

MELANOMA DELLA COROIDE E NEVO DI OTA: CONTRIBUTO CLINICO

Guido GIANNECCHINI*, Franco MARSILI**, Paolo PERRI***, Bruno PASTENA**,
Iacopo GIANNECCHINI*, Adolfo SEBASTIANI***

*Divisione Oculistica, Ospedale Civile Camaione, U.S.L. 12 di Viareggio

**Divisione Dermatologica, Ospedale Civile Camaione, U.S.L. 12 di Viareggio

***Clinica Oculistica, Ospedale Sant'Anna, Università degli Studi di Ferrara

ABSTRACT

Purpose: we have reported a case of choroidal melanoma in a white 52 year old patient, affected by naevus of Ota, without precedent in her family.

Methods: the naevus of Ota or oculodermal melanocytosis or dysplastic naevus Syndrome is a cutaneous disease, that is frequently associated to ocular melanosis (2/3 of the cases).

The association between naevus of Ota and choroidal melanoma is not very frequent and it is noticed above all in patients of white race and female sex (85% of the cases). The possibility to contract choroidal melanoma in the patients affected by oculodermal melanosis or naevus of Ota is 1 to 400 against 1 to 13000 of the common population.

Results: the diagnosis of choroidal melanoma was realized with ophthalmoscopic examination, A and B scan ocular echography, retinal fluorescein angiography, indocyanine green angiography, manual and automatized perimetry. The patient underwent conservative therapy with application of plaque of Rutenium 106, after we had checked the absence of secondary localization at the liver, at the thorax and at the skeletal apparatus.

Conclusion: two years after the treatment the patient has a good health and with a remarkable reduction of the tumor's dimension.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Il nevo di Ota o melanosi oculo-dermica o dysplastic naevus Syndrome è una iperpigmentazione congenita dei territori cutanei della faccia innervati dalla prima e seconda branca del nervo trigemino. È stato descritto per la prima volta da Ota e Tanino nel 1939⁽¹⁾, in 2/3 dei casi si associa ad una melanosi oculare che interessa l'iride. Più raramente la melanosi si localizza anche a livello congiuntivale, nasale, orale, rinofaringeo e timpanico⁽²⁾.

La associazione fra il nevo di Ota ed il melanoma della coroide non è frequente^(3,4,5).

Lo scopo di questo lavoro è quello di descrivere un caso di melanoma della coroide comparso in un soggetto con nevo di Ota.

CASO CLINICO

P. A. di sesso femminile, razza bianca, 52 anni (figura 1), si è presentata in data 12 gennaio 1998 presso la Divisione Oculistica dell'Ospedale Civile di Camaione, accusando un calo del visus in ODx associato a cefalea; la paziente, affetta da nevo di Ota, era in terapia

con Beta-bloccanti topici per ipertono oculare in OSn.

Dalla anamnesi si evidenziava che il calo visivo era iniziato circa due anni prima, ma che lo specialista interpellato aveva rilevato una riduzione della acuità visiva ed uno scotoma del campo visivo in sede nasale (perimetro di Goldmann), senza apparente alterazione del nervo ottico e del fondo oculare.

L'esame oculistico evidenziava quanto segue:

Visus: ODx = 5/10 (n.m.c.l.);

OSn = 10/10.

Segmento anteriore ODx: "Melanosi congiuntivale con eterocromia iridea".

Tono oculare OO: 16 mmHg.

Fondo oculare ODx: "Presenza di una massa pigmentata rotondeggiante, rilevata sul piano retinico, localizzata al polo posteriore (temporalmente alla fovea) con pieghe retiniche trazionanti la macula (figura 2)". OSn: "Nella norma".

