

Melanoma a trasmissione transplacentare.

Bonifazi E., Ferrante M., Berloco A., Bellomo G., Ciampo L.
Unità di Dermatologia Pediatrica
Clinica Dermatologica, Policlinico, Università degli Studi di Bari

Riassunto

Le neoplasie maligne metastatiche della gravida non metastatizzano di solito al feto. Pur non essendo il melanoma maligno la più frequente di queste neoplasie maligne della gravida, i casi di melanoma fetale metastatico sono più frequenti di tutte le altre neoplasie maligne. Si rivedono 5 casi riportati dalla letteratura e si discutono i meccanismi patogenetici di questo eccezionale esperimento della natura.

Parole chiave

Melanoma maligno fetale, melanoma in gravidanza, metastasi transplacentare.

Il melanoma a trasmissione transplacentare (MTT) è caratterizzato dal fatto che il focolaio primitivo, presente nella madre, provoca metastasi nel feto, attraversando la barriera placentare. In teoria è possibile anche il contrario, cioè che un melanoma primitivo del feto, superando il filtro placentare, metastatizzi nei tessuti materni; finora però è stato solo dimostrato che un melanoma primitivo del feto può provocare metastasi placentari (16).

Il MTT è eccezionale per motivi di ordine fisico, legati cioè alla presenza di quella che giustamente viene chiamata barriera placentare, e per motivi immunologici, legati al fatto che il feto e la madre sono due organismi diversi e le metastasi di un melanoma partito da uno dei due rappresentano per l'altro un omotraspianto e, per attecchire, devono essere associate ad una tolleranza immunologica.

La barriera placentare

Il sangue materno a livello placentare confluisce nello spazio intervilloso, in cui fanno spor-

genza i villi ricoperti dal trofoblasto fetale, a sua volta costituito da uno strato esterno (sinciziotrofoblasto) e da uno strato interno (citotrofoblasto di Langhans). Nei villi sono presenti i capillari del feto. Il sangue fetale e quello materno sono pertanto separati dal trofoblasto, dal connettivo dei villi e dalla parete dei capillari fetali. La pressione in questi ultimi è superiore a quella del sangue materno, con possibili ripercussioni sulla migrazione cellulare.

Mentre sono a tutti noti gli scambi fisiologici tra sangue materno e fetale di liquidi, gas, elettroliti, glicidi, proteine, si discute se anche cellule tumorali possano passare dal sangue materno a quello fetale e viceversa. A prescindere dai risultati non univoci descritti in letteratura e discussi da Potter e Schoeneman (14) sta il fatto che, sia pure eccezionalmente, il melanoma metastatico materno metastatizza anche nel feto. Che comunque questo passaggio sia eccezionale è dimostrato clinicamente dalla sproporzione tra il numero di tumori metastatizzanti della gravida e quello molto più piccolo delle metastasi fetali e, istologicamente, dal fatto che cellule tumorali di origine materna si ritrovano con molta mag-

gior frequenza nello spazio intervilloso, cioè nel sangue materno, che non all'interno dei villi fetali. Perché le cellule tumorali penetrino nei capillari dei villi è probabilmente necessaria la parziale distruzione dei villi da parte del tessuto tumorale oppure la penetrazione può verificarsi al momento della fine del travaglio di parto, durante la separazione della placenta (6, 14, 19). Una volta penetrate nella circolazione fetale, la prima sede di metastasi fetale sono i capillari del fegato, dove le cellule arrivano con le vene ombelicali (6, 10). Le cellule metastatiche possono saltare il fegato attraverso il dotto venoso e dare le prime metastasi al polmone (8) e poi in tutto l'organismo.

I fattori immunologici

Come abbiamo detto, il tumore materno dovrebbe in teoria essere rigettato dal sistema immunitario fetale, a meno che non arrivi nel feto prima che esso diventi immunocompetente. Vi sono dati pro e contro il ruolo di tali fattori immunitari.

