sup>1</sup>

Nesses casos, é de fundamental importância descartar a presença de lesões em sítios atípicos e realizar estudo histopatológico das metástases existentes para elucidação diagnóstica, como também excluir diagnósticos diferenciais, como sarcoma de células claras.

O sarcoma de células claras ou melanoma maligno de partes moles, nome proposto devido às similaridades histopatológicas com o melanoma, é um tumor maligno raro, de difícil diagnóstico e diferenciação com o melanoma de sítio primário desconhecido. Apresenta-se clinicamente em pacientes mais jovens, como uma massa firme e indolor, de crescimento lento, geralmente em extremidades, justaposta a tendões e aponeuroses, e geralmente não envolvem epiderme. O tratamento para estágios iniciais consiste em ampla ressecção cirúrgica, embora o índice de recidiva local seja elevado. Em casos de doença avançada ou metastática, o tratamento quimioterápico isolado ou adjunto à radioterapia pode ser implementado.<sup>3</sup>

Os estudos imunohistoquímicos revelam antígenos semelhantes ao melanoma, ambos possuem diferenciação melanocítica, como S100, HMB-45 e Melan-A. Por apresentar características histológicas, citológicas e imunohistoquímicas semelhantes ao melanoma, tradicionalmente o diagnóstico diferencial é realizado através do teste de translocação (12;22)(q13;q12) que gera a fusão do gene EWS com ATF1, presente

em aproximadamente 75% dos casos de sarcoma de células claras, ou pela fusão EWS com CREB1 (gene 2q13), achado em um subtipo de sarcoma de células claras com preferência pelo trato gastrointestinal.<sup>6</sup>

De acordo com um estudo realizado por Hantschke et al.<sup>6</sup>, haveria critérios histológicos acurados para o diagnóstico diferencial de sarcoma de células claras cutâneo que seriam: padrão uniforme de fascículos de células fusiformes em todo o tumor, sendo esses fascículos revestidos por delicados septos fibrosos e em sua maioria apresentam estroma esclerótico, reticulado e hialinizado característico, padrão improvável de ser encontrado no melanoma.

Na paciente do presente caso, a biópsia de lesão cerebral mostrou, no histopatológico, neoplasia maligna de células com acentuado pleomorfismo, por vezes bi e multinucleadas com nucléolo evidente e frequente inclusões nucleares. Tais células apresentavam amplo citoplasma eosinofílico com aspecto epitelióide e descoesão. Foi realizado o teste para detecção da região cromossômica 22q12 distal do gene EWS e 22q12 proximal do gene ATF1 obtido da punção aspirativa da lesão de pâncreas, adrenal esquerda e secreção de punção de lesão adrenal esquerda que obteve resultado negativo, excluindo o diagnóstico diferencial com sarcoma de células claras. Outrossim, a paciente apresenta história familiar positiva para melanoma e não possuía, ao exame físico, massas ou linfonodomegalias sugestivas de sarcoma.

Após confirmação do diagnóstico, a paciente foi submetida à pesquisa de mutação do gene BRAF, que é um marcador molecular prognóstico que auxilia na escolha da

terapia alvo específica para o tratamento do melanoma metastático e serve como um marcador prognóstico do carcinoma papilífero de tireoide e câncer colorretal. Tal mutação, descrita em 40 a 70% dos casos de melanoma, produz uma alteração na proteína BRAF que aumenta a replicação celular, sendo indicado uso de terapias específicas com objeto de controlar e reduzir o crescimento das células. Contudo as medicações não foram introduzidas no caso, pois o resultado do gene da paciente veio negativo.

Após dez sessões de radioterapia, paciente evoluiu com piora progressiva dos sintomas neurológicos e veio a óbito.

## CONCLUSÃO

Em pacientes com melanoma metastático sem sítio primário definido, um importante diagnóstico diferencial faz-se com sarcoma de células claras. Ambas exibem características semelhantes na imunohistoquímica, citologia e histopatologia, tornando-as bem difíceis de diferenciar. Tradicionalmente o diagnóstico diferencial faz-se pela pesquisa de t(12;22)(q13;q12) e consequente fusão dos genes EWS e ATF1 presente no sarcoma de células claras e ausente no melanoma ou pela fusão EWS para CREB1, gene 2q13, achado em um subtipo de sarcoma de células claras com preferência pelo trato gastrointestinal.

## REFERÊNCIAS

1. Fernandes CN, Calmon R, Maceira PJ, Cuzzi T, Da Silva CSC. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *Anais Brasileiro Dermatologia*. 2005; 80(1):25-34. [Acesso em: 16 jul 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100004>.

2. Mendonça GAS. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. *Rev Saúde Pública*. Ago 1992; 26(4):290-294. [Acesso em: 16 jul 2020]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/TJnLc3MmftbhYmcj3WzNvSD/?lang=pt&format=pdf>.
3. Cicogna, JIR, Brandes S, Vendramin RR, Cicogna LFSL. Sarcoma de células claras: (melanoma maligno de partes moles): relato de caso. *Arq Catarin Med*. Abr-Jun 2019; 48(2):122-127. [Acesso em: 16 jul 2020]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1023474/483-1660-1-rv.pdf>.
4. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de pele melanoma (publicação da web). Rio de Janeiro, fevereiro. 2020. Acesso em: 16 jul 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>.
5. Bertelli AAT, Gonçalves AJ, Menezes MB, Melo MR, Tincani S, Massarollo LCB. Mutação BRAF em pacientes idosos submetidos   tireoidectomia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2013 Apr;40(2):110-6. [Acesso em: 16 jul 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912013000200005>.
6. Hantschke M, Mentzel T, R tten A, Palmedo G, Calonje E, Lazar AJ, et al. Cutaneous clear cell sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 12 cases emphasizing its distinction from dermal melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2010 Feb 1;34(2):216-22. [Acesso em: 16 jul 2020]. Disponível em: 10.1097/PAS.0b013e3181c7d8b2