Nei giorni successivi la paziente ha effettuato esami strumentali:

Ecografia A e B-scan ODx: "Al polo posteriore presenza di neoformazione cupuliforme di circa 4 millimetri di spessore massimo, presenza di escavazione coroideale, assenza di sollevamento retinico circostante, bassa

AUTORE CORRISPONDENTE:

Guido Gianneccchini
Via della Torre, 5
55040 Piano di
Mommio
Massarosa (LU)

PAROLE CHIAVE:

Nevo di Ota, melanoma della coroide, placca di Rutenio 106.

KEY WORDS:

Naevus of Ota, choroidal melanoma, plaque of Rutenium 106.

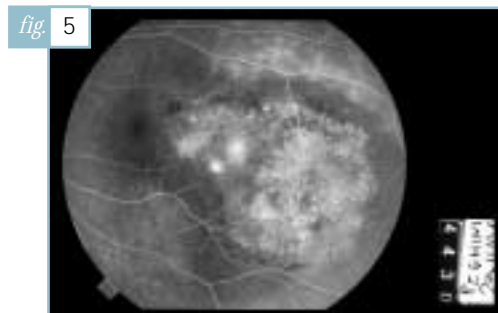
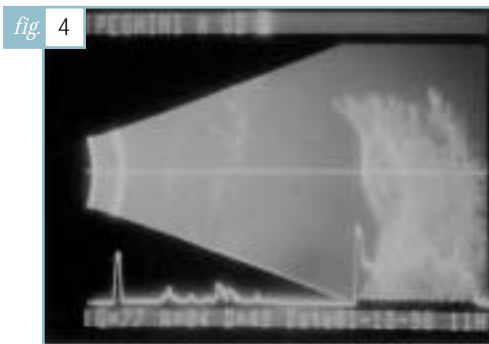


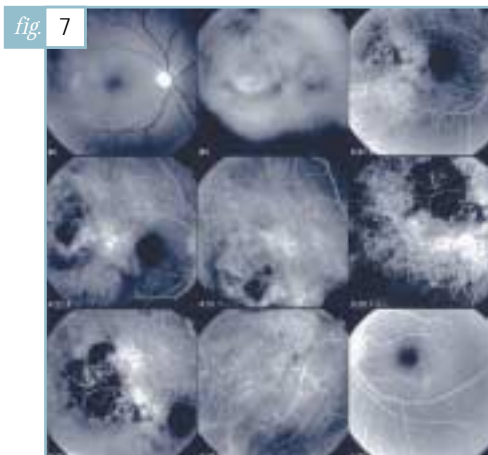
fig. 1 Foto della paziente.
fig. 2 Fondo oculare.
fig. 3 Ecografia A-scan.
fig. 4 Ecografia B-scan.
fig. 5 Fluorangiografia retinica.

ecogenicità con vacuoli acustici (Fig. 3 e 4)."
 Fluorangiografia retinica ODx: "La lesione in sede temporale alla fovea mostra zone di precoce iperfluorescenza che tendono ad aumentare nelle fasi tardive dell'esame angiografico (figura 5)".
 Angiografia al verde di indocianina ODx: "Nella fase iniziale dell'esame si osserva la vascolarizzazione della lesione, che appare irregolare e scarsa. Durante tutte le fasi angiografiche il tumore presenta una ipofluorescenza da effetto schermo. Nelle fasi tardive (40-60 minuti) è circondato da un alone iperfluorescente con alcuni punti iperfluorescenti sulla sua superficie".
 Campo visivo manuale (Perimetro di Goldmann) ODx: "Scotoma assoluto in sede nasale superiore ed inferiore con le mire 4/I e 3/I".
 Campo visivo computerizzato (Perimetro automatizzato Octopus 1-2-3) ODx: "Scotoma assoluto nasale superiore, danno del campo visivo nasale inferiore con scotomi relativi e riduzione della