I dati a favore sono numerosi e riassunti da Stephenson et Al. (19): esistono anticorpi anti-melanoma, ci sono casi di melanomi guariti o migliorati dopo somministrazione di anticorpi antimelanoma prodotti nel coniglio, o dopo trasfusione di sangue di soggetti guariti da melanoma o dopo trapianti incrociati tra soggetti affetti da melanoma. Anche la regressione spontanea di un melanoma trasmesso al feto per via placentare (4, 1) sembra parlare a favore di un ruolo dei fenomeni immunitari. Questo è il motivo per cui alcuni Autori hanno tentato di evocare una risposta immunitaria nel neonato affetto da metastasi di melanoma materno iniettando un estratto del suo stesso tumore dopo irradiazione (6) o di tessuti materni, nell'ipotesi di antigeni in comune con il melanoma (2).

Non mancano dati che parlano contro un ruolo dei fattori immunitari: intanto i neonati stimolati con antigeni tumorali non hanno risposto alla terapia; inoltre mancano nella placenta interessata da metastasi i segni di una flogosi immunitaria simile a quella che si osserva in caso di rigetto (14); infine in caso di coriocarcinoma, un

tumore placentare di origine fetale, è altrettanto difficile trovare metastasi nel feto, mentre inaspettatamente è più facile trovare metastasi nella madre (14).

Frequenza del melanoma placentare

Pur essendo difficile da stabilire l'esatta incidenza del MTT, è interessante discutere questo argomento perché, rispetto agli altri tumori maligni della gravida, il melanoma è quello che più frequentemente metastatizza al feto.

Il primo motivo per cui è difficile stabilire l'esatta incidenza del MTT è il confine molto labile che esiste tra benigno e maligno (13). Da questo punto di vista nel MTT le difficoltà diagnostiche sono di gran lunga inferiori a quelle che si incontrano nel definire la malignità di una neoformazione che insorge su un nevo nevocellulare congenito oppure sulla cute sana, ma esistono: basti pensare che molti Autori includono nelle casistiche di melanoma maligno solo i casi con metastasi cutanee, linfonodali o in altri organi (17). Ma anche questo criterio, che può sembrare selettivo, si dimostra talora insufficiente: è stata infatti dimostrata la presenza di metastasi placentari a partenza non da un melanoma, ma da un nevo nevocellulare congenito gigante del feto (9). Quindi neanche la presenza di metastasi a distanza può essere considerato un segno di certezza di melanoma maligno.

Un'altra difficoltà consiste nel fatto che nessun Autore è in grado di raccogliere una statistica sufficientemente ampia, vista la rarità di questa patologia, per cui si può raccogliere una casistica soltanto mettendo insieme casi di diversi Autori: così facendo si riesce a mala pena a mettere insieme cinque casi nel corso di un secolo, casi che sono ovviamente eterogenei, sia perché raccolti da specialisti di diversa estrazione -ostetrici, pediatri, dermatologi, patologi-, sia perché raccolti in epoche diverse e con criteri di valutazione differenti. Un altro problema collegato con la revisione dei dati della letteratura è che talora succede che uno stesso caso sia descritto più volte in letteratura dallo stesso Autore o da Autori differenti: così su cinque casi di MTT, ben tre casi sono stati descritti due volte da

Autori diversi, in particolare il caso n. 3 della tabella 1 da Weber nel 1930 e da Holland 19 anni dopo, il caso n. 4 da Aronsson e da Calvell nello stesso anno, il caso n. 6 da Dargeon nel 1950 e da Lerman nel 1969. Succede quindi che Potter e Schoeneman (14), nel loro significativo lavoro sulle metastasi di tumori maligni della gravida metastatizzati alla placenta e al feto presentino come casi diversi quello descritto da Aronsson e da Calvell indipendentemente.