sensibilità retinica in sede maculare". Sono stati eseguiti esami strumentali per ricercare eventuali disseminazioni secondarie:
 Rx torace: "Non lesioni pleuro parenchimali in atto".
 Ecografia addome superiore: "Non lesioni a focolaio del fegato che appare normale per dimensioni ed ecostruttura. Le vie biliari intra ed extraepatiche sono di calibro regolari. Niente di notevole a carico del pancreas, dei reni e della milza. Non linfadenopatie addominali. Non raccolte liquide intraperitoneali".
 Scintigrafia ossea whole body: "Studio scintigrafico negativo per lesioni secondarie scheletriche".
 La paziente inviata presso la Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Ferrara, è stata, prima sottoposta ad un check up che ha confermato la diagnosi di melanoma della coroide in ODx e quindi trattata con terapia conservativa mediante applicatore episclerale di Rutenio 106.
 La placca è stata applicata in anestesia



generale, dopo aver disinserito il muscolo retto laterale ed è stata rimossa in anestesia topica dopo 6 giorni e 9 ore, tempo necessario per erogare all'apice del tumore 100 Gray. Il decorso postoperatorio non ha presentato complicanze, se non una modesta diplopia risoltasi al terzo mese post-operatorio. Alla paziente è stato prescritto un trattamento locale con cicloplegico ed associazione antibiotico corticosteroidica per 30 giorni. La paziente viene seguita con controlli ematologici, ecografici, fluorangiografici e radiografici così codificati: primo controllo dopo 1 mese; secondo controllo dopo 3 mesi; poi ogni 3 mesi per 2 anni; quindi ogni 6 mesi fino a 5 anni; infine dal quinto anno controlli annuali. A due anni dal trattamento conservativo la paziente si presenta in buono stato di salute generale. L'esame oculistico effettuato in data 11/02/200 ha evidenziato: Visus: ODx = 2/10 con -3 sfera e con ricerca; OSn = 10/10. Segmento anteriore ODx: "Melanosi congiuntivale con eterocromia iridea". Tono oculare OO: 16 mmHg. Fondo oculare ODx: "Presenza di una zona rotondeggiante, con sovrastante dispersione di pigmento e vasi retinici biancastri (specialmente nei settori temporali inferiori), lievemente rilevata sul piano retinico, localizzata al polo posteriore (temporalmente alla fovea) (Fig. 6)". OSn: "Nella norma". Nello stesso giorno la paziente ha effettuato anche: Ecografia A e B-scan ODx: "Al polo posteriore presenza di area lievemente rilevata di circa 2,60 millimetri di spessore massimo, assenza di sollevamento retinico circostante, riflettività medio-alta".



Fluorangiografia retinica ODx: "La lesione in sede temporale alla fovea si presenta ipofluorescente per tutta la durata dell'esame, a livello del polo posteriore e nei settori medio-periferici temporali inferiori si apprezzano aree retiniche ipoperfuse con diffusione di colorante dai vasi che le attraversano (retinopatia da radiazioni) (Fig. 7)".

DISCUSSIONE

Tanino nel 1996 ha descritto quattro tipi di estensione della pigmentazione cutanea del nevo di Ota:

1. interessamento minimo con quattro sottotipi:
 - orbitario
 - zigomatico
 - frontale
 - ala del naso;
2. interessamento medio: palpebra superiore ed inferiore, regione perioculare, zigomo, tempia, ala e radice del naso;
3. interessamento grave: tipo 2 + regione parietale e temporale dello scalpo, fronte, sopracciglio e naso.
4. interessamento bilaterale: si ritrova circa nel 10% dei casi.

La nostra paziente può essere inquadrata nel terzo tipo della classificazione di Tanino.

Una pigmentazione mucosa è associata in circa il 50% dei casi, una melanosi oculare è presente in circa i 2/3 di casi di nevo di Ota.

Normalmente la melanosi è monolaterale, raramente è bilaterale⁴. Quando è presente una melanosi oculare l'episciera e la sclera sono sempre

fig. 6
Fondo oculare a due anni dal trattamento.
fig. 7
Fluorangiografia retinica a due anni dal trattamento.

pigmentate, nel 97,4% dei casi esiste una eterocromia dell'iride, nel 18,1% è presente una pigmentazione del nervo ottico, nel 12,6% della cornea, nel 11,8% del tarso, nel 9,4% della congiuntiva bulbare e nel 7,8% del cristallino⁽⁶⁾.

Il nevo di Ota predilige la razza orientale ed il sesso femminile. È in genere presente alla nascita, anche se sono descritti casi comparsi tardivamente. La patogenesi resta poco nota; si tratta probabilmente di una anomalia di migrazione di cellule della cresta neurale nel corso della vita embrionale (corrisponde ad un amartoma melanoblastico, che contiene le strutture oculari e della faccia)⁽⁴⁾.

La presenza della melanosi oculare e quindi di una pigmentazione più o meno importante dell'angolo camerulare ha portato numerosi autori a studiare la eventuale associazione del nevo di Ota con il glaucoma.

Le varie casistiche riportano una percentuale del 10-15% di casi di ipertensione endoculare, non sempre associata ad alterazioni del campo visivo^(6,7).

L'associazione del melanoma della coroide con il nevo di Ota è una evenienza non frequente².

Fino al 1996 sono stati descritti in letteratura sessantasei osservazioni, la maggior parte in soggetti di razza bianca (85% dei casi)⁽⁴⁾.

Questo fatto è legato, sia alla rarità del melanoma della coroide nei pazienti di razza orientale, che alle difficoltà di diagnosi che si possono avere in queste popolazioni⁽⁸⁾.

Recentemente è stata calcolata matematicamente la probabilità che un paziente affetto da nevo di Ota possa ammalare di melanoma della coroide (lifetime prevalence): questa è stata valutata in 2,6 per 10 alla -3, contro

7,50 per 10 alla -5 nei pazienti non portatori di nevo di Ota.

In altre parole solo 1 su circa 400 pazienti affetti da melanosi oculodermica seguito per tutta la vita si stima che possa sviluppare un melanoma della coroide, rispetto al

1 su 13000 pazienti della popolazione generale.

Inoltre nella maggioranza dei pazienti affetti da nevo di Ota, il tumore è stato diagnosticato tra i 31 e gli 80 anni. Questo comporta che i pazienti affetti da melanosi oculodermica debbano essere attentamente seguiti, soprattutto in questo periodo della vita.

La età mediana per la diagnosi di melanoma della coroide nei pazienti affetti da nevo di Ota è stata stimata in 60,5 anni, simile a quella dei pazienti non affetti da tale patologia che è invece di 62,5 anni⁽⁹⁾.

Il melanoma della coroide, nella grande maggioranza dei casi, è un tumore a lenta crescita (sembra che occorranza almeno sette anni per passare dalla categoria di piccolo melanoma a grande melanoma)^(10,11,12).

In effetti anche nella nostra paziente, la malattia era verosimilmente presente nel controllo praticato due anni prima. Infatti la riduzione della acuità visiva e la alterazione del campo visivo già presenti in quella visita oculistica potevano indirizzare verso la diagnosi di un piccolo melanoma.

In letteratura sono stati descritti casi di melanoma congiuntivale, cutaneo, orbitario ed endocranico in soggetti affetti da nevo di Ota, associato o meno a melanosi oculare^(13,14,15,16,17).

L'esame oftalmoscopico, la fluorangiografia, l'ecografia oculare, il campo visivo manuale e computerizzato, la angiografia al verde di indocianina si sono dimostrate, anche nella nostra paziente, determinanti per la diagnosi

del melanoma della coroide^(10,11,12).

Gli esami ematologici, la radiografia del torace, l'ecografia epatica e la scintigrafia ossea total body non hanno evidenziato ripetizioni a distanza della neoformazione coroideale.

Pertanto, in accordo con la teoria di Zimmerman⁽¹⁸⁾, abbiamo ritenuto opportuno, per le dimensioni e per la posizione del tumore (estremamente vicino alla regione maculare), praticare un trattamento conservativo con placca di Rutenio 106.