Proprio questi Autori si sforzano di stabilire quanto frequente è il passaggio di un tumore maligno della gravida al feto. Stabiliscono che su 11.087 gravide osservate in 7 anni in 2 ospedali di Washington, 11 sono affette da tumori maligni, escludendo carcinomi in situ e carcinoma basocellulare, con una prevalenza quindi di 1 caso ogni 1008 gravide. Poiché negli Stati Uniti negli anni 1950-64 nascono 61.359.844 bambini, essi concludono che in questo periodo di tempo 60.872 donne sono allo stesso tempo gravide e portatrici di una neoplasia maligna. Vanno poi ad esaminare tutti i casi di metastasi di tumori materni alla placenta o al feto nella letteratura americana dello stesso periodo e trovano 7 casi di metastasi placentare, due dei quali con metastasi anche al feto. Quindi il feto ha una possibilità su 30.000 di ricevere delle metastasi dalla madre portatrice di tumore maligno. Gli stessi Autori esaminano poi la letteratura mondiale di tutti i tempi e trovano 24 casi (23 se si sottrae il caso di melanoma metastatico ripetuto due volte) di tumore materno metastatizzante al prodotto del concepimento, in particolare melanoma in 11 casi (10 sottraendo il caso ripetuto degli Autori svedesi), carcinoma mammario in 4 casi, dello stomaco in 2 casi, del polmone in 2 casi, e linfo sarcoma, sarcoma, carcinoma surrenalico, ovario e dell'etmoide in 1 caso. La placenta risulta sempre interessata nei 18 casi in cui è esaminata e descritta; invece il feto è interessato da metastasi solo in 8 casi (7 sottraendo il caso ripetuto). Di questi 7 casi, 6 sono di melanoma e 1 di linfo sarcoma: quindi pur essendoci 10 madri su 23 con melanoma, 6 su 7 dei feti affetti presenta metastasi di melanoma; gli altri 4 bambini figli di madre con melanoma sono indenni da metastasi e presentano solo metastasi placentari. Il melanoma quindi conquista anche

un altro triste primato, rivelandosi la neoplasia che più frequentemente metastatizza al feto. Questo dato è ancor più evidente se si tiene presente che il melanoma con i suoi 93 casi (14) non è la neoplasia maligna più frequente della gravida, essendo superata in frequenza da carcinoma mammario (298 casi), carcinoma della cervice uterina (294 casi), leucemia (174 casi) e linfo ma (119 casi) e nessuno di questi tumori è in grado di dare metastasi fetali.

Secondo Trozak et Al. (21) solo tre casi di MTT sono provati, cioè quello di Weber-Holland (10, 22), quello di Dargeon et Al. (6) e quello di Brodsky et Al. (2).

Degli altri casi inclusi nella nostra revisione, il caso di Aronsson-Cavell si riferisce ad una donna di 27 anni morta 4 giorni dopo il parto in cui l'esame autoptico svela inaspettatamente metastasi multiple di melanoma. La placenta presenta cicatrici e infarti, ma non viene esaminata microscopicamente. La figlia presenta all'età di 2,5 mesi, noduli cutanei multipli, polmonari e ilari: un nodulo cutaneo viene esaminato istologicamente e mostra una neoplasia indifferenziata, non pigmentata compatibile con la diagnosi di melanoma metastatico. Il decorso clinico è caratterizzato da una progressiva riduzione di volume dei noduli fino alla loro completa regressione; una seconda biopsia cutanea, eseguita durante questa fase regressiva, evidenzia fenomeni necrotici e residui di pigmento melanico. La bambina guarisce e non presenta alcun problema nei due anni successivi. Anche se non si può essere certi che la trasmissione è avvenuta per via transplacentare perché la placenta non è stata esaminata microscopicamente, è difficile pensare che tra il melanoma metastatico che ha portato a morte la madre e la neoplasia della figlia che si è risolta spontaneamente non ci sia alcun rapporto. Che il melanoma possa regredire spontaneamente è noto da tempo: secondo Stephenson et Al. (19) il melanoma rappresenta in frequenza l'1% di tutte le neoplasie maligne, ma i casi di melanoma che regrediscono spontaneamente rappresentano il 14% di tutte le neoplasie maligne a regressione spontanea. Il caso di Gottron parte anch'esso da una madre affetta da melanoma metastatico che dà alla luce un bambino apparentemente sano.

TABELLA 1: melanomi a trasmissione transplacentare.