Il protocollo postoperatorio prevede un trattamento locale con cicloplegico ed una associazione antibiotico-corticosteroidica per 30 giorni, controlli ematologici, ecografici, fluorangiografici e radiologici al primo ed al terzo mese dall'intervento di posizionamento della placca di Rutenio 106, ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi fino a cinque anni e poi controlli a scadenza annuale^(10,11,12,19).

La paziente è stata di questo informata per avere una più completa collaborazione nel seguire i protocolli diagnostici ed eventualmente terapeutici. Da alcuni autori è stata presa in considerazione la possibilità di un ciclo terapeutico con Interferone alfa e gamma nel trattamento del melanoma uveale metastatico, dal momento che buoni risultati sono stati riportati nel melanoma cutaneo.

Attualmente, però, il dosaggio dell'interferone che dovrebbe permettere di ottenere un risultato nel trattamento del melanoma uveale metastatico è talmente elevato, che gli effetti collaterali sono tali da controindicarlo^(16,20,21).

CONCLUSIONI

La associazione fra il nevo di Ota ed il melanoma della coroide è meno frequente di quello che potrebbe far

pensare la frequenza della melanososi oculare, che è presente in circa i 2/3 dei casi di dysplastic nevus Syndrome.

La possibilità di ammalare di melanoma della coroide nei pazienti, soprattutto bianchi, affetti da melanososi oculodermica è, comunque, molto maggiore rispetto ai pazienti non affetti da nevo di Ota.

Pertanto, i portatori di dysplastic naevus Syndrome, soprattutto se di sesso femminile, di razza bianca e con melanososi oculare, devono essere regolarmente controllati durante tutta la vita (in particolare tra i 31 e gli 80 anni) alla ricerca di tumori melanotici a livello dell'occhio, dell'orbita e del cranio. La diagnosi precoce di un melanoma della coroide può infatti permettere un trattamento conservativo (brachiterapia) con la possibilità di sopravvivenza a cinque anni e qualità di vita migliore rispetto al trattamento demolitivo (enucleazione).

RIASSUNTO

Obiettivi: viene riportato un caso di melanoma della coroide in una paziente bianca di 52 anni, affetta da nevo di Ota, senza precedenti familiari.

Procedure di base: il nevo di Ota o melanososi oculodermica o dysplastic naevus Syndrome è una affezione cutanea, che frequentemente si associa a melanososi oculare (2/3 dei casi).

L'associazione tra nevo di Ota e melanoma della coroide non è molto frequente e si osserva soprattutto in pazienti di razza bianca e sesso femminile (85% dei casi). La possibilità di ammalare di melanoma della coroide nei pazienti affetti da melanososi oculodermica è di 1 a 400 contro 1 a 13000 della popolazione generale.

Risultati: la diagnosi di melanoma della coroide è stata effettuata mediante

l'esame oftalmoscopico, l'ecografia oculare A e B scan, la fluorangiografia retinica, la angiografia con il verde di indocianina, la perimetria manuale e computerizzata. La paziente è stata sottoposta a terapia conservativa con la applicazione di placca di Rutenio 106, dopo aver accertato la assenza di localizzazione secondaria a carico del fegato, del torace e dell'apparato scheletrico.

Conclusioni: a due anni dal trattamento la paziente si presenta in buono stato di salute generale con riduzione notevole delle dimensioni del tumore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ota M, Tanino H. *Über ein in Japan sehr häufig vorkommende navus: < naevus fuscoeruleus ophtalmomaxillaris > und ihre Beziehungen zu der Augenmelanose.* Jpn J Dermatology **45**: 119-120, 1939
- 2) Seregard S, Trampe E, Mansson-Brahme E, Kock E, Bergenmar M, Ringborg U. *Prevalence of primary acquired melanosis and nevi of the conjunctiva and uvea in the dysplastic nevus Syndrome.* Ophthalmology **102**(10): 1524-1529, 1995
- 3) Reese A. *Tumors of the eye.* Harper and Row editors. 1976: 189-193
- 4) Reichert S, Berrod J, Rozot P, Schmutz J. *Melanome developpe sur naevus de Ota sans melanose oculaire. A propose d'un cas anatomo-clinique.* J Fr Ophtalmologie **19**(5): 389-394, 1996
- 5) Rossi A. *Clinica dei tumori dell'occhio e dell'orbita.* Relazione del LXI Congresso S.O.I. Casa Editrice S.A.T.E. 1981: 235-238
- 6) Tanino H. *Über ein in Japan häufig vorkommende navus:< naevus fuscoeruleus ophtalmomaxillaris of Ota >, I: Mitteilung: beobachtung fber lokalisation, verfarbung.* Jpn J Dermatology **46**: 435-451, 1939
- 7) Oguz V, Pazarli H, Ocakoglu O, Ustundag C, Celikkol L, Oguz O. *Localisation oculaire de la pigmentation dans la melanocytose oculodermique.* J Fr Ophtalmologie **18**(1): 40-43, 1995
- 8) Mohinder S, Baljit K, Annuar N. *Malignant melanoma of choroid in a naevus of Ota.* Br J Ophthalmology **72**: 131-133, 1988
- 9) Singh A, De Potter P, Fijal B, Shields J, Elston R. *Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculodermal melanocytosis.* Ophthalmology **105**(1): 195-198, 1998
- 10) Mazzeo V, Perri P, Bragliani G, Police G, Rossi A. *Problemes d'evaluation de la therapie conservatrice au moyendes plaques du Ru 106/Rh 106.* In Ophtalmologie **9**: 325-330, 1995
- 11) Perri P. *Terapia conservativa del melanoma dell'uvea. Placche di Rutenio 106.* Tavola rotonda interattiva, Congresso S.O.I., Roma, 1997
- 12) Perri P, Mazzeo V, Ravalli L, Chiarelli M, Monari P. *The role of echography in small sized melanomas.* Ophtalmic Echography **13**: 251-256, 1993
- 13) Dompmartin A, Leroy D, Labbe D, Letessier J, Mandard J. *Dermal malignant melanoma developing from a naevus of Ota.* Int J Dermatology **28**: 535-536, 1989
- 14) Jay B. *Malignant melanoma of orbit in a case of oculodermal melanosis (naevus of Ota).* Br J Ophtalmology **49**: 359-363, 1965
- 15) Koca M, Rummelt V, Fahlbush R, Naumann G. *Orbitale, osseale und zerebrale befunde bei okulodermaler melanozytose (navus von Ota).* Klin Mbl Augenheilk **200**: 665-670, 1992
- 16) Leccisotti A, Menicacci F, Polito E. *Interferone nella terapia delle neoplasie oculari ed orbitarie.* Progetto di ricerca. Bollettino di Oculistica **71**(2): 265-269, 1992
- 17) Mccarthy J M, Rootman J, Horsman D, White V. *Conjuntival and uveal melanoma in the dysplastic nevus Syndrome.* Survey of Ophthalmology **37**(5): 377-386, 1993
- 18) Zimmerman L, Mc Lean I, Foster W. *Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells?* Br J Ophthalmology **62**: 420-425, 1978
- 19) Mazzeo V, Perri P, D'Angelo S, Police G, Rossi A. *La terapia conservativa del melanoma della coroide con placca di Rutenio 106. Quattro anni di esperienza.* Atti LXXIV Congresso S.O.I., Roma, 1994 2: 319-324
- 20) Albert D M, Niffenegger AS, Willson JKV. *Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations.* Survey of Ophthalmology **36**(6): 429-438, 1992
- 21) Waard-Siebinga I, Creyghton W, Kool J, Jager M. *Effects of interferon alfa and gamma on human uveal melanoma cells in vitro.* Br J Ophtalmology **79**: 847-855, 1995