<i>Autore anno</i>	<i>Sesso età</i>	<i>Sede</i>	<i>Fattori predisponenti</i>	<i>Esito madre</i>	<i>Metastasi placentari</i>	<i>Invasione villi</i>	<i>Ulcerazione</i>	<i>Estensione</i>	<i>Follow-up mesi</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Esito finale</i>
Gottron, 1940	5 mesi	fegato	trasmissione transplacent.	/	non ricercate	non ricercata	/	/	6	/	DC
Weber, 1930; Holland, 1949	8 mesi M	fegato, sottocute, pleura, linfonodi add.	trasmissione transplacent.	exitus 3 mesi dopo il parto	sì	sì	/	/	10	/	DC
Aronsson, 1963; Cavel, 1963	2,5 mesi F	multiple cute, polmoni	trasmissione transplacent.	exitus 4 giorni dopo il parto	cicatrici, manca esame istolog.	non ricercata	/	più metastasi	24	regredito spontaneam.	LM
Brodsky, 1964	11 giorni M	metastasi diffuse	trasmissione transplacent.	exitus 17 giorni dopo il parto	sì	sì	/	metastasi diffuse	37 giorni dopo la diagnosi	innesti cutanei da madre e da nonna	DC
Dargeon, 1950; Lerman, 1969	7 mesi M	fegato linfonodi mastoidei	trasmissione transplacent.	exitus 4 giorni dopo il parto	non ricercate	non ricercata	/	/	4 mesi dopo la diagnosi	vaccino antitumorale	DC

LEGENDA: M = maschio; F = femmina; DC = deceduto; LM = libero da malattia

Singolarmente il neonato presenta pigmento melanico nelle urine che scompare quando viene allattato artificialmente per ripresentarsi quando viene ripreso l'allattamento al seno: il latte materno presenta pigmento melanico. Al quinto mese di vita il bambino presenta un nodulo epatico che viene interpretato clinicamente come melanoma metastatico e che porta rapidamente all'exitus il bambino.

Nel lavoro di Holland non si parla di pigmentazione ma solo di carcinoma anaplastico.

Il caso di Friedreich (8) del 1866, non incluso in questa serie, ha un valore storico perché rappresenta la prima descrizione di metastasi al feto di un tumore maligno materno. La madre, che ha un tumore viscerale anaplastico pigmentato, muore 9 giorni dopo il parto per metastasi generalizzate. Il neonato, che presenta alla nascita un tumore sottocutaneo a livello del ginocchio sinistro, microscopicamente pigmentato e anaplastico come quello materno, muore sei giorni dopo la nascita. Anche se la diagnosi di melanoma materno metastizzante al feto non è provata, la presenza di un tumore pigmentato letale per la madre e per il figlio, unita ai dati della letteratura che ci dicono che il melanoma è l'unico tumore maligno pigmentato ad avere un comportamento del genere, rende altamente probabile anche in questo primo caso la diagnosi di melanoma maligno della madre metastatizzante al feto.

Metastasi placentari con esclusivo interessamento del feto o della madre

Accenniamo ora alle metastasi placentari di melanoma materno senza interessamento del feto e alle metastasi placentari di melanoma fetale senza coinvolgimento della madre. Esistono 5 casi documentati di metastasi placentari con feto indenne da madre con melanoma metastatico (3, 7, 15, 18, 19). Il bambino sta bene tranne nel caso di Byrd che muore per altri motivi e non presenta metastasi fetali. I villi coriali non presentano metastasi nei casi di Byrd, Reynolds e Freedman, mentre cellule metastatiche sono rinvenute nei villi coriali nei casi di Stephenson e Sokol. Nel caso di

Stephenson si tenta senza alcun risultato positivo una trasfusione da neonato a madre.

Esistono 3 casi di melanoma fetale -uno stesso caso è stato descritto da due diversi Autori, Campbell e Schneidermann-, due dei quali su nevo congenito (16, 20) e uno primitivo della cute (5) con madre indenne: in un caso (16) ci sono metastasi placentari, ma non invasione dello spazio intervilloso di competenza materna. In un caso (5) la placenta non è menzionata e in un altro caso (20) la placenta non presenta metastasi né macroscopicamente, né all'esame microscopico. Ricordiamo infine il caso di Holaday (9) in cui si riscontrano cellule nevice benigne biologicamente nei villi coriali di un neonato con un enorme nevo congenito gigante. Da ricordare che Markus, citato da Holland (12), riferisce su un caso di sarcoma melanotico della madre, che partorisce un bambino per isterectomia transvaginale; madre e figlio muoiono il giorno dopo. All'autopsia la madre mostra metastasi di sarcoma melanotico all'ovaio, pericardio, linfonodi, bronchi, fegato, peritoneo, cervello, cute e un carcinoma della vescica con metastasi in fegato e peritoneo. Noduli melanotici sono presenti sulla placenta, cellule melanotiche nello spazio intervilloso e nei villi. Nel bambino all'autopsia non si mette in evidenza alcuna neoplasia.

Conclusioni

Il melanoma metastatico della madre gravida che dà metastasi nel feto è un esperimento della natura che testimonia con la sua eccezionalità l'efficacia dei sistemi di difesa, sia fisici che immunologici, del feto. Pur efficaci, questi meccanismi appaiono più vulnerabili per il melanoma, rispetto ad altre neoplasie maligne più frequenti della gravida, come il carcinoma mammario e uterino, leucemie e linfomi, che, nonostante la loro relativa frequenza, non sono in grado di metastatizzare al feto.

Corrispondenza a:

Prof. Ernesto Bonifazi

Unità di Dermatologia Pediatrica - Policlinico
Piazza G. Cesare, 11 - 70100 Bari (Italy)

Bibliografia

- 1) Aronsson S. - A case of transplacental tumor metastasis. *Acta Pediat.* 52, 123-4, 1963.
- 2) Brodsky I., Baren M., Kahn B.S., et Al. - Metastatic malignant melanoma from mother to foetus. *Cancer* 18, 1048-54, 1965.
- 3) Byrd B.F., McGarrity W.L. - The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma. *Southern Med.* 47, 196, 1954.
- 4) Cavell B. - Transplacental metastasis of malignant melanoma. *Acta Paediatrica (suppl)* 146, 37-40, 1963.
- 5) Coe H.E. - Malignant pigmented mole in an infant. *Northwest Med.* 21, 181-2, 1925.
- 6) Dargeon H.W., Eversole J.W., del Duca V. - Malignant melanoma in an infant. *Cancer.* 3, 299-306, 1950.
- 7) Freedman W.L., McMahon F.J. - Placental metastasis: review of the literature and report of a case of metastatic melanoma. *Obstet. Gynecol.* 16, 550-60, 1960.
- 8) Friedreich N. - (Stephenson) Beiträge zur Pathologie des Krebses. *Virchow Arch.* 36, 465-482, 1866.
- 9) Holaday W.J., Castrow F.F. - Placental metastasis from a fetal giant pigmented nevus. *Arch. Dermatol.* 98, 486-8, 1968.
- 10) Holland E. - A case of transplacental metastasis of malignant melanoma from mother to foetus. *Obstet. Gynaecol. Br. Empire.* 56, 529-36, 1949.
- 11) Lerman R.I., Murray D., O'Hara J.M., et Al. - Malignant melanoma in childhood: a clinicopathologic study and a report of 12 cases. *Cancer* 25, 436-449, 1970.
- 12) Markus N. - Gleichzeitige Entwicklung eines Melanosarcoma ovarii und Carcinoma hepatis in der Schwangerschaft. Eklampsie. Placentarmetastase. *Arch. Gynäk.* 92, 659, 1910.
- 13) Pinkus H., Mehregan A.H. - A guide to dermatopathology. 3rd ed., Acc. New York, 1981.
- 14) Potter J.F., Schoeneman M. - Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 25, 380-8, 1970.
- 15) Reynolds A.G. - Placental metastasis from malignant melanoma. *Obstet. Gynecol.* 6, 205-9, 1955.
- 16) Schneiderman H., Wu A.Y., Campbell W.A. - Congenital melanoma with multiple prenatal metastases. *Cancer* 60, 1371-7, 1987.
- 17) Skov-Jensen T., Hastrup J., Lambrechtsen E. - Malignant melanoma in children. *Cancer* 19, 620-6, 1966.
- 18) Sokol R.J., Hutchinson P., Cowan D., Reed G.B. - Amelanotic melanoma metastatic to placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124, 431-2, 1976.
- 19) Stephenson H.E. Jr., Terry C.W., Lukens J.N., et Al. - Immunologic factors in human melanoma "metastatic" to products of gestation (with exchange transfusion of infant to mother). *Surgery* 69, 515-22, 1971.
- 20) Sweet L.K., Connerty H.V. - Congenital melanoma: report of a case in which antenatal metastasis occurred. *Am. J. Dis. Child.* 62, 1029-40, 1941.
- 21) Trozak D.J., Rowland W.D., Hu F. - Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics* 55, 191-204, 1975.
- 22) Weber F.P., Schwarz E., Hellenschmied R. - Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma from mother to foetus. *Brit. M. J.* 1, 537, 1930.